



Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2017 TOMAS 1 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo
rekomendacijos 2017

Nėščiųjų plaučių embolijos diagnostika ir gydymas

Padidėjęs jautrumas krešėjimą veikiantiems vaistams

Vaikų intersticinių plaučių ligų paplitimas, diagnostika
ir gydymas

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2017 TOMAS 1 Nr. 2

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

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.vitaelitera.lt

Kalbos redaktorė

Teresė Leskauskienė

Dizainas

Inesa Muchinaitė
Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 80 „Pulmonologija ir alergologija“ tapo recenzuojamu žurnalu!
- 81 Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos kongreso „Pasaulinio kaimelio“
- 82 Milane vykusiame Europos respiratologų draugijos kongrese pranešimus pristatė ir LSMU atstovai

Rekomendacijos

- 83 Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

Pulmonologija ir alergologija

- 92 Neščiųjų plaučių embolijos diagnostika ir gydymas
- 96 Padidėjęs jautrumas krešėjimą veikiančioms vaistams
- 99 Vaikų intersticinių plaučių ligų paplitimas, diagnostika ir gydymas
- 105 Intersticinių plaučių ligų radiologinės diagnostikos principai
- 112 Sisteminių autoimuninių ligų, susijusių su plaučių pažeidimu, laboratorinės diagnostikos galimybės

Moksliniai darbai

- 119 Fibroblastų vaidmuo kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi sergant astma
- 125 Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo baigtims
- 129 Sergant astma po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis didėja eozinofilų gyvybingumas
- 134 Dusulio intensyvumo sąsajos su eozinofilų skaičiumi kraujyje sergant alergine astma

Farmakoterapija

- 140 Plaučių vėžio imunoterapija
- 145 Pirfenidono klinikinio veiksmingumo metaanalizė, gydant idiopatinę plaučių fibrozę
- 150 Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą
- 156 Vaistas *Relvar Ellipta*, palyginus su įprastu gydymu, reikšmingai pagerino Salfordo plaučių tyrime dalyvavusių pacientų astmos kontrolę
- 160 Biologinio vaisto *Mepolizumabo* poveikis gyvenimo kokybei ir plaučių funkcijai sergant sunkia eozinofiline astma: MUSCA tyrimo duomenys

Informacija

- 164 Reikalavimai autoriams



„Pulmonologija ir alergologija“ tapo recenzuojamu žurnalu!

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skiltis „Moksliniai straipsniai ir apžvalgos“ tapo recenzuojama. Bibliografiniame sąrašė šie straipsniai bus priskiriami „Kiti recenzuojami mokslo leidiniai“.

Kviečiame bakalaurantus, magistrantus, rezidentus, doktorantus, mokslininkus, vykdančius mokslinius tyrimus pulmonologijos, alergologijos, imunologijos ir joms artimose srityse, teiki mokslinius straipsnius bei apžvalgas į žurnalą „Pulmonologiją ir alergologiją“. Reikalavimai autoriams pateikiami žurnale.

Vyr. redaktorius prof. Kęstutis Malakauskas

Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos kongreso „Pasaulinio kaimelio“

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijai (LPAD) šie metai – ypatingi, pasirašė tarptautinės narystės sutartį su Europos respiratologų draugija (ERS).

2017 m. rugsėjo 9–13 dienomis Milane, Italijoje vykusiame 27-ajame ERS kongrese, 100 organizacijų iš 45 šalių pristatė savo veiklą „Pasauliniame kaimelyje“ (angl. *World village*). Lietuvos atstovai – LPAD – šią galimybę turėjo pirmą kartą. Dabartinis ERS prezidentas prof. G. Joos, kuris nuo 2009 m. taip pat yra ir LPAD Garbės narys, generalinis sekretorius prof. C. R. Cordeiro bei vykdomasis ERS direktorius dr. W. Bill džiaugėsi ir sveikino LPAD pirmininką prof. K. Mala-

kauską – LPAD sėkmingai papildžius ERS partnerių gretas.

„Pasaulinis kaimelis“ – ERS organizuojamas jau keletą metų iš eilės tampa ERS kongreso tradicija. Tai erdvė, kurioje įvairios organizacijos iš viso pasaulio pristato savo veiklą, domėjimosi sritis bei pasiekimus. Čia yra puikios galimybės susitikti įvairiems specialistams ir užmegzti bendradarbiavimo ryšius, pasidalyti informacija apie artėjančius renginius – konferencijas, mokymus, seminarus, projektus. Šiais metais ERS „Pasaulinio kaimelio“ organizatorė A. Mlotek-Soulié džiaugėsi itin gausiu kongreso ir „Pasaulinio kaimelio“ dalyvių bei lankytojų skaičiumi.



Prof. K. Malakauskas, prof. A. Morice, doc. K. Biekšienė, dr. D. Hoppenot, gyd. rez. G. Naudžiūnaitė



Gyd. rez. G. Naudžiūnaitė, dr. D. Hoppenot, prof. G. Joos, prof. C. R. Cordeiro, dr. W. Bill, gyd. rez. I. Merkytė, gyd. G. Musteikienė



Prie LPAD stendo: gyd. rez. G. Naudžiūnaitė ir dr. D. Hoppenot

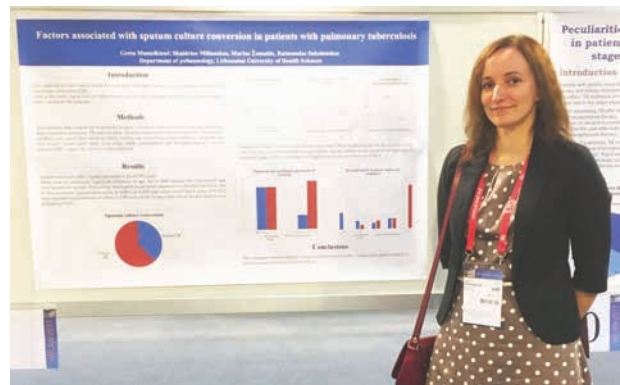
Milane vykusiame Europos respiratologų draugijos kongrese pranešimus pristatė ir LSMU atstovai

GRETA MUSTEIKIENĖ, IEVA MERKYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

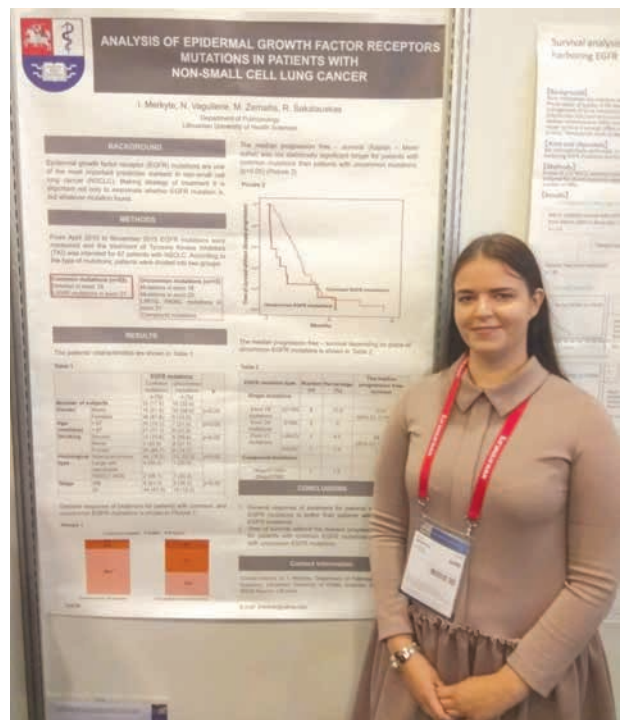
2017 m. rugsėjo 9–13 dienomis Milane vyko vienas svarbiausių metų renginių pulmonologams – Europos respiratologų draugijos (ERS, angl. *European Respiratory Society*) kongresas. Šiame 27 kartą organizuojamame, penkias dienas vykusiame renginyje dalyvavo daugiau nei 20 tūkstančių medicinos ir farmacijos specialistų. Jo metu buvo pristatomi naujausių mokslinių tyrimų rezultatai, pranešimus skaitė garsūs mokslininkai, vyko mokymai, buvo kviečiama dalyvauti mokslinėse diskusijose ir aptarti aktualius pulmonologijos klausimus.

Šiais metais ERS kongrese savo mokslinius pranešimus pristatė dvi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikos atstovės. Doktorantė Greta Musteikienė pristatė pranešimą „Veiksniai, susiję su skreplių kultūros konversija pacientams, sergantiems plaučių tuberkulioze“ (angl. *Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis*). Šis pranešimas buvo atrinktas teminių pranešimų sesijai „Tuberkuliozė: gretutinės ligos ir pasekmės“ (angl. *TB: co-morbidities and outcome*). Pranešime buvo pristatoma klinikinio tyrimo „Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumo vaistams ir kitų veiksnių, turinčių įtakos tuberkuliozės gydymo baigtims, tyrimas“ pirmieji duomenys, apie veiksnius, sąlygojančius vėlesnę skreplių kultūros konversiją ir prastesnę gydomąją poveikį sergantiesiems vaistams jautria plaučių tuberkulioze (1 pav.).

Gdytoja rezidentė Ieva Merkytė pristatė pranešimą „Sergančiųjų nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno raiškos ypatumai“ (angl. *Analysis of epidermal growth factor receptors mutations in patients with non-small cell lung cancer*), stendinių pranešimų diskusijų sesijoje „Klinikiniai plaučių vėžio tyrimai. Nauji bei svarbūs rezultatai: plaučių vėžio nustatymas, prognostiniai žymenys ir tirozino kinazės inhibitoriai“ (angl. *Clinical research in lung cancer: new valuable results on lung cancer detection, prognostic biomarkers, and tyrosine kinase inhibitors*). Pranešime buvo pateikti duomenys apie genetines plaučių vėžio mutacijas bei jų sąsajas su gydymu III kartos tirozino kinazės inhibitoriais. Pranešimas sulaukė didelio susidomėjimo per sesiją ir po jos. Buvo aptartos gydymo tirozino kinazės inhibitoriais Lietuvoje galimybės. Sesijos metu daug dėmesio skirta naujiems metodams, kurie galėtų būti pritaikyti klinikinėje praktikoje ir padėtų diagnozuoti plaučių vėžį kuo ankstesnėse stadijose, bei naujausiems genų raiškos ypatumams, kurie turi įtakos plaučių vėžio gydymo taktikos parinkimui (2 pav.).



1 pav. Akimirkos iš 2017 m. rugsėjo 9–13 dienomis Milane vykusio Europos respiratologų draugijos kongreso: pranešimą „Veiksniai, susiję su skreplių kultūros konversija pacientams sergantiems plaučių tuberkulioze“ pristatė Greta Musteikienė



2 pav. Akimirkos iš 2017 m. rugsėjo 9–13 dienomis Milane vykusio Europos respiratologų draugijos kongreso: pranešimą „Sergančiųjų nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno raiškos ypatumai“ pristatė Ieva Merkytė

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS 2017

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ¹,
LAIMA DOBROVOLSKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, VALDAS ŠARAUSKAS³,
JURGITA ZAVECKIENĖ², MARIUS ŽEMAITIS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Patologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai nežinomos priežasties lėtinės, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, išskirtinai pasireiškianti suaugusiems asmenims. Sergamumas IPF pastaraisiais metais auga, galimai, dėl pagerėjusios diagnostikos ir ligos eigą modifikuojančio gydymo priešfibroziniais vaistais nintedanibu ir pirfenidonu, kurie lėtina IPF progresavimą. Šiose rekomendacijose pateikiama IPF diagnostika, medikamentinis ir nemedikamentinis gydymas.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, diagnostika, gydymas.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause occurring in adults. The incidence has been rising in recent years probably due to improved diagnostic methods and increased life expectancy due to disease-modifying therapy. Novel antifibrotic drugs as nintedanib and pirfenidone that slow disease progression are now available. In current recommendations diagnostic aspects, pharmacological and non-pharmacological management of IPF are presented.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, management.

APIBŪDINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos priežasties lėtinės, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, žeidžianti tik plaučius ir pasireiškianti suaugusiems asmenims. Ligai būdingi radiologiniai ir (arba) morfologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiai. IPF dažniau serga vyrai ir rūkantys asmenys.

EPIDEMIOLOGIJA

IPF yra dažniausias idiopatinių intersticinių pneumonijų tipas. Nors pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas pasaulyje šia liga didėja, IPF priskiriama prie retų ligų ir yra įtraukta į ORPHANET klasifikatorių (ligos kodas ORPHA:2032). Europoje ir Šiaurės Amerikoje sergamumas IPF svyruoja nuo 2 iki 18 ligos atvejų 100 000 gyventojų per metus. Afrikoje ir Pietų Amerikoje sergamumas mažesnis ir siekia 0,5–2 atvejus 100 000 gyventojų per metus. Kasmet Europoje nustatoma apie 35 000 naujų IPF atvejų. Tikslios IPF sergamumo statistikos Lietuvoje nėra, per metus nustatoma apie 50 naujų IPF atvejų.

IPF dažnesnė vyrams ir retai pasitaiko jaunesniems kaip 50 metų asmenims (amžiaus mediana – apie 65 metai). Nors ligos eiga yra variabili ir neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios – tik 2–4 metai. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

PATOGENEZĖ

IPF patogenezė nepakankamai ištirta. Manoma, kad ligos išsivystymą lemia daugelio genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Pagrindinį vaidmenį vaidina senėjančio alveolių epitelio kartotinės lokalsios mikropazaidos. Šios mikropazaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinų ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio matriksu, kuris taip pat pasižymi ir pakitusiomis biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjęs standumas. Tai sukelia plaučių intersticijumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Nors nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšis tarp

Rekomendacijos

IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau ligos išsivystymui gali turėti reikšmės šie veiksniai: rūkymas, metalo, medžio, akmens, silicio dulkės, virusai. Taip pat manoma, kad yra genetinė predispozicija susirgti IPF. Nustatytos genų, atsakingų už plaučių gynybines funkcijas (*MUC5B*, *ATP11A*, *TOLLIP*), telomerų palaikymą (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*), epitelio barjerinę funkciją (*DSP*, *DPP9*), polimorfizmo sąsajos su IPF išsivystymu.

DIAGNOSTIKA

IPF yra progresuojanti liga, todėl labai svarbi ankstyva jos diagnostika, siekiant laiku pradėti gydymą. Specifinių klinikinių požymių nėra, 1 lentelėje pateikiami požymiai, pagal kuriuos klinicistas galėtų įtarti IPF ir atlikti krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad krūtinės ląstos rentgenograma nei patvirtina, nei paneigia IPF, tačiau leidžia įvertinti kitas galimas priežastis. Siekiant laiku nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą, pacientai su įtariama IPF turi būti siunčiami konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę.

IPF nustatoma, laikantis šių diagnostinių principų:

- 1) Kitų žinomų priežasčių, galinčių sukelti intersticinę plaučių ligą (aplinkos ir profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, vaistų poveikis), paneigimas.
- 2) Radiologinių IIP požymių nustatymas.
- 3) Radiologinių ir histopatologinių požymių deriniai (kai atlikta plaučių audinio biopsija).

Svarbu prisiminti, kad IIP požymiai nėra išskirtiniai tik IPF ir gali būti susiję su kitomis ligomis, pvz., lėtinio hipersensityviniu pulmonitu, asbestoze, jungiamojo audinio ligomis ir kt. (2 lentelė).

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticinės pneumonijas bei žinomas kilmės plaučių ligas, kurias sukelia aplinkos arba profesinių veiksniai, jungiamojo audinio ligos, toksinis vaistų poveikis. Ieškant priežastinio ryšio su klinikiniais simptomais, labai svarbus išsami ligos anamnezė apie aplinkos veiksnius, žalingus įpročius, vartotus vaistus.

Radiologinė diagnostika

IPF yra lėtinė progresuojanti intersticinė pneumonija, todėl radiologiniai požymiai ir jų deriniai gali skirtis priklausomai nuo ligos eigos ir morfologinio pažeidimo laipsnio. Kita vertus, radiologiniai IPF požymiai gali būti būdingi ir kitos etiologijos pažeidimui, sąlygojančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (aplinkos ir profesiniai veiksniai, toksinis vaistų poveikis, jungiamojo audinio ligos). *Rentgenografijos* jautrumas ir specifiskumas nėra pakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose

1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kuomet galima įtarti IPF

- Amžius > 50 metų
- Nuolatinis dusulys krūvio metu
- Nuolatinis kosulys
- Auskultuojant abipus, apatinėse plaučių dalyse krepitacija (smulkus traškesys įkvepiant)
- Būgno lazdelių formos pirštai
- Plaučių restrikcija (ankstyvoje ligos stadijoje spirometrija gali būti nesutrikusi)

2 lentelė. Klinikinės situacijos, pasireiškiančios įprastinės intersticinės pneumonijos požymiais

- IPF
- Šeimyninė IPF
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermija, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensityvinis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas ir kt.)
- Hermansko-Pudlako sindromas

IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

galima nenustatyti jokių patologinių pokyčių. Pažengusiai ligai būdingi pokyčiai rentgenogramose: abipus periferinėse, ypač apatinėse, plaučių dalyse išryškėjęs piešinio sutankėjimas, kilpėtumas, plaučių apimties saikus sumažėjimas, diafragmos kupolų suplokštėjimas ir galima aukštesnė jos padėtis. Rentgenografija yra pasirinkimo metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (DSGKT) yra pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti savalaikį gydymą, todėl nenustačius patologinių pokyčių rentgenogramoje, tačiau esant klinikiniams simptomams ir IPF įtarimui, tikslinga atlikti DSGKT. DSGKT atliekama tūrine metodika be intraveninio kontrastavimo, apžvalgos laukui (FOV) apimant tik plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (<2 mm) taikant specialius (*sharp*) rekonstrukcinius algoritmus. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami parenchiminiame lange (C –500–(–800) HV; W 1300–1800 HV). Kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami taikant mažų arba ypač mažų dozių DSGKT (30 mAs).

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu ir išplitimo įvertinimu DSGKT vaizduose (3 lentelė). IIP būdingi plaučių pokyčiai labiausiai išreikšti periferinėse plaučių dalyse bazaliai, tinklinis intersticiumo pažeidimo pobūdis, dažnai nustatomos tempimo bronchektazės. Subsolidinis intersticiumo pažeidimo tipas, apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai

nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ požymis nors ir nespecifinis, tačiau atspindi intersticiumo pabrinkimą, tarpuskiltelių pertvarėlių pažeidimą, plaučių audinio sutankėjimą, kurio fone paryškėja smulkiosios ir (arba) antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. Plaučių audinio korėtumas (korio vaizdas), dažniausiai yra lemiamas diagnostinis požymis, jam esant DSGKT teigiama prognozinė vertė nustatant IIP siekia 90–100 proc. Korys – tai negrįžtamą audinio architektūros suardymą atspindintys, dažniausiai subpleuraliai grupėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai pokyčiai aiškiais sienelėmis. Kartais cistelės gali būti iki 25 mm dydžio. Nesant korio, kai nustatomi kiti IIP būdingi požymiai, radiologiniai pokyčiai vertinami kaip galima IIP ir turėtų būti verifikuojami histologiškai.

Atskirų aukščiau minėtų požymių ar jų derinių radimas kartu su židininiais, „oro spąstų“ sąlygotu oringumo netolygumu, korėtumui nebūdingomis cistomis, intensyviu „matinio stiklo“ požymiu, konsolidacija ar vyraujantis peribronchovaskulinis pokyčių išplitimas vertinamas kaip nesuderinamas su IIP. Neretai IIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retai limfmazgiai padidėja >15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniai pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, o kitos etiologijos IIP atvejais.

Daliai pacientų greta radiologinių IIP požymių randama ir plaučių emfizema, kuri paprastai yra paraseptalinio tipo ir vyrauja viršutinėse plaučių dalyse. Dėl fibrozės ir emfizemos poveikio plaučių mechaninėms savybėms pacientai turi normalius ar nežymiai sumažėjusius plaučių tūrius, tačiau dėl respiracinės plaučių zonos destrukcijos – ryškiai sutrikusią dujų difuziją. Šiems pacientams dažnai stebima ir plautinė hipertenzija.

Patologinė diagnostika

Visais atvejais prieš priimant sprendimą atlikti plaučių audinio biopsiją reikia įvertinti paciento būklę ir tolesnio gydymo perspektyvas. Bronchoskopija su bronchų

alveolinio lavažo (BAL) atlikimu nėra privalomi diagnozuojant IPF. BAL skysčio citologinis tyrimas gali būti naudingas kai kurių kitų klinikinių situacijų metu, pvz., įtariant lėtinį hipersensityvinį pulmonitą.

Plaučių audinio biopsijos atlikimas sprendžiamas kai DSGKT duomenimis intersticinė plaučių liga lieka neklasifikuojama ar yra galimos IIP požymiai. Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo biopato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija gali būti saugesnė alternatyva chirurginei plaučių audinio biopsijai centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo patirtį. Kriobiopsijos metu paimti plaučių audinio gabalėliai kelis kartus yra didesni nei žnyplinės biopsijos metu, tuo pačiu didėja kriobiopsijos diagnostinė vertė. Dažniausios transbronchinės kriobiopsijos komplikacijos yra kraujavimas ir pneumotoraksas, pasireiškiančios iki 5 proc. pacientų. Chirurginė plaučių biopsija (vaizdo torakoskopija, diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai yra kontraindikuotina arba neinformatyvi transbronchinė kriobiopsija. Rekomenduojama, kad chirurginė plaučių biopsija būtų paimama ne mažiau kaip iš dviejų skilčių, vengiant vidurinės skilties ir liežuvėlinių segmentų viršūnių, taip pat korėto plaučio zonų.

Sergant IPF biopate nustatomi būdingi histopatologiniai IIP požymiai. Histologinis IIP vaizdas yra labai heterogeniškas, stebima saiki limfocitinė intersticinė infiltracija ir įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių ištyrimas mažuoju padidimu). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliuomos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija ar ryški

3 lentelė. Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografijos kriterijai diagnozuojant įprastinę intersticinę pneumoniją

Tipinė IIP (visi keturi kriterijai)	Galima IIP (visi trys kriterijai)	Nesuderinama su IIP (bet kuris iš septynių kriterijų)
<ol style="list-style-type: none"> 1) Vyrauja subpleuraliai, bazaliai 2) Tinklinis pažeidimas 3) Korėtumas be ar su tempimo bronhektazėmis 4) Nėra požymių, nesuderinamų su IIP (žr. III stulpelį) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Vyrauja subpleuraliai, bazaliai 2) Tinklinis pažeidimas 3) Nėra požymių, nesuderinamų su IIP (žr. III stulpelį) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Vyrauja viršutinėse arba vidurinėse dalyse 2) Vyrauja peribronchovaskuliariai 3) Išplitęs „matinio stiklas“ 4) Išplitę mikromazgeliai (abipus, daugiau viršutinėse dalyse) 5) Atskiros cistos (abipus, daugybinės, nesusijusios su korėtumu) 6) Difuzinis mozaikinis pažeidimas / „oro spąstai“ (abipus, ≥3 skilčių) 7) Skiltinė ar segmentinė bronchopulmoninė konsolidacija

IIP – įprastinė intersticinė pneumonija.

Rekomendacijos

4 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

ĮIP būdingi (visi keturi kriterijai)	Tikėtina ĮIP	Galima ĮIP (visi trys kriterijai)	ĮIP nebūdingi (bet kuris iš šešių kriterijų)
1) Ryški fibrozė / architektūros iškraipymai su ar be korio vaizdo, esant daugiausiai subpleuriniam / paraseptaliniam pasiskirstymui 2) Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė 3) Fibroblastų židiniai 4) Nėra ĮIP nebūdingų požymių (žr. IV stulpelį)	1) Ryški fibrozė, architektūros iškraipymas su ar be korio vaizdo 2) Nėra fragmentinės fibrozės arba fibroblastų židinių (nebuvimas tik vieno požymio, bet ne abiejų) 3) Nėra ĮIP nebūdingų požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę (žr. IV stulpelį) ARBA yra tik korio vaizdas*	1) Fragmentinė ar difuzinė plaučių parenchimos fibrozė su ar be intersticiumo uždegimo 2) Nėra ĮIP būdingų kitų kriterijų (žr. I stulpelį) 3) Nėra ĮIP nebūdingų požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę (žr. IV stulpelį)	1) Hialininės membranos [#] 2) Organizuojanti ^{#§} pneumonija 3) Granulomos [§] 4) Ryškus intersticiumo uždegimo ląstelių infiltratas atokiai nuo korėtų plaučio zonu 5) Vyraujantys pokyčiai aplink kvėpavimo takus 6) Kiti požymiai, leidžiantys įtarti alternatyvią diagnozę

ĮIP – įprastinė intersticinė pneumonija; * – gali pasitaikyti fibrozinės plaučių ligos galutinės stadijos metu, kuomet biopsija paimta iš korėtų segmentų, tačiau ĮIP požymiai gali būti kitose plaučių zonose; # – gali būti esant idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimui; § – izoliuota ar atsitiktinė granuloma ir/ar neišreikštas organizuojančios pneumonijos komponentas retais atvejais biopsinėje medžiagoje gali būti kartu su kitais ĮIP požymiais.

limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais ĮIP kriterijais, nurodytais 4 lentelėje.

KITI TYRIMAI

Plaučių funkcijos tyrimai nėra privalomi IPF diagnozei nustatyti. Ankstyvose ligos stadijose plaučių funkcija (spirometrija, dujų difuzija) gali būti nesutrikusi arba pokyčiai yra lengvo laipsnio. Dažniausiai nustatoma plaučių restrikcija, retai – bronchų obstrukcija. Esant IPF su emfizema stebimi normalūs ar nežymiai sumažėję plaučių tūriai bei ryškiai sutrikusi dujų difuzija.

Vertinant IPF eigą ir jos progresavimą, rekomenduojama kas 3–6 mėn. tiriamiesiems atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Forsuotos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas ≥ 10 proc. ir (arba) plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui ($D_{L,CO}$) sumažėjimas ≥ 15 proc. per metus yra IPF progresavimo požymis.

Imunologiniai kraujo tyrimai atliekami tikslu paaiškinti ar patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali manifestuoti tik plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP) ir reumatoidinį faktorių (RF). Papildomi imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminiams jungiamojo audinių ligų klinikinėms prielaidoms.

Genetinis tyrimas sergantiesiems IPF neatliekamas, išskyrus atvejus, jei įtariama šeimyninė IPF.

Biologiniai žymenys kaip, genų polimorfizmas, genų ekspresija, chemokinas (CCL) 18, kolageno neoepitopai, matrikso metaloproteinazė (MMP) 7, surfaktanto baltymas D (SPD) nei ankstyvai IPF diagnostikai, nei ligos eigos arba atsako į gydymą prognozavimui nerekomenduojami taikyti klinikinėje praktikoje.

5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų, kuriuos

5 lentelė. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

- Didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija
- Spirometrija
- Dujų difuzijos tyrimas
- Transbronchinė kriobiopsija (esant indikacijų)
- Chirurginė plaučių biopsija (esant indikacijų)
- Bronchoalveolinio lavažo skycio ląstelinė sudėtis ir/ar pasėlis (esant indikacijų)
- 6 min. ėjimo mėginys su SpO_2 matavimu
- Širdies echoskopija
- Arterinio kraujo dujų sudėtis (esant kvėpavimo nepakankamumui)
- Bendras kraujo tyrimas
- C reaktyvusis baltymas (CRB)
- Kreatininas, urea
- Alaninaminotransferazė (ALT), aspartaminotransferazė (AST)
- Šarminė fosfatazė (ŠF), γ -glutamilttransferazė (GGT)
- Bendras šlapimo tyrimas
- Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA)
- Antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP)
- Reumatoidinis faktorius (RF)
- Genetinis tyrimas (esant indikacijų)

SpO_2 - periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

būtina arba esant indikacijų, tikslinga atlikti diagnozuojant IPF.

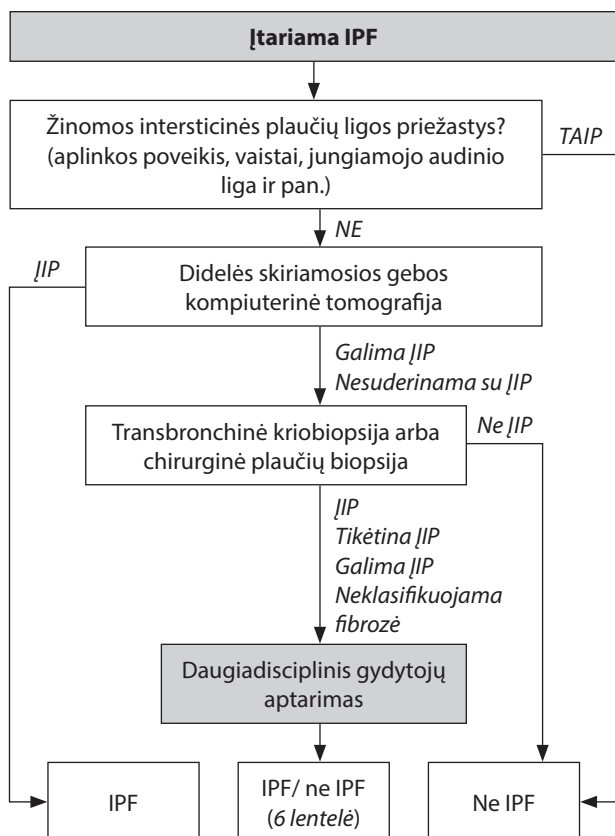
Radiologiniai ir histopatologiniai pokyčiai, jų deriniai vaidina svarbūs diagnozuojant IPF, kuri gali būti nustatoma skirtingu diagnostiniu patikimumu (6 lentelė).

Rekomenduojama, kad IPF diagnozė būtų nustatoma tik daugiadisciplinio gydytojų aptarimo, susidedančio iš intersticinių plaučių ligų srityje patyrusių gydytojų pulmonologo, radiologo ir patologo, metu. Pageidautina, kad sprendžiant chirurginės plaučių biopsijos atlikimą bei audinio paėmimo sritį aptarime dalyvautų

6 lentelė. Radiologinių ir histopatologinių pokyčių variantai diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

Radiologiniai pokyčiai	Histopatologiniai pokyčiai				
	ĮIP	Tikėtina ĮIP	Galima ĮIP	Neklasifikuojama fibrozė	Ne ĮIP
ĮIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Ne IPF
Galima ĮIP	IPF	IPF	Tikėtina IPF	Tikėtina IPF	Ne IPF
Nesuderinama su ĮIP	Galima IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF

ĮIP – įprastinė intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.



1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

ir krūtinės chirurgas. 1 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas.

Diagnozuojant IPF galima apskaičiuoti prognozuojamą mirties riziką. Tam rekomenduojama naudoti GAP indeksu (GAP – *Gender, Age, Physiology*) (7 lentelė).

Sergantieji IPF turi didesnę riziką sirgti plaučių vėžiu, obstrukcine miego apnėja, gastroezogaginio reflukso liga (GERL). Šių ligų diagnostika ir gydymas priklauso nuo klinikinių simptomų ir jų išreikštumo.

DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

- Idiopatinė plaučių fibrozė. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (*Fibrosis pulmonum idiopathica. Insufficiencia pulmonalis chronica*) J84.1
- Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas (*Fibrosis pulmo-*

7 lentelė. Prognozuojama mirties rizika diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę (GAP indeksas)

Rodiklis	Balai
Lytis Vyras Moteris	0 1
Amžius ≤60 61–65 >65	0 1 2
Plaučių funkcija FVC (proc. normos) >75 50–75 <50	0 1 2
D _{LCO} (proc. normos) >55 36–55 ≤35 negali atlikti*	0 1 2 3
Maksimali balų suma	8
Stadija	I II III
Balai	0–3 4–5 6–8
Mirštamumas	
1 metų	5,6 16,2 39,2
2 metų	10,9 29,9 62,1
3 metų	16,3 42,1 76,8

FVC – forsuoja gyvybinė talpa; D_{LCO} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; * – kuomet tiriamasis dėl ryškių respiracinių simptomų ar blogos plaučių funkcijos negali atlikti dujų difuzijos tyrimo; jei tyrimas neatliktas dėl kitų priežasčių, šio rizikos modelio taikyti negalima.

num idiopathica exacerbata. Insufficiencia pulmonalis acuta) J84.1

IPF ir jos paūmėjimas pagal sunkumą neklasifikuojami, diagnozėje nurodomos ligos komplikacijos. TLK-10-AM kodą J84.1 rekomenduojama taikyti tik IPF atvejais, o ne apibūdinti kitas kliniškes situacijas, pasireiškiančias išplitusia plaučių fibroze.

GYDYMAS

Rekomenduojama pacientą, kuriam įtariama IPF, nedelsiant siųsti konsultuoti gydytojui pulmonologui

Rekomendacijos

į universiteto ligoninę, kur vykdoma IPF diagnostika ir teikiama medicininė pagalba: pradedamas ligos eigą modifikuojamasis gydymas, vertinamas jo veiksmingumas, taikomas nefarmakologinis gydymas (gydymas deguonimi, dirbtinė plaučių ventiliacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės, dažnai susijusios su IPF kaip, plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL.

Priešfibroziniai vaistai

Šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomas gydymas IPF eigą modifikuojamaisiais priešfibroziniais vaistais nintedanibu ir pirfenidonu. Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį signalinių receptorių, dalyvaujančių IPF patogenezėje, pvz., fibroblastų, trombocitų kilmės ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius. Pirfenidonas yra piridinas, pasižymintis priešuždegiminiu, antioksidantiniu ir priešfibrotiniu poveikiu, nors tikslus veikimo mechanizmas nežinomas. Tyrimuose *in vitro* su žmogaus fibroblastais nustatyta, kad pirfenidonas panaikina transformuojančio augimo faktoriaus (TGF) β_1 stimuliuojamąjį poveikį kolageno sintezei.

Nintedanibas ir pirfenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikiniuose tyrimuose abu vaistai parodė bendrą tendenciją mažinti sergančiųjų mirštamumą. Todėl gydymas nintedanibu arba pirfenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustačius diagnozę, įvertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai vaistų nepageidaujamą poveikį reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiu plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu bei senyvo amžiaus žmonėms, esant asimptominei IPF su gera plaučių funkcija.

Nintedanibo dozavimas. Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg, kuri vartojama du kartus per parą. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja 150 mg dozės, vartojamos du kartus per parą. Negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 300 mg paros dozės. Nepageidaujamoms reakcijoms į nintedanibą valdyti be simptominio gydymo, jeigu jis taikytinas, galima sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą, kol specifinė nepageidaujama reakcija susilpnės iki lygio leidžiančio tęsti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas visa doze (150 mg du kartus per parą) arba sumažinta doze (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

Pirfenidono dozavimas. Pradėjus gydymą, preparato dozę iki rekomenduojamos 2403 mg paros dozės reikia titruoti per 14 dienų laikotarpį tokia tvarka:

- Nuo 1-os iki 7-os dienos: po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).

- Nuo 8-os iki 14-os dienos: po 534 mg tris kartus per parą (1602 mg per parą).
- Nuo 15-os dienos: po 801 mg tris kartus per parą (2403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji pirfenidono paros dozė – po 801 mg tris kartus per parą valgio metu (2403 mg per parą). Nerekomenduojama vartoti daugiau nei 2403 mg preparato per parą. Pacientai, nutraukę gydymą pirfenidonu 14 ir daugiau dienų, gydymą turėtų atnaujinti nuo pradinio 2 savaičių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės. Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų, gydymą galima tęsti ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo.

Nintedanibo ir pirfenidono veiksmingumas gali priklausyti nuo kitų vartojamų vaistų arba medžiagų (8 lentelė).

Nintedanibas ir pirfenidonas gerai toleruojami, saugūs vaistai, nors iki 20 proc. pacientų gali nutraukti gydymą dėl nepageidaujamo vaistų poveikio arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduriavimą ir pykinimą, pirfenidonas: pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Nepageidaujami vaisto poveikiai lengvinami laikantis dietos, viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas. Esant nuolatiniais, išreikštiems nepageidaujantiems vaisto poveikiams laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibo pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti ir įvertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF reguliariai stebimi, ne rečiau kaip kas 3–6 mėn. įvertinant klinikinius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Pacientams, kuriems

8 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono sąveika su kitais vaistais ir medžiagomis

Vaistas	Biologinis prieinamumas	
	didėja	mažėja
Nintedanibas	Ketokonazolas Eritromicinas Ciklosporinas	Rifampicinas Karbamazepinas Fenitoinas
Pirfenidonas	Fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas Ciprofloksacinas Amiodoronas, propafenonas Greipfrutų sultys	Omeprozololis Rifampicinas Rūkymas

9 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono sukelti dažniausi nepageidaujami poveikiai ir jų mažinimas

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	Dozavimo keitimas	Papildomas gydymas ir priemonės
Nintedanibas	Viduriavimas	Sumažinti dozę	Loperamidas
	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.
Pirfenidonas	Pykinimas, vėmimas, anoreksija	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas Metoklopramidas
	Odos įsijautrinimo saulei reakcija Bėrimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.

10 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai sergant idiopatine plaučių fibroze

Indikacijos siūsti konsultacijai dėl plaučių transplantacijos
<ul style="list-style-type: none"> • Radiologiniai ar histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos • FVC <80 proc. arba D_{L,CO} <40 proc. normos • Dusulys ar aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos • Papildomo deguonies poreikis (ramybėje ar fizinio krūvio metu)
Indikacijos plaučių transplantacijai
<ul style="list-style-type: none"> • Per 6 stebėjimo mėnesius: <ul style="list-style-type: none"> – FVC sumažėjo ≥10 proc. – D_{L,CO} sumažėjo ≥15 proc. – 6 min. ėjimo testo metu nueitas >50 m trumpesnis atstumas • 6 min. ėjimo testo metu SpO₂ <88 proc. arba nueitas atstumas <250 m • Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos ar dešinės širdies kateterizacijos metu • Stacionarizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo ar pneumotorakso

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; D_{L,CO} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; SpO₂ – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

skiriamas gydymas nintedanibu arba pirfenidonu, pradžioje kas mėnesį, vėliau kas 3 mėn. turi būti vertinama kepenų funkcija. Esant indikacijų, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo dujų tyrimas, dešinėsios širdies kateterizavimas ir kt. Kompiuterinė tomografija atliekama įtariant IPF paūmėjimą, neaiškiam būklės pablogėjimui, įtariant plaučių vėžį, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos.

Gydymas nintedanibu ir pirfenidonu yra ilgalaikis. Kadangi nėra aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkių nepageidaujamų reakcijų arba akivaizdžių ligos progresavimo požymių.

Plaučių transplantacija

IPF yra nepagydoma ir progresuojanti liga, todėl kiekvienam pacientui, jaunesniam nei 65 metų, turi būti apsvaistytas plaučių transplantacijos galimybė. Plaučių transplantacija gali pagerinti sergančiojo gyvenimo

kokybę, prailginti gyvenimo trukmę. Todėl svarbu, kad sergantieji IPF laiku būtų nukreipti į plaučių transplantacijos centrą, siekiant įvertinti tinkamumą transplantacijai (10 lentelė).

Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

REABILITACIJA

Sergantiesiems IPF rekomenduojama reabilitacija, nes ji pagerina sergančiojo gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleranciją. Jei hipoksemija riboja fizinį aktyvumą, krūvio metu papildomai skiriamas deguonis.

Gydymas deguonimi

Išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi pagal bendrąsias indikacijas.

Rekomendacijos

Simptominis gydymas

Kosulys ir dusulys yra labiausiai pacientą varginantys simptomai. Deja, kosulį slopinamieji vaistai nepakankamai veiksmingi. Todėl prieš skiriant simptominį gydymą reikia patikslinti galimą kitą, gydytiną simptomų kilmę, pvz., GERL. Esant netoleruojamam dusuliui, nepaisant skiriamo deguonies, spręsti dėl opioidų skyrimo.

IPF PAŪMĖJIMAS

IPF paūmėjimas – tai ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, charakterizuojamas naujo išplitusio alveolinio pažeidimo požymiais. IPF paūmėjimo kriterijai (turi būti visi):

- 1) Anksčiau arba dabar, esant būdingiems radiologiniams IIP požymiams, diagnozuota IPF.
- 2) Ūminio dusulio paryškėjimas arba išsivystymas, paprastai, per mažiau nei 1 mėn.
- 3) Naujos abipusės „matinio stiklo“ ir (arba) konsolidacijos zonos, pasireiškiančios jau esant IIP požymių.
- 4) Būklės pablogėjimas negali būti paaiškinamas širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi.

IPF paūmėja 5–15 proc. sergančiųjų per metus, dažniau esant pažengusiai ligai. IPF paūmėjimų prognozė bloga – išgyvenimo mediana po paūmėjimo siekia tik 3–4 mėn.

IPF paūmėjimą gali sukelti daugelis veiksnių: infekcija, aspiracija, mechaninės procedūros (BAL atlikimas, plaučių audinio biopsija, plaučių operacija), toksiški vaistai. Daliai pacientų IPF paūmėjimo priežastis neaiški.

Be naujai išsivysčiusio arba progresuojančio dusulio sergantieji gali kosėti (su (be) skrepliaivimu), karščiuoti, būti į gripą panašių simptomų. Reikia paneigti kitas, panašius simptomus sukeliančias priežastis, pvz., pneumoniją, plaučių emboliją, pneumotoraksą, hidrotoraksą, širdies nepakankamumą. DSGKT matomi nauji alveoliniai infiltratai, dažniausiai pasireiškiantys „matinio stiklo“ plotais jau esant IIP požymių. Morfologiškai, greta IIP požymių, vyrauja difuzinis alveolių pažeidimas. Tačiau dėl aukšto pooperacinio mirštamumo chirurginė plaučių biopsija, esant IPF paūmėjimui, paprastai neatliekama, o transbronchinė biopsija – neinformatyvi (išskyrus diferencinę diagnostiką).

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės hospitalizuojami, esant kvėpavimo nepakankamumui skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę plaučių ventiliaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė mechaninė plaučių ventiliacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės mechaninės ventiliacijos veiksmingumas

geresnis, jei sunkią būklę lemia koreguotinos priežastys kaip, infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Gydymui paprastai skiriama gliukokortikoidų, nors akivaizdžių jų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu po 0,5–1 g į veną 3 dienas, po to skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Gliukokortikoidai, priklausomai nuo poveikio, skiriami nuo keleto savaičių iki mėnesio, kartais ilgiau. Negalint atmesti infekcijos, skiriama plataus sveikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir atipinius sukėlėjus. Todėl, prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimiti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekretą, kraują, šlapimą. Vėliau, antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų.

Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų skaičiaus IPF paūmėjimo gydymas takrolimu, ciklosporinu, hemoperfuzijomis pro polimiksinu B imobilizuotas kolonėles, rekombinantiniu žmogaus trombomodulinu, rituksimabu dar nerekomenduojami. Taip pat neįrodytas nintedanibo ir pirfenidono (vienų arba kartu su kitais vaistais) veiksmingumas gydant IPF paūmėjimą, nors paprastai pacientams, vartojusiems iki paūmėjimo vieną šių vaistų, jis vartojamas ir ligos paūmėjimui gydyti.

LITERATŪRA

1. **Albera C, Fagan EA, Glassberg MK, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al.** Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016; 48(3):843–51.
2. **Behr J, Günther A, Bonella F, Geisler K, Koschel D, Kreuter M, et al.** [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017]. *Pneumologie.* 2017; 71(7):460–74.
3. **Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265–75.
4. **Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al.** Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol.* 2016; 22(2):112–22.
5. **Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepe I, Stowasser S, et al.** Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(2):178–85.
6. **Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al.**; French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014; 23(132):193–214.
7. **Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration.* 2017; 93(5):363–78.
8. **Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T.** Global

- incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Resp J*. 2015; 46(3):795–806.
9. **Jo HE, Troy LK, Keir G, Chambers DC, Holland A, Goh N, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology*. 2017; 22(7):1436–58.
 10. **Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.** Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(10):1828–38.
 11. **King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2083–92.
 12. **Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al.** A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012; 156(10):684–91.
 13. **Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016; 71(5):429–35.
 14. **Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779):1760–9.
 15. **Noble PW, Bradford WZ, Costabel U, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):243–53.
 16. **Ogura A, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al.** Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015; 45(5):1382–92.
 17. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.** for the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6):788–824.
 18. **Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(2):e3–19.
 19. **Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al.** Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):78–85.
 20. **Richeldi L, Bois du RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2071–82.
 21. **Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al.** Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(12):1079–87.
 22. **Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M, Gudmundsson G, Sjöheim T, Hilberg O, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med*. 2017; 281(2):149–66.
 23. **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(4):821–29.
 24. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(7):745–52.
 25. **Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al.** Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(5):263–9.

Nėščiųjų plaučių embolijos diagnostika ir gydymas

PULMONARY EMBOLISM DIAGNOSTICS AND TREATMENT IN PREGNANCY

SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, JURGITA ZAVECKIENĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. Venų tromboembolija – tai kraujagyslių liga, kuri gali pasireikšti giliųjų venų tromboze arba plaučių embolija. Nėščiųjų ir gimdyvių venų tromboembolijų gydymas yra sudėtingas, nes priimant diagnostikos ir gydymo sprendimus, reikia atsižvelgti ne tik į motiną, bet ir vaisių. Straipsnyje pateikiami naujausi duomenys apie nėščiųjų embolijos diagnostiką ir gydymą.

Reikšminiai žodžiai: plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, antikoagulantai, nėštumas.

Summary. Venous thromboembolism (VTE) may manifest as pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT) which is a serious and potentially fatal condition. Treatment and prevention of obstetric-related VTE is complicated by the need to consider fetal, as well as maternal, wellbeing when making management decisions. The most recent literary data concerning the obstetric-related VTE diagnosis and treatment have been presented in this article.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, anticoagulants, pregnancy.

IVADAS

Venų tromboembolija (VTE) – tai kraujagyslių liga, kuri gali turėti dvi klinikines išraiškas – tai giliųjų venų trombozė (GVT, angl. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) ir plaučių embolija (PE, angl. *Pulmonary Embolism*, PE) [1]. Negydant šių patologijų, mirštamumas yra apie 30 proc. [2]. Gimdyvių sergamumas plaučių embolija (PE) siekia 0,3–1,0/1000. Nėštumo laikotarpiu VTE rizika padidėja 5–10 kartų, lyginant su atitinkamo amžiaus nesilaukiančiomis moterimis. Pogimdyviniu laikotarpiu VTE rizika yra dar didesnė (15–35 kartai). Praėjus 3–6 savaitėms po gimdymo, VTE rizika žymiai sumažėja, tačiau išlieka padidėjus iki 12 savaičių [3, 4]. VTE dažniau nustatoma moterims, turinčioms vieną arba kelis rizikos veiksnius: vyresnėms nei 35 metų, toms, kurių kūno masės indeksas daugiau nei 29 kg/m² nėštumo pradžioje, sergančioms pirmine trombofilija, nefritiniu sindromu, žarnų uždegimo ligomis, šlapimo takų infekcija, taip pat moterims, kurioms buvusi VTE anamnezėje, didelės varikozinės venos, nejudra, paraplegija. Žinoma, jog VTE riziką taip pat didina ilgosis kelionės, dehidracija, intraveninių narkotikų vartojimas, cezario pjūvio operacija (ypač skubi), komplikuotas gimdymas, intensyvus akušerinis kraujavimas, daugiavaisis nėštumas, nėščiųjų vėmimas bei preeklampsija [2, 5]. Besivystančios ekonomikos šalyse PE yra svarbiausia su gimdymu susijusi mirties priežastis.

PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKA NĖŠTUMO LAIKOTARPIU

Klinikiniai PE simptomai yra tokie pat kaip nesilaukiančių ligonių. Esminė problema – kaip diagnozuoti

PE, nes galutinai diagnozė patvirtinama radiologiniais tyrimais. Nors dauguma radiologinių diagnostinių tyrimų skleidžia jonizuojamąją spinduliuotę, juos reikia atlikti, nes būtina patvirtinti potencialiai mirtinos ligos diagnozę. Diagnozės nepatvirtinus radiologiniais tyrimais, be reikalo skirti antikoagulantai gali sukelti pavojų vaisiui ir motinai. Neigiamo D-dimero mėginio rezultato diagnostinė vertė tokia pati kaip ir nesant nėštumo. Tai ambulatorinis laboratorinis mėginys. Jeigu D-dimero kiekis padidėjęs, pirmiausia iš karto reikia atlikti giliųjų kojų venų kompresinį ultragarsinį tyrimą. Nustačius GVT, kai įtariama nedidelės rizikos PE, radiologinių krūtinės ląstos tyrimų atlikti nereikia, toliau gydoma antikoagulantais. Jeigu ultragarsinio tyrimo metu GVT nerandama, PE diagnozė turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais. 1 lentelėje nurodyta, kokios apšvitos dozės gaunamos atliekant radiologinius krūtinės ląstos tyrimus. Ribinė apšvitos dozė, kai gali būti pažeistas vaisius, yra 50 mSv (50 000 μGy). Pirmą ir antrą nėštumo trimestrais krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu vaisius apšvitinamas mažiau nei atliekant perfuzinę plaučių scintigrafiją. Kadangi nėščiajai ir vaisiui tenkanti apšvitos dozė labai priklauso nuo KT aparato modelio, rekomenduojama įvertinti konkretaus KT aparato skleidžiamą jonizuojamąją spinduliuotę, palyginti ją su kitų gydymo įstaigoje esančių radionuklidinių aparatų ir pasirinkti mažiausiai žalingą tyrimo metodą. Jei galima apšvita panaši, rekomenduojama rinktis KT dėl didesnio informatyvumo. Plaučių arterijų magnetinio rezonanso tyrimas nėščioms moterims turi būti atliekamas be gadolinio kontrastinės medžia-

gos, nes nepatvirtintas jo saugumas vaisiui (1 lentelė). Nenaudojant kontrastinės medžiagos, galima nustatyti tik proksimalinių šakų PE, todėl tyrimą rekomenduojama atlikti tik jodo kontrastinei medžiagai alergiškoms pacientėms, kai PE įtarimas išlieka, tačiau plaučių scintigrama nesuteikė pakankamai informacijos [6–8].

Norime atkreipti dėmesį į tai, kad galutinį sprendimą ir sutikimą dėl radiologinio tyrimo vartojimo priima pati nėščioji, žinodama šių tyrimų naudą ir riziką, todėl jai būtina suteikti visą reikalingą informaciją.

NĖŠČIŲ IR GIMDYVIŲ PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS

Šiuo metu PE gydymui nesilaukiančioms moterims skiriami trombolitikai, nefrakcionuotas heparinas, mažos molekulinės masės heparinai (MMM), danaparoidas, fondaparinuksas, netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA) – varfarinas, tiesioginiai trombino inhibitoriai (dabigatranas), Xa faktoriaus inhibitoriai (rivaroksabanas, apiksabanas). Ne visi minėti vaistai tinka nėščiosioms ir gimdyvėms [7–10].

Kokia yra antikoagulantų vartojimo nėščiosioms moterims rizika ir kurį antikoagulantą rinktis? Nėščiosioms skiriant antikoagulantų, atsižvelgiama į antikoagulantų riziką vaisiui ir motinai. Nefrakcionuotas heparinas, MMM, danaparoidas nepraeina per placentos barjerą ir yra saugūs vaisiui. Nors heparinas gali būti vartojamas nėštumo laikotarpiu PE gydymui ir prevencijai, MMM yra žymiai saugesni dėl mažesnio kraujavimo pavojaus, retesnių kitų komplikacijų (heparino indukuota trombocitopenija (HIT), osteoporozė). MMM daugiausia šalinami per inkstus ir gali kauptis esant labai sutrikusiai jų funkcijai. Nerekomenduojama skirti terapinės MMM dozės, jei glomerulų filtracijos greitis yra mažesnis nei 30 ml/min. Taip pat žinoma, kad skirtingi MMM kaupiasi nevienodai. Pagal šiuo metu galiojantį sutarimą pirmojo pasirinkimo vaistai VTE gydymui ir prevencijai nėštumo laikotarpiu yra MMM (2 lentelė). NVA (vitamino K antagonistai) pereina per placentą ir yra potencialiai teratogeniški, taip pat gali sukelti persileidimą, mirtiną kraujavimą ir nervų sistemos vystymosi sutrikimus. Jeigu iki šeštos nėštumo savaitės NVA yra nutraukiami, varfarininės embriopatijos rizikos nėra. Nėščiosios nebuvo įtrauktos į klinikinius tyrimus, kuriuose VTE gydymui buvo skiriami tiesioginiai trombino ir Xa faktoriaus inhibitoriai (dabigatranas, rivaroksabanas, apiksabanas) [11]. Šie vaistai greičiausiai praeina per placentą, o jų vartojimo rizika neaiški. Manoma, kad fondaparinuksas per placentą pereina nedideliais kiekiais. Yra aprašytų sėkmingų fondaparinuksos vartojimo atvejų antrą ir trečią nėštumo trimestrą, tačiau įprastai jo skyrimas nėščiosioms nerekomenduojamas [12–15].

Tais atvejais, kai moteris vartoja NVA ir nori pastoti, yra dvi galimybės: pirma – dažnai kartoti nėštumo

1 lentelė. Vaisiaus sugeriamą apšvitos dozė atliekant diagnostinius plaučių embolijos tyrimus

Tyrimas	Apšvitos dozė	
	μGy	mSv
Krūtinės ląstos rentgenograma	<10	0,01
Perfuzinė plaučių scintigrama su ^{99m} Tc žymėtu albuminu (1–2 mCi) • Mažos dozės – 40 MBq • Didelės dozės – 200 MBq	110–200 200–600	0,11–0,20 0,2–0,6
Ventiliacinė plaučių scintigrama	100–300	0,1–0,3
Kompiuterinė tomografija • Pirmas nėštumo trimestras • Antras trimestras • Trečias trimestras	3–20 8–77 51–130	0,003–0,02 0,008–0,08 0,051–0,13
Pulmoangiografija per šlaunies veną	2210–3740	2,2–3,7
Pulmoangiografija per žasto veną	<500	<0,5

2 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinų dozavimas nėštumo laikotarpiu

Pradinis gydymas	Dalteparinas 200 anti-Xa TV/kg kas 24 val. arba 100 anti-Xa TV/kg kas 12 val. Nadroparinas 86 anti-Xa TV/kg kas 12 val. arba 171 anti-Xa TV/kg kas 24 val. Enoksaparinas 1 mg/kg kas 12 val. Tinzaparinas 175 anti-Xa TV/kg kas 24 val.
Dozės koregavimas	Esant kraujavimo arba osteoporozės rizikai arba tik distalinei giliųjų venų trombozei, dozė gali būti mažinama iki 75 proc., kai mažiausiai 1 mėn. skiriama terapinė dozė

testą, o pastojus iš karto vietoje NVA pradėti vartoti MMM (reikia pradėti vartoti MMM iki 6 nėštumo savaičių); antra – iš karto, norint pastoti, vietoje NVA vartoti hepariną arba MMM. Nors pastaroji galimybė sumažina ankstyvo persileidimo dėl varfarino tikimybę, prailgėja bendra heparino arba MMM vartojimo trukmė. Padidėja gydymo kaštai, ilgiau vartojamos poodinės injekcijos. Nors neaišku, kaip elgtis, siekiant pastoti ir besigydančioms tiesioginiais trombino ir Xa faktoriaus inhibitoriais, vis tik rekomenduojama iš karto pereiti prie NVA arba MMM, kol pastojama. Taigi, jei nėščioji iki pastojimo nuolat vartojo NVA (paprastai nuo kartotinės VTE), jai iki gimdymo skiriama vartoti 75 proc. gydymosi MMM dozės, o po gimdymo vėl galima atnaujinti gydymą NVA. Planuojant gimdymą, MMM turi būti nutraukiami mažiausiai 24 val. iki gimdymo skatinimo arba cezario pjūvio operacijos. Po

Pulmonologija ir alergologija

gimdymo rekomenduojama tęsti gydymą bent šešias savaites profilaktinėmis arba vidutinėmis MMMH dozėmis arba NVA (tarptautinį normalizuotą santykį – TNS – palaikant 2,0–3,0 ribose).

ANTIKOAGULIANTŲ SKYRIMAS ŽINDANČIOMS MOTERIMS

Žindyvės gali būti gydomos varfarinu, acenokumaroliu, heparinu arba MMMH. Netinka geriamieji trombino bei Xa faktoriaus inhibitoriai. Nei varfarino, nei acenokumarolio nerandama motinos piene, todėl kūdikiui antikoaguliacinio poveikio nesukelia. Maži MMMH kiekiai buvo rasti žindyvių piene, bet, žinant labai mažą *geriamųjų* heparinų bioprieinamumą, klinikinis poveikis kūdikiui mažai tikėtinas. Nėra jokių duomenų apie geriamuosius trombino arba Xa faktoriaus inhibitorius. Gamintojai rekomenduoja šių vaistų žindyvėms nevartoti [9].

ŪMINĖS VTE GYDYMAS NĖŠTUMO LAIKOTARPIU

Ūminė VTE nėščiosioms pasitaiko ypač retai, tačiau gali būti gydoma ambulatorinėmis sąlygomis, kai būklė stabili, nėra didelių kraujavimo rizikos veiksnių, yra galimybė greitai gauti medicininę ir socialinę pagalbą. Visais kitais atvejais, kai yra nestabili hemodinamika, negalima užtikrinti geros priežiūros, yra gretutinių ligų, padidėjusi kraujavimo rizika, nėščioji turi būti hospitalizuojama. Tokiu atveju geriausia skirti MMMH, išskyrus tuomet, kai glomerulų filtracijos greitis yra mažesnis nei 30 mL/min. (tada skiriamas heparinas į veną). Taip pat hepariną reikėtų skirti numatant, jog gali prireikti trombolizės, chirurginės intervencijos arba gresia skubus gimdymas [7, 9–10]. MMMH skiriami tomis pačiomis dozėmis kaip ir nesilaukiančioms moterims (2 lentelė). Trombolizė taikoma tik esant didelės rizikos PE. Venų filtrai turėtų būti naudojami nėščiosioms, kai yra ūminė VTE, o antikoagulantai kontraindikuotini. Diagnozavus ūminę VTE, gydymas antikoaguliantais turi būti tęsiamas iki šešių savaičių po gimdymo (mažiausia gydymo antikoaguliantais trukmė – 3 mėn.) [9, 16–17].

KAIP SKIRTI ANTIKOAGULIANTUS GIMDYMO METU?

Visos nėščiosios, kurioms skiriami antikoagulantai, turi turėti individualų gimdymo planą, atsižvelgiant į akušerinius, anestezijos ir trombozės aspektus. Pradėjus gimdymui, antikoaguliantus reikia nutraukti. Jeigu numatomas planinis gimdymas, MMMH skyrimas *gydomosiomis* dozėmis turi būti nutraukiamas likus mažiausiai 24 val. iki gimdymo arba epidūrinės analgezijos. MMMH skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis turi būti stabdomas likus 10–12 val. iki epidūrinės analgezijos. Esant planiniam gimdymui, intraveninis heparino skyrimas *gydomosiomis* dozėmis turi būti

nutraukiamas likus 4–6 val. iki numatomos epidūrinės analgezijos arba gimdymo, ištiriant aktyvintą dalinį tromboplastino laiką (ADTL), kuris turi būti normalus. Skiriant hepariną *gydomosiomis* dozėmis po oda, paskutinė dozė turi būti skiriama tarp 12 ir 24 val. iki numatomos epidūrinės analgezijos arba gimdymo, įsitikinant, kad ADTL yra normalus. Heparino skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis turi būti baigtas likus 8–10 val. iki numatomų procedūrų. MMMH skyrimas *profilaktinėmis* dozėmis gali būti pradėtas arba atnaujintas praėjus po gimdymo 6–12 val. (ne anksčiau nei 4 valandos po epidūrinio kateterio pašalinimo), kol hemostazė bus normali, taip pat įsitikinant, kad, naudojant epidūrinį kateterį, nebuvo traumos arba kraujavimo. Jeigu skiriamas heparinas *profilaktinėmis* dozėmis, jį skirti pradėdama arba atnaujinama praėjus 1–8 val. po gimdymo. MMMH arba heparino skyrimas *gydomosiomis* dozėmis gali būti pradėtas arba atnaujintas praėjus 24 val. po gimdymo (ne anksčiau nei praėjus 24 val. po epidūrinio kateterio pašalinimo), kol bus normali hemostazė, įsitikinant, kad vedant epidūrinį kateterį nebuvo traumos ar kraujavimo [7–9].

APIBENDRINIMAS

Nepaisant visų turimų duomenų, plaučių embolija bei jos diagnostika nėštumo laikotarpiu vis dar išlieka didelė šiuolaikinės medicinos problema. Nėščiųjų VTE diagnostikos ir gydymo rekomendacijos kuriamos didele dalimi remiantis VTE sergančiųjų ne nėščiųjų populiacijos analize, bet tai savo ruožtu lemia prieštaringas nuomones tiek nėščiųjų VTE diagnozės nustatymo, tiek optimalaus gydymo klausimais. Nors sutariama, jog MMMH yra saugūs nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu bei dozuojami pagal pacientės kūno masę, išskyrus pacientes, turinčias daug antsvorio arba sergančias inkstų nepakankamumu, vis tik dar išlieka neaiški ant-Xa faktoriaus aktyvumo nustatymo svarba. Daugeliui nesilaukiančių moterų, sergančių VTE, geriamieji trombino inhibitoriai bei Xa faktoriaus inhibitoriai yra saugūs, tačiau kol kas plačiai laikomasi nuomonės, jog šių vaistų nėščiosioms vartoti negalima – stinga saugumo klinikinių tyrimų duomenų. Sutariama, kad tuomet, kai nenustatoma GVT, PE diagnozė nėščiosioms turi būti patvirtinama radiologiniais krūtinės ląstos tyrimais – krūtinės ląstos KT ar perfuzine plaučių scintigrafija, tačiau vis dar stinga išsamių duomenų apie šių tyrimų metu skleidžiamos jonizuojamosios spinduliuotės galimą įtaką tiek vaisiui, tiek motinai. Taip pat nepakankamai aiški tolesnė gydymo ir stebėsenos taktika tais atvejais, kuomet perfuzinės plaučių scintigrafijos metu nėščiajai nustatoma vidutinė plaučių embolijos tikimybė. Į šiuos ir kitus klausimus gali būti atsakyta toliau atliekant atsitiktinių imčių klinikinius nėščiųjų populiacijos tyrimus.

LITERATŪRA

1. **Naudžiūnas A.** Plaučių arterijos trombinė embolija. Monografija. Vilnius, 1998.
2. **Anderson FA, Spencer FA.** Risk factors of Venous Thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107: 9–16.
3. **Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd.** Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143:697–706.
4. **Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM.** Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198:233.e1–7.
5. **Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*, 2008, 6:632–37.
6. **Matthews S.** Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *The British Journal of Radiology*, 2006, 79: 441–44.
7. **Miliauskas S, Ereminienė E, Jankauskas A, Jurkevičius R, Jurkienė N, Macas A ir kt.** Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Kaunas, 2015.
8. **Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA.** Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe*, 2015;11:282–89.
9. **Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al.** Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2016; 149:315–52.
10. **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al.** ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008; 29:2276–315.
11. **Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T et al.** Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*, 2006, 95:949–57.
12. **Clark NP, Delate T, Witt DM, Parker S, McDuffie R.** A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27:267–73.
13. **Dempfle CE.** Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*, 2004, 350:1914–15.
14. **Deruelle P, Coulon C.** The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007;19:573–77.
15. **Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, Mueller-Eckhardt C.** Pregnancy-complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res*, 1993, 71:123–26.
16. **Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 2014, 35:3033–80.
17. **Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck H-J, Magnani HN.** Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost*, 2005, 93:63–9.

Padidėjęs jautrumas krešėjimą veikiančioms vaistams

HYPERSENSITIVITY REACTIONS FROM ANTICOAGULIANTS

JÜRATĖ STAIKŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Antikoagulantai klinikinėje praktikoje plačiai vartojama ir heterogeniška vaistų grupė, kurią sudaro heparinai, kumarinai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, trombocitus veikiantys vaistai. Visi jie gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios gali būti greitos, lėtos eigos ir visų keturių padidėjusio jautrumo reakcijų tipų. Alergija antikoagulantams pasireiškia nedidelei daliai gydomų pacientų, dažniausiai lėtojo tipo odos reakcijomis injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose, retai pasireiškia anafilaksinės reakcijos, odos nekrozė. Heparino sukelta trombocitopenija yra grėsminga alergijos forma, kai 5–14 dienų nuo gydymo pradžios prasideda trombocitopenija, trombozės ir nėra kitų trombocitopenijos priežasčių. Galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų, dėl to, esant alergijai heparinui, reikia rinktis kitų grupių vaistus.

Reikšminiai žodžiai: heparinai, antikoagulantai, padidėjęs jautrumas, alergija.

Summary. Anticoagulants, including heparins, coumarins, direct thrombin inhibitors (hirudins) are the most widely used drugs. Based on various mechanisms all of them can provoke immediate or delayed hypersensitivity reactions that have different clinical manifestations and severity. Anticoagulants most often induce several skin reactions including delayed type hypersensitivity reactions and rarely immediate hypersensitivity or skin necrosis. Heparin induced thrombocytopenia is life-threatening complication of treatment with heparins that occurs in 5–14 days. Diagnosis is based on clinical findings – thrombocytopenia, thrombotic events and no alternative causes of thrombocytopenia. Cross reactivity between unfractionated and the different low molecular weight heparins and heparinoids has been observed, switch to the other class of anticoagulants is recommended in case of allergy to heparins.

Key words: heparins, anticoagulants, hypersensitivity, allergy.

IVADAS

Antikoagulantai klinikinėje praktikoje plačiai vartojama ir heterogeniška vaistų grupė. Ją sudaro skirtingos cheminės struktūros ir veikimo mechanizmo vaistai: heparinai, kumarinai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, trombocitus veikiantys vaistai. Dažniausias nepageidaujamas šių vaistų poveikis yra kraujavimas, tačiau dėl imuninių ir neimuninių formavimosi mechanizmų visi jie gali sukelti padidėjusį jautrumą, kuris pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais ir skiriasi eiga.

Alergija antikoagulantams gali būti greitos ir lėtos eigos ir visų keturių padidėjusio jautrumo reakcijų tipų, tačiau pasireiškia nedidelei daliai gydomų pacientų. Greitosios alerginės reakcijos yra imunoglobulino E (IgE) medijuotos (I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos), lėtosios pasireiškia dėl susidariusių kitų klasių imunoglobulinų (II tipo), imuninių kompleksų su vaistu (III tipo) arba dėl ląstelių aktyvinimo (IV tipo) [1–3].

ALERGIJA HEPARINAMS

Daugiau nei 60 metų trombozių ir embolijų profilaktikai ir gydymui vartojami heparinai. Tai dažniausiai

vartojami vaistai, kurie įvairios molekulinės masės sulfatiniai mukopolisacharidai. Heparinai yra neimunogeniškos, neigiamo krūvio molekulės, kurios, susijungusios su odos, poodžio baltymais, tampa pilnais antigenais ir gali sukelti alergiją, tačiau retai. Nefrakcionuoti heparinai (NFH) yra heparino kalcis ir heparino natrias. Tai yra 12–20 kD svorio molekulės, išgaunamos iš kiaulių arba jaučių audinių. Frakcionuojant hepariną, gaunami mažo – 4–6 kD – molekulinio svorio heparinai (MMM): enoksaparinas, dalteparinas, nadroparinas, certoparinas. Pusiaus sintetinis heparinoidas yra danaparoidas, o fondaparinas yra sintetinis pentasacharidas. Galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų [1].

Pirmojo tipo anafilaksinės reakcijos dėl susidariusių IgE gali būti nepavojingos, pvz., odos niežėjimas, dilgėlinė, rinokonjunktyvitas, bronchospazmas ir labai pavojingos: angioedema, hipotenzija, anafilaksija. Laimei, pastarosios yra labai retos. Yra duomenų, kad heparino sudėtyje esantis chondroitino sulfatas gali sukelti ne IgE medijuotą padidėjusio jautrumo reakciją – **neimuninę anafilaksiją** [4]. Suleidus heparino

į veną, ši heparino priemonė tiesiogiai suaktyvina krešėjimo XII faktorių, dėl to prekalikreinas virsta kalikreinu, iš kininogeno susidaro bradikininas bei aktyvūs komplemento komponentai C3, C5, tuomet vystosi hipotenzija, angioedema, atsiranda kitų anafilaksijos požymiai. Kartu vartojami AKF inhibitoriai padidina anafilaksijos riziką [1, 3–5].

1–5 proc. gydytų hepariniais pacientų išsivysto **imuninė trombocitopenija** (heparino indukuota trombocitopenija, HIT). Tai klasikinė antrojo tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kai susidaro kompleksai tarp teigiamo krūvio trombocitų 4-ojo veiksnio (PF4) ir neigiamo krūvio heparino glikozaminoglikano, prieš kuriuos pradeda gamintis IgG antikūnai (antiPF4). Šis trombocitų 4-ojo veiksnio, heparino ir IgG kompleksas jungiasi prie trombocitų paviršiaus Fc γ receptorius ir suaktyvina juos. Iš aktyvių trombocitų išsiskiria mediatoriai, aktyvinantys leukocitus ir trombocitus, sukeliama trombozė. Išplitusios odos ir kitų organų kraujagyslių trombozė vadinamos „baltojo krešulio sindromu“ (1 lentelė). HIT dažniausiai prasideda po 6–8 gydymo dienų ir įtariama, kai staiga trombocitų kiekis kraujyje 50 proc. sumažėja, lyginant su pradiniu, arba bendrasis trombocitų skaičius yra mažiau nei 100 000. Diagnostika remiasi klinikiniais požymiais pagal keturių „T“ raidžių taisyklę: trombocitopenija, laikas nuo gydymo pradžios 5–14 dienų (angl. *timing*), trombozės ir įvertinimu, ar nėra kitų trombocitopenijos priežasčių. Laboratoriškai patvirtinama diagnozė nustatoma prieš trombocitus (anti PF4). Ši alerginė reakcija dažnesnė gydant nefrakcionuotu heparinu nei MMMH, po chirurginių operacijų, retai pasitaiko vaikams. Esant galimai HIT, vertinant pagal klinikinius požymius, pradedamas gydymas iki tol, kol bus patvirtinta diagnozė serologiniais tyrimais [6–8]:

- Nutraukiamas heparinas ir visos jo formos, dėl galimų kryžminių reakcijų šiems pacientams ateityje negalima skirti nei heparino, nei ir MMMH.
- Antikoagulantus pradėti skirti visiems pacientams, išskyrus kraujuojančius ir turinčius didelę kraujavimo riziką, skiriami argatrobanas,

danaparoidas, fondaparinuksas, bivalirudinas. Apiksabanas, endoksabanas, rivaroksabanas, dabigratanas turėtų būti veiksmingi, tačiau stinga klinikinės praktikos (aprašyti tik 54 atvejai).

- Varfarino neskirti tol, kol yra trombocitopenija (didina hiperkoaguliaciją ir galūnių gangrenos riziką). Trombolizė, plazmaferezė, dekstranas, intraveninis imunoglobulinas nevartojami, nes yra neveiksmingi.

Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos heparinams yra dažniausios. Jos prasideda ne anksčiau kaip 7–10 dieną nuo gydymo pradžios, latentinis laikotarpis sutrumpėja iki vienos dienos jau įsijautrusiems heparinams. Sukelia heparinas, MMMH, rečiau danaparoidas, fondaparinuksas. Alergija pasireiškia odos niežėjimu, išbėrimu injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose, gali pasireikšti ir nuo heparino tepalo. Dažniausiai susiformuoja eriteminės plokštelės, vezikulės, pūslės, makulopapulinė egzantema, labai retai pasireiškia DRESS, Lyell'o, Baboon'o sindromai. Histologinis odos tyrimas patvirtina imuninę IV tipo alerginės reakcijos kilmę – nustatoma odos epidermio spongiozė, dermos edema, eozinofilų, CD4+ ir CD8+ limfocitų sankaupa. Rizikos veiksniai yra moteriškoji lytis, nutukimas, pakartotini gydymo hepariniais kursai, nėštumas [1, 2, 9, 10]. Gydymui reikia nutraukti heparinus, negalima keisti vieną MMMH kitu dėl kryžminių reakcijų. Lepirudinas, bivalirudinas, fondaparinuksas, danaparoidas, argatrobanas yra alternatyvūs krešėjimą mažinamieji vaistai, esant lėtojo tipo alergijai heparinams. Yra duomenų, kad, esant lėtojo tipo alergijai, skubiais atvejais, pvz., širdies chirurgijoje, galima skirti nefrakcionuoto heparino į veną, prieš tai neatlikus alergologinio tyrimo [2].

Heparino ir MMMH sukelta **pūslinė hemoraginė dermatozė** yra reta nepageidaujama reakcija. Nuo 2006 m. literatūroje aprašyta tik apie dešimt atvejų [11–13]. Ši dermatozė pasireiškia išbėrimu ne injekcijos vietoje, jos etiologija ir patogenezė neišaiškinta. Histologiškai odoje nustatoma intraepiderminė pūslė su krauju, fibrinu, neutrofilų, eozinofilų sankaupa (nėra vaskulito). Neretai požymiai išnyksta savaime, dėl to gydymui nebūtina nutraukti heparinų.

1 lentelė. Heparino indukuotos trombocitopenijos klinikiniai požymiai, jų paplitimo dažnis

Požymis	Dažnis, proc.
Veninės trombozės: giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, antinksčių nekrozė dėl venos trombozės, smegenų veninių sinusų trombozė, veninė galūnių gangrena	30–70
Arterinės trombozės („baltieji krešuliai“): galūnių arterinės trombozės, insultas, miokardo infarktas	15–30
Injekcijos vietos odos pažeidimas: odos nekrozė, eriteminės plokštelės	10
Ūminės reakcijos po smūginės heparino dozės suleistos į veną	10
Diseminuota intravazalinė koaguliacija	10

Pulmonologija ir alergologija

ALERGIJA KUMARINAMS

Varfarinas, acenokumarolis ypač retai sukelia alergines reakcijas, kurios pasireiškia lėtojo tipo makulopapuliniu išbėrimu. Dėl kryžminės alergijos tarp įvairių kumarino junginių negalima skirti tos pačios grupės preparato. Alergiją gali sukelti dažas tableteje, o ne pats kumarolis, tuo atveju galima saugiai skirti tablete be dažo [1]. Varfarino sukelta odos nekrozė įvairiose kūno vietose, pasireiškianti per pirmąsias gydymo dienas, yra nealerginė reakcija, pirmą kartą aprašyta 1943 m. Ūminė odos nekrozė yra įvairios etiologijos būklė, kurią reikia laiku diagnozuoti ir gydyti. Varfarino ir heparino sukeltą nekrozę reikia skirti nuo gangreninės piodermos, embolijos fenomeno, žaibinės purpuros, tam tikrų vorų įsisiurbimo, nekrozuojančio fasciito, gangreninės ektimos, antifosfolipidinio sindromo, hipergamaglobulinemijos, krioglobulinemijos [14]. Heparino ir kumarino sukeltos odos nekrozės klinikiniai požymiai labai panašūs. Raudonos, skausmingos plokštelės vietoje oda nekrozuoja, galimos vietinės ir išplitusios reakcijos. Heparino sukelta odos nekrozė dažniausiai yra vienas iš HIT požymių, vystosi dėl imuninių mechanizmų. Dažnis – 1–5 proc., vystosi 6–12 dieną nuo gydymo bet kuriuo heparinu pradžia. Gydymui reikia nutraukti hepariną, skirti argatrobaną, danaparoidą, fondaparinuksą, bivalirudiną. Varfarino sukelta odos nekrozė prasideda po 3–5 dienų pradėjus gydymą, ypač skiriant didelę vaisto dozę, ir siejasi su proteino C ir S deficitu. Jos – apie 0,01–0,1proc., gydymui reikia nutraukti varfariną, skirti vitaminą K, proteiną C [1, 2, 14, 15].

Greitosios ir lėtosios alergijos heparinams diagnostikos principai nesiskiria nuo kitų vaistų alergijos. Atliekami odos dūrio mėginiai su neskiestu vaistu, jei jie neigiami – įodiniai mėginiai su 1:10 skiediniu. Lėtosioms reakcijoms nustatyti atliekami lopo mėginiai, poodinė arba intraveninė provokacija. Gydymui dažniausiai reikia nutraukti heparinus, galimos kryžminės alerginės reakcijos tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų. Heparino indukuotą trombocitopeniją patyrusiems pacientams ateityje negalima skirti nei heparino, nei MMMH [1, 2, 8].

APIBENDRINIMAS

Visi antikoagulantai gali sukelti padidėjusį jautrumą, kuris pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais ir

yra skirtingos eigos. Lėtojo tipo odos alerginės reakcijos heparinų injekcijos vietoje arba kitose kūno vietose yra dažniausios. Dėl galimų kryžminių alerginių reakcijų tarp nefrakcionuoto heparino, frakcionuotų heparinų ir heparinoidų šiuos vaistus reikia nutraukti ir pakeisti kitų grupių vaistais.

LITERATŪRA

1. **Bircher J, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA.** Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy*. 2006; 61(12):1432–40.
2. **Pföhler C, Müller CS, Pindur G, Eichler H, Schäfers HJ, Grundmann U, et al.** Delayed-type heparin allergy: diagnostic procedures and treatment alternatives—a case series including 15 patients. *World Allergy Organ J*. 2008; 1(12):194–9.
3. **Butani L, Calogiuri G.** Hypersensitivity reactions in patients receiving hemodialysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(6):680–4.
4. **Warkentin TE, Greinacher A.** Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(2):129–44.
5. **Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH.** Heparin-induced skin lesions. *Lancet*. 2012; 380(9856):1867–79.
6. **Trautmann A, Seitz CS.** The complex clinical picture of side effects to anticoagulation. *Med Clin North Am*. 2010; 94(4):821–34.
7. **Jappe U.** Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: an update. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006; 17(8):605–13.
8. **Arepally GM, Ortel TL.** Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):809–17.
9. **Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M, et al.** High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(1):131–9.
10. **Schindewolf M, Recke A, Zillikens D, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ.** Nadroparin carries a potentially high risk of inducing cutaneous delayed-type hypersensitivity responses. *Contact Dermatitis*. 2017; 77(1):35–41.
11. **Thuillier D, Chaby G, Dadban A, Dascotte E, Miquel-Christophe O, Andrejak M, et al.** [Low-molecular-weight heparin-induced bullous haemorrhagic dermatosis associated with cell-mediated hypersensitivity]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136(10):705–8.
12. **Choudhry S, Fishman PM, Hernandez C.** Heparin-induced bullous hemorrhagic dermatosis. *Cutis*. 2013; 91(2):93–8.
13. **Villaneuva CA, Nájera L, Espinosa P, Borbujo J.** Bullous hemorrhagic dermatosis at distant sites: a report of 2 new cases due to enoxaparin injection and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(9):816–9.
14. **Karimi K, Odhav A, Kollipara R, Fike J, Stanford C, Hall JC.** Acute Cutaneous Necrosis: A Guide to Early Diagnosis and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;1203475417708164. [Epub ahead of print].
15. **Billa Fawaz BS, Candelario NM, Rochet N, Tran C, Brau C.** Warfarin induced skin necrosis following heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016; 29(1):60–1.

Vaikų intersticinių plaučių ligų paplitimas, diagnostika ir gydymas

CHILDHOOD INTERSTITIAL LUNG DISEASES: PREVALENCE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

VALDONĖ MISEVIČIENĖ, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ, DEIMANTĖ GRIGALIŪNAITĖ
LSMU MA Vaikų ligų klinika

Santrauka. Vaikų intersticinės plaučių ligos (vIPL) – tai retos vaikų patologijos, kurių tikslus paplitimas neaiškus. Išskiriamos iki dvejų metų amžiaus ir vyresniems vaikams būdingos IPL. Įtariant vIPL, pirmiausia reikia ieškoti sisteminų priežasčių, įtarti imuninės kilmės ir genetinius sutrikimus, gali būti svarbūs aplinkos veiksniai. Dažniausiai kliniškai liga pasireiškia dažnesniu kvėpavimu, kosuliu, išklausomais karkalais plaučiuose. Vienas iš pagrindinių diagnostinių tyrimų, padedančių nustatyti ligą, yra kompiuterinė tomografija. Vaikų IPL diagnostika ir gydymas dažniausiai remiasi ne klinikinių tyrimų duomenimis, o atvejų analizėmis ir klinikine patirtimi.

Reikšminiai žodžiai: vaikų intersticinės plaučių ligos, naujagimių intersticinės plaučių ligos, vaikų intersticinių plaučių ligų klinika, diagnostika, gydymas.

Summary. Childhood Interstitial Lung Diseases (chILD) are a group of rare pathologies which prevalence is unclear. Some of chILD are more common in children under the age of 2 years, while others are more common in older children. In the case of suspected chILD, it is usually necessary to look for systemic causes first, especially of immune origin and genetic disorders. Environmental risk factors may also play an important role in the development of chILD. Mostly the disease occurs by more frequent breathing, coughing and presence of adventitious sounds (crackles). Often one of the main diagnostic tests which help to locate the disease is HRCT scan. Diagnosis and treatment usually are not supported by clinical trials and their choice is mainly based on case studies and clinical experience.

Key words: interstitial lung disease in children, interstitial lung disease in infants, childhood interstitial lung disease signs and symptoms, diagnosis and treatment.

IVADAS

Vaikų intersticinės plaučių ligos (vIPL) – tai įvairios etiologijos ir skirtingi plaučių pažeidimai, kuriems būdinga lėtinė eiga, difuzinė infiltracija, blogėjanti kvėpavimo funkcija ir (arba) dujų difuzija plaučiuose. Nors suaugusieji taip pat serga IPL, tačiau šių ligų paplitimas tarp vaikų, etiologija, klinikinė išraiška ir prognozė skiriasi.

Vaikų IPL paplitimas neaiškus. Dažniausiai pateikiami tik atskirų šalių klinikinių tyrimų duomenys. Pavyzdžiui, Vokietijoje nustatyta, kad 1 milijonui vaikų, jaunesnių nei 16 metų, tenka 1,32 atvejų IPL, nesusijusių su sisteminėmis arba autoimuninėmis ligomis. Didžiojoje Britanijoje ir Airijoje plaučių biopsijų rezultatai patvirtino 3,6 atvejo IPL 1 milijonui vaikų [1]. Daugiau nei 30 proc. visų sergančiųjų sudaro jaunesni nei dvejų metų amžiaus vaikai, o berniukai serga dažniau nei mergaitės [2]. Bush A. su bendraautoriais duomenimis, vIPL paplitimas yra mažesnis nei 1/100 000 vaikų, lyginant su 60–80 atvejų, tenkančių 100 000 suaugusių asmenų [3].

Taigi, tai reta vaikų patologija, todėl visuotinai priimtų diagnostikos ir gydymo sutarimų, pagrįstų įrodymais ir plačiais klinikiniais tyrimais, nėra [1, 4].

VAIKŲ IPL KLINIKINĖS IŠRAIŠKOS IR DIAGNOSTIKA

Vaikų IPL klinikiniai simptomai labai priklauso nuo paciento amžiaus ir priežasties, sukėlusios difuzinį plaučių pažeidimą, todėl klinikinėje praktikoje vIPL dažniausiai klasifikuojamos būtent pagal šiuos požymius. Jos gali būti pirminės, sukeltos genetinių ir kitų veiksnių, bei antrinės, susijusios su sisteminėmis ligomis arba būklėmis. Kai kurios vIPL daugiau būdingos naujagimystėje ir kūdikystėje iki dvejų metų amžiaus, kitos IPL dažniau pasireiškia vyresniems vaikams ir savo priežastimis bei išraiška labiau panašios į suaugusiųjų IPL (1 lentelė) [4].

Dažniausi vIPL klinikiniai požymiai yra:

- Tachipnėja ir (arba) apsunkintas kvėpavimas.
- Lėtinis ir (arba) dažnai atsinaujinantis kosulys.
- Auskultaciniai pokyčiai plaučiuose (obstrukcija, smulkūs drėgni karkalai).
- Prastesnė fizinio krūvio tolerancija, dusulys.
- Pasikartojantis bronchiolitas, pneumonija.
- Kvėpavimo nepakankamumo požymiai.
- Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi (hipoksemija).
- Kraujo atkosėjimas.

Pulmonologija ir alergologija

- Būgno lazdelių pirštai.
- Sulėtėjusi fizinė raida.
- Radiologiniai pokyčiai plaučiuose.
- Sutrikusi kvėpavimo funkcija.

Nepriklausomai nuo plaučių pažeidimo ir paciento amžiaus beveik visiems vaikams nustatyta tachipnėja, kosulys, jiems išklausomi karkalai plaučiuose [5].

Daugiau nei pusei vaikų atsilieka augimas, krenta svoris, kūdikiai greitai pavargsta žįsti, jiems dažniau atsiranda cianozė. Vyresniems vaikams dažniau būna prasta fizinio krūvio tolerancija. Trečdalis pacientų karščiuoja [2, 5].

Įtariant vIPL ir siekiant nustatyti galimus priežastinius ligos veiksnius, svarbiausia atkreipti dėmesį į vaiko amžių, išsiaiškinti vyraujančius simptomus, jų trukmę, įtarti įgimtus sklaidos defektus, įvertinti galimus maitinimo sutrikimus, esamas ir buvusias infekcijas, aplinkos rizikos veiksnius, šeimoje persirgtas ligas. Nuodugnus vaiko klinikinis tyrimas taip pat gali padėti įtarti sisteminės būklės, būdingas bet kokio amžiaus vaikams ir tiksliau suplanuoti laboratorinių bei specifinių tyrimų poreikį (1 pav.) [6].

Jaunesniems nei dvejų metų amžiaus vaikams, kuriems liga dar nenustatyta, galima diagnozuoti vaikų IPL sindromą, jei jiems yra bent trys išvardyti kriterijai: sutrikimai, susiję su kvėpavimo sistema, būdingi apžiūros duomenys, hipoksemija ir difuziniai pokyčiai plaučių radiologiniuose tyrimuose [6].

vIPL diagnostikai reikalingi Tyrimai [1, 2, 4, 6]:

- Krūtinės ląstos rentgenogramose dažniausiai matoma infiltracija, daug rečiau – matinio stiklo vaizdas arba korėta plaučių struktūra. Matomi pokyčiai leidžia įtarti ir kitas ligas, imituojančias IPL, taip pat stebėti plaučių pokyčius dinamikoje.
- Plaučių kompiuterinė tomografija (KT) – tai geresnės vaizdo raiškos tyrimas, tinkamesnis radiologinių plaučių pokyčių bei histologinių radinių palyginimui. Dažnai tai yra vienas pagrindinių tyrimų, ne tik pagrindžiančių IPL, bet galinčių rodyti jos tipą. Skerspjūvių vaizduose be diseminacijos išryškėja ir kitokio pobūdžio difuziniai plaučių intersticinio audinio pokyčiai. Prireikus, galima nustatyti biopsijos vietą. IPL radiologinis vaizdas labai priklauso ir nuo ligos trukmės.
- Plaučių funkcijos tyrimai, kuriuos, panaudojus šiuolaikines technologijas,

galima atlikti ir mažiems vaikams, svarbūs restrikciniams plaučių pažeidimams nustatyti. Plaučių restrikcija bei sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi yra labai svarbūs IPL diagnostikos kriterijai. Spirogramoje dažniausiai matomi sumažėję pagrindiniai rodikliai: forsuota gyvybinė

1 lentelė. Vaikų IPL klasifikacija (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]

I. Naujagimystėje, kūdikystėje būdingos ligos ir būklės:

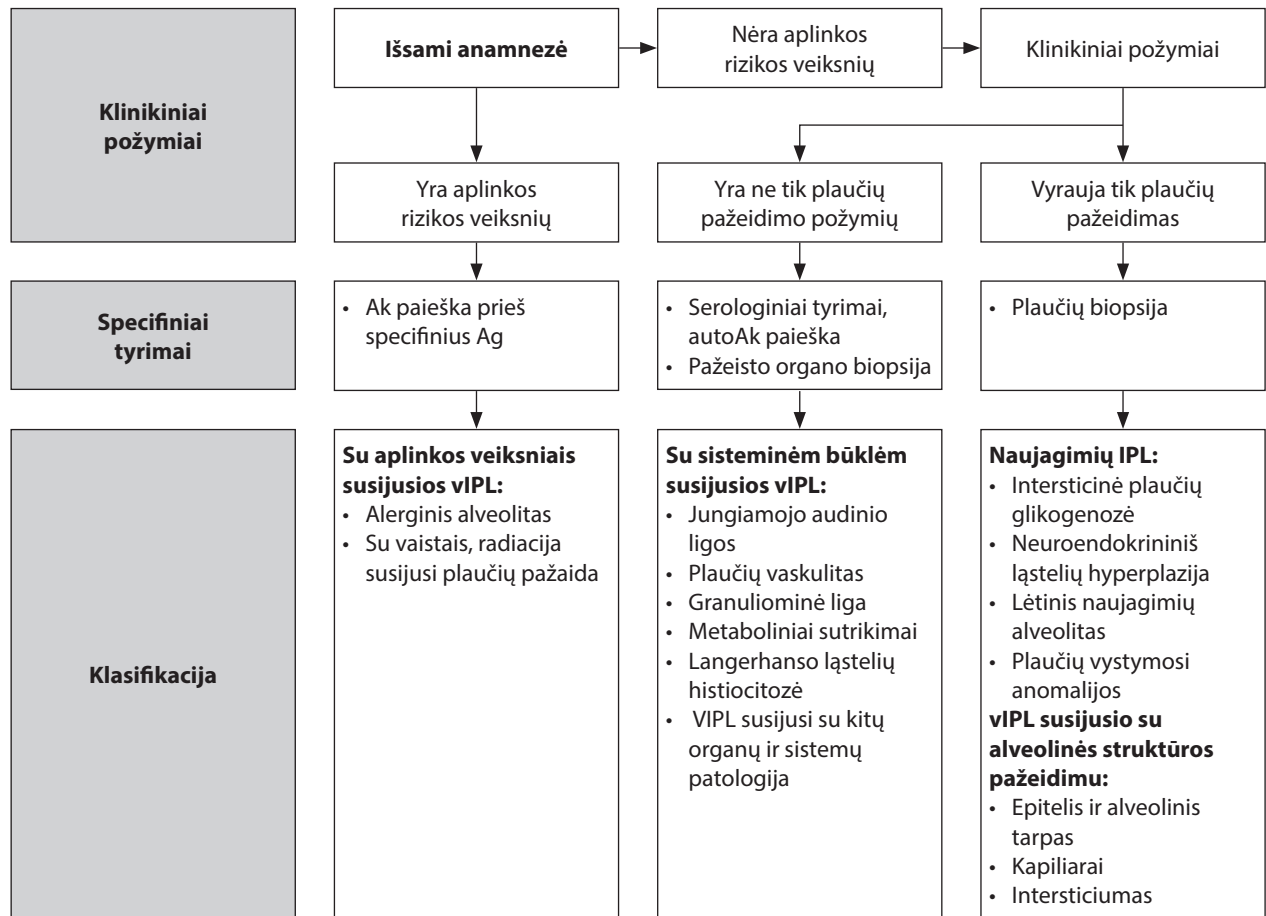
- A. Plaučių vystymosi sutrikimai:
 1. Plaučių alveolių displazija
 2. Įgimta alveolių – kapiliarų displazija
 3. Alveolių – kapiliarų displazija su plaučių venų neatitikimu
- B. Plaučių augimo anomalijos:
 1. Plaučių hipoplazija
 2. Lėtinės naujagimių plaučių ligos:
 - A. Su neišnešiotumu susijusi lėtinė plaučių liga – bronchopulmoninė displazija
 - B. Išnešiotų naujagimių įgyta lėtinė plaučių liga
 3. Struktūriniai plaučių pokyčiai, susiję su chromosomine liga:
 - A. 21 chromosomos trisomija
 - B. Kitos chromosominės ligos
 4. Plaučių pokyčiai, susiję su įgimtomis širdies ydomis
- C. Specifinės, neapibrėžtos etiologijos, ligos:
 1. Intersticinė plaučių gliukogenozė
 2. Neuroendokrinių ląstelių hiperplazija
- D. Genetinės ligos, susijusios su surfaktanto stygiu arba metabolizmo sutrikimais:
 1. Ligą lemianti SFTPB geno mutacija
 2. Ligą lemianti SPFTPC geno mutacija
 3. Ligą lemianti ABCA3 geno mutacija
 4. Liga, kurios histologinė išraiška, atitinka surfaktanto baltymo sutrikimą, tačiau tikslus genetinis sutrikimas nenustatytas

II. Vyresniems vaikams būdingos ligos ir būklės:

- A. Ligos, nulemtos aplinkos ir kitų veiksnių, esant normaliam imuniniam atsakui:
 1. Infekcinė ir poinfekcinė plaučių liga
 2. Aplinkos veiksnių nulemtos ligos (alerginis alveolitas, toksinių inhaliacijos sukeltas pažeidimas)
 3. Aspiracijos sindromas
 4. Eozinofilinė pneumonija
- B. Sisteminės ligos:
 1. Jungiamojo audinio ligos (sisteminė raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė, dermatomiozitas/polimiozitas)
 2. Medžiagų kaupimo ligos (mukopolisacharidozė)
 3. Sarkoidozė
 4. Langerhanso ląstelių histiocitozė
 5. Navikinė infiltracija
- C. Ligos, susijusios su imuninės sistemos sutrikimu:
 1. Oportunistinės infekcijos
 2. Jatrogeninių priežasčių nulemtos ligos
 3. Ligos, susijusios su transplantacija ir organo atmetimu
 4. Nežinomos etiologijos difuzinis alveolių pažeidimas
- D. Ligos, pasireiškiančios kaip IPL:
 1. Arterinės hipertenzijos sukelta vaskulopatija
 2. Venų okliuzinė liga
 3. Limfinės sistemos ligos
 4. Staziniai pokyčiai, esant sutrikusiai širdies funkcijai

III. Neklasifikuojamos ligos (galutinės stadijos ar atlikus biopsiją nenustatoma priežastis)

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. Vaikų IPL etiologijos paieška: pagrindinės būklės ir specifiniai tyrimai (pagal Clement et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010) [5]

2 lentelė. Genų mutacijos, atsakingos už surfaktanto deficito nulemtą vaikų IPL (pagal Young LR. Classification of diffuse lung disease in infants and children. UpToDate, 2016) [7]

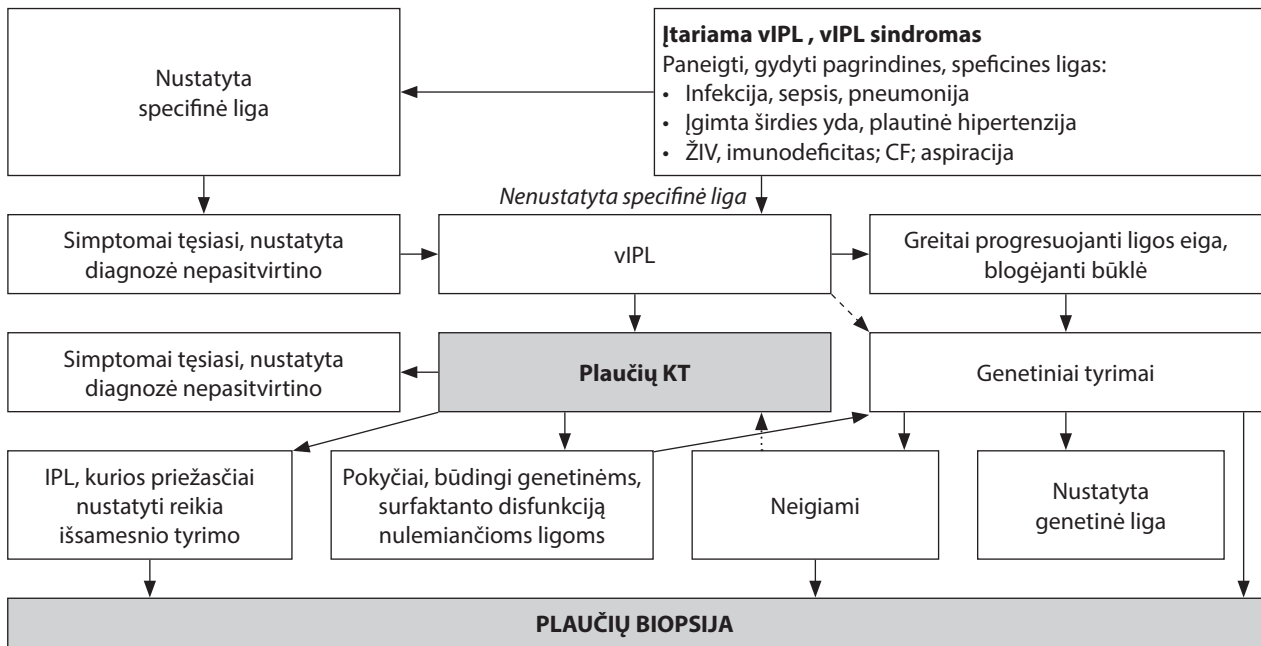
Genų mutacijos	SFTPB	SFTPC	ABCA3	NKX2.1
Paveldimumas	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis
Klinikinis pasireiškimas	Naujagimių RDS	Vaikų IPL Suaugusiųjų IPL Naujagimių RDS	Naujagimių RDS Vaikų IPL	Naujagimių RDS Vaikų IPL Besikartojančios infekcijos Be plaučių ligų klinikos
Prognozė	Letali naujagimystėje	Įvairi Išgyvenamumas iki 60 metų	Letali naujagimystėje Įvairaus sunkumo vaikystėje	Letali naujagimystėje Įvairaus sunkumo vaikystėje
Gydymo galimybės, aprašomos literatūroje	Simptominis gydymas Plaučių transplantacija	Simptominis GKK Azitromicinas Hidroksichlorkvinas Plaučių transplantacija	Simptominis GKK Hidroksichlorkvinas Plaučių transplantacija	Simptominis

plaučių talpa (FVC) ir forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁), esant normaliam arba padidėjusiam Gaensler'io indeksui (FEV₁/FVC).

- Bronchoskopija su bronchoalveoliu lavažu (BAL) – tai dažniausiai naudojama invazinės diagnostikos rūšis. Svarbu atlikti BAL mikrobiologinius, histo-

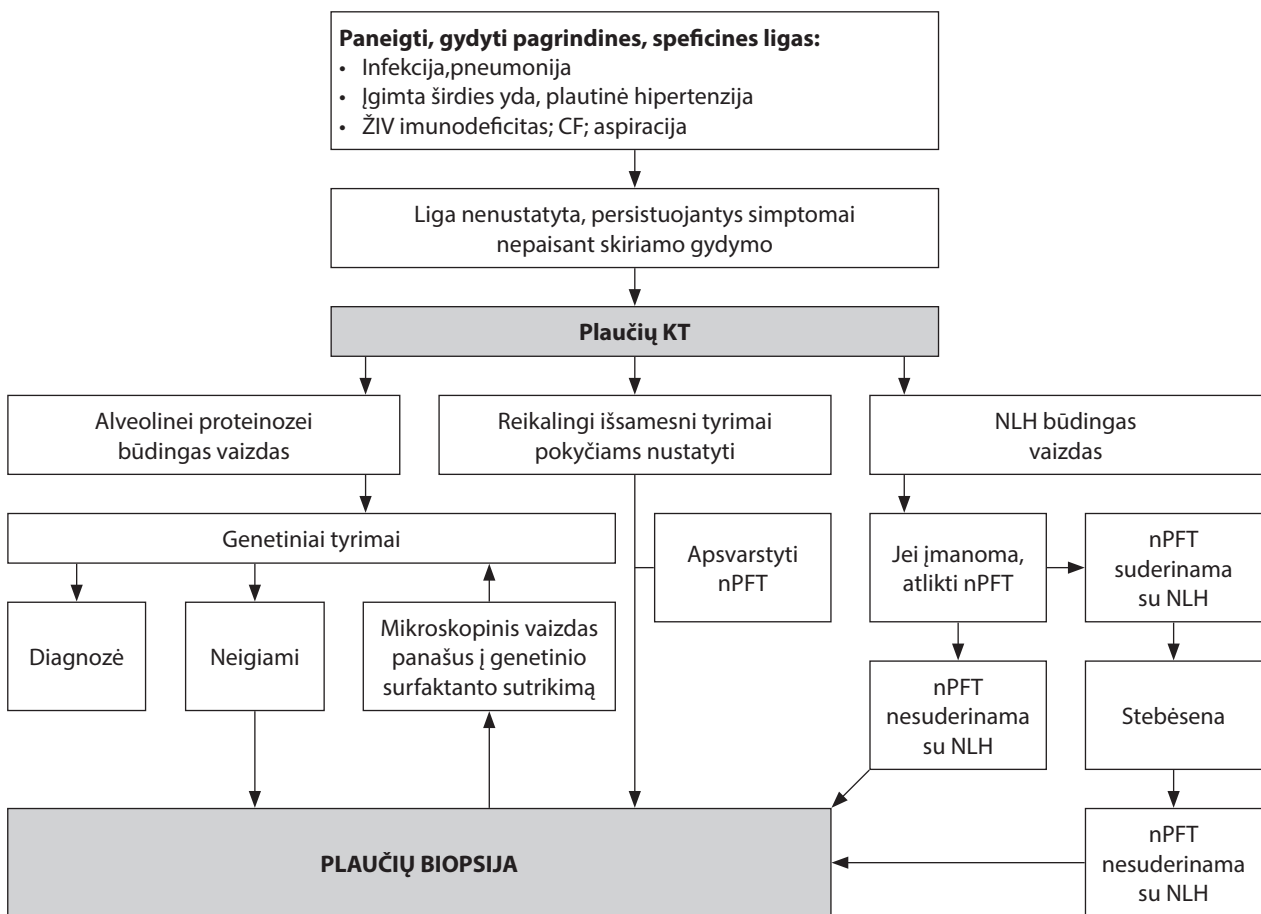
loginius, citologinius tyrimus, nustatyti uždegiminius pokyčius. Šis tyrimas padeda diagnozuoti aspiracijos sindromą ir tokias ligas, kaip, plaučių hemoraginis sindromas, plaučių alveolių proteinozė, plaučių histiocitozė, sarkoidozė, Niemann-Pick liga ir kt.

Pulmonologija ir alergologija



-----▶ – Rekomenduojama apsisvarstyti tyrimo pasirinkimą esant neigiamai šeiminei anamnezei.
▶ – Tyrimo pasirinkimas esant teigiamai šeiminei anamnezei.

2 pav. Naujagimių IPL diagnostikos algoritmas (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]



Santrumpos: CF – cistinė fibrozė, NLH – neuroendokrininių ląstelių hiperplazija, nPFT – naujagimių plaučių funkcijos tyrimas, ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas.

3 pav. IPL diagnostikos algoritmas kūdikiams (> 1 mėn. amžiaus) ir vaikams (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]

3 lentelė. Rekomenduojamas vaikų intersticinių plaučių ligų gydymas (parengta pagal Bush A ir kt. Thorax, 2015) [3]

	Ventiliuojami vaikai, sergantys IPL, arba ryškėjantis ventiliacijos poreikis	Neventiliuojami vaikai, sergantys IPL, arba ryškėjantis ventiliacijos poreikis
Metilprednizolonas Dozė Atsako laikas *Komentaras	Intraveninis 10 mg/kg arba 500 mg/m ² 7 dienos Kai kurie centrai skiria 30 mg/kg	Intraveninis 10 mg/kg arba 500 mg/m ² 28 dienos Kaip alternatyva geriamam prednizolonui. Vartojama prieš kitus gydymo būdus
Prednizolonas Dozė Atsako laikas	1 mg/kg per burną, vartojamas tarp metilprednizolono pulsų 7 dienos	2 mg/ kg gerti, kaip alternatyva metilprednizolono kspulsams. Vartojama prieš kitas gydymo priemones 28 dienos
Hidroksichlorokvinas Dozė Atsako laikas *Komentaras	10 mg/kg 21–28 dienos Kai kuriuose centruose vaikams <6 metų skiriama 6,5 mg/kg siekiant sumažinti toksiškumą	10 mg/kg 3 mėn. Kai kuriuose centruose vaikams <6 metų skiriama 6,5 mg/kg siekiant sumažinti toksiškumą Nėra pirmenybės prieš azitromiciną 54 proc. laikomas vieninteliu gydymo būdu lengvai stabiliai vaikų IPL
Azitromicinas Dozė Atsako laikas *Komentaras	10 mg/kg 3 dienas per savaitę 3 mėn.	10 mg/kg 3 dienas per savaitę 3 mėn. Nėra pirmenybės prieš hidroksichlorokviną 51 proc. laikomas vieninteliu gydymo būdu lengvai stabiliai vaikų IPL

4 lentelė. Klinikinių duomenų pokyčiai, reikšmingi vertinant gydymo veiksmingumą (parengta pagal Bush A ir kt. Thorax, 2015) [3]

	Mažiausias tikimasis atsakas (proc.)	Realiausias atsakas (proc.)	Geriausias tikimasis atsakas (proc.)
Širdies susitraukimų dažnio mažėjimas	10	20	–
Kvėpavimo dažnio mažėjimas	5	10	20
SpO ₂ didėjimas	5	10	–
Nereikia deguonies	–	–	Taip
Nereikia ventiliacijos	–	–	Taip

*Priešingai, tokio dydžio pablogėjimas būtų laikomas reikšmingu nuosmukiu.

- Laboratoriniai tyrimai būtini uždegiminiams procesams nustatyti, serologiniams tyrimams dėl autoimuninių ligų atlikti, imuninės sistemos funkcijai įvertinti.
- Genetiniai tyrimai yra svarbiausi ankstyvajame amžiuje, kai IPL yra sunkios eigos ir įtariamos genetinės ligos, susijusios su surfaktanto stygiu arba jo metabolizmo sutrikimais (2 lentelė) [7]. Kai kuriais atvejais genetiniai tyrimai gali rodyti ir kitas sistemines ligas (pvz., imuninio atsako sutrikimus), nulėmusias vIPL pasireiškimą.
- Struktūriniams širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiams ir plautinei hipertenzijai įvertinti svarbus echokardiografinis tyrimas.
- Plaučių biopsija rekomenduojama naujagimiams

ir kūdikiams, kuriems yra IPL klinikinių požymių, sunki ligos eiga, tačiau kiti diagnostiniai tyrimai buvo neinformatyvūs. Svarbu atlikti plaučių audinio mėginio elektroninę mikroskopiją, histopatologinius, imunohistocheminius, imunofluorescencinius tyrimus, iširti mikrobiologines kultūras audinyje.

Kaip skubiai ir kokia tvarka reikia atlikti aukščiau minėtus tyrimus, priklauso nuo anamnezės, ligos sunkumo laipsnio, eigos ir trukmės, taip pat nuo paciento amžiaus, imuninės sistemos sutrikimų bei kitų organų pažeidimų [6].

Pagrindiniai vIPL diagnostikos principai, priklauso- mai nuo vaiko amžiaus, pateikiami 2, 3 pav. [6]. Deja, kartais netgi po pilno ištyrimo nepavyksta nustatyti vIPL sukėlusios priežasties.

Pulmonologija ir alergologija

GYDYMAS IR PROGNOZĖ

IPL gydymas ir prognozė priklauso nuo ligų sukėlusios priežasties. Dažniausiai pakanka pašalinti rizikos veiksnius, diagnozuoti ir išgydyti infekcijas, tačiau kai kurioms IPL formoms, pvz., sukeltoms tam tikrų genetinių sutrikimų, vienintelis gydymo būdas – plaučių transplantacija. Tikslių rekomendacijų, kaip turėtų būti gydoma vaikų IPL, nėra. Gydymo pasirinkimas dažnai grindžiamas atliktais moksliniais tyrimais, ligos atvejų analizėmis bei klinicine patirtimi [1, 6].

- Specifinis gydymas [1, 2]:
 - antibakterinis infekcijų gydymas;
 - rijimo sutrikimų ir (arba) gastroezofaginio reflukso (GER) su aspiracijos sindromu gydymas;
 - sergantiesiems alerginiui alveolitu – ligą sukėliančio antigeno iš aplinkos pašalinimas;
 - gydomasis bronchų alveolinis lavažas.
- Simptominis gydymas [2, 4]:
 - deguonies terapija;
 - invazinė ar neinvazinė plaučių ventiliacija.
- Bronchus plečiamieji vaistai pagal poreikį [1].
- Žalingų aplinkos veiksnių pašalinimas (rūkymas ir kt.) [2].
- Subalansuota, pakankama mityba [1].
- Skiepai nuo gripo kiekvienais metais ir kiti skiepai pagal planą [1]:
 - Vaikų, turinčių imunodeficitą, rekomenduojama neskiepyti gyvais susilpnintais skiepais, jiems papildomai skiriama profilaktika nuo *Pneumocystis jiroveci*.
- Imunosupresinis ir (arba) imunomoduliacinis gydymas [1]:
 - Sisteminiai kortikosteroidai skiriami gydyti IPL, susijusioms su jungiamojo audinio ligomis, alerginiui alveolitu, limfoidinei intersticinei pneumonijai, eozinofilinei pneumonijai, sarkoidozei ir autoimuninėms ligoms. Taip pat gali būti skiriami gydant genetines ligas, sukeltas SFTPC ir ABCA3 mutacijų.
 - Hidroksichlorokvinas – skiriamas deskvamaciniam intersticiniam pneumonitui, limfocitiniam intersticiniam pneumonitui, plaučių hemoraginiui sindromui, surfaktanto disfunkcijos sutrikimams (SFTPC, ABCA3) gydyti.
 - Kiti citotoksiniai vaistai (ciklofosfamidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinai ir kt.) – skiriami jungiamojo audinio ligoms, smulkiųjų kraujagyslių pažeidimui, SFTPC geno sutrikimui ir kitoms sunkioms, progresuojančioms ligoms gydyti.

- Skiriant šį gydymą, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų šalutinių poveikių.
- Bush A. su bendraautoriais rekomenduoja Delfi metodu nustatytą pradinio gydymo protokolą (3, 4 lentelės) [3].
- Plaučių transplantacija [1, 6]:
 - reikalinga kūdikiams arba vaikams, kuriems yra sunki, progresuojanti ligos eiga ir skiriamas gydymas neveiksmingas.
 - tai vienintelė išeitis vaikams, turintiems SFTPC, ABCA3 genų mutacijas ir alveolių kapiliarų displaziją su plaučių venų neatitikimu.
 - Transplantacija prailgina išgyvenamumą 5–7 metais atitinkamai – 51 ir 45 proc. tikimybė.
- Savitarpio pagalbos grupės ir tinkamas artimųjų informavimas apie ligą [6].
- Genetiko konsultacija šeimai, kurioje yra vaikų, sergančių IPL [6].

APIBENDRINIMAS

Vaikų IPL priklauso labai retų ligų grupei, todėl jų diagnostika ir gydymas dažniau grindžiami atskirų autorių rekomendacijomis nei visuotinai priimtais sutarimais. Kartais šių ligų patikslinimui reikia didelių techninių ir finansinių galimybių, o kartais jas diagnozuoti sudėtinga dėl paciento amžiaus ir (arba) sveikatos būklės. Gydymas priklauso nuo etiologijos ir ligos formos. Kai kurios vIPL dinamikoje išnyksta ir turi gerą prognozę, kitos yra greitai progresuojančios ir lemia greitą bei ankstyvą mirtį.

Būtinai tarptautinis bendradarbiavimas, siekiant geriau pažinti, diagnozuoti bei gydyti vaikų intersticine plaučių ligas.

LITERATŪRA

1. Young LR. Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease). UpToDate. Nov 18, 2016.
2. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung disease in children. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:22.
3. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015; 70(11):1078-84.
4. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. Eur Respir Mon. 2009; 46:319-54.
5. Clement A; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J. 2004; 24(4):686-97.
6. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. American Thoracic Society Documents. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(3):376-94.
7. Young LR. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. UpToDate. Oct 03, 2016.

Intersticinių plaučių ligų radiologinės diagnostikos principai

PRINCIPLES OF RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

VYTAUTĖ BUROVIENĖ, JURGITA ZAVECKIENĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Radiologijos klinika

Santrauka. Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai grupė įvairios etiologijos plaučių, jungiamojo audinio ir sisteminių ligų, pažeidžiančių plaučių intersticiumą. Nepakitęs intersticiumas radiologiniais tyrimo metodais dažniausiai nematomas dėl labai mažų struktūrų dydžių. Sergant IPL, intersticiumas sustorėja ir gali būti vertinamas vaizdiniais tyrimo metodais. Kompiuterinė tomografija – tai radiologinis metodas, kuriuo gali būti vertinami antrinės skiltelės struktūriniai pokyčiai. Radiologinė IPL diagnostika remiasi IPL požymių nustatymu bei pokyčių išplitimo įvertinimu ir dažnai yra sudėtinga, nes įvairios etiologijos intersticinės ligos pasireiškia radiologiniais požymiais ir jų deriniais, kurie būdingi daugeliui ligų. Tikslī IPL diagnozė yra konstruktyvaus tarpdisciplininio bendradarbiavimo rezultatas.

Reikšminiai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, radiologinė diagnostika, didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija.

Summary. Interstitial lung diseases encompasses a large number of disorders that are characterised by various types of injury to the interstitium. Normal lung interstitium is usually not visible on CT or radiography. Diffuse lung diseases cause thickening of interstitium that can be evaluated radiologically. The diagnosis of diffuse lung disease are based on the recognition of abnormal radiological findings on high resolution computed tomography and evaluation of theirs distribution. It is often hard to make an accurate radiologic diagnosis, because the radiologic features of various diseases overlap and are not specific enough. Diagnosis of interstitial lung disease is a result of multidisciplinary approach.

Key words: interstitial lung diseases, radiology, high resolution computed tomography.

IVADAS

Intersticinės plaučių ligos (IPL), kartais vadinamos difuzinėmis plaučių ligomis – tai grupė įvairios etiologijos plaučių, jungiamojo audinio ir sisteminių ligų, pažeidžiančių plaučių intersticiumą (1 lentelė). Intersticiumas sudaro plaučių stromą, alveolių, plaučių

kapiliarų bazinės membranas, pertvaras tarp pirminių ir antrinių skiltelių bei užpildo tarpalveolinius tarpus, sudaro peribronchovaskulinį ir perilimfatinį audinį. Nepakitęs intersticiumas radiologiniais tyrimo metodais dažniausiai nematomas dėl labai plonų struktūrų, pvz., nepakitusios tarpuskiltelinės pertvaros storis yra

1 lentelė. Dažniausios intersticinės plaučių ligos

Žinomos etiologijos intersticinės ligos	Sisteminių ligų išraiška	Idiopatinės intersticinės pneumonijos
<ul style="list-style-type: none"> Rūkymo, dulkių, dujų ir dūmų sukeltos Hipersensityvinis pneumonitas Pneumokoniozės (asbestozė, silikozė, metalozės, angliakasių pneumokoniozė, kt.) Toksinis, vaistų sukeltas pneumonitas (amiodaronas, metotreksatas, bleomicinas, nitrofurantai, sulfosalazinas, karbamazepinas, statinai ir kt.) Jonizuojamoji spinduliuotė Infekcijos 	<ul style="list-style-type: none"> Granuliozinės ligos (sarkoidozė, Langerhanso histiocitozė) Navikinės ligos (limfoproliferaciniai ligos, metastazės, limfangitas) Vaskulitai Paveldimos ligos (neurofibromatozė) Autoimuninės ir jungiamojo audinio ligos (vilkligė, reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė, ankiizuojantis spondilitas, Sjogreno sindromas ir kt.) Amiloidozė Alveolinė proteinozė 	<ul style="list-style-type: none"> Lėtinės fibrozuojančios IIP (įprastinė intersticinė pneumonija, nespecifinė intersticinė pneumonija) Ūminės ir poūmės IIP (kriptogeninė organizuojanti pneumonija, ūminė intersticinė pneumonija) Deskvamacinė intersticinė pneumonija Respiracinis bronchiolitas–intersticinė plaučių liga Limfoidinė (limfocitinė) intersticinė pneumonija Pleuroparenchiminė fibroelastozė Kombinuota plaučių fibrozė ir emfizema; Neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija

Pulmonologija ir alergologija

~ 0,1 mm. Sergant IPL pažeidimas pasireiškia ląsteline infiltracija ir (arba) bestruktūrio matriksio hiperprodukcija, dėl to intersticiumas sustorėja ir gali būti vertinamas vaizdiniais tyrimo metodais.

Šios ligos dažniausiai pasireiškia vyresnio arba vidutinio amžiaus asmenims nespecifiniais klinikiniais požymiais: dusuliu fizinio krūvio metu, sausu kosuliu, kartais karščiavimu, kurie neretai siejami su žinomomis gretutinėmis ligomis. Tiksliai radiologinė IPL diagnostika neretai yra sudėtinga, nes įvairios etiologijos intersticinių ligų (1 lentelė) radiologinis vaizdas – požymiai ir jų deriniai, kurie būdingi daugeliui ligų. Be to, svarbu prisiminti, jog sergant ta pačia liga, jos radiologinė išraiška gali būti skirtinga, priklausomai nuo ligos eigos, pažeidimo laipsnio, gydymo ir gretutinės patologijos. Amerikos Krūtinės draugijos ir Europos respiratologų draugijos 2002 m. ir 2013 m. sutarimai pažymi, kad nustatyti galutinę diagnozę įmanoma ne visada [1].

Diagnozės nustatymas – tai dinaminis procesas ir pasitaiko atvejų, kai diagnozė keičiama, atsiradus naujiems duomenims arba sąsajoms. Klinikiniai ir anamnestiniai duomenys labai svarbūs vaizdiniuose tyrimuose matomų pokyčių interpretacijai, o tiksliai IPL diagnozė dažniausiai yra konstruktyvaus tarpdisciplininio bendradarbiavimo rezultatas.

RADIOLOGINIAI TYRIMO METODAI

Rentgenograma yra lengvai prieinamas, pigus ir dažniausiai atliekamas radiologinis tyrimas. IPL diagnostikai rentgenografijos jautrumas ir specifiskumas dažnai nepakankamas, tačiau tai neabejotinai pasirinkimo metodas atrankiniam paciento tyrimui, ypač esant gretutinei patologijai (širdies nepakankamumas, imunosupresinės būklės ir kt.), komplikacijų diagnostikai (infekcija, pneumotoraksas, hidrotoraksas ir kt.) ir neretai ligos eigai įvertinti (sarkoidozė, vaskulitas, konsolidacijos apimtis ir kt.). Tyrimo privalumas – nedidelė apšvita ir pakankamai dažnos kontrolės bei pokyčių dinamikos vertinimas, kuris neatsiejamas nuo vaizdų saugojimo ir perdavimo galimybių užtikrinimo.

Kompiuterinė tomografija (KT) yra pasirinkimo metodas difuzinių plaučių ligų diagnostikoje ir žymiai pagerina klinikinės ir histopatologinės diagnozės jautrumą ir specifiskumą [1]. KT – tai vienintelis radiologinis vaizdinis tyrimo metodas, kuriuo gali būti vertinami antrinės skiltelės struktūriniai pokyčiai. Didelės skiriamosios gebos KT (DSGKT) vaizduose galima įvertinti vos 0,3 mm siekiančias struktūras. IPL diagnostikai tyrimas atliekamas be intraveninio kontrastavimo, rekomenduojama tūrinė metodika apžvalgos laukui (angl. *field of view* – FOV) apimant tik plaučius. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami DSGKT algoritmais: plonais pjūviais ir mažu žingsniu (<2 mm, dažniausiai 0,625–1,25 mm) taikant specia-

lius (*sharp*) rekonstrukcinius parametrus. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami parenchiminiame lange (C –500–(–800) HV; W 1300–1800 HV) bei taikant specifinius vaizdų analizės programinės įrangos paketus, kuriais galima išryškinti didžiausio intensyvumo projekcijas (MIP) bei oringumo pokyčius išryškinančią mažiausio intensyvumo (MinIP) projekciją. Kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami taikant mažų arba ypač mažų dozių DSGKT (30 mAs) [2, 3]. Kartais atskirų pokyčių diferenciacijai naudojamos papildomos KT metodikos, pvz., fibrozės ir tranzitorinio pritemimo nugarinėse dalyse diferenciacijai tyrimas atliekamas ir pacientui gulint ant pilvo. Smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą rodančių „oro spąstų“ įvertinimui taikomas skenavimas iškvėpus.

RADIOLOGINIAI IPL POŽYMAI IR VAIZDŲ ANALIZĖ

Intersticiumo sustorėjimas sąlygoja bazinių membranų, intraskiltelinių ir tarpkiltelinių pertvarėlių bei peribronchovaskulinio ir perilimfatinio audinio išryškėjimą – pagrindinius IPL radiologinius požymius. Radiologinių pokyčių spektras labai įvairus, jį lemia intersticiumo pažeidimo laipsnis, pobūdis ir lokalizacija bei sindromų derinys arba galimos gretutinės patologijos sąlygoti pokyčiai. Radiologinių vaizdų analizės algoritmas IPL diagnostikai remiasi pagrindiniais principais: nustatyti pokyčius ir išskirti vyraujančius radiologinius požymius, įvertinti pokyčių išplitimą ir išsidėstymą, nustatyti galimus požymių derinius, sudarančius ligų grupėms būdingus sindromus. Pažymėtina, jog diferencinei diagnostikai neretai itin svarbu įvertinti skiriamuosius, t. y. tam tikroms ligoms nebūdingus požymius.

Pagal lokalizaciją intersticiumas gali būti skirstomas į centrinį (ašinį), apsupantį bronchovaskulinį medį, parenchiminį, kuris supa plaučių parenchimą, ir periferinį, su pleura besiribojantį intersticiumą (1 pav.).

Vyraujanti pažeidimo lokalizacija, vertinama pagal pokyčių išsidėstymą antrinėje skiltelėje ir visame plaučiuje KT ašiniuose ir vainikinės plokštumos vaizduose, gali būti vienas iš diferencinei diagnostikai labai svarbių požymių [4] (2 lentelė).

Tinkliniai pokyčiai yra dažniausiai IPL atvejais randamas radiologinis požymis. Tai įvairaus dydžio tinklą primenančios piešinio deformacijos, matomos dėl sustorėjusio ir išryškėjusio centrinio intersticiumo bei intraskiltelinių ir tarpkiltelinių pertvarėlių. Tinkliniai pokyčiai būna įvairaus pobūdžio (lygus, mazguotas, netolygus, 2 pav.) ir apimties, neretai susiję su židiniai ir kitais IPL požymiais (3 lentelė). Pokyčių išsidėstymas plaučiuose (lokalūs ar difuziniai, simetriški ar netaisyklingai išsidėstę, vyraujantys viršutiniuose arba apatiniuose plaučių laukuose) taip pat gali rodyti ligos kilmę, pvz., tinkliniai pokyčiai viršutiniuose laukuose

2 lentelė. Diferencinė intersticinių plaučių ligų diagnostika pagal vyraujančią intersticiumo pažeidimo lokalizaciją

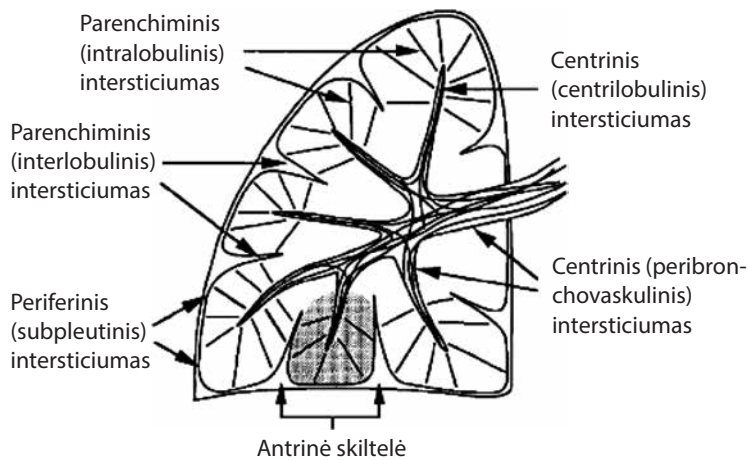
Centrinis	Parenchiminis	Periferinis
<ul style="list-style-type: none"> Sarkoidozė Karcinomatozinis limfangitas, limfoma Kriptogeninė organizuojanti pneumonija Edema NSIP, IIP Silikozė, angliakasių pneumokoniozė 	<ul style="list-style-type: none"> Karcinomatozinis limfangitas Sarkoidozė Silikozė Hipersensityvinis pneumonitas Neurofibromatozė Vaistų sukeltas pažeidimas Vaskulitas 	<ul style="list-style-type: none"> Karcinomatozinis limfangitas Sarkoidozė Asbestozė Idiopatinė plaučių fibrozė Reumatoidinis plautis Sisteminė sklerozė

3 lentelė. Tinklinių pokyčių diferencinė diagnostika

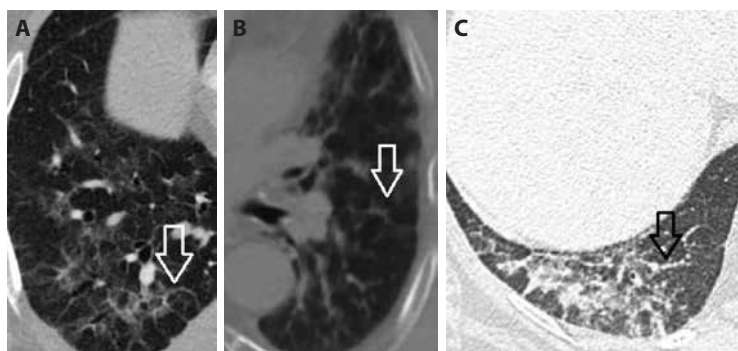
Lygus	Mazguotas	Netolygus
<ul style="list-style-type: none"> Plaučių edema, plaučių venų okliūzinė liga Karcinomatozinis limfangitas, limfoma Amiloidozė, alveolinė proteinozė, hemoragijos Erdheim-Chester liga 	<ul style="list-style-type: none"> Sarkoidozė Karcinomatozinis limfangitas, limfoproliferacinės ligos LIP, amiloidozė (retai) 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrozė (korys) Sarkoidozė Asbestozė Derinys su intersticine edema

4 lentelė. Korio tipo piešinio deformacijų priežastys

IIP	NSIP	Kitos
<ul style="list-style-type: none"> IPF Jungiamojo audinio ligos 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrozinio tipo idiopatinė NSIP NSIP, turinti žinomą priežastį NSIP kaip HP komponentas 	<ul style="list-style-type: none"> Asbestozė Medikamentų toksinis poveikis Sarkoidozė (retai)



1 pav. Plaučio intersticiumas



2 pav. Tinklinės plaučių piešinio deformacijos: A – lygios (NSIP), B – netolygios (fibrozinio tipo NSIP), C – mazguotos (limfangitinis naviko plitimas)

labiau būdingi sarkoidozei, apatiniuose – įprastinei intersticinei pneumonijai.

Tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės – tai bronchų ir bronchiolių spindžių išsiplėtimas, sąlygotas aplinkinio intersticiumo fibrozės (3 pav.) [5]. Bronchų sienelės dažniausiai netolygios, netaisyklingos eigos (primena kamščiatraukį), tačiau nėra uždegimo požymių (ryškaus sienelių sustorėjimo arba turinio spindžiuose). Kartu esant ir korio tipo piešinio deformacijoms, įtariama įprastinė intersticinė pneumonija (IIP). Šių deformacijų nesant, diferencinė diagnostika platesnė – nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP), sarkoidozė, hipersensityvinis pneumonitas (HP). Bronchektazių lokalizacija taip pat gali rodyti jų kilmę, pvz., bazaliai, simetriškai periferijoje išsidėsčiusios bronchektazės su aplinkinėmis „matinio stiklo“ zonomis – dažnas NSIP požymis, ypač sergantiesiems jungiamojo audinio ligomis. Pažymėtina, jog bronchektazės rodo negrįžtamuosius pokyčius, tuo tarpu bronchiolektazės gali išnykti, t. y. pokyčiai gali būti grįžtamieji [5].

Svarbu prisiminti, jog vien oringo broncho spindžio diferencijavimas nėra bronchektazės kriterijus, būtina vertinti bronchoarterinę indesą, laipsnišką broncho siau-

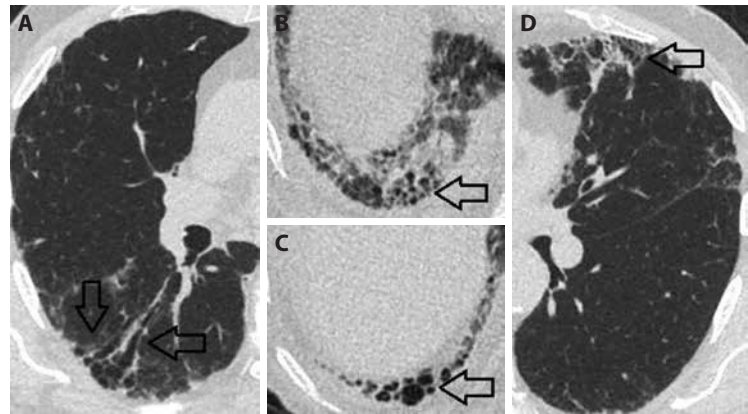
Pulmonologija ir alergologija

rėjimą, spindžiai matomi parapleuraliai, kur normaliai jų identifikuoti nepavyksta. Sumažėjusio oringumo („matinio stiklo“) parenchimos fone gali būti gerai matomi neapvalę subsegmentiniai bronchai (iki 3 mm) ir skiltelinės bronchiolės (1 mm).

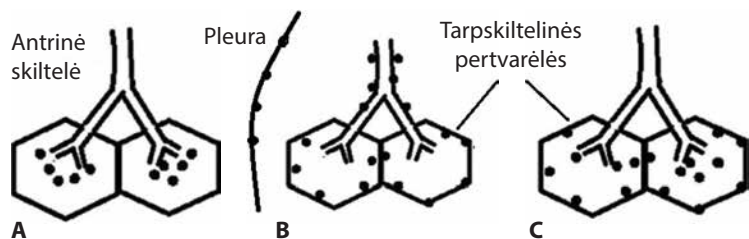
Korio tipo piešinio deformacija rodo negrįžtamą parenchimos destrukciją, kuri būdinga įvairių IPL galutinei stadijai (4 lentelė) [5]. DSGKT būdingas vaizdas: subpleurinės greta viena kitos, dažnai sluoksniuais ir grupėmis išsidėsčiusios 3–10 mm dydžio oringos cistos, primenančios korį (3 pav.). Kartu dažniausiai matomos ir tempimo bronchektazės bei tinklinio tipo piešinio deformacijos. Esant šiam pokyčių deriniui, plaučių audinio korėtumas dažniausiai yra lemiamas diagnostinis požymis, jam esant, DSGKT teigiama prognozė nustatant įprastinę intersticinę pneumoniją (IIP) siekia 90–100 proc. ir daugeliu atveju padeda išvengti plaučių biopsijos [1, 6]. Korėtumą svarbu atskirti nuo bronchektazių ir bronchiolektazių, kitos kilmės cistų, emfizemos [7]. IIP vaizdas dažniausiai siejamas su idiopatine plaučių fibroze (IPF) [8] Svarbu nepamiršti, kad korio tipo deformacija yra IIP būdingas požymis, tačiau IIP ir IPF nėra sinonimai [9, 10]. Patologijos, galinčios sąlygoti korio tipo piešinio deformacijas pateikiamos 4 lentelėje. IIP pokyčiai didesni bazaliai, o NSIP, HP atveju kraniokaudalinis gradientas nebūdingas.

Židiniai – tai lokalūs iki 3,0 cm dydžio (iki 3 mm dydžio vadinami mikrožidiniai) mažesnio oringumo ploteliai [5]. Židiniai gali būti gerai ir blogai riboti, solidiniai ir „matinio stiklo“ intensyvumo – subsolidiniai. Solidiniai židiniai būdingesni sarkoidozei, silikozei, hematogeninėms metastazėms, limfoidinei intersticinei pneumonijai (LIP); subsolidiniai – HP, įvairios etiologijos bronchiolitui, Langerhanso ląstelių histiocitozei. Diferencinei diagnostikai svarbu įvertinti židinių išplitimą ir išsidėstymą plaučiuose (viršutinės, apatinės dalys, pavieniai arba grupėmis, klasteriais) bei jų išsidėstymą antrinėje plaučio skiltelėje (perilimfatinis, centrilobulinis, atsitiktinis (4 pav.).

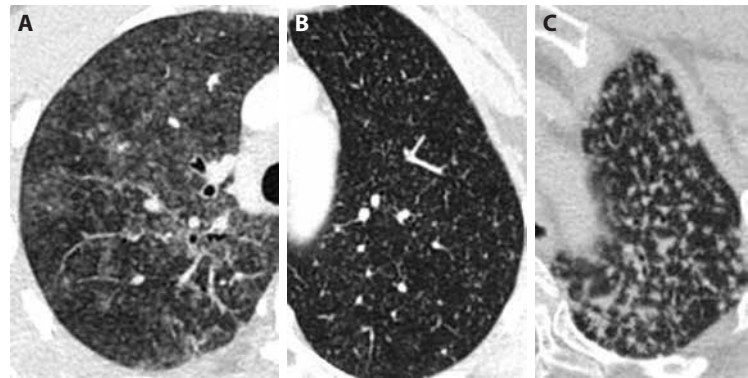
Pastarasis skirstymas rodo pokyčius sukėlusios ligos patofiziologiją: perilimfatiniai židiniai būdingi granuliozinėms intersticinėms ligoms, limfine sistema plintančioms ligoms, atsitiktinis židinių išsidėstymas būdingas hematogeniškai plintantiems (arba pirminiam) navikams ir infekcijoms, centrilobuliniai



3 pav. Korio tipo ir į jas panašios piešinio deformacijos: A – tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, B, C – korio tipo piešinio deformacijos (IIP), D – korio neformuojanti cistinė, tinklinė deformacija (fibrozinio tipo NSIP / lėtinis HP)



4 pav. Židinių išsidėstymas: A – centrilobulinis (centrinėje skiltelės dalyje), B – perilimfatinis (pagal peribronchovaskulinius pluoštus ir (arba) pleurą ir (arba) tarp-skiltelines pertvarėles), C – atsitiktinis



5 pav. Židiniai: A – centrilobuliniai, subsolidiniai (HP), B – atsitiktinio išsidėstymo solidiniai ir subsolidiniai (miliarinė tuberkuliozė), C – perilimfatiniai solidiniai (sarkoidozė)

židiniai – smulkiųjų kvėpavimo takų ir kraujagyslių pažeidimo požymis (5 lentelė, 5, 6 pav.). Židiniai plaučiuose gali būti išsidėstę lokaliai, vyrant viršutiniuose plaučių laukuose arba gali būti vienodai pasiskirstę visame plote.

Plaučių audinio oringumo sumažėjimas skiriasi savo intensyvumu – galimos „matinio stiklo“ ir konsolidacijos zonos. „Matiniu stiklu“ priimta vadinti DSGKT vaizduose matomas sumažėjusio oringumo zonos, kuriose dar galima išskirti plaučių kraujagysles ir bronchų sienelės, tuo tarpu konsolidacija – dides-

5 lentelė. Židinių pokyčių charakteristikos

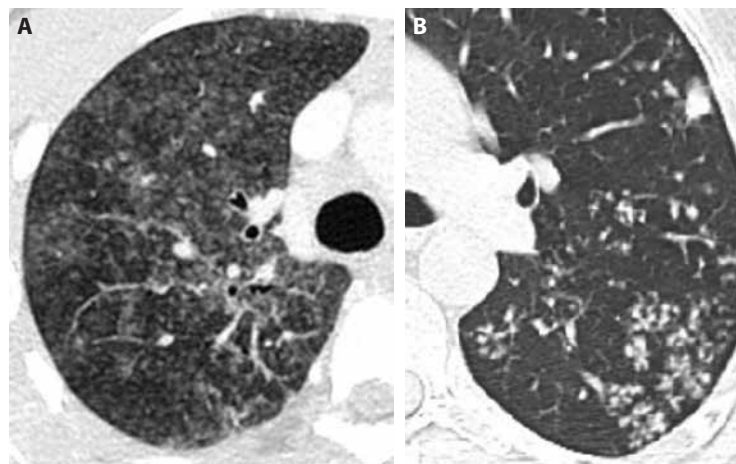
Perilimfatinis išsidėstymas	Centrilobulinis išsidėstymas	Atsitiktinis išsidėstymas
<ul style="list-style-type: none"> Išsidėstę palei bronchovaskulinius pluoštus (sarkoidozė) ir (arba) <ul style="list-style-type: none"> Parapleurinis išsidėstymas (sarkoidozė, LIP, limfoproliferacinės ligos) ir (arba) <ul style="list-style-type: none"> Tarpuskiltelinėse pertvarėlose (limfangitinis naviko plitimas, limfoproliferacinės ligos, LIP, amiloidozė) 	<ul style="list-style-type: none"> Centrinėje antrinės skiltelės dalyje, iki 1,0 cm dydžio, nesiekia tarpuskiltelinių pertvarų Formuoja „sprogstančią šakelę“ (endobronchinis infekcijos plitimas, aspiracija, bronchiolitai, turiniu užpildyti spindžiai, bronchiolektazės, navikiniai embolai, hematocheninis plitimas) arba <ul style="list-style-type: none"> Neformuoja „sprogstančios šakelės“ (HP, respiracinis bronchiolitas, Langerhanso ląstelių histiocitozė, virusinė infekcija, aspiracija) 	<ul style="list-style-type: none"> Centrilobuliniai ir perilimfatiniai židiniai infekcija, hematogeninės metastazės, limfinė sistema plintančios ligos (rečiau) Histiocitozė

6 lentelė. Oringumo sumažėjimas. Diferencinė diagnostika pagal ligos trukmę

Ūminės	Lėtinės
<ul style="list-style-type: none"> Edema Difuzinis alveolinis pažeidimas, ūminio respiracinio distreso sindromas, ūminė intersticinė pneumonija Infekcijos Hemoragijos Hipersensityvinis pneumonitas Ūminė eozinofilinė pneumonija Ūmus pospindulinis pneumonitas 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensityvinis pneumonitas Respiracinis bronchiolitas – intersticinė plaučių liga Deskvamacinė pneumonija Intersticinė pneumonija (NSIP, retai IIP) Navikas Organizuojanti pneumonija Limfocitinė intersticinė pneumonija Eozinofilinė pneumonija (lėtinė) Egzogeninė lipoidinė pneumonija Alveolinė proteinozė Sarkoidozė

7 lentelė. Cistinių plaučių pokyčių priežastys

Pirminės cistinės ligos	Antriniai cistiniai pokyčiai
<ul style="list-style-type: none"> Langerhanso ląstelių histiocitozė Limfocitinė intersticinė pneumonija Limfangioleiomiomatozė (be (arba su) tuberozinės sklerozės) Sjogreno sindromas Neurofibromatozė 	<ul style="list-style-type: none"> Cistinės ir korio tipo piešinio deformacijos, atsiradusios dėl fibrozės Plaučių parenchimos laceracija Pneumatocelės (<i>Pneumocystis</i> pneumonija) Cistinės bronchektazės



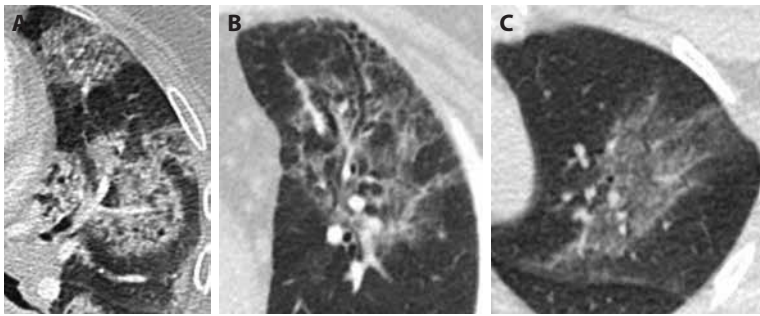
6 pav. Centrilobuliniai židiniai: A – subsolidiniai, neformuojantys „sprogstančios šakelės“ (HP), B – solidiniai, formuojantys „sprogstančią šakelę“ (endobronchinis tuberkuliozės plitimas)

8 lentelė. „Grindinio“ požymio diferencinė diagnostika

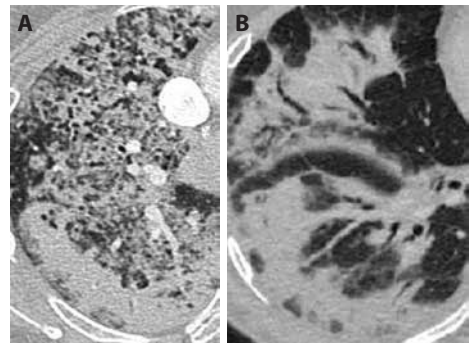
Ūminės eigos	Lėtinės, pūmės eigos
<ul style="list-style-type: none"> Ūminė intersticinė pneumonija Plaučių edema Hemoragijos Pneumonija (<i>pneumocystis carinii</i>, virusinė) Ūminė eozinofilinė pneumonija Ūminis oспindulinis pneumonitas 	<ul style="list-style-type: none"> Alveolinė proteinozė IIP, NSIP Hipersensityvinis pneumonitas Organizuojanti pneumonija Lėtinė eozinofilinė pneumonija Lipoidinė pneumonija Adenokarcinoma

nio tankio pokyčiai, kai nekontrastuotų kraujagyslių išskirti nepavyksta. [5] „Matinio stiklo“ oringumo sumažėjimas rodo pokyčius už tyrimo galimybių ribų. Požymis nėra specifiškas ir gali būti alveolių, intersticiumo arba mišraus pažeidimo išraiška [11]. Konsolidacijos ir „matinio stiklo“ zonos siejamos su aktyvia liga arba grįžtamaisiais pokyčiais, tačiau

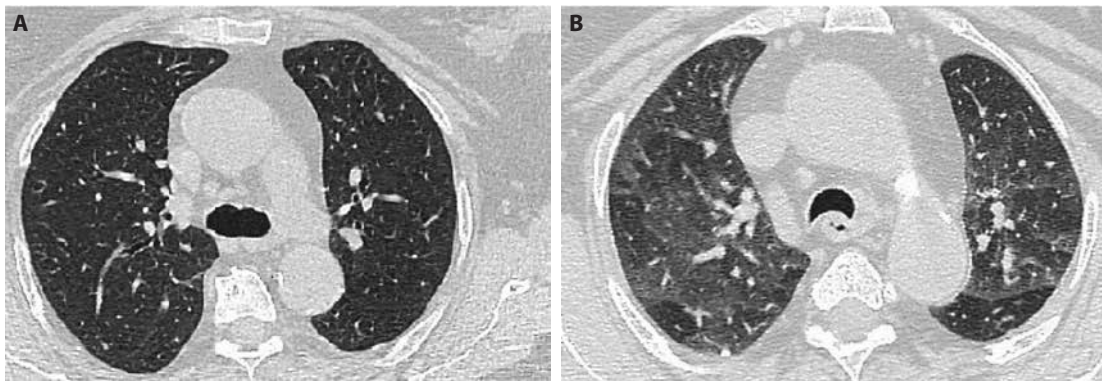
„matinis stiklas“ rodo grįžtamąją ligą tik tada, kai pažeidimo plote nėra fibrozės požymių. [12]. Diferencinė „matinio stiklo“ ir konsolidacijos diagnostika plati ir persidengianti. „Matinio stiklo“ intensyvumo pokyčiai labiau būdingi HP, deskvamacinei pneumonijai; respiraciniam bronchiolitui – intersticinei plaučių ligai, NSIP; konsolidacija: organizuojančiai pneumonijai,



7 pav. „Matinio stiklo“ intensyvumo oringumo sumažėjimas: A – taisykinio išsidėstymo peribronchovaskuliariai (sisteminė raudonoji vilkligė); B – netaisykinio išsidėstymo peribronchovaskuliariai (NSIP), C – homogeniška zona viršutiniame plaučių lauke (toksiškų dūmų inhaliacija)



8 pav. Konsolidacija: A – nehomogeniška, išsidėsčiusi daugiau periferijoje (sisteminė raudonoji vilkligė), B – dominuojantis peribronchovaskulinis išsidėstymas (NSIP)



9 pav. DSGKT „oro spąstai“: A – įkvėpus oringumas tolygus. B – iškvėpus išlieka hiperinfliuoti (mažesnio tankio) plotai (hipersensitivityvinis pneumonitas)

lėtinei eozinofilinei pneumonijai, navikiniams pokyčiams [13, 14] (7 ir 8 pav.).

Diferenciacijai svarbu žinoti ligos trukmę (ūminė arba lėtinė), rūkymo, medikamentų vartojimo anamnezę, gretutines ligas (6 ir 7 lentelės). Ne mažiau reikšmingas ir radiologinio vaizdo kitimas dinamikoje.

Padidėjusio oringumo priežastys labai įvairios, pagrindinės – emfizema (centrilobulinė, paraseptalinė ir panlobulinė), pirminės cistinės plaučių ligos (retos) ir antriniai cistiniai pokyčiai (7 lentelė) [15].

Plaučių cistos – aiškiai ribotos oringos, turinčios ploną sienelę (dažniausiai 1–2 mm, retais atvejais gali būti ir iki 4 mm storio), dažniausiai apvalios, tačiau gali būti ir netaisyklingos formos. Cistas gali imituoti bronchektazės, kurias atskirti padeda KT vaizdų rekonstrukcijos skirtinguose plokštumose, taip pat bulos – skirtingai nuo cistų, jų sienelė labai plona, ne visada išskiriama. Pokyčių vyravimas viršutiniuose plaučių laukuose būdingas centrilobulinei emfizemai, Langerhanso ląstelių histiocitozei, apatinėse dalyse – cistiniams ir korio tipo pokyčiams, esant IIP, difuzinis: limfangiolejomioatozei, parapleuraliai, daugiau viršutinėse dalyse – paraseptalinei emfizemai ir kt. Struktūrinėse skiltelėse sutrikus oro pasišalinimui per kvėpavimo takus, išryškėja skiltelinę struktūrą atitinkančios padidėjusio oringumo zonos,

geriausiai matomos iškvėpimo fazės DSGKT vaizduose, vadinamos „oro spąstais“ (9 pav.). Šis netiesioginis smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcijos požymis būdingas bronchiolitams, HP, nebūdingas IIP [12, 16].

Mozaikiniai plaučių oringumo pokyčiai – besikaitaliojantys skirtingo (sumažėjusio ir (arba) padidėjusio, ir (arba) normalaus) oringumo ploteliai. Mozaikos vaizdas būdingas IPL, smulkiųjų kvėpavimo takų, kraujagyslių (mozaikinė perfuzija) ligoms. DSGKT vaizduose svarbu atskirti, kurios sritys yra pakitusios – padidėjusio ar sumažėjusio oringumo. Panašiai atrodančius pokyčius gali sąlygoti netolygiai išsidėsčiusios „matinio stiklo“ zonos (sąlygotos hipoperfuzijos arba įvairios etiologijos infiltracijos), taip pat kaip ir hiperinfliuoti „oro spąstų“ ploteliai greta nepakitusio plaučių audinio. Šiuos pokyčius atskirti padeda KT tyrimas pacientui iškvėpus (mažų dozių KT). Kraujagyslinės kilmės (lėtinei plaučių embolijai), infiltracinėms ligoms „oro spąstai“ nebūdingi. Mozaikos vaizdas, susidedantis iš padidėjusio, sumažėjusio ir normalaus oringumo plotelių, būdingas HP požymis.

Kartais mozaikinis pažeidimas netiksliai interpretuojamas vertinant netolygiai išreikštą **grindinio** (angl. *crazy-paving*) vaizdą. Šis požymis išryškėja

sustorėjus tarpuskiltelinėms ir intraskiltelinėms pertvarėlėms „matinio stiklo“ fone ir būdingas alveolinei proteinozei, lipidinei pneumonijai, ūminei silikozei ir kt. IPL, pažeidžiančioms intersticiumą ir parenchimą (8 lentelė) [16].

APIBENDRINIMAS

IPL – heterogeniška radiologine išraiška pasižyminti plaučių ligų grupė. Radiologiniai požymiai arba jų deriniai kiekvienai ligai gali būti įvairūs ir dažnai nespecifiniai, matomi daugelio ligų atveju. Radiologinei IPL diagnostikai labai svarbu ne tik atpažinti būdingus patologinių pokyčių požymius, bet įvertinti ir jų išsidėstymo pobūdį plaučiuose, atsižvelgiant į funkciją bei skiltelinę anatomiją. Tai padeda diferencijuoti intersticines plaučių ligas, atskirti jas nuo kitos kilmės pokyčių, tačiau lemiamas vaidmuo intersticinių ligų diagnostikoje tenka konstruktyviam multidisciplininės komandos darbui.

LITERATŪRA

1. **Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE Jr, Travis WD.** American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015; 35(7):1849–71.
2. **Singh S, Kalra MK, Ali Khawaja RD, Padole A, Pourjabbar S, Lira D, et al.** Radiation dose optimization and thoracic computed tomography. *Radiol Clin North Am*. 2014; 52(1):1–15.
3. **Mayo JR.** CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. *J Thorac Imaging*. 2009; 24(4):252–9.
4. **Remy-Jardin M, Campistron P, Amara A, Mastora I, Tillie-Leblond I, Delannoy V, et al.** Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J Comput Assist Tomogr*. 2003; 27(2):266–73.
5. **Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J.** Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008; 246(3):697–722.
6. **Johkoh T, Sakai F, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Watadani T, et al.** Honeycombing on CT: its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol*. 2014; 83(1):27–31.
7. **Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al.** Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013; 266(3):936–44.
8. **Ferguson EC, Berkowitz EA.** Lung CT: Part 2, The Interstitial Pneumonias???Clinical, Histologic, and CT Manifestations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(4):W464–76.
9. **Maher TM, Wells AU, Laurent GJ.** Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J*. 2007; 30(5):835–9.
10. **Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al.** Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008; 246(1):288–97.
11. **Miller WT, Shah RM.** Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(2):613–22.
12. **Elicker B, Pereira CA de C, Webb R, Leslie KO.** High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(9):715–44.
13. **Polverosi R, Maffesanti M, Dalpiaz G.** Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med (Torino)*. 2006; 111(2):202–12.
14. **Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR.** From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013 1;33(7):1951–75.
15. **Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, et al.** Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180(3):827–35.
16. **Webb WR, Müller NL, Naidich DP.** High-resolution CT of the lung. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins; 2008.

Sisteminių autoimuninių ligų, susijusių su plaučių pažeidimu, laboratorinės diagnostikos galimybės

LABORATORY DIAGNOSTICS FOR SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITH PULMONARY INVOLVEMENT

VILTĖ MARIJA GINTAUSKIENĖ, MARGARITA PAULAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Daugelis autoimuninių ligų yra siejamos su sisteminiu įvairių organų pažeidimu. Šių ligų metu gali būti pažeidžiama ir kvėpavimo organų sistema. Šiame straipsnyje aptariamos pagrindinės sisteminės autoimuninės ligos, galinčios sukelti plaučių pažeidimus, bei jų metu nustatomų autoantikūnų reikšmė. Laboratorinė autoantikūnų diagnostika, įtariant tokias ligas kaip, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė (skleroderma), polimiozitas, dermatomiozitas, Sjogreno, Gudpasčerio bei antifosfolipidinis sindromai arba vaskulitas yra itin svarbi ankstyvajai ligos diagnostikai bei galimai ligos prognozei vertinti. Vienu pagrindinių laboratorinių tyrimo metodu autoantikūnams įvertinti laikoma netiesioginė imunofluorescencija.

Reikšminiai žodžiai: autoimuninės plaučių ligos, antikūnai prieš branduolio antigenus, antikūnai prieš išskiriamus iš branduolio antigenus, netiesioginė imunofluorescencija.

Summary. Most of the systemic autoimmune diseases are related to multiorgan involvement. As expected in such a disease, the entire pulmonary system is vulnerable to injury. In this article we present systemic autoimmune diseases which can cause lung damage. In such disease as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis (scleroderma), polymyositis, dermatomyositis, vasculitis, Sjögren, Goodpasture and antiphospholipid syndrome, early laboratory diagnostics of autoantibodies is very important. We also review the possibilities of implementation of indirect immunofluorescence method in laboratory testing for autoantibodies.

Key word: autoimmune lung disease, antinuclear antibodies, extractable nuclear antigens, indirect immunofluorescence.

IVADAS

Sisteminės autoimuninės ligos – tai grupė heterogeniškų, su pakitusiu imuniniu atsaku susijusių ligų, kurių metu gali būti pažeidžiami daugelis organų arba jų sistemų. Sergant autoimunine liga, gali būti pažeidžiamos įvairios plaučių struktūros: intersticinis plaučių audinys, pleura bei kvėpavimo takai. Autoimuninė liga gali prasidėti plaučių pažeidimo simptomais, tačiau dažniausiai kvėpavimo sistemos sutrikimai atsiranda esant jau pažengusiai ligos stadijai. Tiriant tokius pacientus, svarbu išsiaiškinti apie galimus kitų organų arba audinių pažeidimus. Ankstyva laboratorinė, radiologinė bei histologinė diagnostika leidžia sėkmingiau kontroliuoti ligą, pagerinti paciento gyvenimo kokybę ir išgyvenamumo prognozę.

Dažniausios autoimuninės kilmės reumatinės ligos, kuriomis sergant pasireiškia plaučių pažeidimo simptomai – sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė (skleroderma), Sjogreno, Gudpasčerio sindromai, polimiozitas, dermatomiozitas, vaskulitai, mišri jungiamojo audinio liga [1].

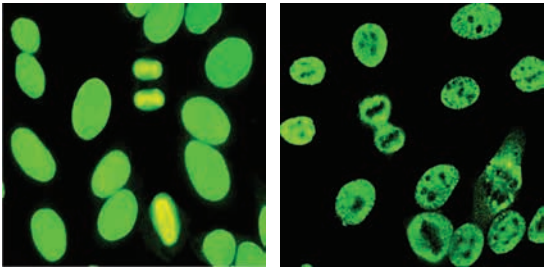
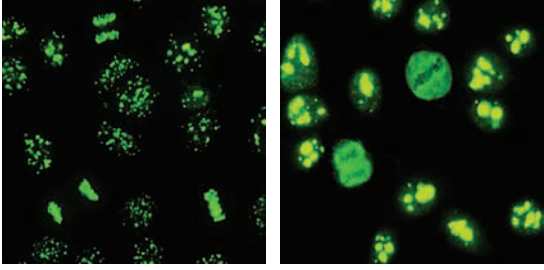
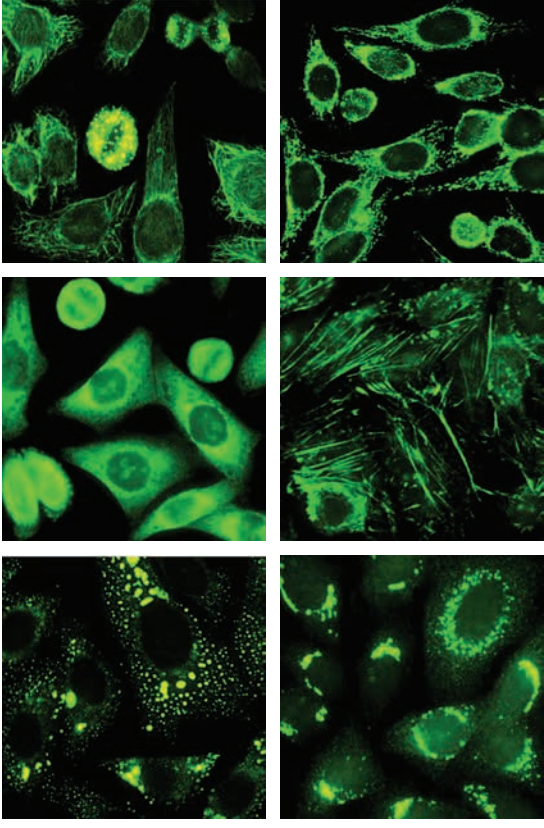
Sergant šiomis ligomis, formuojasi įvairūs antikūnai prieš ląstelių branduolių antigenus. Grupė šių antikūnų vadinami bendru pavadinimu – antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA) ir tiriami netiesioginės imunofluorescencijos metodu (NIF).

DIAGNOSTINĖ IMUNOFLUORESCENCIJOS METODO REIŠMĖ

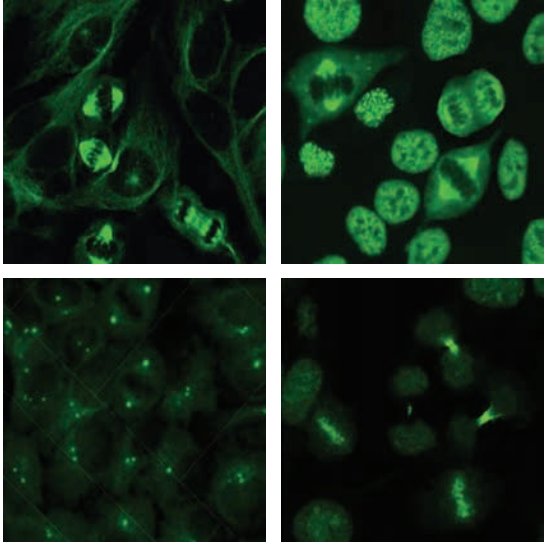
ANA tyrimas pacientams, kuriems įtariama autoimunė liga, naudojamas kaip atrankinis, nes jis pasižymi dideliu jautrumu. Kadangi yra didelė tyrimui naudojamų reagentų ir metodikų įvairovė, rezultatus rekomenduojama vertinti kaip teigiamus, kai antikūnų titras daugiau nei 1:160 ar 1:320. Tačiau žinoma, kad net 5–30 proc. sveikų asmenų gali būti randami aukšti antikūnų titrai. ANA netiesioginės imunofluorescencijos modeliai ir su jais susiję autoantikūnai pateikiami 1 lentelėje.

Siekiant išsamesnio antikūnų profilio įvertinimo, kraujo serumas, kuriame buvo rastas intensyvus ANA švytėjimas, gali būti tiriamas imunobloto metodu.

1 lentelė. ANA fluorescencijos modeliai ir susiję autoantikūnai

ANA modelis	Švytėjimo tipas	Antikūnai	Jungiamojo audinio liga
Branduolių (dažniausiai) 	Homogeninis	dsDNR, histonai, nukleosomos	SRV
	Grūdėtasis	U1-RNP Ro/SSA, La/SSB Sm Ku, Mi-2	Mišri jungiamojo audinio liga, SRV, RA SjS, SRV SjS PM/DM
	Centromerinis	CENP-B	SS
Branduolėlių 	Branduolėlių	RNA-Polimerazė III Topoizomerazė I (Scl 70), PM-Scl	SS SS, PM/DM
	Citoplazminis (rečiau) 	Grūdėtasis	t-RNA sintetazė (Jo-1, PL-7, PL-12)
Mitochondrinis		M2	PBS
Ribosominis		Ribosominis-P baltymas	SRV, ASS
Citoskeleto		Aktino Vimentino Tropomiozino Goldžio komplekso Lizosomos	AH Infekcija arba uždegimas SM, opinis kolitas, Krono liga SjS, SRV, RA PBC, neurologinės ligos

Pulmonologija ir alergologija

ANA modelis	Švytėjimo tipas	Antikūnai	Jungiamojo audinio liga
<p>Mitozės komplekso (retai)</p> 	Mitozės verpstės	MSA-2 NuMA	Reumatinė polimialgija, diskoidinė SRV forma, SjS, LL SjS, artritas, AFS, SRV
	Centrosomos (enolazė)	Cep250, Cep110	Raynaud sindromas, progresuojanti SS, infekcijos
	Mitozės tilteliai	MCA-1	Raynaud sindromas, malignoma, progresuojanti SS

Santrumpos: SS – sisteminė sklerozė, PM/DM – polimiozitas/dermatomiozitas, SjS – Sjogreno sindromas, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, ASS – antisintetazės sindromas, RA – reumatoidinis artritas, AFS – antifosfolipidinis sindromas, LL – lėtinė limfocitų leukemija, PBC – pirminė biliarinė cirozė, SM – sunkioji miastenija, AH – autoimuninis hepatitas.

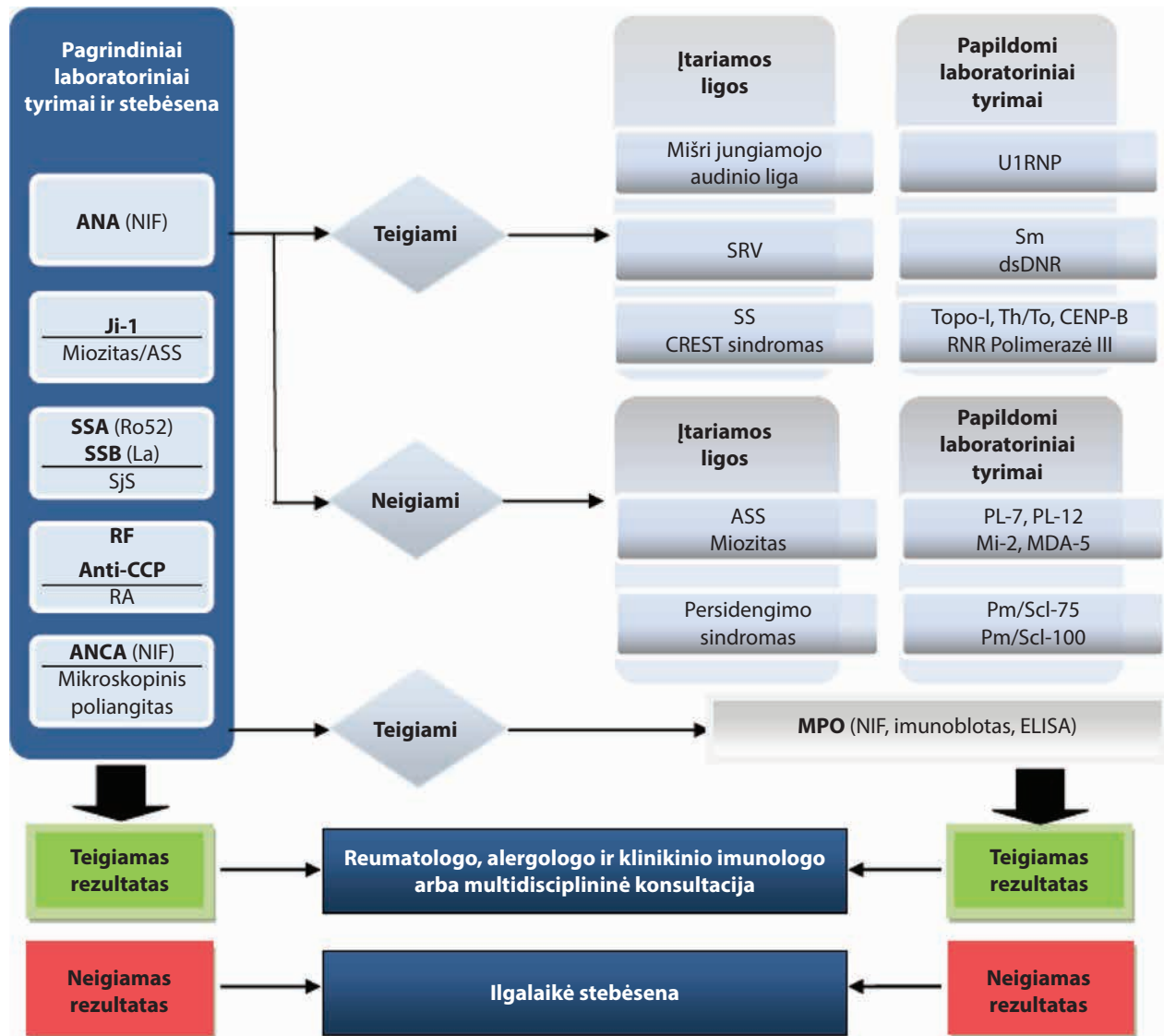
Šiuo atveju atliekama antikūnų prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (ENA) kokybinė reakcija, kuria aptinkami imunoglobulino (Ig) G klasės antikūnai prieš 16 skirtingų autoantigenų: nRNP, Sm, SSA (SSA natyvinis ir Ro-52), SSB, Scl-70, PM-Scl, CENP-B, PCNA, ds-DNR, nukleosomų, histonų, ribosomų P baltymų, AMA-M2 ir DFS. Anti-DFS70 antikūnai siejami su įvairiomis ligomis, tokiomis kaip, atopinis dermatitas, Vogt-Koyanagi-Harada sindromas ir astma. Teigiamas Anti-DFS70 rezultatas svarbus tuomet, kai ANA švytėjimo rezultatų nepavyksta priskirti jokiems kitiems ligai specifikiems autoantikūnams. ENA tyrimas padeda nustatyti konkrečius autoimuniniame procese dalyvaujančius antikūnus. A. Deborah ir kt. rekomanduoja laboratorinio tyrimo algoritmą, įtariant plaučių pažeidimą, susijusį su sisteminė autoimunine liga (1 pav.) [2].

AUTOANTIKŪNŲ REIKŠMĖ DIAGNOZUOJANT SISTEMINIO POBŪDŽIO LIGAS

Sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) metu dažniausiai pažeidžiama pleura bei plaučių parenchima. Plaučių audinio fibrozė vystosi rečiau nei sergant reumatoidiniu artritu arba sisteminė sklerozė. Šios ligos patogenezė sudėtinga ir daugialypė, tačiau žinoma, jog iki 95 proc. sergančiųjų formuojasi ANA. SRV metu formuojasi autoantikūnai prieš dvispiralinę branduolio DNR (Anti-dsDNR) bei Smith (Sm) baltymą. Anti-dsDNR dažniausiai (20–90 proc.) aptinkami SRV atveju ir priklauso nuo laboratorijoje naudojamo antikūnų nustatymo metodo bei ligos aktyvumo. Anti-

kūnai prieš Sm baltymą yra labai specifiški (>90 proc.) SRV ir jie randami 5–40 proc. pacientų. Kartu su anti-dsDNR jie laikomi patognominiu šios ligos požymiu. Išimtiniais atvejais anti-dsDNR gali būti nustatomi ir sergantiesiems kitomis autoimuninėmis ligomis arba sveikiems žmonėms, tačiau tokiais atvejais šiuos asmenis reikia stebėti dėl galimo SRV ligos simptomų pasireiškimo. Netgi nenustačius anti-dsDNR, visiškai atmesti SRV diagnozės negalima. Anti-dsDNA gali būti sintetiniai ir tam tikrų infekcinių ligų metu – dažniausiai aptinkami sergant pneumokoko arba Epstein Baro viruso sukeltomis infekcijomis. Sergantiesiems SRV taip pat gali būti nustatomi antikūnai prieš proliferuojančius ląstelių branduolių antigenus (PCNA), kurių specifškumas – net 95 proc., tačiau paplitimas siekia tik 3 proc. Priešingai nei anti-Ro anti-La/SSB antikūnai yra specifiški sergantiesiems SRV ir Sjogreno sindromu [3]. Anti-SSA diferenciacija nuo antikūnų prieš Ro-52 turi svarbią diagnostinę reikšmę tiriant dėl SRV, nes antikūnai prieš Ro-52 nėra specifiški ligai ir gali būti nustatomi sergantiems miozitu, sisteminė sklerozė, kitomis kolagenozėmis, naujagimių SRV, pirminė biliarinė cirozė, autoimuniniu ir virusiniu hepatitu Anti-Ro/SSA antikūnai gali būti vieninteliai randami antikūnai pacientams, sergantiems ANA neigiama SRV [4].

Sergant **sisteminė sklerozė (sklerodermija)** plaučių pažeidimas gali būti ilgai nepastebimas. Sergantiesiems šia liga dėl intersicinės fibrozės vystosi plaučių restrikcija. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškia sklerodermijos sukelta plaučių audinio fibrozė, tiriant



1 pav. Rekomenduojamas laboratorinis tyrimas, įtariant plaučių pažeidimą, susijusį su sistetine autoimunine liga

ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus, RF – reumatoidinis faktorius, Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinuotą peptidą, Anti-sdDNR – antikūnai prieš dvispiralę DNR, ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, MPO – antikūnai prieš mieloperoksidazę, NIF – netiesioginė imunofluorescencija, SS – sisteminė sklerozė, SjS – Sjogreno sindromas, SRV – sisteminė raudonoji vikingė, RA – reumatoidinis artritas, ASS – anti-sintetazės sindromas.

histologiškai, matomas intersticinės pneumonijos vaizdas. Šios ligos metu randama antikūnų prieš **DNR topoizomerazės (ScI 70)** antigenus. Esant dideliame ScI 70 antikūnų specifiskumui, tačiau nedideliame paplitimui, sisteminė sklerozė patvirtinti rekomenduojama remtis ir kitų tyrimų duomenimis: įvertinti antikūnus prieš centromeras, Anti-RNR polimerazės III antikūnus, pagrindinius biocheminius inkstų, kepenų rodiklius. Sergant sistetine skleroze, taip pat gali būti nustatomi antikūnai, kurie būdingi miozito/sisteminės sklerozės persidengimo sindromui (**Anti-PM/ScI**).

Plaučių vaskulitai – tai heterogeninė ligų grupė, apimanti pirminius ir antrinius vaskulitus bei įvairias jungiamojo audinio ligas, pažeidžiančias plaučių kraujagysles. Šios būklės prisikiriamos intersticinėms plaučių ligoms. Vaskulitams būdingas ne tik plaučių

kraujagyslių, bet ir kitų organų kraujagyslių pažeidimas. Bendroji vaskulitų klasifikacija remiasi pažeistų kraujagyslių dydžiu bei antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) nustatymu (2 lentelė).

Šiems pacientams plaučių fibrozė pasireiškia kartu su ligai būdingais simptomais arba prieš nustatant su ANCA susijusio vaskulito diagnozę. Pacientams, kuriems nustatomi ANCA ir plaučių fibrozė, pagrindiniai simptomai yra progresuojantis uždegimas (50–73 proc.) ir neproduktyvus kosulys (21–60 proc.). Tikslios ANCA atsiradimo priežastys nežinomos, manoma, kad jų atsiradimui įtakos turi nosies stafilokokinė infekcija, kurios metu išskiriami dideli superantigenų kiekiai [6].

Pagal švytėjimo tipą klasikiniu netiesioginės imunofluorescencijos metodu ANCA skirstomi į cANCA (citoplazminis švytėjimas) ir pANCA (perinuklearinis

Pulmonologija ir alergologija

2 lentelė. Su ANCA susijusių vaskulitų (ASV) apibrėžimai [5]

Su ANCA susiję vaskulitai	Nekrotizuojantis vaskulitas, daugiausia pažeidžiantis smulkiąsias kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles ir smulkiąsias arterijas). Susijęs su specifiniais PR3 arba MPO antikūnais. Ne visi pacientai turi ANCA. Nustatant vaskulito diagnozę pridedamas priešdėlis, nurodantis ANCA reaktyvumą, pvz., PR3 ANCA, MPO ANCA ar ANCA neigiamas
Granulimatozė su poliangu (Vegenerio)	Nekrotizuojantis granulimatinis uždegimas, apimantis viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus. Dažniausiai pažeidžia smulkiąsias ir vidutines kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles, arterijas ir venas)
Eozinofilinė granulimatozė su poliangu (Churg-Strauss sindromas)	Eozinofilinis nekrotizuojantis granulimatinis uždegimas. Dažnai pažeidžiami kvėpavimo takai: būdinga astma, eozinofilija, alerginio rinito, sinusito bei kitų organų pažeidimo simptomai, karščiavimas. Nekrotinis vaskulitas daugiausia pažeidžia smulkiąsias ir vidutinio dydžio kraujagysles. ANCA dažnai randama, kai yra ir glomerulonefritas
Mikroskopinis poliangu	Nekrotizuojantis vaskulitas, daugiausia pažeidžiantis smulkiąsias kraujagysles (kapiliarus, venules, arterioles). Labai dažnai pasireiškia nekrotinis glomerulonefritas ir (arba) plaučių kapiliarų pažeidimas. Granulimatinio uždegimo nėra. ANCA; PR3; MPO

Santrumpos: ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus; PR3 – proteinazė 3; MPO – mieloperoksidazė.

3 lentelė. Vaskulitai ir ANCA pasireiškimo dažnis

Liga	ANCA	cANCA	pANCA
Granulimatozė su poliangu (Vegenerio granulimatozė)	90 proc. – esant aktyviai ligai	80–90 proc.	10–20 proc.
Mikroskopinis poliarteriitas	90 proc.	30 proc.	60 proc.
Eozinofilinė granulimatozė su poliangu (Churg-Strauss sindromas)	70 proc.	20 proc.	50–80 proc.

Santrumpos: ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, cANCA – citoplazminio tipo ANCA, pANCA – perinuklearinio tipo ANCA.

švytėjimas). 80–90 proc. cANCA jungiasi prie neutrofilų fermento proteinazės-3, apie 90 proc. pANCA jungiasi prie mieloperoksidazės. Tai priskiriama „tipiniams“ ANCA modeliams. Tačiau šiuos ANCA modelius galima pastebėti ir kitų uždegiminių būklių metu, kurios sumažina ANCA tyrimo specifškumą NIF metodu [7]. Su kitais antigenais (elastaze, katepsinu G, lactoferinu, baktericidinį pralaidumą didinančiu baltymu (BPI; CAP57), α -enolaze, β -glukuronidaze, lizocimo azurocidinu (CAP37)) ANCA sąveikauja rečiau ir šių antigenų klinikinė reikšmė nepakankamai iširta. Tai netipiniai ANCA modeliai, jie yra reti ir sujungia abu – citoplazminį ir perinuklearinį arba branduolių dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) švytėjimus [8]. Netipiniai modeliai svarbūs siekiant atskirti autoantigenus, susijusius su kitos kilmės vaskulitais arba autoimuninėmis ligomis. Tačiau atskirti tipinius nuo netipinių ANCA nėra paprasta; sunkumų kyla dėl laboratorijose naudojamų metodikų įvairovės (nesant standartizuotų interpretavimo kriterijų) ir skirtingų tyrimo protokolų schemų. Tyrimo interpretacijai įtakos taip pat gali turėti trukdžiai, susiję su homogeniniu arba kito pobūdžio ANA švytėjimu, kuris būna panašus ir maskuoja pANCA buvimą [8].

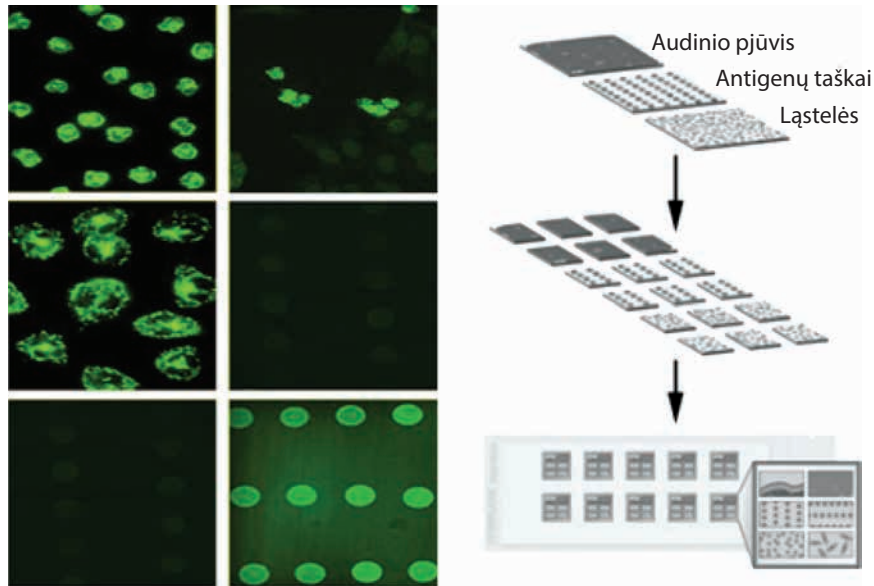
ANCA kiekis yra susijęs su vaskulitų aktyvumu, todėl gali būti naudojamas ne tik ligos diagnostikai (3 lentelė) bet ir paūmėjimui prognozuoti – cANCA titras

60 proc. atvejų koreliuoja su ligos aktyvumu (galima prognozuoti paūmėjimus), pANCA titras nepriklauso nuo ligos sunkumo.

Įprastą klasikinę ANCA atrankos tyrimą papildžius granulocitų substratais, kurių sudėtyje esama monospecifiškų MPO ir PR3 substratų, šis tyrimas įgyja dar daugiau diagnostinių privalumų. Teigiami rezultatai gali būti patvirtinti tos pačios tyrimo procedūros metu, o nespecifiniai arba neaiškūs fluorescenciniai vaizdai gali būti įvertinti su didesniu patikimumu (2 pav.).

Citoplazminio ANCA modelio radimas būdingiausias pacientams, sergantiems granulimatoze su poliangu (GPA). Perinuklearinis ANCA modelis randamas sergant mikroskopiniu poliangu, izoliuotu (idiopatininiu) nekrozuojančiu glomerulonefritu ir eozinofiline granulimatoze su poliangu, kurių atveju matomas homogeniškas perinuklearinis branduolio švytėjimas. Ne visiems pacientams, sergantiems sisteminio vaskulitu arba granulimatoze su poliangu, nustatomas ANCA teigiamas rezultatas (4 lentelė) [9].

Specifiniai PR3 ANCA su citoplazminiu ANCA švytėjimu daugiausia yra susiję su GPA [8]. Daugumai pacientų specifinių PR3 ANCA titras koreliuoja su ligos aktyvumu bei sunkumu. Esant aukštiesiems PR3 ANCA titrams, pasitaiko dažni klinikiniai paūmėjimo atvejai. Specifinių PR3 ANCA padidėjimas gali atsirasti esant uždegiminėms sąlygoms, įskaitant tam tikras



2 pav. Standartizuotas ir modernizuotas netiesioginės imunofluorescencijos ANCA tyrimas

infekcijas [10]. Be kitų papildomų tyrimų cANCA su specifine PR3 ANCA neturėtų būti naudojami sisteminų vaskulitų diagnozei patvirtinti arba paneigti. Klaidingai teigiami rezultatai gali lemti klaidingas vaskulitų diagnozes. Specifiniai MPO antikūnai yra susiję su pANCA modeliu ir daugiausia randami pacientams, sergantiems MPA [8]. Klinikinės diagnozės patvirtimas cANCA teigiamu rezultatu kartu su specifiniu PR3 nustatymu arba pANCA teigiamu rezultatu su MPO nustatymu yra daug patikimesnis diagnostinis testas nei tik nustatant ANCA be specifinių PR3 ir MPO.

Teigiamų ANCA mėginių vertinimas kartu su specifiniais MPO ir PR3 pagerina ANCA tyrimų interpretaciją, o nustatius specifinius žymenis, lengviau prognozuoti galimą ligos eigą. Problema – aptikti netipinius pANCA, nes teigiami ANA trukdo teisingai įvertinti ANCA rezultatus pagal NIF metodą. Literatūroje pabrėžiama, kad tikslinga naudoti papildomus tyrimus, tokius kaip, imunobloto, ELISA ir biopsija ieškant kitų nespecifinių antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus.

Plaučių pažeidimas būdingas ir sergant **antifosfolipidiniu sindromu**. Antifosfolipidinis sindromas gali būti pirminis arba vystytis ir dėl tam tikrų reumatinių, infekcinių arba limfoproliferacinių ligų. Specifiniai antikūnai sąveikauja su neigiamo krūvio fosfolipidais, esančiais ant trombocito membranos, taip didindami kraujo krešėjimo faktorių ir trombocito membranos (krešėjimo sistemos katalizatoriaus) sąlyčio plotą. Tai lemia nuolatinę hiperkoaguliaciją. Šie antikūnai jungiasi ir prie baltymų, besijungiančių su fosfolipidais. Dėl plaučių kraujagyslių mikrotrombozų vystosi intraalveolinės hemoragijos, plautinė hipertenzija, respiracinio distreso sindromas. Ligos metu formuojasi antifosfolipidiniai antikūnai: *lupus* antikoaguliantas, antikardiolipidiniai

4 lentelė. Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus ir jų klinikinė reikšmė

NIF	Imunoblotos, monospecifinė ELISA	Klinikinė reikšmė
cANCA	Anti-PR3 teigiami	Granulimatozė su polianguitu (Vegenerio)
	Anti-PR3 neigiami	Neaiški (pvz., gydyta granulimatozė su polianguitu, lėtinės infekcijos)
pANCA	Anti-MPO teigiami	Mikroskopinis polianguitas, eozinofilinė granulimatozė su polianguitu (Churg-Strauss sindromas), izoliuotas (idiopatinis) nekrozuojantis glomerulonefritas
	Anti-MPO neigiami	Neaiški (pvz., gydytas mikroskopinis polianguitas, eozinofilinė granulimatozė su polianguitu (Churg-Strauss sindromas) arba izoliuotas (idiopatinis) nekrozuojantis glomerulonefritas)

Santrumpos: NIF – netiesioginė imunofluorescencija, ELISA – imunofermeninė analizė (angl. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), cANCA – citoplazminio tipo antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, pANCA perinuklearinio tipo antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, Anti-PR3 – antikūnai prieš proteinazę 3, Anti-MPO – antikūnai prieš mieloperoksidazę.

antikūnai bei antikūnai prieš β_2 glikoproteiną I (Anti- β_2 -GPI), kurie naudojami ligos diagnostikai.

Sergant **reumatoidiniu artritu (RA)** dažniausiai pažeidžiama pleura – vystosi eksudacinis pleuritas. Plaučių parenchimoje taip pat gali būti matomi reumatoidiniai mazgeliai, kurie pirmą kartą aprašyti 1953 m. Plaučių

pažeidimas sergantiems RA yra retas ir dažniausiai pasireiškia esant jau pažengusiai ligai, kuri paprastai iki tol jau būna atpažinta. Laboratorinė ligos diagnostika remiasi reumatoidinio faktoriaus (RF) ir antikūnų prieš citrulinizuotą baltymą (Anti-CCP) tyrimais. RF yra nespecifinis antikūnas ir iki 10 proc. gali būti randamos sveikiems žmonės. Kai kuriems sergantiems RA (15–25 proc.) šių antikūnų neaptinkama arba jų nerandama gydymo pradžioje, o ligai progresuojant, jų titras didėja. Anti-CCP nustatomas iki 75 proc. sergančiųjų, o jų specifiskumas siekia 95 proc. Teigiamas ANA tyrimas sergantiems reumatoidiniu artritu nustatomas iki 45 proc. Literatūros duomenimis, pacientams, kuriems nustatomi teigiami ANA, RF bei anti-CCP tyrimai, būdinga sunkesnė ligos eiga ir blogesnė ligos prognozė, taip pat šie žymenys gali būti aptinkami gerokai anksčiau nei atsiranda ligai būdingų klinikinių simptomų. Pacientams, kuriems nustatomi antikūnai prieš U1-RNP, dažniau vystosi plautinė hipertenzija [11].

Polimiozitas/dermatomiozitas 40 proc. pacientų sukelia plaučių pažeidimus, kurie dažniausiai sąlygoti kvėpavimo ir gerklų raumenų silpnumo. Pažeidimai būna antriniai, nes dėl padidėjusio aspiracijų dažnio vystosi pneumonijos, difuzinė alveolių pažaida. Polimiozito, dermatomiozito laboratorinė diagnostika remiasi antikūnų prieš aminoacil-tRNA sintetazę (**anti-Jo-1**) nustatymu. Šie antikūnai aptinkami tiek polimiozito, tiek dermatomiozito atveju. Paplitimo dažnis – 25–35 proc. Dažnai šie antikūnai siejami su plaučių intersticine fibroze arba fibrozuojančiu alveolitu ir vadinama anti-sintetazės sindromu [12].

Gudpasčio sindromo metu vyrauja autoimuninės kilmės plaučių bei inkstų pažeidimas. Ligos patogenezėi svarbūs autoantikūnai, besiformuojantys prieš IV tipo kolageno alfa-3 subvienetus. Šie antikūnai sukelia inkstų glomerulų bei plaučių alveolių membranų pažaidas, sukeldami greitą šių organų funkcijos sutrikimą. Antikūnai prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) gali būti nustatomi ELISA arba netiesioginės imunofluorescencijos metodais. Iki 38 proc. anti-GBM turinčių pacientų nustatomi ir teigiami ANCA.

APIBENDRINIMAS

Kvėpavimo sistema gali būti pažeidžiama tiek anksčiau, tiek vėlyvuju autoimuninės ligos laikotarpiu. Specifinių autoantikūnų radimas padeda įtarti autoimuninės kilmės ligą ir dažnai tampa pagrindiniu šių ligų diagnostikos vertinimo kriterijumi. Kokybiškai ir laiku atlikti, tinkamai parinkti ir interpretuoti diagnostiniai tyrimai bei tikslūs ir aiškūs rezultatai užtikrina ankstyvąją ligos diagnostiką, diferencinę diagnostiką, leidžia greičiau skirti adekvatų gydymą, stebėti ligos eigą bei vertinti prognozę.

LITERATŪRA

1. **Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD.** Pulmonary manifestations of systemic autoimmune diseases. *Maedica (Buchar)*. 2011; 6(3):224–9.
2. **Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TE Jr, et al.** Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed criteria. *Respir Med*. 2016; 109(10):1326–31.
3. **Franceschini F, Cavazzana I.** Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38(1):55–63.
4. **Bloch DB.** The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. Literature review 2017 Jul. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/the-anti-ro-ssa-and-anti-la-ssb-antigen-antibody-systems>.
5. **Schreiber A, Kettritz R.** The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *J Leukoc Biol*. 2013; 94(4):623–31.
6. **Yates M, Watts R.** ANCA-associated vasculitis. *Clin Med*. 2017; 17(1):60–4.
7. **Sowa M, Grossmann K, Knutter I, Hiemann R, Röber N, Anderer U, et al.** Simultaneous automated screening and confirmatory testing for vasculitis-specific ANCA. *PloS One*. 2014; 9(9):e107743.
8. **Csernok E, Moosig F.** Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *F Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(8):494–501.
9. **Yoshida N, Iino Y.** Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA associated vasculitis. *Allergol Int*. 2014; 63(4):523–32.
10. **Sanders JSE, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CG.** Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and potential targets for biologic treatment. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128(3-4):216–23.
11. **Joseph A, Brasington R, Kahl L, Ranganathan P, Cheng TP, Atkinson J.** Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):204–15.
12. **Bahmer Th, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe KF.** The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD). A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med*. 2016; 113:80–92.

Fibroblastų vaidmuo kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi sergant astma

THE ROLE OF FIBROBLAST IN DEVELOPMENT OF AIRWAY REMODELING IN ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, ROKAS STONKUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹,
KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Terminu kvėpavimo takų remodeliacija apibūdinami struktūriniai plaučių pokyčiai sergant astma. Fibroblastai yra mezenchiminės ląstelės, organizme randamos tiek nekontraktiliškų fibroblastų, tiek kontraktiliškumu pasižyminčių miofibroblastų fenotipuose. Sergant astma, plaučių fibroblastų skaičius padidėja dėl gausesnės proliferacijos skatinančių mediatorių kiekio, intensyvesnio epitelinio-mezenchiminio virsmo bei fibrocitų infiltracijos į kvėpavimo takus iš periferinio kraujo. Epitelinis-mezenchiminis virsmas – tai procesas, kurio metu dalis epitelinių ląstelių įgauna mezenchiminėms ląstelėms būdingų savybių, o sutrikęs epitelinis-mezenchiminis virsmas nustatomas daugelio plaučių ligų atveju. Fibrocitai turi fibroblastų, monocitų ir hematopoetinių ląstelių savybių bei lėtinio kvėpavimo takų uždegimo fone gali migruoti į sergančiųjų astma plaučius ir diferencijuoti į fibroblastus. Gausesnė fibroblastų populiacija plaučiuose dėl intensyvesnės proliferacijos, epitelinio-mezenchiminio virsmo ir fibrocitų infiltracijos prisideda prie sutrikusios užląstelinio užpildo baltymų apykaitos bei didesnio įvairių citokinų, chemokinų bei augimo faktorių kiekio, taip prisidedant ir prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma.

Reikšminiai žodžiai: fibroblastai, kvėpavimo takų remodeliacija, fibrocitai, epitelinis-mezenchiminis virsmas, astma.

Summary. Airway remodeling is an important component of the structural changes of airways seen in asthma. Fibroblasts are mesenchymal stem cells found in organism at non-contractile fibroblasts form or at contractility properties having myofibroblasts form. During asthma, lung fibroblasts population is significantly increased due to higher their proliferation ratio and increased epithelial-mesenchymal transition and fibrocytes infiltration into asthmatic lungs from peripheral blood. Epithelial-mesenchymal transition is a process, during which part of epithelial cells takes mesenchymal cells properties and altered epithelial-mesenchymal transition process is determined at various lung diseases. Fibrocytes have fibroblasts, monocytes and hematopoietic stem cells characteristics and during chronic airway inflammation can infiltrate into asthmatic lungs and differentiate into fibroblasts. Increased fibroblasts population at lungs due to increased their proliferation ratio, epithelial-mesenchymal transition and fibrocytes infiltration, contribute to altered extracellular matrix proteins deposition and increased levels of various cytokines, chemokines and growth factors leading to development of airway remodeling in asthma.

Key words: fibroblast, airway remodeling, fibrocyte, epithelial-mesenchymal transition, asthma.

IVADAS

Astma – tai viena labiausiai paplitusių kvėpavimo takų ligų visame pasaulyje. Sergant šia liga, lėtinis kvėpavimo takų uždegimas lemia padidėjusį bronchų reaktyvumą ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius, dar vadinamus remodeliacija. Kvėpavimo takų remodeliacija apibūdinama kaip struktūriniai epitelio pokyčiai, subepitelinė fibrozė, padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė, pakitusi užląstelinio užpildo apykaita, sumažėjęs atstumas tarp bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio sluoksnių, kraujagyslių tinklo pokyčiai, edema. Vertinant astmos patofiziologiją, ypatingas dėmesys skiriamas bronchų lygiesiems raumenims ir pastebimiems struktūriniais pokyčiams (padidėjusi masė dėl audinio hiperplazijos ir hipertrofijos), kurie

įvardijami kaip pagrindiniai simptomus sukeltantys veiksniai sergant astma. Tačiau naujausi tyrimai apima ir plaučių jungiamąjį audinį, kartu su svarbiausiomis struktūrinėmis ląstelėmis – fibroblastais, kurie vaidina svarbų vaidmenį astmos patogenezeje.

Plaučių fibroblastų skaičius subepiteliniame sluoksnyje sergant astma patikimai padidėja. Manoma, kad tai vyksta dėl žymiai greičiau proliferuojančių fibroblastų bei didesnės įvairių citokinų, chemokinų ir augimo faktorių koncentracijos plaučiuose. Tačiau yra įrodymų, kad dėl vyraujančio lėtinio uždegimo suintensyvėja epitelinis-mezenchiminis virsmas, kurio metu dalis epitelinių ląstelių įgauna mezenchiminėms ląstelėms būdingų savybių bei papildo jungiamojo audinio fibroblastų populiaciją. Kitas svarbus veiksnys

yra gausesnis fibrocitų, t. y. iš kaulų čiulpų išskiriamų mezenchiminių kamieninių ląstelių, turinčių tiek hematopeotinems ląstelėms, monocitams bei fibroblastams būdingų savybių, skaičius periferiniame kraujyje, kurie po atitinkamo stimulo migruoja į kvėpavimo takus bei diferencijuoja į fibroblastų fenotipą. Plaučių fibroblastai, būdami tarpininkais tarp plaučių bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio sluoksnių, pasižymi svarbia plaučių audinių homeostazės palaikymo funkcija, o išorinių veiksnių sukelta sutrikusi fibroblastų aktyvacija gali gerokai prisidėti prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma.

Šiame straipsnyje aptariamas fibroblastų vaidmuo vystantis kvėpavimo takų remodeliacijai sergant astma. Pateikiami naujais duomenys apie pagrindinius jų šaltinius, išskiriamus mediatorius ir užląstelinio užpildo baltymus bei jų diferenciacijos į miofibroblastus svarbą astmos patogenezėje.

FIBROBLASTŲ VAIDMUO AUDINIUIOSE

Fibroblastų randama beveik visuose organizmo audiniuose. Remiantis specifinėmis skirtingų audinių ypatybėmis bei galimomis patologinėmis organizmo būsenomis, fibroblastai gali skirtis savo fenotipais, įskaitant nekontraktiliškus fibroblastus, kontraktiliškus miofibroblastus bei tarpinius fenotipus, įtraukiant protomiofibroblastus. Fibroblastai yra metaboliškai aktyvios ląstelės, kurios atlieka svarbų vaidmenį, reguliuodamos užląstelinio užpildo sudėtį, skysčių kiekį bei slėgį audiniuose ir gijimo procesą po audinių struktūros pažeidimų [1]. Fibroblastų skaičius audinyje yra išlaikomas pastovus, tačiau dėl įvairių priežasčių sutrikdytos proliferacijos jų skaičius gali žymiai padidėti. Pakitusi proliferacija nėra vienintelė priežastis, kitas svarbus aspektas yra epitelio ląstelių virsmas mezenchiminėmis, taip papildant fibroblastų kiekį jungiamajame audinyje [2]. Sergant įvairiomis ligomis, įskaitant ir plaučių ligas, pastebima sutrikusi audinių regeneracija dėl netinkamai kontroliuojamos užląstelinio užpildo baltymų apykaitos, lemiančios audinių struktūrinius ir funkcinius pokyčius [3]. Fibroblastai yra pagrindinės ląstelės, atsakingos už audinių regeneracijos procesus dėl kontraktilinių savybių bei gebėjimo gausiai gaminti užląstelinio užpildo baltymus [4].

Fibroblastus nuo kitų mezenchiminių ląstelių galima atskirti remiantis viduląsteline užląstelinio užpildo baltymų sudėtimi – jie pasižymi specifinio baltymo – vimentino raiška, netgi nesant kombinuotai sąveikai su desminu ir lygiųjų raumenų α -aktinu. Aktyvuotuose fibroblastuose pastebima gausesnė viduląstelinė endoplazminio tinklo ir Goldžio komplekso raiška, o tai svarbu, nes šie organoidai dalyvauja užląstelinio užpildo baltymų – kolagenų, proteoglikanų, fibronektino bei atitinkamų proteazių, kurios šiuos baltymus ardo – sintezėje ir išskyrimo [5].

FIBROBLASTŲ TIPAI IR JŲ KILMĖ

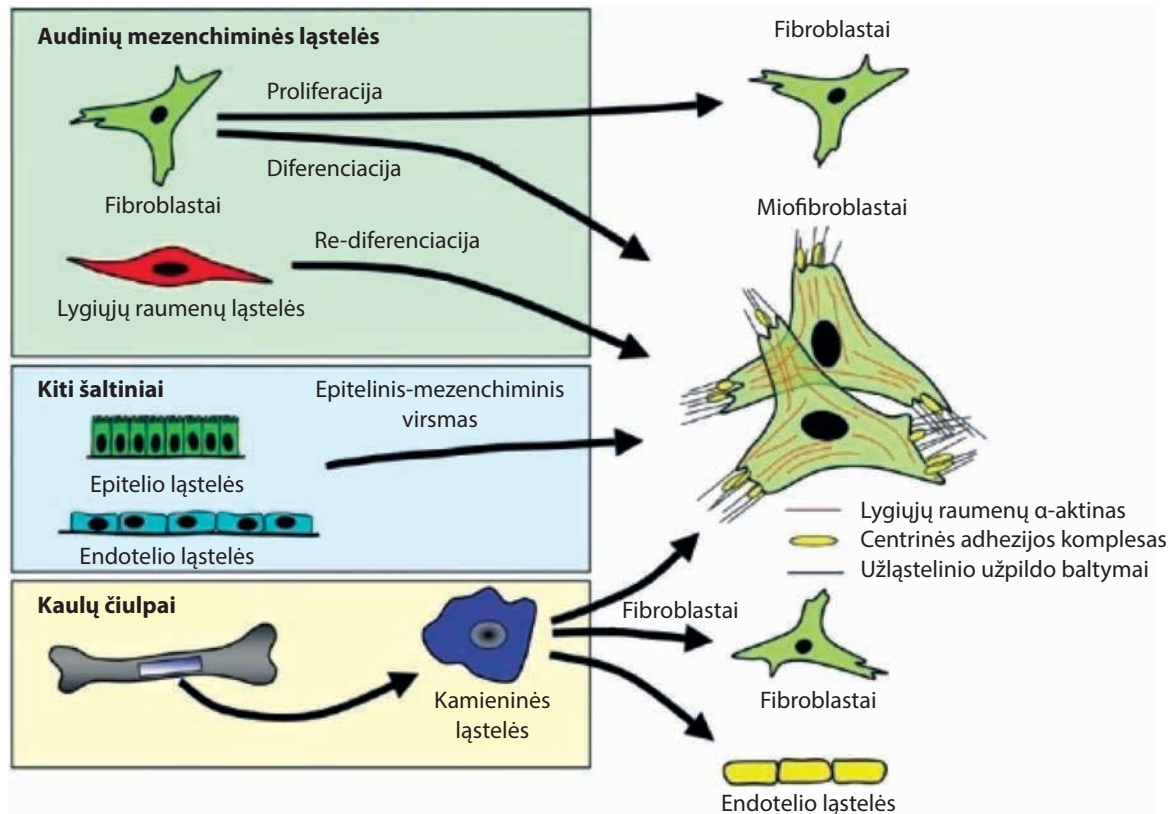
Fibroblastai yra mezenchiminės kilmės ląstelės. Organizme jų randama įvairių fenotipų – nuo nekontraktiliškų fibroblastų iki kontraktiliškumu bei didesniu aktyvumu pasižyminčių miofibroblastų su įvairiais tarpiniais fenotipais [6]. Miofibroblastai atskiriami nuo kitų mezenchiminių ląstelių, tokių kaip lygiųjų raumenų ląstelės, vertinant specifinių žymenų – desmino ir lygiojo raumens miozino stygių, arba identifikuojant žymiai didesnę kitų diferenciacijos žymenų – lygiojo raumens α -aktino ir fibronektino raišką. Naujausiais tyrimais įrodyta, kad fibroblastai diferencijuoja į miofibroblastus pastebint visai naują baltymų raiškos modelį, kuris anksčiau, manyta, priklausė tik lygiųjų raumenų ląstelėms [7].

Miofibroblastai išsivysto transdiferencijuojant fibroblastams arba lygiųjų raumenų ląstelėms. Tačiau kol kas nepakankamai iširta, ar miofibroblastų tipo ląstelės, kilusios iš fibroblastų ir lygiųjų raumenų ląstelių, pasižymi panašiomis arba skirtingomis populiacijos fenotipinėmis savybėmis. Taip pat neaišku, ar fibroblastai gali diferencijuoti į lygiųjų raumenų ląsteles ir atvirkščiai, ar lygiųjų raumenų ląstelės gali diferencijuoti į fibroblastus, aplenkiant miofibroblastų stadiją. Ilgą laiką vyravo nuomonė, kad fibroblastų, miofibroblastų populiacijos audiniuose susidarydavo ir atsinaujindavo tik proliferuojant jau esančioms motininėms ląstelėms. Per pastaruosius 10 metų pateikiama žymiai daugiau įrodymų, kad šios ląstelės, ypač vyraujant lėtiniam audinių pažeidimams arba fibrotinėms ligoms, audinyje gali atsirasti skirtingais būdais. Šie būdai apima epitelinį-mezenchiminį virsmą ir iš kaulų čiulpų bei audinių gaunamas mezenchiminės kamienines ląsteles – fibrocitus (1 pav.).

EPITELINIŲ LĄSTELIŲ VIRSMAS MEZENCHIMINĖMIS LĄSTELĖMIS

Epitelinis-mezenchiminis virsmas yra procesas, kurio metu epitelinės ląstelės laipsniškai transformuojasi į mezenchiminio tipo ląsteles, prarasdamos savo epitelinį funkcionalumą ir charakteristikas [8]. Šis procesas gali būti sutrikęs daugelio plaučių ligų metu, pvz., sergant obstrukcine plaučių liga ar plaučių vėžiu.

Manoma, kad epitelinis-mezenchiminis virsmas yra labai svarbus organizmui vystantis, tačiau žymiai suintensyvėja progresuojant vėžiui arba vyraujant uždegimui. Jo vaidmuo audinio atsake į įvairius epitelio sluoksnio pažeidimus ir stresą, kurie būdingi vyraujant lėtiniam uždegimui, yra labai kontraversiškas bei susilaukia vis daugiau dėmesio tiriant plaučių ligas. Epitelinis-mezenchiminis virsmas reikalauja organizuotos epitelio ląstelių diferenciacijos, prarandant poliškumą, adhezines savybes ir glaudžiąsias jungtis dėl paviršiaus integrinų persigrupavimo bei nuslopintos atitinkamų baltymų ekspresijos, įskaitant



1 pav. Fibroblastų ir miofibroblastų kilmė audiniuose. Žmogaus organizme išskiriama keletas fibroblastų ir miofibroblastų šaltinių: 1) didžioji dalis fibroblastų diferencijuojama iš audiniuose esančių mezenchiminių kamieninių ląstelių; 2) lygiųjų raumenų ląstelės gali rediferencijuoti į fibroblastus; 3) epitelinės ląstelės gali diferencijuoti į fibroblastus epitelinio-mezenchiminio virsmo metu; 4) dalis endotelinių ląstelių taip pat diferencijuojama į fibroblastus mažai ištirtu endotelinio-mezenchiminio virsmo keliu; 5) iš kaulų čiulpų išskiriamos mezenchiminės kamieninės ląstelės – fibrocitai, kurie diferencijuojama į fibroblastus po migracijos iš periferinio kraujo (pritaikyta remiantis Hinz ir kt. [6])

glaudžiųjų jungčių baltymą-1 (ZO₁), kadherinus ir desmoplakinus [9]. Šie procesai padeda išlaisvinti nepolarizuotas epitelines ląsteles iš epitelio sluoksnio, turinčias pakitusį epiteliumi būdingą kortikalinio citoskeletą ir mezenchiminio tipo aktino streso pluoštų modelį. Nustatyta keletas medžiagų, skatinančių epitelinį-mezenchiminį virsmą: transformuojantis augimo faktorius β (TGF-β), fibroblastų augimo faktorius-2 (FGF-2), epidermio augimo faktorius (EGF) ir insulino tipo augimo faktorius-II (IGF-II) [8, 10]. Ilgą laiką apie epitelinio-mezenchiminio virsmo egzistavimą buvo daug diskutuojama, nes įrodyti šį procesą *in vitro* yra sąlyginai lengva, tačiau *in vivo* sąlygomis gerokai sudėtingiau. Lengviausias būdas tai padaryti – nustatyti viduląstelinį epitelinių ir mezenchiminių žymenų pokyčius epiteliniame-mezenchiminiame virsme dalyvaujančiose ląstelėse. Šie žymenys gerai žinomi – labiausiai specifiniai yra epitelinės diferenciacijos žymenys: ZO-1, E-kadherinas, desmoplakinas, citokeratinas-18 ir MUC1, tuo tarpu fibroblastams būdingi žymenys, vimentinas, fibroblastams specifinis baltymas-1 (FSP1) ir lygiųjų raumenų α-aktinas yra mažiau specifiniai bei gali būti randami kitų tipų ląstelių populiacijose [11].

Kvėpavimo takų remodeliacija, sergant astma, pasižymi fibroblastų kaupimusi ir gausesne jų lokalizacija plaučiuose. Nors už tai atsakingi mechanizmai nėra pakankamai ištirti, epitelinis-mezenchiminis virsmas gali būti vienas iš tai lemiančių faktorių. Atlikti tyrimai parodė, kad pirminėse kvėpavimo takų epitelinių ląstelių kultūrose TGF-β₁ sukelia intensyvesnį epitelinį-mezenchiminį virsmą, priklausomai nuo *Smad* signalinio kelio [9]. Tačiau iš sergančiųjų astma išskirtų pirminių kultūrų ląstelės patyrė epitelinį-mezenchiminį virsmą greičiau už kontrolines, patvirtinant prielaidą, kad kvėpavimo takų epitelio sluoksnio reparacijos sistemos, sergant astma yra sutrikusios [9].

Kitas kvėpavimo takų remodeliacijos požymis yra sustorėjanti pamatinė membrana kartu su poepiteline fibroze bei epitelio sluoksnio irimas [12]. Normaliomis sąlygomis pažeistas epitelis gali greitai regeneruoti, tačiau lėtinis uždegimas ir nuolatinė žala epiteliumi, sergant astma, slopina sluoksnio regeneracines savybes. Tai sumažina epitelio ląstelių skaičių su paviršinėmis blakstienėlėmis, paliekant pamatinę membraną tik iš dalies padengtą bazinėmis ląstelėmis, kurios yra žymiai atsparesnės apoptozei. Lėtinio uždegimo fone, sergant astma, reaguodami į 2 tipo T limfocitų pagal-

bininkų išskiriamus mediatorius, eozinofilai išskiria didelius kiekius TGF- β_1 , kuris skatina fibroblastų diferenciaciją į žymiai aktyvesnę miofibroblastų fenotipą su gausiai gaminamais užląstelinio užpildo baltymais. Viena labai svarbi užląstelinio užpildo baltymų savybių yra įvairių citokinų ir augimo faktorių kaupimas ir saugojimas, todėl TGF- β_1 gali būti kaupiamas plaučių audiniuose bei, esant poreikiui, lokaliai išleidžiamas taip sukeldamas epitelinį-mezenchiminį virsmą bei subepitelinę fibrozę [13]. Taip pat yra patikimų įrodymų, kad β -galaktozidazė, specifinis fibroblastų žymuo, yra specifiškai sintetinamas epitelinėse ląstelėse, įrodant jų diferenciaciją į fibroblastus, vystantis plaučių fibrozei, bei lemiant fibroblastų pagausėjimą plaučiuose. Taip iš dalies įrodoma, kad epitelinis-mezenchiminis virsmas yra svarbus fibroblastų šaltinis plaučiuose [14].

FIBROCITAI

Fibroцитai – tai grupė mezenchiminių kamieninių ląstelių išskiriamų iš kaulų čiulpų, kurios pirmą kartą buvo identifikuotos 1994 m. Tai ląstelės, turinčios hematopoetinių ląstelių, monocitų ir fibroblastų savybių. Jos laisvai cirkuliuoja periferiniame kraujyje ir migruoja į atitinkamus regionus po audinių pažeidimo. Šios ląstelės yra unikaliai, nes geba išskirti užląstelinio užpildo baltymus bei pasižymi hematopoetinių ląstelių bei monocitų linijos žymenimis. Jų pagrindinis vaidmuo – tarnauti žaizdų gijimo procesuose, atliekant šias pagrindines funkcijas: išskirti įvairius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius, sukuriant reparacijos procesui tinkamą aplinką; tarnauti kaip antigeną pristatančioms ląstelėms; padėti žaizdai užsiverti ir skatinti angiogenezę [15].

Periferiniai kraujyje cirkuliuojantys fibroцитai turi išreikštus hematopoetinių kamieninių ląstelių CD34, leukocitams būdingus CD45 žymenis bei keletą monocitams būdingų žymenų, tokių kaip CD11a/11b ir CD13/14a bei pasižymi gebėjimu išskirti pirmo tipo kolageną, fibronektiną ir vimentiną, o tai būdinga fibroblastams [16]. Daugiausia tyrimų rodo, kad fibroцитai subręsta iš CD14⁺ periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių subpopuliacijos [17, 18], turinčios išreikštus Fc imunoglobulinus G (IgG), Fc γ RI (CD64) ir Fc γ RII (CD32), bet neturi išreikštų Fc γ RIII (CD64) [18–20].

Fibroцитų skaičius periferiniame kraujyje patikimai padidėja sergantiesiems sunkia astma [21, 22]. Padidėjęs šių ląstelių skaičius pastebimas ir greta bronchų lygiųjų raumenų sluoksnio nepriklausomai nuo astmos sunkumo, bei jungiamajame audinyje – sunkios nekontroliuojamos astmos metu [22]. TGF- β_1 , kurio kiekis sergančiųjų astma plaučiuose žymiai padidėja, gali priversti fibroцитus diferencijuoti į miofibroblastus ir išskirti didelius kiekius užląstelinio užpildo baltymų, taip prisidedant prie

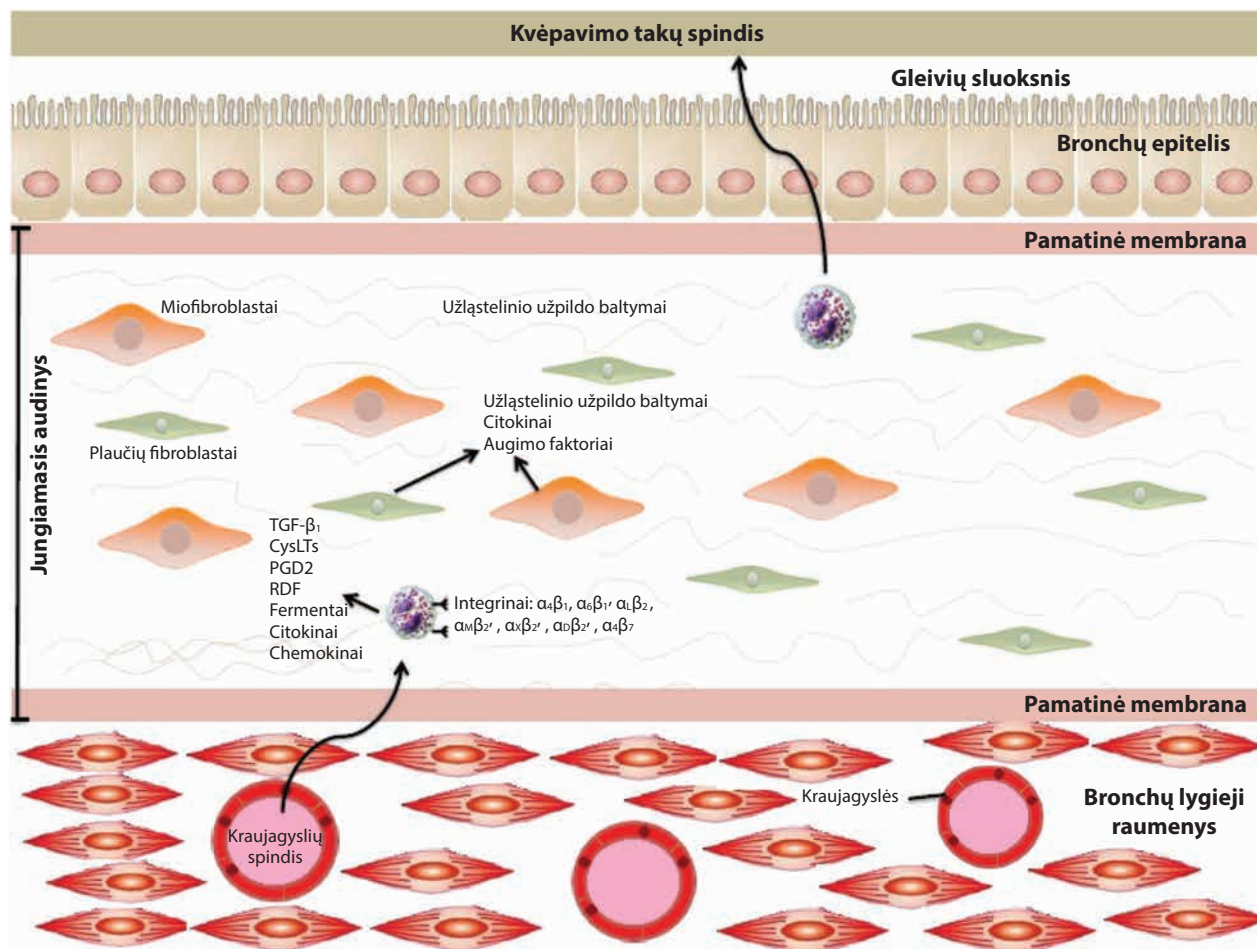
kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi [21, 23]. Fibroцитų tipo ląstelių skaičius bei diferenciacija į kolageną išskiriančius miofibroblastus žymiai padidėja pacientų, sergančių astma, kvėpavimo takuose po provokacijos specifiniu alergenu [24]. Lengvos astmos metu nustatomas padidėjęs fibroцитų skaičius bronchų gleivinėje bei bronchoalveolinio lavažo skystyje, o subgleivinės fibroцитų skaičius koreliuoja su pamatinės membranos storium [25]. Šią fibroцитų infiltraciją daugiausia lemia padidėjęs endotelino-1 (ET-1) kiekis, kurį išskiria epitelio ir endotelio ląstelės bei padidėjęs biologiškai aktyvus TGF- β_1 kiekis iš epitelio ląstelių bei eozinofilų. Aktyvuota T limfocitų stadija bei didelė TGF- β_1 koncentracija audiniuose gali sukelti CD14⁺ diferenciaciją į fibroцитus [24, 26]. Kiti veiksniai, lemiantys fibroцитų infiltraciją yra kitų uždegiminių ląstelių išskiriami mediatoriai, tokie kaip Th2 limfocitų išskiriami interleukinai (IL)-4, 13 bei dendritinių ląstelių išskiriamas IL-1 β [27].

FIBROBLASTŲ VAIDMUO SERGANT ASTMA

Fibroblastų invazija į kvėpavimo takų pogrėivio sluoksnius sergant astma yra vienas iš esminių kvėpavimo takų remodeliacijos požymių [28] (2 pav.). Po pažeidimo arba aplinkos veiksnių poveikio fibroblastai migruoja į subepitelinį regioną kvėpavimo takuose, todėl jie dalyvauja žaizdos gijimo procese, valdant užląstelinio užpildo baltymų gamybą bei sąveiką su uždegiminėmis ląstelėmis [29]. Sergant astma, minėtas žaizdų gijimo procesas bei remodeliacijos vystymasis kvėpavimo takuose sutrikdomas ir nevaldomas, taip lemiamas invazinių fibroblastų skaičiaus didėjimas bei subepitelinė fibrozę ir laikui bėgant blogėjanti plaučių funkcija [30].

Sergant astma, pasikeičia kvėpavimo takų struktūra. Šie pokyčiai be kitų svarbių veiksnių, įeinančių į kvėpavimo takų remodeliacijos sąvoką, apima ir užląstelinio užpildo kokybinius ir kiekybinius pokyčius bei padidėjusį miofibroblastų kiekį jungiamajame audinyje. Kvėpavimo takuose yra sudėtingas makromolekulių tinklas, kuris formuoja audinių „pastolius“. Šie pastoliai, tiksliau užląstelinis užpildas, yra labai svarbūs kvėpavimo takams, nes suteikia mechaninę paramą bei palaiko kvėpavimo takų struktūrą ir funkcijas [31]. Užląstelinis užpildas yra dinaminis ir kompleksinis tinklas, paveikiantis daugumą ląstelių funkcijų, tokių kaip, migracija, diferenciacija arba proliferacija [32]. Taip pat jis gali sąveikauti su uždegiminėmis ląstelėmis, keisdamas jų aktyvumą, pasiskirstymą, išgyvenamumą ir adheziją. Taip pat gali reguliuoti skysčių pusiausvyrą, audinių elastingumą bei būti uždegiminių mediatorių ir augimo faktorių talpykla [32].

Plaučių fibroblastai tiesiogiai prisideda prie plaučių uždegimo ir kvėpavimo takų sienelių rekonstrukcijos. Šios ląstelės išskiria kelių rūšių junginius, kurie



2 pav. Fibroblastų ir miofibroblastų sąveikos su uždegiminėmis ląstelėmis reikšmė jungiamojo audinio funkcijoms kvėpavimo takuose. Sergant astma, eozinofilų tiesioginė adhezija prie fibroblastų bei išskiriami citokinai, chemokinai ir augimo faktoriai skatina jų diferenciaciją į labiau aktyvų bei gausia užląstelinio užpildo baltymų gamybą pasižyminčių miofibroblastų fenotipą. Miofibroblastai lemia sutrikusią užląstelinio užpildo apykaitą jungiamajame audinyje bei subepitelinės fibrozės vystymąsi sergant astma.

turi didelį poveikį supančiai aplinkai. Fibroblastai yra pagrindinis I ir III tipo kolagenų ląstelinis šaltinis, reguliuojamas IL-1 β bei TGF- β , kurie skatina prokolageno geno raišką. Priešingai, kiti fibroblastų išskirti ir suaktyvinti citokinai, pvz., IL-6 sukelia atvirkštinį poveikį. Jie skatina fibroblastus išskirti matrikso metaloproteinazę (MMP)-2 (kolagenazę) ir MMP-9 (gelatinazę), kurios sukelia užląstelinio užpildo remodeliaciją. Tokiu būdu citokinas IL-1 β skatina užląstelinio užpildo nusėdimą dėl kolageno sintezės, o IL-6 šeima prisideda prie užląstelinio užpildo remodeliacijos dėl MMP gamybos ir matrikso baltymų irimo [33].

Apibendrinus galima teigti, kad fibroblastai dėl savo unikalių biologinių ir biomechaninių savybių yra svarbus tyrimo objektas įvairių patologijų, įskaitant ir astmą, metu. Sergant astma metu lėtinio kvėpavimo takų uždegimo metu išskiriami mediatoriai sukelia fibroblastų aktyvaciją. Nors astma neišgydoma liga, tinkamas jos valdymas žymiai pagerina pacientų gyvenimo kokybę, todėl tolesni tyrimai, įtraukiant

fibroblastus, gali padėti atrasti naujus, dar netaikomus būdus, padėsiančius valdyti kvėpavimo takų remodeliacijos vystymąsi sergant astma.

Gauta 2017 08 20

Priimta 2017 09 21

LITERATŪRA

1. McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(4):666–71.
2. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. cell. 2009;139(5):871–90.
3. Olczyk P, Mencner Ł, Komosinska-Vashev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. BioMed research international. 2014;2014.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7193):314.
5. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. Journal of Cell Science. 2010;123(24):4195–200.
6. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat M-L, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. The American journal of pathology. 2007;170(6):1807–16.
7. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. The Journal of pathology. 2013;229(2):298–309.

8. **Kalluri R, Weinberg RA.** The basics of epithelial–mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation.* 2009;119(6):1420.
9. **Hackett T-L, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Pechkovsky DV, Murray LA, et al.** Induction of epithelial–mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor- β 1. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2009;180(2):122–33.
10. **Willis BC, Borok Z.** TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2007;293(3):L525–L34.
11. **Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al.** The epithelial–mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008;133(4):704–15.
12. **Trejo Bittar HE, Yousem SA, Wenzel SE.** Pathobiology of severe asthma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2015;10:511–45.
13. **Hackett T, Warner S, Shaheen F, Pechkovsky D, Argentero R, Murray L, et al.** TGF-beta-induces epithelial–mesenchymal-transition in primary human bronchial epithelial cells from normal and asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2008;177:A97.
14. **Johnson JR, Roos A, Berg T, Nord M, Fuxe J.** Chronic respiratory aeroallergen exposure in mice induces epithelial–mesenchymal transition in the large airways. *PloS one.* 2011;6(1):e16175.
15. **Bellini A, Mattoli S.** The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Laboratory investigation.* 2007;87(9):858.
16. **Bucala R, Spiegel L, Chesney J, Hogan M, Cerami A.** Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Molecular medicine.* 1994;1(1):71.
17. **Varcoe R, Mikhail M, Guiffre A, Pennings G, Vicaretti M, Hawthorne W, et al.** The role of the fibrocyte in intimal hyperplasia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(5):1125–33.
18. **Pilling D, Tucker NM, Gomer RH.** Aggregated IgG inhibits the differentiation of human fibrocytes. *Journal of leukocyte biology.* 2006;79(6):1242–51.
19. **Haudek SB, Xia Y, Huebener P, Lee JM, Carlson S, Crawford JR, et al.** Bone marrow–derived fibroblast precursors mediate ischemic cardiomyopathy in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(48):18284–9.
20. **Pilling D, Buckley CD, Salmon M, Gomer RH.** Inhibition of fibrocyte differentiation by serum amyloid P. *The Journal of Immunology.* 2003;171(10):5537–46.
21. **Wang C-H, Huang C-D, Lin H-C, Lee K-Y, Lin S-M, Liu C-Y, et al.** Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(6):583–91.
22. **Saunders R, Siddiqui S, Kaur D, Doe C, Sutcliffe A, Hollins F, et al.** Fibrocyte localization to the airway smooth muscle is a feature of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;123(2):376–84.
23. **Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN.** Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *The Journal of Immunology.* 2001;166(12):7556–62.
24. **Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S.** Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *The Journal of Immunology.* 2003;171(1):380–9.
25. **Nihlberg K, Larsen K, Hultgårdh-Nilsson A, Malmström A, Bjermer L, Westergren-Thorsson G.** Tissue fibrocytes in patients with mild asthma: a possible link to thickness of reticular basement membrane? *Respiratory research.* 2006;7(1):50.
26. **Wada T, Sakai N, Matsushima K, Kaneko S.** Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis. *Kidney international.* 2007;72(3):269–73.
27. **Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM.** Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;161(5):1720–45.
28. **Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, Aubier M, Pretolani M.** Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;167(10):1360–8.
29. **Crosby LM, Waters CM.** Epithelial repair mechanisms in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2010;298(6):L715–L31.
30. **Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL.** Epithelial–mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000;105(2):193–204.
31. **Badylak SF.** The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials.* 2007;28(25):3587–93.
32. **Hay ED.** *Cell biology of extracellular matrix:* Springer Science & Business Media; 2013.
33. **Knight D.** Epithelium–fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunology and cell biology.* 2001;79(2):160.

Veiksniai, turintys įtakos vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo baigtims

FACTORS ASSOCIATED WITH OUTCOMES OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ¹, GRETA MUSTEIKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS²

¹LSMU MA Šeimos medicinos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti veiksnius, turinčius įtakos vaistams atsparios tuberkuliozės (TB) gydymo baigtims. **Tyrimo metodika.** Atlikta 64 pacientų retrospektyvioji medicininių dokumentų analizė, 2014 m. gydytų Kauno klinikų filiale Romainių TB ligoninėje ir Kauno klinikų Pulmonologijos skyriuje dėl vaistams atsparios plaučių TB. Vertintas baigčių ryšys su skirtingais veiksniais. Skaičiavimai atlikti naudojant „SPSS 20.0“, taikant chi kvadrato (χ^2) testą. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$. **Rezultatai.** 54,7 proc. gydymo baigčių buvo nepalankios. Diseminuota TB, TB išplitimas visose plaučių skiltyse turėjo ryšį su mirtingumu. Alkoholio vartojimas bei 50 metų ir vyresnis amžius susiję su mirtimi ir gydymo nutraukimu. Jaunesnis amžius, alkoholio nevartojimas, infiltracinė TB, rūgščiai atsparių bakterijų neradimas skreplių mikroskopijoje gydymo pradžioje bei TB išplitimas ne daugiau kaip dviejose plaučių skiltyse, turėjo ryšį su pasveikimu. Visais atvejais $p < 0,05$. **Išvados.** Su nepalankiomis baigtimis ryšį turintis alkoholio vartojimas bei išplitusios TB nustatymas yra koreguojami veiksniai. Siekiant geresnių rezultatų, reikalinga tobulinti ankstyvosios TB diagnostikos galimybes, spręsti alkoholio vartojimo apribojimo klausimus.

Reikšminiai žodžiai: vaistams atspari tuberkuliozė, gydymo baigtys, alkoholio vartojimas, rūgščiai atsparios bakterijos. **Summary. Objective.** To determine factors associated with treatment outcomes among DR-TB (drug-resistant tuberculosis). **Methodology.** The study included 64 patients who were treated for pulmonary DR-TB in the hospital of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) Kauno klinikos Pulmonology Department and affiliated hospital Romainiai Hospital of Tuberculosis in 2014. The retrospective analysis of patients' case-histories was conducted. The most common outcomes and their association with various factors were evaluated. Statistical data analysis was performed using SPSS 20.0; Chi square test was performed. The differences were identified as statistically significant when $p < 0.05$. **Results.** 54.7% of all treatment outcomes were unsuccessful. Following the data analysis it was observed that factors which can be associated with death are disseminated TB and outspread of TB in all 5 lobes. Alcohol consumption and older age were associated with death and treatment default. Treatment success could be associated with younger age, no consumption of alcohol, infiltrative TB and acid-fast bacilli smear negativity at the start of the treatment. In all cases $p < 0.05$. **Conclusions.** Alcohol consumption and advanced TB forms are the corrected factors for unsuccessful outcomes. To reach better results, the access to early diagnostics of TB should be improved as well as the control of alcohol consumption.

Key words: drug-resistant tuberculosis; treatment outcomes; alcohol consumption; acid-fast bacilli.

IVADAS

Tuberkuliozė (TB) ir toliau išlieka viena labiausiai paplitusių infekcinių ligų pasaulyje, sąlygojanti didelį sergamumą ir mirštamumą [1, 2]. Maždaug trečdalis pasaulio gyventojų yra infekuoti *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) [3]. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) skelbia, kad 2015 m. nustatyta 10,4 mln. naujų TB atvejų, o beveik penktadalio jų baigtys buvo letalios [4]. Nors Lietuvoje dėl tiesioginių TB komplikacijų miršta santykinai mažai pacientų, sergamumas šia liga yra vienas didžiausių Europos Sąjungoje – Lietuvoje nustatomi 56 nauji TB atvejai 100 000 gyventojų per metus [4]. Siekiant optimalios TB kontrolės, didele problema laikomos vaistams

atsparios TB formos – tai daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB) bei vaistams ypač atspari TB (YVA-TB), dažniausiai sąlygota netinkamo DVA-TB gydymo [5, 6]. Tarp PSO Europos regiono šalių, registruojančių bent 30 vaistams atsparios TB atvejų ir atliekančių atsparumo antros eilės vaistams tyrimus, didžiausias sergamumas YVA-TB nustatytas Lietuvoje – 24,7 proc. visų vaistams atsparios TB atvejų [7]. Nors vaistams jautrios TB gydymo rezultatai Lietuvoje yra gana geri, to negalima pasakyti apie vaistams atsparią TB – dažni gydymo nutraukimo atvejai ir nepakankamas pajėgumas tinkamai kontroliuoti ambulatorinį TB gydymą dažnai lemia nepalankias gydymo baigtis [5].

Šio tyrimo metu nustatėme veiksnius, galinčius turėti

Moksliniai darbai

įtakos palankioms bei nepalankioms vaistams atsparios TB gydymo baigtims. Siekiame, jog rezultatai būtų naudingi tiek klinikinėje praktikoje, kai reikia planuoti gydymą ir vertinti ligos prognozę, tiek tobulinant TB profilaktikos ir kontrolės programų kokybę.

METODIKA

Tyrimo metu analizuoti 64 pacientų, 2014 m. gydytų Kauno klinikų filiale Romainių TB ligoninės Rezistentinės TB skyriuje ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl vaistams atsparios TB, duomenys. Įtraukti nauji ir pakartotinio hospitalizavimo dėl vaistams atsparios TB atvejai. Atlikta retrospektyvioji medicininių dokumentų analizė, įvertintas gydymo baigčių pasiskirstymas tarp pacientų bei jų ryšys su šešiais skirtingais veiksniais: atsparumo vaistams forma, paciento amžiumi diagnozės nustatymo metu, alkoholio vartojimu, radiologine TB forma (diseminuota, infiltracinė, fibrokaaverninė, cirozinė) ir išplitimu plaučiuose bei rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) tyrimo skrepliuose rezultatu gydymo pradžioje. Gydymo baigtys suskirstytos į palankias (pasveikimas) ir nepalankias (mirtis, gydymo nesėkmė, gydymo nutraukimas). Duomenys apie pacientų gydymo baigtis gauti iš ligos istorijų, ambulatorinių kortelių ir Lietuvos TB registro. Į skaičiavimus, siekiant nustatyti skirtingų veiksnių ryšį su gydymo baigtimis, gydymo nesėkmės atvejai įtraukti nebuvo (ši gydymo baigtis pasireiškė tik dviems pacientams). Kadangi gydymo nutraukimas įprastai sąlygojamas psichologinių ir socialinių veiksnių, buvo nustatomas ryšys tik tarp alkoholio vartojimo bei amžiaus ir šios gydymo baigties. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą „SPSS 20.0“. Nustatant gydymo baigčių su skirtingais veiksniais ryšį, taikytas Chi kvadrato (χ^2) testas. Duomenų skirtumas statistškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

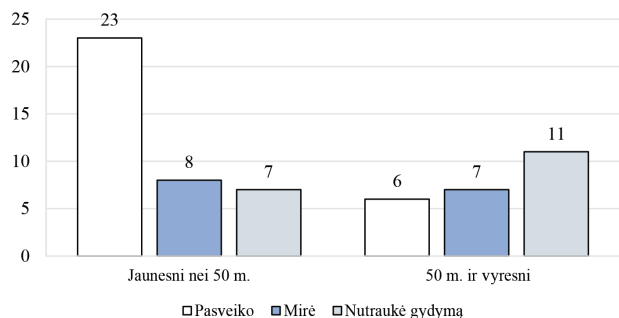
Nagrinėti 64 pacientų medicininiai dokumentai (ligos istorijos ir ambulatorinės kortelės). 56 (87,5 proc.) tiriamieji – vyrai, 8 (12,5 proc.) – moterys.

Tarp visų tyrime dalyvavusių pacientų atsparumo vaistams formos pasiskirstė taip: DVA-TB (liga, kurią sukelia *M. tuberculosis*, atsparios bent rifampicinui (R) ir izoniazidui (H)) sirgo 14 asmenų (21,9 proc.); YVA-TB (liga, kurią sukelia *M. tuberculosis*, atsparios H, R, bet kuriam fluorochinolonui ir nors vienam iš antros eilės injekcinių vaistų – kapreomicinui (Cm), amikacinui (Am) arba kanamicinui (Km)) – 16 (25 proc.), *prie-extensively drug-resistant tuberculosis* (*prie-XDR-TB*; vertimo į lietuvių kalbą nėra, todėl tekste vartojamas angliškas terminas ir santrumpa; tai tarpinė atsparumo forma, kai *M. tuberculosis* atsparios H, R ir bet kuriam fluorochinolonui arba bet kuriam

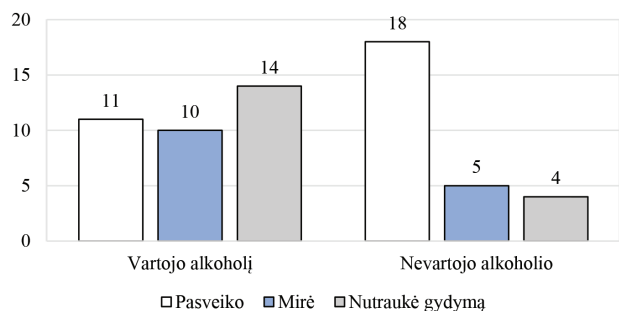
iš antros kartos injekcinių vaistų (Cm, Am, Km)) – 23 (35,9 proc.); polirezistentiška TB (sukelia TB mikobakterijos, atsparios daugiau nei vienam vaistui nuo TB – štamai šiuo atveju gali būti atsparūs arba H, arba R, tačiau ne abiem vaistams vienu metu) – 11 (17,2 proc.). Statistiškai reikšmingo ryšio tarp atsparumo vaistams ir TB gydymo baigčių nenustatyta ($p > 0,05$).

Didesnė dalis tiriamųjų buvo jaunesnio amžiaus: jaunesnių nei 50 metų buvo 39 (60,9 proc.), 50 metų ir vyresnių – 25 (39,1 proc.). Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp pacientų amžiaus ligos diagnozavimo metu ir gydymo baigčių ($p = 0,017$): tarp jaunesnių nei 50 metų asmenų dažnesnis pasveikimas, o tarp 50 metų ir vyresnių pacientų daugiau buvo mirties ir gydymo nutraukimo atvejų (1 pav.).

Tyrimo metu analizuoti pacientų medicininiai dokumentai ir įvertinti duomenys apie alkoholio vartojimą. Duomenys rinkti iš Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014.09.14 patvirtintos stacionarinės tuberkuliozės ligos istorijos formos, kurioje nurodomas tik alkoholio vartojimo dažnis („Alkoholio vartojimas: nevartoja; 2–4 kartus per mėn.; 2–3 kartus per sav.; kasdien; alkoholikas“), todėl duomenų apie suvartojamą alkoholio kiekį nebuvo. Nurodyta, jog 36 (56,3 proc.) pacientai vartojo alkoholį, mažesnę dalis, t. y. 28 (43,8 proc.) alkoholio nevartojo. Nustatyta, kad yra statistiškai reikšmingas ryšys tarp alkoholio vartojimo ir gydymo baigčių – nepalankios gydymo baigtys (mirtis bei gydymo nutraukimas) būdingesnės alkoholio vartotojams, o pasveikimas sudaro didžiąją



1 pav. Gydymo baigčių pasiskirstymas tarp skirtingų amžiaus grupių pacientų ($p < 0,05$)



2 pav. Gydymo baigčių pasiskirstymas tarp pacientų pagal alkoholio vartojimą ($p < 0,05$)

dalį alkoholio nevartojančių asmenų gydymo baigčių ($p=0,018$) (2 pav.).

Pacientams nustatytos keturios radiologinės plaučių TB formos, iš jų labiausiai paplitusi infiltracinė TB – 45 atvejai (70,3 proc.). Kitų formų nustatyta žymiai mažiau: diseminuotos TB – 11 atvejų (17,2 proc.), fibrokaverninės TB – 6 atvejai (9,4 proc.), mažiausiai – pacientų, sirgusių cirozine TB forma – 2 (3,1 proc.). Nustatyta, kad radiologinė TB forma turi įtakos gydymo baigtims ($p=0,024$) – daugiau pasveikimo atvejų užregistruota tarp pacientų, sirgusių infiltracine TB (53,3 proc. pasveiko), o mirtis dažnesnė tarp sirgusiųjų diseminuota TB (mirė 63,6 proc.).

Didžiajai daliai – 52 (81,2 proc.) ligoniams – nustatytas TB išplitimas abiejuose plaučiuose. Vieno plaučio pažeidimas nustatytas 12 sirgusiųjų (18,8 proc.). Tyrimo metu taip pat įvertintas TB pažeistų plaučių skilčių skaičius: TB išplitimas vienoje skiltyje nustatytas 11 pacientų (17,2 proc.), dviejose skiltyse – 21 pacientui (32,8 proc.), trijose skiltyse – 6 pacientams (9,4 proc.), keturiose – 11 pacientų (17,2 proc.), visose penkiose – 15 pacientų (23,4 proc.). Nustatyta, kad TB išplitimas plaučių skiltyse turėjo įtakos gydymo baigtims ($p=0,047$): vienos arba dviejų skilčių pažeidimas gali būti siejamas su palankiomis gydymo baigtimis, o penkių skilčių – su letaliomis (1 lentelė).

Atlikus skreplių mikroskopiją, prieš pradėdant gydymą, RAB nustatytos 43 pacientams (67,2 proc.), o 21 tiriamojo (32,8 proc.) skrepliuose RAB nerasta (šiems pacientams *M. tuberculosis* išaugo skreplių pasėlyje). Atlikus skaičiavimus, pastebėta, kad tarp asmenų, kurių skreplių mikroskopija gydymo pradžioje yra neigiama, dominuojanti gydymo baigtis yra pasveikimas ($p=0,015$), tačiau, skrepliuose radus RAB gydymo pradžioje, gydymo rezultatai skyrėsi nežymiai (3 pav.).

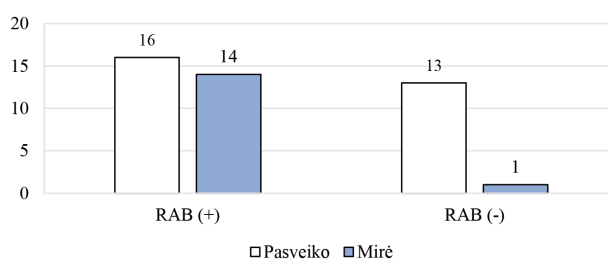
REZULTATŲ APTARIMAS

Apžvelgus kitų pasaulyje atliktų tyrimų rezultatus, pastebėta ir sutapimų, ir skirtumų. Mūsų atlikto tyrimo rezultatus palyginome su valstybėse, kuriose taip pat kasmet nustatomas didelis sergamumas TB, atliktais tyrimais.

Lyginant šio tyrimo metu nustatytą gydymo baigčių ryšį su atsparumo vaistams forma ir užsienio tyrėjų analogiškus duomenis, pastebėta didelių skirtumų. Pietų Afrikos Respublikoje (PAR) atlikto tyrimo (imtis – 17 679 pacientai) duomenimis, pacientams, sergantiems YVA-TB, dažniau konstatuotos letalios gydymo baigtys, lyginant su mažesnio atsparumo grupėmis [8]. Bulgarijos mokslininkai, atlikę tyrimą su 50 pacientų, taip pat nustatė, kad YVA-TB pacientų grupėje mirtis buvo dažnesnė (mirė 75 proc.) nei DVA-TB grupėje [9]. Pietų Korėjoje atlikto tyrimo (imtis – 202 pacientai) duomenimis, YVA-TB taip pat siejama su nepalankiomis gydymo baigtimis [10].

1 lentelė. Gydymo baigčių (pasveikimo ir mirties) pasiskirstymas tarp pacientų su skirtingu TB išplitimu plaučių skiltyse

Pažeistų skilčių skaičius	Pasveiko	Mirė
1	8	1
2	11	2
3	2	2
4	5	4
5	3	6
Iš viso	29	15



3 pav. Gydymo baigčių pasiskirstymas pagal RAB tyrimo skrepliuose rezultatus gydymo pradžioje ($p<0,05$)

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad atsparumo forma neturi statistiškai reikšmingo ryšio su gydymo baigtimis. Neatitikimui, mūsų manymu, įtakos galėjo turėti toliau išvardyti veiksniai: maža šio tyrimo imtis (tačiau reikėtų pastebėti, kad Bulgarijos mokslininkų tyrimo imtis mažesnė), skirtingi statistinės analizės metodai bei nevienodas atsparumo vaistams formų grupavimas (nė viename iš minėtų tyrimų neišskirta polirezistentiška forma; PAR tyrime įtraukti ir tik R atsparios TB atvejai, Bulgarijos ir Pietų Korėjos studijose išskiriamos tik DVA-TB ir YVA-TB grupės).

Apie amžiaus įtaką vaistams atsparios TB gydymo baigtims galima rasti gana įvairių duomenų. Yra šaltinių, kuriuose skelbiama, jog vyresnis nei 44–45 m. amžius turi įtakos nepalankioms gydymo baigtims [11, 12]. Yra ir duomenų, jog jaunesnio amžiaus pacientai labiau linkę pažeisti gydymo režimą [13]. Atlikdami savo tyrimą pastebėjome, kad didžioji dalis jaunesnių nei 50 metų pacientų pasveiko, o 50 metų ir vyresnių pacientų gydymo baigtys dažniausiai buvo nepalankios (1 pav.) Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį tai, jog mūsų tiriamųjų imtyje jaunesnių pacientų buvo apie 1,6 karto daugiau, tad atitinkamai jų daugiau galėjo ir pasveikti. Taip pat tikslingas būtų tyrimo tęstinumas, didinant tiriamųjų imtį, taip galėtume pasiekti patikimesnių rezultatų.

Įvertinus alkoholio vartojimo ryšį su gydymo baigtimis ir palyginus šio tyrimo bei užsienio mokslininkų pateikiamus analogiškus rezultatus, pastebėta panašumų: Azijos ir Afrikos tyrėjų publikacijose nurodo-

Moksliniai darbai

ma, kad buvo nustatytas alkoholio vartojimo ryšys su nepalankiomis gydymo baigtimis [13–15]. Nors mūsų tyrime nustatyta, kad tarp alkoholi vartojančių pacientų gydymo baigtys dažniau buvo nepalankios, vis dėlto, pasveikusių, mirusių ir nutraukusių gydymą pacientų pasiskirstymas nežymiai skiriasi, todėl rezultatams patikslinti reikėtų atlikti didesnės imties tyrimą (2 pav.). Mūsų duomenimis, tarp pacientų, nevartojančių alkoholio, pasveikimas dominuoja lyginant su kitomis baigtimis (2 pav.).

Lyginant mūsų atlikto tyrimo išvadas apie radiologinės plaučių TB formos įtaką gydymo baigtims su kitais šaltiniais, rasta duomenų, jog Pakistane bei Kinijoje buvo nustatytas letalių vaistams atsparios TB baigčių ryšys su kavernine TB forma (mūsų tyrime – su diseminuota) [12, 16]. Tačiau tai galėjo lemti santykinai mažas fibrokaverninės TB atvejų skaičius mūsų tyrimo imtyje – ji diagnozuota šešiams pacientams. Nors nustatėme, jog TB išplitimas plaučių skiltyse turi ryšį su gydymo baigtimis, duomenų apie šio veiksnio įtaką prieinamose užsienio autorių publikacijose neradome.

Mūsų studijos metu pastebėta, kad pacientai, kurių skrepliuose gydymo pradžioje RAB nenustatyta, dažniau pasveiko, o pacientų, kuriems gydymo pradžioje RAB rasta, grupėje gydymo baigtys (pasveikimas ir mirtis) nežymiai skyrėsi. Užsienio mokslininkų pastebėjimai buvo kiek kitokie: Bulgarijoje, PAR ir Pietų Korėjoje atliktuose tyrimuose nurodoma, jog RAB nustatymas skrepliuose gydymo pradžioje turi įtakos letalioms gydymo baigtims [8–10]. Įvertinus savo ir užsienio tyrimų rezultatus yra pagrindo teigti, jog ryšys tarp RAB tyrimo skrepliuose rezultato ir gydymo baigčių egzistuoja. Kad minėtų studijų išvados patikimos, galima teigti, remiantis Azijos mokslininkų pastebėjimais, jog RAB tyrimo skrepliuose rezultatai koreliuoja su plaučių TB sunkumu: didesnės apimties išplitimas plaučiuose bei limfmazgiuose, plaučių konsolidacija, kavernų atsiradimas bei ryškesnė ligos klinika koreliuoja su RAB nustatymu skrepliuose [17, 18].

IŠVADOS

Tyrimo metu nustatyta, kad veiksniai, turintys ryšį su nepalankiomis vaistams atsparios TB gydymo baigtimis, yra amžius, vyresnis nei 50 metų, alkoholio vartojimas, diseminuota TB ir TB išplitimas visose penkiose plaučių skiltyse. Su palankiomis gydymo baigtimis gali būti siejami jaunesnis amžius, alkoholio nevartojimas, infiltracinė TB, neigiamas RAB skreplių tyrimas gydymo pradžioje bei TB išplitimas ne daugiau kaip dviejose plaučių skiltyse. Svarbu pastebėti, kad su nepalankiomis baigtimis ryšį turintis alkoholio vartojimas bei išplitusios TB nustatymas – koreguojami veiksniai. Siekiant geresnių rezultatų, reikia tobulinti

ankstyvosios TB diagnostikos galimybes, spręsti alkoholio vartojimo apribojimo klausimus.

Gauta 2017 08 30

Priimta 2017 09 22

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014.
2. Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J*. 2015; 45(1):150–60.
3. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016; 387(10024):1211–6.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016.
5. Musteikienė G, Miliauskas S, Sakalauskas R, Vitkauskienė A, Žemaitis M. Multidrug-resistant tuberculosis in Lithuania—Still a long way ahead. *Medicina (Kaunas)*. 2016; 52(2):69–78.
6. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:111–8.
7. 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.
8. Schnippel K, Shearer K, Evans D, Berhanu R, Ndjeka N. Predictors of mortality and treatment success during treatment for rifampicin-resistant tuberculosis within the South African National TB Programme, 2009 to 2011: a cohort analysis of the national case register. *Int J Infect Dis*. 2015; 39:89–94.
9. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyiska E, Koleva A, et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009–2010. *Int J Mycobacteriol*. 2015; 4(2):131–7.
10. Jeon DS, Shin DO, Park SK, Seo JE, Seo HS, Cho YS, et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(1):33–41.
11. Khaliukin A, Kumar AM, Skrahina A, Hurevich H, Rusovich V, Gadoev J, et al. Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel Region, Republic of Belarus. *Public Health Action*. 2014; 4(Suppl 2):S24–8.
12. Khan MA, Mehreen S, Basit A, Khan RA, Jan F, Ullah I, et al. Characteristics and treatment outcomes of patients with multi-drug resistant tuberculosis at a tertiary care hospital in Peshawar, Pakistan. *Saudi Med J*. 2015; 36(12):1463–71.
13. Kendall EA, Theron D, Franke MF, van Helden P, Victor TC, Murray MB, et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(12):e83480.
14. Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, Nair SA, Balakrishnan S, Subramoniapillai J, et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population-based study in Kerala, India. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(5):712–8.
15. Jain K, Desai M, Solanki R, Dikshit RK. Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014; 5(2):145–9.
16. Zhang L, Meng Q, Chen S, Zhang M, Chen B, Wu B, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Zhejiang, China, 2009–2013. *Clin Microbiol Infect*. 2017; pii: S1198-743X(17)30363-4. [Epub ahead of print].
17. Ko JM, Park HJ, Kim CH, Song SW. The relation between CT findings and sputum microbiology studies in active pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2015; 84(11):2339–44.
18. Hassanzad M, Bolursaz MR, Mehrian P, Aghahosseini F, Velayati AA. Relation between smear positivity and imaging findings in children with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5(Suppl 1):S163.

Sergant astma po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis didėja eozinofilų gyvybingumas

EOSINOPHILS VIABILITY INCREASES AFTER THEIR INTERACTION WITH AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS IN ASTHMA

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

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

Santrauka. Įvadas. Periferiniame kraujyje cirkuliuojančių eozinofilų gyvybingumas yra mažesnis lyginant su migravusių į kvėpavimo takus. Todėl galima daryti prielaidą, kad eozinofilų sąveika su plaučių struktūrinėmis ląstelėmis gali prailginti jų gyvybingumą ir aktyvumą, taip sąlygodama kvėpavimo takų remodeliacijos vystymąsi sergant astma. **Tikslas.** Įvertinti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių poveikį eozinofilų gyvybingumui sergant astma. **Metodai.** Periferinio kraujo eozinofilai buvo izoliuoti iš penkių sergančiųjų astma ir keturių sveikų asmenų, pritaikant centrifugavimą aukšto tankio gradientė ir magnetinės separacijos metodus bei nedelsiant sudaromos individualios kombinuotosios kultūros su nemirtinga sveikų bronchų lygiųjų raumenų ląstelių linija. Eozinofilų skaičius bei gyvybingumas buvo nustatomas naudojant automatinį ADAM ląstelių skaičiuotuvą. **Rezultatai.** Sergančiųjų astma kraujo eozinofilų gyvybingumas vidutiniškai buvo $9 \pm 1,7$ proc. ($p < 0,05$) didesnis lyginant su sveikų asmenų eozinofilais. Po eozinofilų kontakto su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis tiek sergančiųjų astma, tiek sveikų asmenų eozinofilų gyvybingumas statistiškai patikimai padidėjo, atitinkamai – $33,0 \pm 7,6$ proc. ir $29,8 \pm 10,7$ proc. ($p < 0,05$). **Išvados.** Eozinofilų sąveika su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis labiau sąlygoja eozinofilų gyvybingumo padidėjimą sergančiųjų astma grupėje.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilai, bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, gyvybingumas, adhezija.

Summary. Background. Viability of peripheral blood eosinophils are significantly lower than airway eosinophils. It may be assumed that direct contact between eosinophils and pulmonary structural cells increase eosinophils survival and activity thus enhancing the development of airway remodeling in asthma. **Aim.** To investigate the viability of eosinophils after their interaction with airway smooth muscle cells in asthma. **Methods.** Blood eosinophils were isolated from 5 asthma patients and 4 not atopic healthy individuals combining high density centrifugation and magnetic separation methods. Individual combined cell cultures with immortalized human healthy ASM cells were prepared. The number and viability of eosinophils were analyzed via automatic cell counter ADAM. **Results.** Viability of asthmatic eosinophils is increased by $9 \pm 1.7\%$ ($p < 0.05$) comparing with healthy eosinophils. Eosinophil interaction with airway smooth muscle cells significantly increased viability of eosinophils in both, asthma and healthy groups, respectively by $33.0 \pm 7.6\%$ and $29.8 \pm 10.7\%$ ($p < 0.05$). **Conclusion.** Eosinophil viability is increased after their contact with airway smooth muscle cells, more pronounced in asthma patients.

Key words: eosinophils, airway smooth muscle cells, viability, adhesion.

ĮVADAS

Astma – tai lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjęs bronchų reaktyvumas, dažniausiai sukeliamas įvairių nespecifinių dirgiklių arba alergenų [1]. Astmai būdingas kvėpavimo takų uždegimas pasižymi eozinofilų infiltracija į kvėpavimo takus. Ligos metu eozinofilai kaupiasi audiniuose ir daugiau nei 100 kartų gali viršyti normos ribas kraujyje. Eozinofilai dalyvauja uždegiminiame procese kaip efektorinės ląstelės bei skatina įgimtą imuninį atsaką. Lėtinis uždegimas skatina kvėpavimo takų struktūrinius pokyčius

ir lemia kvėpavimo takų remodeliacijos išsivystymą. Remodeliacijai būdingas padidėjęs kvėpavimo takų sienelės skersmuo, lygiųjų raumenų hipertrofija ir hiperplazija, padidėjusi užląstelinio užpildo baltymų sintezė ir jų kaupimasis [2].

Eozinofilai yra vienos svarbiausių ląstelių, dalyvaujančių astmos patogenezėje, išsivystančių iš CD34+ ląstelių. Eozinofilai turi antrinių granulių, kurių sudėtyje yra keturi pagrindiniai baltymai, kitaip dar vadinami audinių pažeidimo ir bronchų reaktyvumo tarpininkais [3], pvz., katijoninis baltymas (ECP), didysis bazinis baltymas (MBP), peroksidazė (EPO),

Moksliniai darbai

neurotoksinas (EDN). Taip pat eozinofilai išskiria aktyvius deguonies junginius, kurie pažeidžia kvėpavimo takų epitelį, plaučių parenchimą, kraujagysles bei nervus [4]. Dėl įvairių citokinų (IL-5, IL-3, GM-CSF), chemokinų (eotaksinas, RANTES) ir adhezinių molekulių (ICAM-1, VCAM-1) poveikio eozinofilai susitelkia kvėpavimo takuose. Astmos metu eozinofilai plaučių audinyje išgyvena iki 8–12 dienų, tuo tarpu kraujyje – tik apie 5 val. Taip dėl sulėtėjusios eozinofilų apoptozės eozinofilai geba pažeisti kvėpavimo takų audinius. Eozinofilai, išskirdami audinių pažeidimo ir bronchų reaktyvumo tarpininkus, reaktyviasias deguonies formas, citokinus, sukelia stiprų plaučių audinio uždegimą ir pažeidimą [5, 6].

Eozinofilų veikimo keliai ir jų įtaka kvėpavimo takų remodeliacijai, sergant astma, nepakankamai ištirti. Įvertinus jų aktyvų dalyvavimą lėtiniame kvėpavimo takų uždegime, sergant astma, sąveiką su struktūrinėmis plaučių ląstelėmis (pvz., bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, fibroblastais, epitelio ląstelėmis), svarbu nustatyti mechanizmus, lemiančius ilgesnį jų išgyvenamumą plaučių audinyje. Šiame tyrime siekėme įvertinti eozinofilų gyvybingumo pokyčius po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis *in vitro* sąlygomis bei nustatyti eozinofilų gyvybingumo pokyčius po skirtingų inkubacijos periodų.

METODAI IR MEDŽIAGOS

Tyrimo eiga

Į tyrimą įtraukti penki sergantys astma ir įkvėpamųjų gliukokortikoidų neįtvėrantys pacientai bei keturi sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Atvykti į Kauno klinikų Pulmonologijos kliniką tiriamieji buvo kviečiami du kartus. Pirmo vizito metu tiriamieji buvo supažindinti su regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto patvirtinto (leidimo Nr. BE-2-13) tyrimo protokolu bei buvo patikrinti įtraukimo, neįtraukimo į tyrimą kriterijai, atliktas fizinis tiriamųjų ištyrimas, spirometrija, bronchų provokacija su metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. Antro vizito metu paimtas periferinis kraujas. Eozinofilų išskyrimo iš periferinio kraujo trukmė – apie 4 val., nedelsiant po to vertintas eozinofilų gyvybingumas bei sudarytos kombinuotosios kultūros su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. Eozinofilų gyvybingumas buvo vertinamas praėjus 24, 48 ir 72 val. po kombinuotųjų kultūrų sudarymo. Terpė su eozinofilais buvo nusiurbama į atskirus mėgintuvėlius, centrifuguojama bei resuspenduojama šiltoje mitybinėje terpėje. Surinktų eozinofilų gyvybingumas buvo matuojamas pritaikant propidžio jodido fluorescencinius matavimus automatinio ADAM ląstelių skaičiuotuvu (Witec AG, Šveicarija).

1 lentelė. Klinikiniai ir demografiniai tiriamųjų duomenys

	Astma sergantys pacientai	Sveiki asmenys
Vyrai, moterys (n)	1/4	2/2
Amžius (metais)	36 ± 3	24 ± 1
FEV ₁ (L)	3,92 ± 0,23	3,70 ± 0,21
FEV ₁ (proc. būtinojo dydžio)	106,1 ± 4,9	100,7 ± 2,7
PD ₂₀ (μg)	0,11 [#]	–

Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinės paklaidos vidurkis; # geometrinis vidurkis; FEV₁ – iškvėpamo oro tūris per 1 sek.; PD₂₀ – provokacinė metacholino dozė, sukianti 20 proc. FEV₁ sumažėjimą.

Mėginių paruošimas

Periferinis kraujas

Kraujo ląstelių mėginiai. Į mėgintuvėlius su antikoaguliantu EDTA (2×10 ml) paimta periferinio kraujo, kuris nedelsiant buvo naudotas eozinofilų funkcinių savybių tyrimams.

Eozinofilų išskyrimas iš periferinio kraujo

Eozinofilų išskyrimui naudotas aukšto tankio gradientas (Ficoll, GE Healthcare, Suomija). Aukšto tankio gradientas buvo išpilstomas į 50 ml Falcon tipo mėgintuvėlius, o ant paviršiaus užpilama periferinio kraujo, praskiesto fosfatinio buferio druskų tirpalu (PBS) (Lonza, Bio Whittaker, Verier, Belgija). PBS yra izotoninis, tinkamo pH ir netoksiškas ląstelėms.

Centrifuguota 1200 g 30 min. 22 °C temperatūroje. Po centrifugavimo susidaręs viršutinis frakcionuotas sluoksnis (Munoz ir Leff, 2006) buvo pašalintas. Apatiniame mėgintuvėlio sluoksnyje buvo susikaupę eritrocitai su granulocitais, norint juos atskirti, buvo atliekama hipotoninė eritrocitų lizė su distiliuotu vandeniu. Lizuojant eritrocitus, druskų koncentracija sumažėja, todėl atstatymui buvo naudojamas du kartus didesnės koncentracijos PBS tirpalas. Centrifuguota 300 g, 22 °C temperatūroje, 10 min. Centrifugavimas buvo kartotas tiek kartų, kad eritrocitai visiškai lizuotų ir išryškėtų baltas eozinofilų sluoksnis.

Granulocitai resuspenduoti šaltame MACS buferyje (kuriame yra: PBS pH 7,2, 0,5 proc. jaučio serumo albuminas (BSA) ir 2 mM EDTA skiedžiant MACS BSA Stock Solution 1 : 20 su autoMACSR Rinsing Solution) (40 μL – 10⁷ visų ląstelių) Eozinofilai išskiriami naudojant specilizuotą rinkinį (Eosinophil Isolation Kit, Human, MACS, Miltenyi Biotec, JAV), remiantis nurodytu protokolu: 10 min. inkubacija 4 °C temperatūroje su *Biotin-Antibody Cocktail* (biotinu konjuguoti monokloniniai antikūnai prieš CD2, CD14, CD16, CD19, CD56, CD123 ir CD235A (glikoforinas A) (10 μL – 10⁷ visų ląstelių) bei tolimesnė 15 min. inkubacija 4 °C temperatūroje su *Anti-Biotin MicroBeads* (konjuguoti su monokloniniais antikūnais prieš biotiną, izotipas:

pelės imunoglobulinas G₁ (IgG1) (20 µL – 10⁷ visų ląstelių).

Po inkubacijos eozinofilai buvo atskiriami magnetinės separacijos metodu. Paruošiamos MS kolonėlės (Miltenyi Biotec, JAV) įstatant jas į magnetinio lauko stovą *MACS Separation* (MACS Multistand, Miltenyi Biotec, JAV). Prieš atskyrimą filtras (30 µm Miltenyi Biotec, JAV) buvo praplaunamas MACS buferiu, kad sudrėktų visa filtru esanti medžiaga. Paruošta ląstelių suspensija buvo pilama ant MS kolonėlės. Magnetiškai pažymėtos ląstelės liko MS kolonėlėje, o eozinofilai ją perėjo, nes nebuvo pažymėti magnetine žyme.

Išskirta eozinofilų suspensija buvo centrifuguojama 400 g, 10 min., 25 °C temperatūroje ir resuspenduojama 1,1 ml DMEM mitybinėje terpėje. Vėliau 100 µl ląstelių suspensijos buvo panaudojama ląstelių skaičiaus ir gyvybingumo vertinimui, naudojant automatinį ląstelių skaičiuotuvą ADAM (Witec AB, Vokietija), o likusi suspensija, padalijus į atskiras grupes, naudota tolesniems eksperimentams.

Eozinofilų gyvybingumo vertinimas

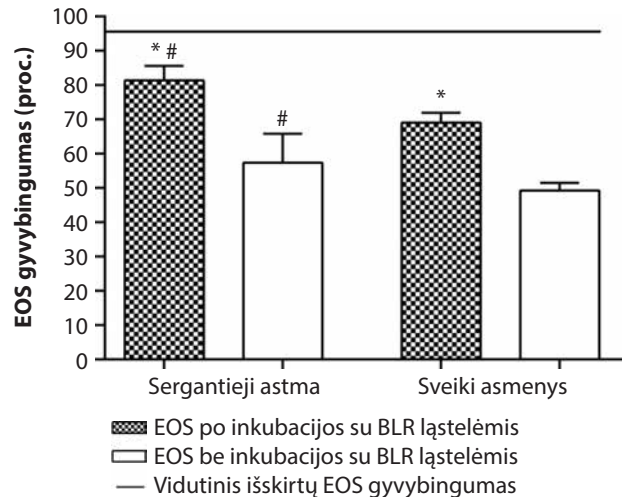
Praėjus 24, 48 ir 72 val. nuo eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kombinuotųjų kultūrų sudarymo, terpė su eozinofilais buvo nusiurbama į supilama į atskirus mėgintuvėlius. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės buvo praplaunamos 1 ml PBS tirpalu su 1 mM EDTA koncentracija ir inkubuojama 3 min. Vėliau PBS tirpalas buvo surenkamas, sumaišomas su surinkta terpe bei centrifuguojamas 300 g, 22 °C temperatūroje, 10 min. Nucentrifuguoti eozinofilai buvo resuspenduojami 200 µl šilta DMEM terpe bei jų gyvybingumas matuojamas naudojant automatinį ADAM ląstelių skaičiuotuvą (Witec AG, Šveicarija).

Gyvybingumo nustatymas paremtas fluorescuojančio dažo propidžio jodido (PI), kuris prisijungia prie ląstelių branduolių ir skleidžia fluorescencijos šviesą, naudojimu. Gyvybingumo nustatymui naudoti du mėginiai: vienas bendram eozinofilų skaičiui nustatyti (naudotas PI kartu su ląstelių membraną laidinančia medžiaga), antras – negyvų eozinofilų skaičiui nustatyti (naudojamas tik PI). Eozinofilų gyvybingumas vertintas remiantis formule: gyvybingumas (proc.) = (A–B)/A × 100, čia A – visas eozinofilų skaičius, o B – negyvų eozinofilų skaičius.

REZULTATAI

Sąveika su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis didina eozinofilų gyvybingumą

Norėdami patvirtinti prielaidą, kad į plaučių audinį migravusių eozinofilų gyvybingumas patikimai padidėja, lyginant su laisvai periferiniame kraujyje cirkuliuojančiais eozinofilais, atlikome jų gyvybingumo nustatymą, naudodami PI reagentą. Eozinofilų gyvybingumas buvo lyginamas tarp kontrolinės gru-



1 pav. Sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis įtaka eozinofilų gyvybingumui

Rezultatai pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. Sergančiųjų astma n=5, sveikų asmenų n= 4. Inkubacijos laikotarpis – 24 val. *p<0,05 lyginant su eozinofilais be inkubacijos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. # p<0,05 lyginant su tos pačios grupės sveikų asmenų eozinofilais. Santrumpos: EOS – eozinofilai; BLR – bronchų lygiųjų raumenų ląstelės.

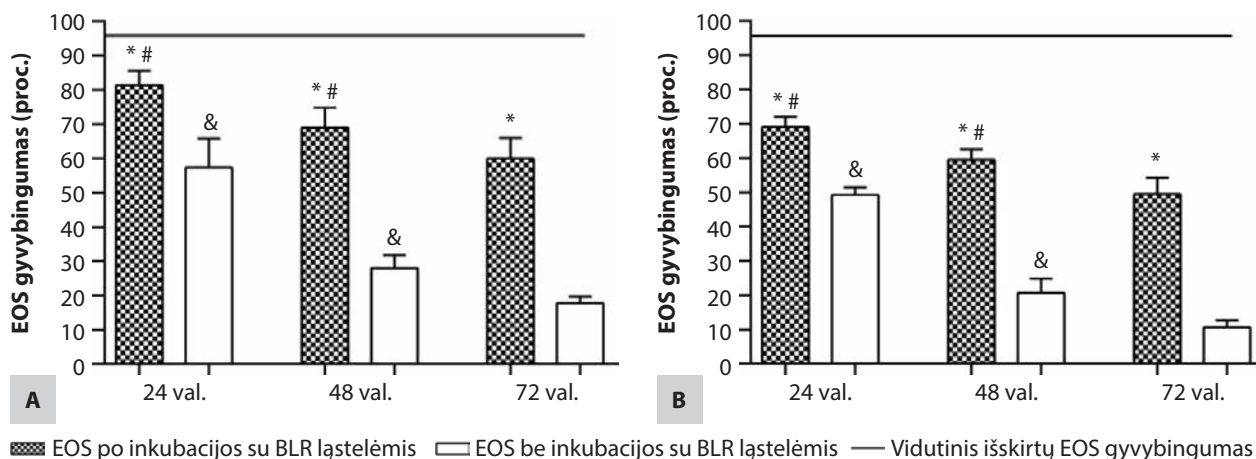
pės – 24 val. inkubuotos lėkštelėje be bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir tiriamosios grupės, kuri tą patį laikotarpį buvo inkubuota su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. Atlikus eksperimentus, nustatyta, kad sergančiųjų astma eozinofilai po 24 val. inkubacijos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis pasižymėjo 82,0±4,2 proc. gyvybingumu, kuris buvo patikimai didesnis lyginant su sveikų asmenų eozinofilų gyvybingumu (69,5±2,9 proc., p<0,05), tuo tarpu tiesioginė sąveika su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis skatino eozinofilų gyvybingumą abiejose grupėse: sergančiųjų astma eozinofilų, kurie nebuvo inkubuojami su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas nustatytas atitinkamai – 55,0±8,4 proc. (p>0,05, lyginant su eozinofilais po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis), tuo tarpu sveikų asmenų eozinofilų gyvybingumas buvo 49,0±2,2 proc. (p>0,05, lyginant su eozinofilais po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis). Visais atvejais eozinofilų gyvybingumas po 24 val. nuo jų išskyrimo iš periferinio kraujo buvo mažesnis, lyginant su ką tik išskirtais eozinofilais, kurių gyvybingumas vidutiniškai siekė 96±1,6 proc. (1 pav.).

Eozinofilų gyvybingumas laipsniškai mažėja kintant inkubacijos periodui

Eozinofilai nėra proliferuojančios ląstelės, todėl jos nuolat diferencijuojasi iš hematopoetinių kamieninių ląstelių kaulų čiulpuose. Eozinofilų gyvybingumas yra ribotas ir priklauso nuo išgyvenamumą skatinamųjų signalų. Siekėme išsiaiškinti, kaip kinta eozinofilų gyvybingumas po sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis laiko perioduose nuo 24 ir 72 val.

Atlikę gyvybingumo vertinimą, nustatėme, kad ser-

Moksliniai darbai



2 pav. Eozinofilų gyvybingumo pokytis po skirtingų inkubacijos periodų: A – sergančiųjų astma eozinofilų gyvybingumas; B – sveikų asmenų eozinofilų gyvybingumas

Rezultatai pateikiami vidurkis ± standartinis nuokrypis. Sergančiųjų astma n=5, sveikų tiriamųjų n=4. *p<0,05 lyginant su eozinofilais be inkubacijos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis; #, & p<0,05 lyginant su tos pačios grupės eozinofilų gyvybingumu po skirtingų inkubacinių periodų. Santrumpos: EOS – eozinofilai; BLR – bronchų lygiųjų raumenų ląstelės.

gančiųjų astma eozinofilų, kurie buvo kombinuotoje kultūroje su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas patikimai sumažėja nuo 82,0±4,2 proc. (po 24 val.) iki 69,0±5,8 proc. (po 48 val.) ir 57,0±5,9 proc. (po 72 val.) (p<0,05). Tuo tarpu eozinofilų, kurie neturėjo kontakto su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas mažėjo patikimai greičiau: gyvybingumas po 24 val. buvo 55,0±8,4 proc., po 48 val. – 28,0±3,8 proc., po 72 val. – 18,0±1,9 proc. (p<0,05) (2 pav. A). Visuose laiko atskaitos taškuose eozinofilų, kurie turėjo sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis gyvybingumas buvo aukštesnis, lyginant su kontroliniais, be sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, eozinofilais (p<0,05).

Stebint gyvybingumą eozinofilų, išskirtų iš kontrolinės sveikų asmenų grupės, buvo nustatomas žymiai mažesnis eozinofilų gyvybingumas visuose laiko perioduose. Nustatyta, kad sveikų asmenų eozinofilų, kurie buvo kombinuotoje kultūroje su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas patikimai sumažėja nuo 69,5±2,9 proc. (po 24 val.) iki 60,0±3,0 proc. (po 48 val.) ir 50,5±4,8 proc. (po 72 val.) (p<0,05). Tačiau eozinofilų, kurie neturėjo kontakto su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas mažėjo labiau: gyvybingumas po 24 val. buvo 49,0±2,2 proc.; po 48 val. – 21,0±4,0 proc.; po 72 val. – 11,5±1,9 proc. (p<0,05). Taip pat visais atvejais eozinofilų, kurie buvo inkubuoti su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, gyvybingumas buvo didesnis, lyginant su kontroliniais, be sąveikos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis, eozinofilais (p<0,05) (2 pav. B).

REZULTATŲ APTARIMAS

Eozinofilai yra viena pagrindinių ląstelių, dalyvaujančių alerginės astmos patogenezėje ir kvėpavimo

takų remodeliacijoje. Jie išskiria įvairius citokinus, chemokinus ir augimo faktorius, netiesioginiai veikiančius ir plaučių struktūrinės ląsteles. Tačiau galima ir tiesioginė eozinofilų sąveika su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis adhezijos principu [7]. Eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių vyksta ligando – receptoriaus jungimosi principu, eozinofilai turi paviršinių integrinų, kurie gali jungtis prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių adhezijos molekulių ICAM-1 ir VCAM-1. Pristvirtinę eozinofilai pasižymi stipresniu aktyvumu [8] bei galimai didesniu gyvybingumu, nes eozinofilų prisitvirtinimas prie kitos ląstelės paviršiaus atpažįstamas kaip per integrinus perduodamas išgyvenamumo signalas.

Didesnis ląstelės gyvybingumas yra neatsiejamas nuo apoptozės – genetiškai užprogramuotos, natūralios ląstelių mirties. Tai biologiškai svarbus procesas, reikalingas audinių, organų bei kraujo ląstelių sistemų homeostazės palaikymui. Mažesnis apoptozę patiriančių eozinofilų skaičius lemia didesnę gyvybingumą bei aktyvių eozinofilų kiekį kvėpavimo takuose, kurie prisideda prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma. Nustatyta keletas signalinių kelių, pasižyminčių antiapoptotiniu veikimu, tokių kaip, Wnt/β-katenino, NF-κB, MAPK, PI3K/Akt/mTOR [9]. Apoptozę slopinamieji signaliniai keliai aktyvuojami išskiriamų augimo faktorių, citokinių, hormonų ir užląstelinio užpildo baltymų, kurie skatina ląstelių išgyvenamumą.

Eozinofilų išgyvenamumo pusperiodis kvėpavimo takuose gali būti svarbus veiksnys siekiant nustatyti astmos eigą bei fenotipų ypatumus. Žinoma, kad sergančiųjų astma periferinio kraujo eozinofilai dėl ankstyvosios apoptozės geba išgyventi ilgiau nei sveikų asmenų eozinofilai [10, 11]. Tačiau šių eozinofilų apoptozė buvo matuojama netrukus po jų išskyrimo

iš periferinio kraujo. Šiuo tyrimu nustatėme, kad periferiniame kraujyje cirkuliuojantys apoptozę slopinamieji mediatoriai veikia eozinofilus iki 24 val., o vėliau jų išgyvenamumas drastiškai krenta (1, 2 pav.). Sergant astma, antiapoptotinių mediatorių, tokių kaip interleukinas (IL)-5, IL-9, IL-13, granulocitų-makrofažų kolonijas stimuliuojamasis faktorius ir CCL tipo citokinų koncentracija kvėpavimo takuose skiriasi nuo nustatomų kraujyje. Tai reiškia, kad eozinofilų, patekusių į kvėpavimo takus, išgyvenamumui įtakos turi ir kiti veiksniai, tokie kaip sąveika su plaučių struktūrinėmis ląstelėmis.

Šiame tyrime naudojome unikalų periferinio kraujo eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių modelį, kurio metu galime stebėti tiesioginę šių dviejų ląstelių sąveiką *in vitro*, atkartojančią natūraliai vykstančius procesus *in vivo*. Nustatėme, kad kombinuotosios kultūros su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis sudarymas žymiai padidino eozinofilų gyvybingumą tiek sergančiųjų astma, tiek ir sveikų asmenų grupėse (1 pav.). Tai rodo, kad sąveika su struktūrinėmis ląstelėmis arba jų išskirtais užląstelinio užpildo baltymais yra svarbus veiksnys, skatinantis eozinofilų gyvybingumą. Eozinofilų paviršiaus integrinų reikšmė yra dvejopa: jų pagalba eozinofilai prisitvirtina prie ląstelės taikinio bei nuo jų priklauso signalo perdavimas, įtraukiant ląstelės citoskeletą [12]. Tam, kad ląstelės normaliai funkcionuotų, reikalinga sąveika su jas supančia aplinka. Eozinofilų atpažįstami aplinkos signalai perduodami per išorinius integrinus, todėl jų sąveika su užląstelinio užpildo baltymų arba struktūrinių ląstelių adhezijos molekulių specifiniais aminorūgščių motyvais, tokiais kaip, Ar-Gly-Asp (RGD), atpažįstama kaip ląstelių išgyvenamumą skatinamieji signalai.

Tyrime naudojome periferinio kraujo eozinofilus, todėl rezultatai gali nevisiškai atsikartoti *in vivo* sąlygomis, kur sąveiką su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis patiria tik eozinofilai, migravę į kvėpavimo takus. Tačiau šis modelis yra pakankamai patikimas, nes nustatyta, jog pirminė eozinofilų aktyvacija įvyksta dar periferiniame kraujyje, nes čia yra didžiausia aktyvuojančių mediatorių koncentracija.

Apibendrinus, galima teigti, kad sergančiųjų astma eozinofilų gyvybingumas yra didesnis, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais. Eozinofilų kontaktas su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis turėjo gyvybingumą skatinančios įtakos tiek sergančiųjų astma, tiek sveikų asmenų grupėse, tik astmos grupėje jis buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei sveikųjų grupėje. Šie duomenys rodo, kad lėtinis kvėpavimo takų užde-

gimas, sergant astma, iš dalies formuojasi dėl ilgesnio migravusių eozinofilų gyvybingumo ir sąveikos su plaučių struktūrinėmis ląstelėmis. Nors sveikų asmenų plaučiuose eozinofilų neaptinkama arba aptinkami itin maži jų kiekiai, eksperimentinėmis sąlygomis šių eozinofilų gyvybingumo padidėjimas pastebimas todėl, kad eozinofilai, nors yra mažiau aktyvūs, turi išreikštus tuos pačius paviršiaus receptorių kaip ir sergančiųjų astma eozinofilai, o kontaktas su kita ląstele taip pat atpažįstamas kaip išgyvenamumo signalas. Tačiau lieka neaišku, kokie konkretūs molekuliniai signaliniai keliai yra įtraukti reguliuojant eozinofilų išgyvenamumą, kokį vaidmenį sąveikaudami su eozinofilais vaidina užląstelinio užpildo baltymai. Todėl reikalingi tolesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti eozinofilų sukeltos kvėpavimo takų remodeliacijos mechanizmus sergant astma.

Gauta 2017 09 14

Priimta 2017 09 21

LITERATŪRA

1. Sircar G, Saha B, Bhattacharya SG, Saha S. Allergic asthma biomarkers using systems approaches. *Frontiers in genetics*. 2013;4.
2. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodeling in asthma: from benchside to clinical practice. *Canadian respiratory journal*. 2010;17:e85-e93.
3. Trivedi S, Lloyd C. Eosinophils in the pathogenesis of allergic airways disease. *Cellular and molecular life sciences*. 2007;64:1269-89.
4. Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht BN. Cytokine targets in airway inflammation. *Current opinion in pharmacology*. 2013;13:351-61.
5. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160:1035-42.
6. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13:9.
7. Halwani R, Vazquez-Tello A, Sumi Y, Pureza MA, Bahammam A, Al-Jahdali H et al. Eosinophils induce airway smooth muscle cell proliferation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;33:595-604.
8. Januskevicius A, Gosens R, Sakalauskas R, Vaitkiene S, Janulaityte I, Halayko AJ et al. Suppression of Eosinophil Integrins Prevents Remodeling of Airway Smooth Muscle in Asthma. *Front Physiol*, 2017;7.
9. Ilmarinen P, Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014;114:109-17.
10. Schwartz C, Willebrand R, Huber S, Rupec RA, Wu D, Locksley R et al. Eosinophil-specific deletion of IκBα in mice reveals a critical role of NF-κB-induced Bcl-x L for inhibition of apoptosis. *Blood*, 2015;125:3896-904.
11. Lavinskiene S, Malakauskas K, Jeroch J, Hoppenot D, Sakalauskas R. Functional activity of peripheral blood eosinophils in allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma patients. *J Inflamm (Lond)*, 2015;12:25.
12. Ross TD, Coon BG, Yun S, Baeyens N, Tanaka K, Ouyang M et al. Integrins in mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol*, 2013;25:613-8.

Dusulio intensyvumo sąsajos su eozinofilų skaičiumi kraujyje sergant alergine astma

THE RELATIONSHIP BETWEEN DYSPNEA PERCEPTION AND BLOOD EOSINOPHIL COUNT IN ALLERGIC ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Greta daugelio veiksnių, galinčių įtakoti dusulio suvokimą, reikšmingos įtakos turi ir patofiziologiniai procesai, vykstantys plaučiuose, pvz., kvėpavimo takų uždegimas. Alerginės astmos patogenezėje svarbiausios uždegimo ląstelės yra eozinofilai, kurie sukelia eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą, pasireiškiantį padidėjusiu bronchų reaktyvumu. Iki šiol nepakankamai ištirtos dusulio intensyvumo sąsajos su kraujo eozinofilų skaičiumi sergant alergine astma. **Tikslas.** Įvertinti sergančiųjų alergine astma dusulio intensyvumo sąsajas su kraujo eozinofilų skaičiumi kraujyje prieš ir po bronchų provokacijos *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) alergenu. **Metodika.** Ištirta 11 sergančiųjų alergine astma (amžiaus vidurkis – 31,8±9,3 metų) kurių plaučių funkcija normali ir nevirtoja įkvėpamųjų gliukokortikoidų. Visiems tiriamiesiems atlikti bronchų provokaciniai mėginiai su metacholinu ir *D. pteronyssinus* alergenu. Dusulio intensyvumas vertintas matuojant Borgo skale sumažėjus forsuito iškvėpimo tūriui per pirmąją sekundę (FEV₁) 20 proc. bronchų provokacijos alergenu metu (PS_{20A}). Eozinofilų skaičius kraujyje vertintas prieš ir praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio su alergenu. Gauti duomenys apdoroti statistine programa „SPSS 23.0“. **Rezultatai.** Vidutinis dusulio intensyvumas bronchų provokacijos su alergenu metu (PS_{20A}) buvo 2,97±2,31. Vidutinis kraujo eozinofilų skaičius prieš provokacinį mėginį alergenu buvo 0,36±0,25×10⁹/l, po provokacinio mėginio jų skaičius reikšmingai padidėjo iki 0,51±0,21×10⁹/l ($p = 0,046$). Nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp PS_{20A} ir eozinofilų skaičiaus kraujyje prieš provokaciją alergenu ($R = -0,651$, $p = 0,030$) ir 24 val. po jos ($R = -0,607$, $p = 0,048$). **Išvados.** Nustatyta atvirkštinė sąsaja tarp PS_{20A} ir eozinofilų skaičiaus prieš ir po provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu. Taigi, ryškėjant sisteminiam eozinofiliniam uždegimui, blogėja dusulio suvokimas, o tai gali būti sunkaus alerginės astmos paūmėjimo rizikos veiksnys.

Reikšminiai žodžiai: astma, dusulio suvokimas, eozinofilai, bronchų provokacija alergenu.

Summary. Introduction. In addition to the many factors that can affect perception of the dyspnea, airway inflammation also has a significant effect. The most important inflammatory cells in the pathogenesis of allergic asthma are eosinophils, which causes inflammation of the respiratory tract, manifested by increased bronchial reactivity. Unfortunately, the relationship between the dyspnea perception and eosinophils count in peripheral blood in allergic asthma has not been yet adequately investigated. **Aim.** To evaluate the association between the dyspnea perception and blood eosinophil count before and after the bronchial allergen challenge in patients with allergic asthma. **Methodology.** Eleven allergic asthma patients (mean age 31.8±9.3 years) with normal lung function and free of inhaled steroids were examined. All patients underwent bronchial challenges with methacholine and *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) allergen. Dyspnea perception was evaluated using the Borg Scale to calculate a perception score at a 20% decrease in FEV₁ during allergen challenge test PS_{20A}. Eosinophils from peripheral blood were evaluated before and 24 h after bronchial allergen challenge. **Results.** Mean dyspnea perception during allergen challenge test (PS_{20A}) was 2.97±2.31. The mean blood eosinophil count before allergen inhalation challenge test was 0.36±0.25×10⁹/l, after provocation test it significantly increased up 0.51±0.21×10⁹/l ($p = 0.046$). Statistically significant relationships were found between PS_{20A} and eosinophil count in peripheral blood before ($R = -0.651$, $p = 0.030$) and 24 h after allergen challenge ($R = -0.607$, $p = 0.048$). **Conclusions.** The inverse relationship between PS_{20A} and eosinophil count before and after allergen *D. pteronyssinus* challenge test was determined. In this way, when systemic eosinophilic inflammation is developing, the dyspnea perception is deteriorating, which can be a risk factor for a severe allergic asthma exacerbation.

Key words: asthma, dyspnea perception, eosinophils, bronchial allergen challenge.

ĮVADAS

Dusulys – tai grėsmingas simptomas, apibūdinamas kaip pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo diskomforto jausmas, pasireiškiantis sergant įvairiomis, dažniausiai kvėpavimo sistemos ligomis. Dusulio suvokimui reikšmės turi daugelis veiksnių, pvz., lytis, amžius, atsvaris, fizinis parengtumas, psichologinė būklė, gretutinės ligos ir pan. Atlikti tyrimai rodo, kad patofiziologiniai procesai plaučiuose, įskaitant ir kvėpavimo takų uždegimą, gali įtakoti dusulio suvokimą [1–3].

Priepuolinis dusulys yra vienas būdingų astmos klinikinių simptomų. Astma žymiai pablogina sergančiojo gyvenimo kokybę (mažėja gebėjimas susikaupti, darbo našumas, didėja nedarbo dienų skaičius), o kartais ligos paūmėjimas gali sukelti net mirtį. Nepaisant plataus vaistų pasirinkimo, išlieka sunkios, blogai kontroliuojamos, nuolat paūmėjančios astmos atvejų. Daugėja įrodymų, kad tam įtakos turi sutrikęs dusulio suvokimas [1, 4–6]. Manoma, kad blogas dusulio suvokimas yra susijęs su padidėjusia astmos paūmėjimo rizika, nes būklės blogėjimas neįjuntamas arba juntamas neadekvačiai, todėl laiku nesikreipiama medicininės pagalbos [5].

Pastebėta, kad netgi panašaus sunkumo astma sergantys asmenys dusulį suvokia skirtingai [2, 7]. Dominuoja tendencija, kad sergantiesiems sunkia astma, ryškesnė bronchų obstrukcija kliniškai pasireiškia silpnesniu dusuliu [2, 4, 9]. Tai bandoma paaiškinti dominuojančiu eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu [6]. Pastebėta, kad skreplių eozinofilija ir padidėjęs eozinofilų kiekis bronchų biopsiatuose yra susijęs su dusulio suvokimu [2, 8, 9]. Ar dusulio intensyvumo suvokimas gali priklausyti nuo sisteminio eozinofilinio uždegimo, sergant astma, nėra aišku. Todėl šio tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų alergine astma dusulio intensyvumo sąsajas su periferinio kraujo eozinofilų skaičiumi. Tuo tikslu tiriamiesiems buvo provokuojama ūminė bronchų obstrukcija įkvėpimu *Dermaphagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) alergenu.

METODIKA

Į tyrimą įtraukti 18–50 metų asmenys, sergantys alergine astma, turintys įsijautrinimą *D. pteronyssinus* alergenui ir ne trumpiau kaip 1 mėn. nevartoję įkvėpimų gliukokortikoidų. Visiems tiriamiesiems astmos simptomai pasireiškė ne trumpiau kaip vienerius metus, o per pastarąjį mėnesį iki pasirašant dalyvavimo tyrime sutikimo formą nebuvo astmos paūmėjimų būdingų simptomų.

Pirmo vizito metu visiems tiriamiesiems buvo atlikta spiograma, bronchų provokacinis mėginys su metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. Antras vizitas įvyko vienos savaitės laikotarpiu po pirmojo, kurio metu buvo atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, bron-

chų provokacinis mėginys su *D. pteronyssinus* alergenu. Praėjus 24 val. po provokacinio mėginio su alergenu, pakartotinai atliktas bendrasis kraujo tyrimas. Dusulio intensyvumas provokacinio mėginio su alergenu metu buvo vertinamas pagal Borgo skalę.

Įsijautrinimas *D. pteronyssinus* alergenu (Stallergenes S.A., Prancūzija) vertintas atliekant odos dūrio mėginius (lašinant alergeną ant vidinio dilbio odos, 3 cm atstumu ir per lašą praduriant epidermį su specialia adatėle). Mėginio teigiamai kontrolei naudotas 10 mg/ml histamino tirpalas, neigiamai kontrolei – alergenų diagnostinio tirpalo skiediklis. Odos reakcija vertinta po 15 min., liniuote išmatuojant didžiausią ir jam statmeną pūklės skersmenį bei apskaičiuojant aritmetinį jų vidurkį (mm). Mėginys vertintas teigiamu, kai vidutinis pūklės dydis didesnis nei 3 mm.

Plaučių funkcija vertinta atliekant spiogramą su „CustoVitM“ spirometru (Custo Med; Munchen, Vokietija).

Bronchų provokacinis mėginys su metacholinu atliktas rezervuariniu metodu (Provocations Test I, Pari, Vokietija), pradėdamas nuo 15 µg metacholino ir kas 5 min. šią dozę didinant du kartus iki suminės į plaučius patenkančios 1929 µg metacholino dozės. Po kiekvienos įkvėptos metacholino dozės, praėjus 30 ir 90 sek., tiriamiesiems atlikta spiograma ir vertintas forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV₁) pokytis. Tyrimas nutrauktas FEV₁ sumažėjus 20 proc. nuo pradinio dydžio ar atsiradus subjektyviai netoleruojamam dusuliui. Padidėjęs bronchų reaktyvumas vertintas apskaičiavus provokacinę metacholino dozę (PD_{20M}), sumažinančią FEV₁ 20 proc. nuo pradinio FEV₁ dydžio. Metacholino mėginys naudotas kaip astmos diagnostinis tyrimas.

Bronchų provokacinis mėginys su specifiniu *D. pteronyssinus* alergenu atliktas su skirtingomis specifinio alergeno (Stallergenes S.A., Prancūzija) tirpalo koncentracijomis (0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml, 10 IR/ml, 33,3 IR/ml), naudojant „KoKo DigiDoser“ purkštuvą (Sunrise Medical, Somerset, PA, JAV). Liofilizuotas alergenų ekstraktas skiestas 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu. Po kiekvienos įkvėptos alergeno dozės praėjus 10 min., atlikta spiograma ir vertintas FEV₁ pokytis. Tyrimas nutrauktas FEV₁ sumažėjus 20 proc. nuo pradinio dydžio arba atsiradus subjektyviai netoleruojamam dusuliui. Padidėjęs bronchų reaktyvumas vertintas apskaičiavus provokacinę metacholino dozę (PD_{20A}), sumažinančią FEV₁ 20 proc. nuo pradinio FEV₁ dydžio.

Bronchų provokacinio mėginio su alergenu metu dusulys vertintas balais pagal Borgo skalę kiekvieną kartą prieš atliekant spiogramas po alergeno dozių sukvėpavimo praėjus protokole numatytam laikotarpiui. Dusulio intensyvumas FEV₁ sumažėjus 20 proc. nuo pradinio dydžio bronchų provokacijos alergenu

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

Tiriamasis	Lytis (V/M)	Amžius (metai)	Pradinis FEV ₁ (litrai)	Pradinis FEV ₁ (proc. normos)	PD _{20M} (mg)	Pūkšlės į <i>D. pterony-sinnus</i> alergena vidutinis skersmuo (mm)	Eozinofilų skaičius kraujyje prieš provokaciją alergenu, (×10 ⁹ /l)	Eozinofilų skaičius kraujyje po provokacijos alergenu, (×10 ⁹ /l)
1	M	48	3,37	127	0,090	4,0	0,53	0,61
2	V	30	4,55	100	0,210	4,0	0,18	0,40
3	M	41	2,79	96	0,073	5,0	0,35	0,49
4	M	27	3,53	109	0,290	6,0	0,10	0,17
5	V	22	5,17	98	0,092	6,5	0,13	0,50
6	V	44	2,70	81	0,055	4,5	0,39	0,65
7	M	24	3,88	113	0,353	6,5	0,65	0,72
8	V	20	2,44	73	0,016	4,0	0,89	0,83
9	M	27	3,57	105	0,070	8,0	0,30	0,25
10	M	31	3,50	102	0,074	4,0	0,24	0,65
11	M	36	4,49	139	0,095	5,0	0,17	0,33
Vidurkis ± SN		31,8±9,3	3,64±0,86	104±19	0,129±0,107	5,5±1,3	0,36±0,25	0,51±0,21

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; SN – standartinis nuokrypis.

metu (PS_{20A}) apskaičiuotas pagal linijinės interpoliacijos metodą.

Eozinofilų skaičius kraujyje tirtas iš periferinio kraujo, paimto prieš ir 24 val. po bronchų provokacinio mėginio su alergenu.

Gauti duomenys apdoroti statistine programa „SPSS 23.0“. Gauti duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. Vidurkių skirtumo statistinis reikšmingumas vertintas pagal Stjudento (t) kriterijų, koreliacija – pagal Spearmanno koreliacijos koeficientą. Rezultatai vertinti kaip statistiškai patikimi, kai $p \leq 0,05$.

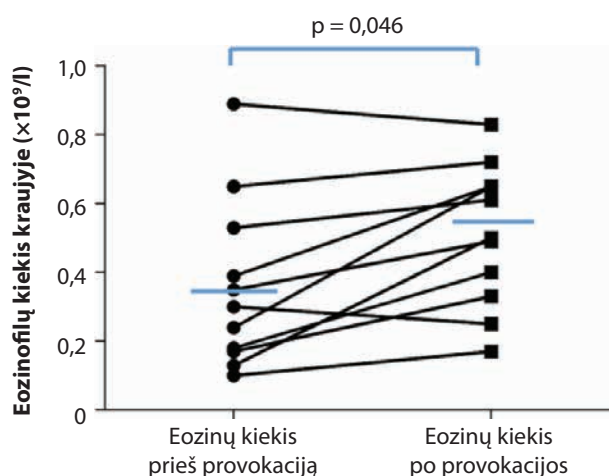
REZULTATAI

Ištirta 11 alergine astma sergančių asmenų, kurių demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Vidutinis kraujo eozinofilų skaičius prieš bronchų provokacinį mėginį specifiniu alergenu buvo $0,36 \pm 0,25 \times 10^9/l$, po provokacinio mėginio specifiniu alergenu eozinofilų skaičius kraujyje reikšmingai padidėjo iki $0,51 \pm 0,21 \times 10^9/l$ ($p = 0,046$) (1 pav.).

Dusulio suvokimas bronchų provokacijos alergenu metu (PS_{20A}) buvo $2,97 \pm 2,31$ (mažiausia PS_{20A} reikšmė – 1,31, didžiausiai – 5,24).

Nustatyta vidutinio stiprumo atvirkštinė koreliacija tarp prieš ir po bronchų provokacijos alergenu kraujyje esančių eozinofilų skaičiaus ir dusulio intensyvumo PS_{20A} (atitinkamai – $R = -0,651$, $p = 0,030$ ir $R = -0,607$, $p = 0,048$) (2 pav.).

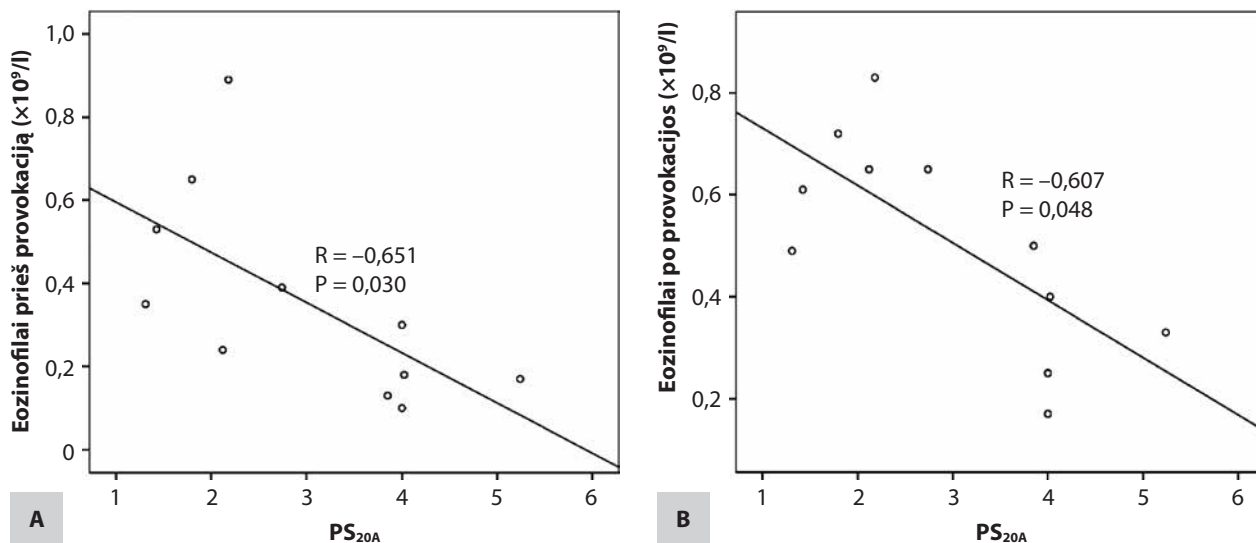


1 pav. Eozinofilų kiekis kraujyje prieš ir po bronchų provokacijos alergenu

APTARIMAS

Atlikto tyrimo duomenimis, dusulio suvokimas susijęs su periferinio kraujo eozinofilų skaičiumi sergant alergine astma. Nustatyta, kad, didėjant eozinofilų skaičiui kraujyje, silpnėja dusulio intensyvumo suvokimas. Taigi, ryškėjant sisteminiam eozinofiliniam uždegimui, blogėja dusulio suvokimas, o tai gali būti sunkaus alerginės astmos paūmėjimo rizikos veiksnys.

Dusulio suvokimą lemia keletas kvėpavimo patofiziologinių mechanizmų: plaučių hiperinfliacija, padidėjęs kvėpavimo darbas dėl aktyviamų kvėpa-



2 pav. A) koreliacija tarp PS_{20A} ir eozinofilų skaičiaus kraujyje prieš bronchų provokaciją alergenu; B) koreliacija tarp PS_{20A} ir eozinofilų kiekio kraujyje 24 val. po bronchų provokacijos alergenu.

PS_{20A} – dusulio intensyvumas FEV₁ sumažėjus 20 proc. nuo pradinio dydžio bronchų provokacijos alergenu metu.

vimo raumenų proprioreptorių, tiesioginio kvėpavimo takų mechanoreptorių stimuliavimo [1, 10–13]. Dusulio suvokimui reikšmingos įtakos turi ir eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas [1, 3, 14]. Žinoma, kad aktyvuoti eozinofilai išskiria neurotoksinus, kurie veikia aferentinius nervus, dalyvaujantys dusulio suvokime [12]. Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegiminis procesas didina plaučių hiperinfliaciją ir ankstyvą kvėpavimo takų užsidarymą [1, 10–13]. Įrodyta, kad pacientams, sergantiems sunkia astma su pasikartojančiais paūmėjimais, smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcija buvo ryškesnė [1]. Todėl dusulio suvokimo skirtumus būtų galima paaiškinti eozinofilinio uždegimo aktyvumo skirtumais priklausomai nuo astmos sunkumo [14]. Įrodyta, kad skrepliuose ir bioptatuose randama eozinofilija, sergant sunkia astma, susijusi su dusulio suvokimu ir yra ligos blogos kontrolės rodiklis [8, 15–17].

Dusulio suvokimą gali įtakoti daugelis veiksnių, pvz.: vyresnis amžius, ilgalaikio astmos gydymo metu mažėjantis jautrumas periferiniams dusulio signalams, moteriškoji lytis, gretutinės ligos, ypač depresija [6–9], tačiau mūsų tyrime šie veiksniai negalėjo įtakoti rezultatų dėl jauno tiriamųjų amžiaus ir santykinai trumpo ligos simptomų pasireiškimo laikotarpio, gretutinių ligų nebuvimo, o vyrų ir moterų proporcijos pasiskirstė tolygiai. Tyrime dalyvavę pacientai nebuvo gydyti įkvepiamaisiais gliukokortikoidais, kas galėtų iškreipti eozinofilų, kaip pagrindinių astmos patogenezės būdingo lėtinio uždegimo ląstelių, aktyvumą ir funkcijas.

Nėra duomenų vertinant kraujo eozinofilų skaičių ir ieškant galimų sąsajų su dusulio intensyvumo suvokimu. Nors įrodyta, kad kvėpavimo takų uždegimas atlieka svarbų vaidmenį sutrikdant (silpninant) dusulio suvokimą, esant aktyviam dominuojančiam

eozinofiliniam uždegimui kvėpavimo takuose [2], tačiau eozinofilų įtaka dusulio suvokimui vertinta ne pagal periferinio kraujo, bet skrepliuose, plaučių bioptatuose randamą eozinofilų kiekį. Pirmą kartą sutrikusį dusulio suvokimą, sergant sunkios eigos astma, tyrė Veen JC su bendraautoriais [1], kurie nustatė, kad sunkia astma su dažniais paūmėjimais ir stabilios eigos astma sergantis asmuo blogiau suvokia dusulį (vertintą bronchų provokacijos metacholinu metu). Lyginant sunkia, tačiau stabilios eigos, ir sunkia, bet su dažniais paūmėjimais astma sergančiuosius, pastaroji grupė dusulį suvokė silpniau. Šio tyrimo metu nustatyta ir atvirkštinė vidutinio stiprumo koreliacija su eozinofilų kiekiu skrepliuose ir dusulio suvokimu [1, 15–17]. Todėl galima daryti išvadą, kad pacientai, sergantys sunkia astma, ypač esant vis pasikartojantiems paūmėjimams, tarsi adaptuojasi juntamam dusuliui, pradeda priimti tai kaip normą, todėl sunkiau atskiria dusulio pasunkėjimą, blogiau suvokia dusulį, kuris susijęs su skrepliuose nustatomu eozinofilų kiekiu [1, 2, 16].

Šio tyrimo rezultatai, atliekant bronchų provokaciją specifiniu alergenu ir vertinant periferinio kraujo eozinofilų kiekį bei dusulio suvokimą, atkartojo rezultatus, gautus atliekant tyrimus, vertinusius eozinofilų kiekio skrepliuose, plaučių bioptatuose sąsajas su dusulio suvokimu. Tai rodo, kad eozinofilai aktyvinami visame organizme, kaip sisteminis atsakas, ne vien kvėpavimo takuose, ir nėra nulemta vien lokaliai padidėjusios eozinofilų migracijos į kvėpavimo takus. Šio tyrimo privalumas buvo ir tai, kad panaudodami ūminės alerginės astmos modelį provokuojant įkvepiamoju alergenu *in vivo*, imitavome natūralią klinikinę situaciją, kai įprastai šiam tikslui naudojamas nespecifinis bronchų provokacinis mėginys su metacholinu.

IŠVADOS

Nustatyta, kad alerginės astmos metu dusulio intensyvumo suvokimas turi atvirkštinę ryšį su periferinio kraujo eozinofilų skaičiumi prieš ir po provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu. Tai rodo, kad dusulio suvokimas yra silpnesnis, ryškėjant sisteminiam eozinofiliniam uždegimui. Nepakankamas dusulio suvokimas gali būti astmos paūmėjimo rizikos veiksnys, dėl to šie pacientai turėtų būti atidžiai sekami ir adekvačiai gydomi.

Gauta 2017 09 14

Priimta 2017 09 22

LITERATŪRA

1. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired Perception of Dyspnea in Patients with Severe Asthma Relation to Sputum Eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 1134-41.
2. Barbaro MP1, Lacedonia D, Palladino GP, Bergantino L, Ruggeri C, Martinelli D et al. Dyspnea perception in asthma: Role of airways inflammation, age and emotional status. *Respir Med*, 2011; 105:195-203.
3. Nosedá A. Dyspnoea and perception of airway obstruction. *Review. Rev Mal Respir*, 2003; 20:364-72.
4. Stravinskaite KI, Malakauskas K, Sitkauskiene B, Sakalauskas R. Perception of Dyspnea in Asthmatics with normal lung function. *Medicina*, 2005; 41:747-53.
5. Malakauskas K, Ragaisiene S, Sakalauskas R. Perception of acute airway function changes by patients with mild asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2009; 30:277-83.
6. Malakauskas K, Sitkauskiene B, Stravinskaite K, Sakalauskas R. Dyspnea perception and reversibility of methacholine-induced unlimited airway narrowing in asthmatics. *J Asthma*, 2006; 43:463-67.
7. Martinez-Moragon E, Perpina M, Belloch A, de Diego A, Martinez-Frances ME. Asthma patients' perception of dyspnea during acute bronchoconstriction. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:67-73.
8. Burki NK, Lee L-Y. Mechanism of Dyspnea. *Chest*, 2010; 138:1196-1201.
9. Jang AS, Choi IS. Relationship between the perception of dyspnoea and airway inflammatory markers. *Respir Med*, 2002; 96:150-54.
10. Gigliotti F. Mechanism of Dyspnea in Healthy Subjects. *Multidiscip Respir Med*, 2010; 5:195-201.
11. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J et al. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:435-52.
12. Undem BJ, Nassenstein C. Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167:36-44.
13. Weatherald J, Loughheed MD, Taillé C, Garcia G. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma. *Eur Respir Rev*, 2017; 26: 170015;
14. Lu Y, Sjöstrand M, Malmhäll C, Rådinger M, Jeurink P, Lötvall J, Bossios A. New production of eosinophils and the corresponding TH1/TH2 balance in the lungs after allergen exposure in BALB/c and C57BL/6 mice. *Scand J Immunol*, 2010; 71:176-85.
15. Rutgers SR, ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS. Borg scores before and after challenge with adenosine 5'-monophosphate and methacholine in subjects with COPD and asthma. *Eur Respir J*, 2000; 16:486-90.
16. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of Airway Obstruction and Airway Inflammation in Asthma: A Review. *Lung*, 2006; 184:251-58.
17. van den Toorn LM, Overbeek SE. Prins JB et al. Dyspnoea perception during clinical remission of atopic asthma. *Eur Respir J*, 2002; 19: 1047-1050.

Plaučių vėžio imunoterapija

LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Imunoterapija – tai gydymo metodas, kurio metu siekiama panaudoti ir (arba) suaktyvinti imuninės sistemos veikimo mechanizmus ir taip naikinti piktybines ląsteles, sukėlusias ligą. Navikų imunoterapija nėra naujas gydymo metodas, tačiau mokslininkams ilgai nepavyko atkurti sergančiojo onkologine liga imuninio atsako. Tik pastaraisiais metais klinikiniai tyrimai nustatė imunoterapijos veiksmingumą ir, remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad imunoterapija gali tapti pagrindiniu vėžio gydymo metodu.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, imunoterapija, imuninė sistema, citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4), programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PDL-1).

Summary. The immune system plays a crucial role in protecting the body against cancer by recognizing and destroying cells it perceives as foreign. Cancer immunity strategies aim to restore immunity systems abilities to mobilize an antitumor immune response. Immunotherapy is an existing area of cancer research and treatment, which is showing promising results for people with advanced lung cancers.

Key words: lung cancer, immune system, immunotherapy, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

IVADAS

Imunoterapijos tikslas – įveikti imuninės sistemos slopinimą ir atkurti efektyvų specifinį priešvėžinį atsaką. Navikų imunoterapija pagal veikimo pobūdį skirstoma į aktyvią ir pasyvią, pagal specifškumą navikiniam antigenam – į specifinę ir nespecifinę, tačiau klinikinėje praktikoje dažniausiai skirstoma į tris pagrindinius tipus: nespecifinę arba adjuvantinę terapiją; taikinių terapiją (monokloniniai antikūnai, monokloniniai antikūnai su naviku susijusiam antigenui (mAbs), mažų molekulių inhibitoriai); skiepus [1]. Nespecifinės imunoterapijos vaistams priskiriami citokinai ir kiti cheminiai veiksniai, kurie stimuliuoja imuninį atsaką. Sintetiniai citokinai stimuliuoja imuninių ląstelių augimą ir proliferaciją, kurios naikina navikines ląsteles. Antrajam tipui priskiriami monokloniniai antikūnai, kurie jungiasi prie specifinių antigenų ir tiesiogiai „puola“ piktybines ląsteles arba pažymi jas sunaikinimui. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, yra šie tipai: 1) mAbs, kurie perneša vaistus arba toksinus į ląsteles–taikinius; 2) mAbs, kurie pažymi sunaikinimui ląsteles; 3) mAbs, kurie blokuoja signalinį kelią, taip sustabdydami ląstelių augimą ir (arba) proliferaciją. Trečiajam imunoterapijos tipui priskiriami skiepai. Tai yra antigenai, kurie pagaminti iš vėžinių ląstelių, siekiant stimuliuoti imuninę sistemą ir taip naikinti navikines ląsteles.

Imunoterapija teikia daug vilčių sergantiesiems plaučių vėžiu. Ši onkologinė liga ilgai laikyta mažai imunogeniška piktybine liga, tačiau naujaisi klinikiniai tyrimai atskleidė naujas imunoterapijos galimybes gydant plaučių vėžį.

IMUNINĖS SISTEMOS SVARBA GYDANT VĖŽĮ

Imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją atpažindama ir sunaikindama navikines ląsteles ir užkirsdama kelią vėžiui vystytis bei augti. Imuninėse ląstelėse yra daug pusiausvyrą kontroliuojamųjų veiksnių, kurie gali aktyvuoti imuninę sistemą, sustiprindami gynybinę funkciją arba slopinti jos veikimą, kad nebūtų labai aktyvi ir „nepultų“ savų sveikų ląstelių. Tačiau navikinės ląstelės sukelia imunosupresinę aplinką, taip slopindamos priešvėžinį imuninį atsaką. Šis procesas vadinamas imuninės sistemos priežiūra [2]. Imuninės sistemos priežiūra susideda iš trijų pagrindinių etapų, tai yra eliminacijos (angl. *elimination*), kai imuninė sistema kovoja prieš naviką t. y. naikina navikines ląsteles; pusiausvyros (angl. *equilibrium*) tarp naviko augimo ir imuninės sistemos poveikio imuninėmis ląstelėmis ir išvengimo (angl. *evasion*), t. y. navikinių ląstelių pabėgimo nuo imuninės sistemos priežiūros (naviko progresavimas) (1 pav.) [3]. Sėkmingą pakitusių ląstelių sunaikinimą lemia įgimto ir įgyto imuniteto komponentai (makrofagai, NK ląstelės, citotoksiniai T limfocitai) ir šis procesas baigiasi navikinių ląstelių pašalinimu. Tačiau ne visada imuninė sistema atpažįsta pakitusias ląsteles ir taip navikinėms ląstelėms pavyksta išvengti sunaikinimo. Šiuo atveju tarp imuninės sistemos efektorinių ląstelių ir piktybinių navikinių ląstelių nusistovi pusiausvyra, dėl to slopinamos specifinės priešnavikinės reakcijos, užkertamas kelias efektyviam naviko antigeno atpažinimui, stimuliuojama reguliacinių supresinių ląstelių veikla. Navikas suformuoja sau palankią imuninę sistemą slopinančią mikroaplinką.

Laikui bėgant, navikinėse ląstelėse įvyksta mutacijos ir jos įgyja naujų savybių, kurių imuninė sistema negali kontroliuoti – prasideda naviko progresavimas. Tačiau, gebėjimas išvengti imuninės sistemos priežiūros yra svarbi navikinio proceso savybė, kuri lemia piktybinės ligos vystymąsi ir progresavimą [4].

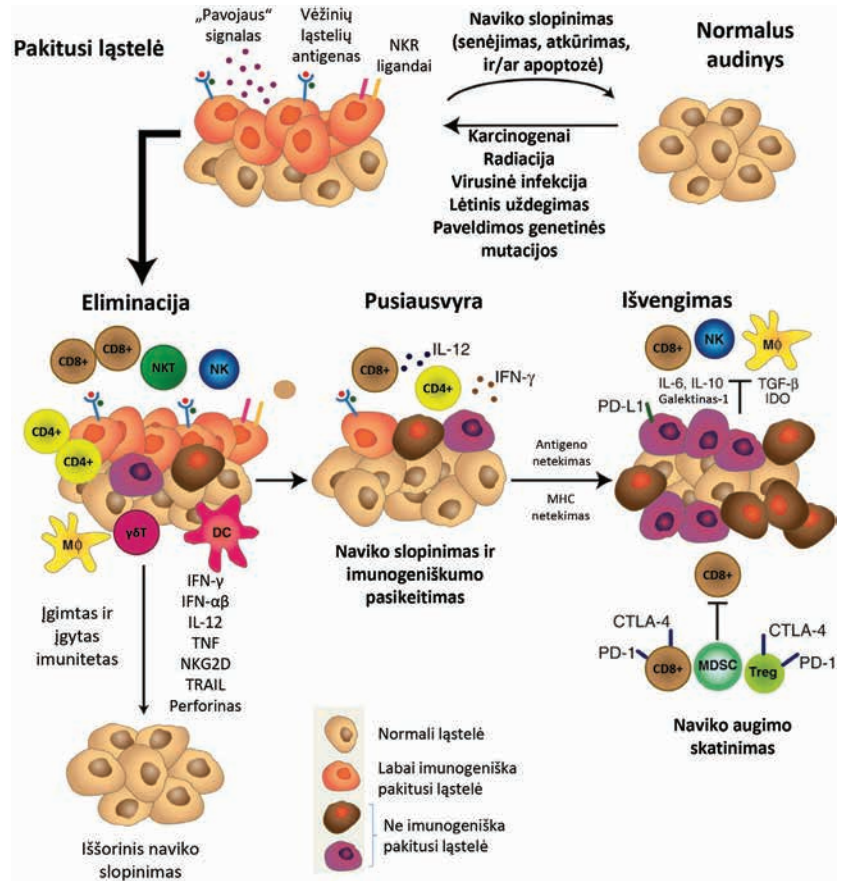
NAVIKO IMUNINIS CIKLAS

Naviko imuninis ciklas – tai imuninis atsakas, nukreiptas navikinių ląstelių sunaikinimui (2 pav.) [5]. Kitaip tariant, tai yra savaiminis ciklinis procesas, kurį lemia imuninę sistemą stimuliuojamieji veiksniai, galintys sustiprinti T ląstelių atsaką ir imuninę sistemą slopinamieji veiksniai. Veiksmingas imuninis atsakas prieš naviką sudarytas iš septynių etapų: 1) navikinių ląstelių antigenų išsiskyrimas vykstant onkogenezei; 2) navikinių ląstelių antigenų pateikimas į limfmazgį, t. y. dendritinės ląstelės navikinių ląstelių antigeną identifikuoja, fagocituoja, pristato į limfmazgus ir pateikia T ląstelėms; 3) sukliamas imuninis atsakas: aktyvinamos T ląstelės; 4) T ląstelių migracija į naviką; 5) naviko infiltracija T ląstelėmis; 6) T ląstelės atpažįsta navikines ląsteles pagal anksčiau nustatytus išsiskyrusius antigenus; 7) navikinių ląstelių žūtis: T ląstelės sunaikina navikines ląsteles [6].

Sergantiesiems plaučių vėžiu, naviko imuninio ciklo veikla nėra veiksminga. Pavyzdžiui, dendritinės ląstelės negeba aptikti navikų antigenų arba T ląstelės atpažįsta navikų antigenus kaip savarankiškus, o ne kaip efektoriaus atsakus arba T ląstelės negeba infiltruoti naviko bei naviko mikroaplinkoje esantys veiksniai gali slopinti T ląstelių funkcijas. Tačiau, navikų imunoterapijos tikslas – navikų imuninio ciklo atkūrimas ir imuninės sistemos slopinimo panaikinimas, kad imuninė sistema gebėtų kontroliuoti navikų augimą bei plitimą organizme.

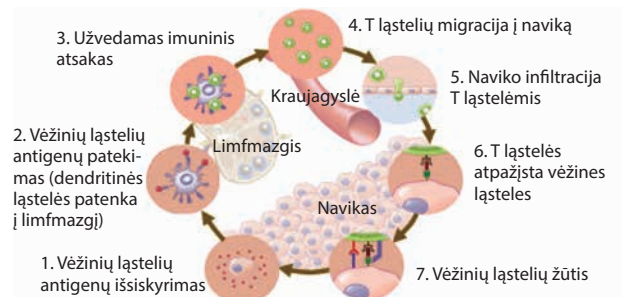
IMUNINIO SIGNALO KONTROLĖS INHIBITORIAI

Naviko imuninis ciklas puikiai iliustruoja imunoterapijos poveikio mechanizmus bet kuriame ciklo etape. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4) ir programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1)



1 pav. Naviko ir imuninės sistemos tarpusavio sąveika (modifikuota pagal Schreiber RD ir kt., 2011)

NKR ligandai – natūralių žudikų receptorių ligandai; NK – NK ląstelė; CD4+ – CD4+ T ląstelė; CD8+ – CD8+ T ląstelė; M0 – makrofagas; DC – dendritinė ląstelė; Treg – Treg ląstelė; γδT – γδT ląstelė; MDSC – mieloidinės kilmės supresinės ląstelės.



2 pav. Naviko imuninis ciklas (modifikuota pagal Chen DS ir kt., 2013)

bei programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1 (PD-L1) [7].

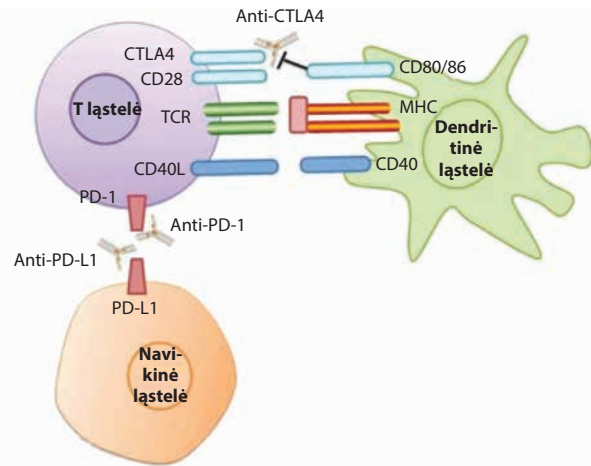
Citotoksinės T ląstelės aktyvuojamos jungiantis T ląstelių receptoriui su MHC molekule. CTLA-4 antigenas aptinkamas T ląstelių paviršiuje ir veikia T ląstelių aktyvumą, konkuruodamas su CD28, taip slopindamas T ląstelių funkciją [8] (3 pav.). CTLA-4 antikūnai blokuoja per CTLA-4 perduodamus T ląsteles slopinamuosius signalus, padidina reaktyvių T efektorinių ląstelių skaičių ir šios mobilizuojamos

Farmakoterapija

tiesioginiam T ląstelių imuniniam atsakui prieš navikines ląsteles. Be to, užblokavus CTLA-4 gali susilpnėti reguliacinių T ląstelių funkcija, o tai gali sustiprinti imuninį atsaką prieš naviką. CTLA-4 antikūnai taip pat gali selektyviai sumažinti navike esančių reguliacinių T ląstelių skaičių ir dėl to padidinti T efektorinių bei T reguliacinių ląstelių santykį jame bei skatinti navikinių ląstelių žūtį [8]. Pirmasis šios imunoterapijos grupės vaistas, kurį 2011 m. patvirtino JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) melanomai gydyti yra ipilimumabas [9]. Kitas CTLA-4 antikūnas yra tremelimumabas. Nors monoterapija tremelimumabu nedavė reikšmingų rezultatų gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [10], tačiau atliekami klinikiniai tyrimai ir vilčių sergantiesiems plaučių vėžiu teikia CTLA-4 antikūnų skyrimas kartu su chemoterapija [11]. II fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergantiesiems išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, skiriant kompleksinį gydymą ipilimumabu kartu su karboplatina ir paklitakseliu, reikšmingai prailgėja laikotarpis be ligos progresavimo nei skiriant gydymą tik chemoterapija. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana reikšmingai ilgesnė, skiriant ipilimumabą chemoterapijos 1–4 ciklą pirmą dieną nei skiriant gydymą tik chemoterapija (atitinkamai – 5,68 mėn. ir 4,63 mėn., $p < 0,05$) bei išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana reikšmingai ilgesnė skiriant ipilimumabą chemoterapijos 3–6 ciklą pirmą dieną nei skiriant gydymą tik chemoterapija (atitinkamai – 5,52 mėn. ir 4,63 mėn., $p < 0,05$) [12].

PD-1 baltymas yra kitas T ląstelių receptorius, kuris jungiasi su PD-L1 tarp antigeną pateikiančios ląstelės ir navikinės ląstelės bei slopina T ląstelės aktyvumą, silpnėja imuninis atsakas [8] (3 pav.). PD-1 išreikštas ne tik ant aktyvuotų T ląstelių, bet ir ant B ląstelių bei NK ląstelių paviršiaus [13]. PD-1 sąveika su vienu iš dviejų jo ligandų PD-L1 ir PD-L2 sukelia signalinio kelio ir efektorinių T ląstelių funkcijos sutrikimus. PD-L1 gali būti aptinkamas daugelio įvairių ląstelių (pvz., T ląstelių, epitelinių arba endotelio ląstelių) paviršiuje bei gali būti nustatomas ir ant navikinių ląstelių. Padidėjusi PD-L1 raiška siejama su nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio blogesne prognoze [14]. Klinikinių tyrimų duomenimis, PD-1 ar PD-L1 inhibitoriai lemia ilgesnį bendrą išgyvenamumą lyginant su chemoterapija docetakseliu (skiriant jį antros eilės gydymui) ir teikia daug vilčių gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius. Nivolumabo veiksmingumas sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikytos I eilės chemoterapijos platinos pagrindu, įrodytas dviejų atsitiktinių imčių III fazės klinikinių tyrimų CheckMate 017 ir CheckMate 057 metu [15–16]. Klinikiniame tyrime CheckMate 017



3 pav. Imuninio signalo kontrolės inhibitoriai: anti-CTLA-4, anti-PD-1 ir anti-PDL1 (modifikuota pagal Yang L ir kt., 2016)

dalyvavo 272 plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, tyrime CheckMate 057 – 582 neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys asmenys. Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad nivolumabas reikšmingai sumažina mirties riziką palyginus su docetakseliu (41 proc. esant plokščiųjų ląstelių histologiniam plaučių vėžio tipui ir 27 proc. esant neplokščiųjų ląstelių histologiniam plaučių vėžio tipui). Sergančiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje buvo 9,2 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 7,3–13,3), docetakselio grupėje – 6,0 mėn. (95 proc. PI 5,1–7,3). Sergančiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje siekė 12,2 mėn. (95 proc. PI 9,7–15,0), docetakselio grupėje – 9,4 mėn. (95 proc. PI 8,1–10,7) [15–16]. 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino nivolumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu gydymo.

Kitas žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius yra pembrolizumabas, kurį 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir kai navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška. Pembrolizumabo veiksmingumas sergantiesiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu parentas atsitiktinės imties II/III fazės klinikiniu tyrimu KEYNOTE – 010 (17). Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams nustatyta PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse (pasireiškimas bent 1 proc.). Į tyrimą įtraukti 1034 pacientai, kuriems skirtas pembrolizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis, arba docetakselis 75 mg/m², kas tris savaites. Abiejose pembrolizumabu gydytų pacientų grupėse nustatyta reikšmingai ilgesnė išgyvenamumo trukmė palyginus su docetakselio grupe. Vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė, gydytiems pembrolizumabu 2 mg/kg, siekė 10,4 mėn.,

pembrolizumabu 10 mg/kg – 12,7 mėn., docetakseliu – 8,5 mėn. Tačiau laikotarpis be ligos progresavimo tarp grupių reikšmingai nesiskyrė [17].

Atezolizumabas yra monokloninis IgG1 antikūnas prieš PD-L1. Tai pirmasis PD-L1 inhibitorius, kurio veiksmingumas pagrįstas II ir III fazės klinikinių tyrimų duomenimis. Į atsitiktinių imčių II fazės klinikinį tyrimą POLAR įtraukti 287 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po skirtos chemoterapijos. Šio tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, išgyvenamumas yra reikšmingai ilgesnis palyginus su pacientų, gydytų docetakseliu (atitinkamai – 12,6 mėn. ir 9,7 mėn., $p < 0,05$) [18]. Į atsitiktinių imčių III fazės klinikinį tyrimą OAK įtraukti 1225 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po skirtos chemoterapijos. Šie pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vienai sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio grupei skirtas gydymas atezolizumabu (1200 mg kas 3 sav.), kitai – docetakseliu (75 mg/m² kas tris savaites). Šio klinikinio tyrimo pirminė duomenų analizė parodė, kad pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu išgyvenamumas reikšmingai ilgesnis nei pacientų, kuriems skirtas gydymas docetakseliu ($p = 0,0003$) nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos (įtraukiant ir pacientus, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc.) ir histologijos (tiek sergantiesiems pokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, tiek sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu). Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu išgyvenamumo mediana atezolizumabo grupėje siekė 13,8 mėn. (95 proc. PI 11,8–15,7), docetakselio grupėje – 9,6 mėn. (95 proc. PI 8,6–11,2) [19]. 2015 m. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino atezolizumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindo gydymo. Remiantis šio III fazės klinikinio tyrimo duomenimis 2017 m. liepos 20 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo Europos Komisijai suteikti rinkodaros teisę skirti atezolizumabą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos.

Nepaisant PD-1/PD-L1 inhibitorių veiksmingumo, tik ~20 proc. pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, konstatuotas atsakas į gydymą, o tai rodo galimą prognostinę žymenų svarbą. PDL-1 raiška buvo siejama su didesne atsako į gydymą PD-1/PD-L1 inhibitoriais tikimybe (23–83 proc.), nors, kita vertus, atsakas į gydymą imunoterapija nustatomas ir pacientams, kurių navikiniame plaučių audinyje nenustatoma PD-L1 raiška (9–20 proc.) [16, 20]. Ieškoma ir kitų geresnio atsako į gydymą imunoterapija prognostinių žymenų, vienas jų – rūkymas. Įdomu tai, kad imunoterapijos atsakas į gydymą rūkantiems asmenims yra

27–42 proc., kai tuo tarpu nerūkantiems pacientams – neviršija 10 proc. [20, 21]. Išlieka dar daug neatsakytų klausimų, todėl reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai, jų analizė, ieškant prognostinių žymenų, vertinant galimą jų tarpusavio sąveiką bei reikšmę imunoterapijos klinikiniam poveikiui.

Imuninę sistemą veikiantys priešnavikiniai vaistai pasižymi geru saugumu. Kitaip nei chemoterapijos sukeltas toksinis poveikis imunoterapijos nepageidaujamos reakcijos dažniau yra autoimuninės kilmės. Be to, dažnesnės nepageidaujamos reakcijos užregistruotos skiriant gydymą CTLA-4 antagonistais lyginant su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais. Imunoterapija PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais labiau siejama su 1 arba 2 sunkumo laipsnio autoimuniniais odos pažeidimais (išbėrimai) bei su autoimuniniais virškinamojo trakto pažeidimais (viduriavimas, kolitas) [22–24]. Be to, skiriant gydymą PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais, rekomenduojama gydymo metu stebėti skydliaukės funkciją dėl autoimuninio uždegimo, nes toksinės nepageidaujamos reakcijos pradžioje gali būti kliniškai nepastebimos. Viena retesnių, tačiau gyvybei grėsminga nepageidaujama reakcija yra pneumonitas, dažniau pasireiškiantis gydant PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais nei CTLA-4 antikūnais. Esant nedideliu laipsniu nepageidaujamoms reakcijoms paprastai gydymo imunoterapija nutraukti nereikia. Tik pasireiškus 3–4 laipsnio nepageidaujamiems poveikiams, rekomenduojama imunoterapiją nutraukti ir skirti gydymą sisteminiais gliukokortikosteroidais [25].

APIBENDRINIMAS

Imunoterapija – tai naujas ir daug vilčių teikiantis žingsnis gydant plaučių vėžį. Šiuo metu atliekama daug klinikinių tyrimų, ieškoma naujų imunoterapijos poveikio galimybių, gydymo veiksmingumą nuspėjančių prognostinių žymenų, veiksmingesnių vaistų derinių ir mažiau nepageidaujamų reakcijų sukeliančių gydymo būdų.

LITERATŪRA

1. Schuster M, Nechansky A, Kircheis R. Cancer immunotherapy. *Biotechnol J*. 2006; 1(2):138-47.
2. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014; 27:16–25.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011; 331(6024):1565-70.
4. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358(25):2704-15.
5. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1):1–10.
6. Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Trans Med*. 2015; 7(280):280-1.
7. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1974-82.
8. Yang L, Wang L, Zhang Y. Immunotherapy for lung cancer: advances and prospects. *Am J Clin Exp Immunol*. 2016; 5(1):1-20.

9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8):711-23.
10. Zatloukal P, Heo D, Park K, Kang J, Butts C, Bradford D, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15):8071a.
11. Declerck S, Vansteenkiste J. Immunotherapy for lung cancer: ongoing clinical trials. *Future Oncol.* 2014; 10(1):91-105.
12. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2046-54.
13. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26:677-704.
14. Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* 2011; 28(3):682-8.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2):123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17):1627-39.
17. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027):1540-50.
18. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POLAR): A multi-centre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030):1837-46.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21; 389(10066):255-65.
20. Garon E, Gandhi L, Rizvi N, Hui R, Balmanoukian AS, Patnaik A, et al. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK3475) and correlation with programmed death ligand (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 4):S1-41.
21. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014; 515(7528):563-7.
22. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2455-65.
23. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3):257-65.
24. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DE, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2443-54.
25. Howell M, Lee R, Bowyer S, Lorigan P. Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 88(2):117-23.

Pirfenidono klinikinio veiksmingumo metaanalizė, gydant idiopatinę plaučių fibrozę

META-ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFICACY OF PIRFENIDONE IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė – tai liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, greitai prastėjančia plaučių funkcija bei pasižyminti trumpu išgyvenamumu. Nėra vaistų, išgydančių ligą, tačiau galima efektyviai stabilizuoti jos eigą ir sulėtinti progresavimą. Veiksmingumą ir saugumą klinikiniuose tyrimuose įrodė bei patvirtinti idiopatinės plaučių fibrozės gydymui vaistai yra priešfibrotiškai veikiantys pirfenidonas ir nintedanibas. Atlikta pirmoji sisteminė apžvalga ir internete prieinamų duomenų metaanalizė, kurios metu vertintas pirfenidono ir nintedanibo veiksmingumas panašiais laiko intervalais nuo gydymo pradžios. Tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas yra veiksmingi gydant idiopatinę plaučių fibrozę, jie lėtina plaučių funkcijos kritimą, tačiau pirfenidonas pasižymėjo mažesniais mirštamumo rodikliais.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, konservatyvus gydymas, pirfenidonas, nintedanibas.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic irreversible and ultimately fatal disease characterized by the formation of scar tissue within the lungs and progressive decline in lung function. This disease is not curable, but already there is a treatment that stabilizes the course of the disease and it seems to slow down the progression of the disease. Two antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, have proven their effectiveness and safety in clinical trials. Both of these is approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis by regulatory agencies. The first systematic review and network meta-analysis was performed, assessing the efficacy of these two drugs at similar time points. Both pirfenidone and nintedanib are effective in treating idiopathic pulmonary fibrosis, effectively slow lung function decline, while pirfenidone was also characterized by lower mortality rates.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, conservative treatment, pirfenidone, nintedanib.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) priskiriama retų ligų grupei. Skirtingų šaltinių duomenimis, ligos paplitimas pasaulyje svyruoja nuo 0,5 iki 27,9 atvejo 100 000 gyventojų [1], Europoje – nuo 1,25 iki 23,4 atvejo 100 000 gyventojų. Beje, IPF ligos dažnis visame pasaulyje didėja [2].

IPF – tai grėsminga liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais, išsivystančiu kvėpavimo nepakankamumu. Bendrasis išgyvenamumas – 2–5 metai [3]. IPF priežastys nežinomos, tačiau greičiausiai tai atsiranda dėl aplinkos ir genetinių veiksnių sąveikos. Su IPF labiausiai siejamas rūkymas. Manoma, kad neigiamą poveikį turi ir akmens, metalo, medžio bei organinės dulkės. Kaip rizikos veiksnys įvardijamas ir gastroezofaginis refluksas. Paprastai liga diagnozuojama vyresniame amžiuje (dažniausiai 6–7 gyvenimo dešimtmečiais

ir ypač retais atvejais pasitaiko jaunesniems nei 50 metų) [4]. Dažnu atveju IPF pasireiškia sporadiškai, tačiau aprašomi ir šeiminiai ligos atvejai. Liga dažniau nustatoma vyrams nei moterims [5].

Kliniškai IPF būdinga laipsniška dusulio pradžia, ne produktyvus kosulys, kiek rečiau tačiau gali pasireikšti raumenų, sąnarių skausmas, nuovargis, karščiavimas. Objektyvaus tyrimo radiniai varijuoja: būdingi krepituojantys karkalai, kurie įprastu atveju yra abipus apatinėse dalyse, nors pačioje ligos pradžioje gali būti lokalizuoti tik vienoje pusėje arba visiškai neišklausomi. Esant pažengusiai ligai, iškvėpimo gale gali pasigirsti cypiančių karkalų, sąlygotų trakinčių bronhektazių. 45–75 proc. atvejų būna būgno lazdelių pirštai.

Ligos diagnostika remiasi kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticines plaučių ligas, eliminavimu (pvz., namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos, vaistų toksinis pažeidimas, spin-

Farmakoterapija

duliuotės poveikis ir t. t.). Pagrindiniai instrumentiniai tyrimai – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija ir chirurginė verifikacija (atliekant vaizdo torakoskopiją arba atvirą plaučių audinio biopsiją), kurios poreikis, nesant įprastinei intersticinei pneumonijai būdingų požymių arba esant abejotiniems pokyčiams krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrime, svarstomas multidisciplininio konsiliumo metu. Histopatologinis skiriamasis IPF požymis ir pagrindinis diagnostinis kriterijus yra heterogeninis nevienalytis plaučių piešinys, kuriame fibrozės plotai ir „korio“ vaizdas kaitaliojasi su mažiau pažeistu arba normaliu plaučių audiniu.

Kol kas nėra sukurtų vaistų, išgydančių IPF, tačiau daug vilčių teikia priešfibrotiniai vaistai, tokie kaip, pifendonas, nintedanibas. IPF gydymo tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą [6].

KONSERVATYVUS IDIOPATINĖS PLAUČIŲ FIBROZĖS GYDYMAS

Negydoma IPF progresuoja, nors pačioje ligos pradžioje tai gali būti net nepastebima. Vertinant klinikinių tyrimų duomenis, placebo gydomiems IPF sergantiems asmenims forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) per metus sumažėja nuo 150 iki 200 ml. Ligos eiga nenuspėjama – stabilų laikotarpį netikėtai gali keisti staigus pablogėjimas. Prieš parenkant gydymą, įvertinamas ligos sunkumas, kuris daugiausia grindžiamas plaučių funkcijos tyrimo rezultatais. Nors nėra standartizuotos lengvos, vidutinio sunkumo ir sunkios ligos apibrėžimo, klinikiniai tyrimai rodo, kad siekiant atskirti lengvą ir vidutinio sunkumo IPF nuo sunkios, FVC slenkstis yra 50–55 proc., o anglies monoksido pernašos faktorius (D_{LCO}) – 35–40 proc. Tai riba, skirianti ne tik ligos sunkumą, bet nulemianti ir gydymo pasirinkimą [7] (pvz., daugelyje šalių priešfibrotiškai veikiantis pifendonas skiriamas tik esant lengvai ir vidutinio sunkumo IPF, o plaučių transplantacija – esant sunkiai IPF).

Konservatyvus gydymas susideda iš simptomų kontrolei skirtų vaistų, priešfibrotinio vaisto (pasirinktinai pifendono arba nintedanibo), oksigenoterapijos, reabilitacinių procedūrų, supažindinimo su galimybėmis dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, adekvataus greutinių ligų gydymo. Rekomenduojami ir skiepai nuo gripo bei pneumokoko, siekiant užkirsti kelią greitam plaučių funkcijos pablogėjimui. Jei konservatyvus gydymas neveiksmingas, svarstomas įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą klausimas.

Visiems terminalinės būklės IPF sergantiems pacientams turi būti skiriama paliatyvi pagalba iki gyvenimo pabaigos (pvz., opioidai, anksiolitikai, prirėikus, stacionarinės medicininės priežiūros paslaugos ir pan.).

N-acetilcisteinas ir N-acetilcisteino, prednizolono, azatioprino tripletas IPF gydymui nerekomenduoja-

mas ir turėtų būti daugiau istorinis nei realus gydymas, tačiau vis dar taikoma klinikinėje praktikoje [8, 9].

Klinikiniais tyrimais įrodytas pifendono ir nintedanibo IPF progresavimą lėtinamasis poveikis, o pifendono papildomai įrodytas ir mirštamumą mažinantis veikimas (apie nintedanibo poveikį mirštamumui dar trūksta duomenų). Abu vaistai patvirtinti ne tik Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA), bet ir JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), Škotijos vaistų konsorciumo (angl. *Scottish Medicines Consortium*, SMC) ir Didžiosios Britanijos Nacionalinio sveikatos ir klinikinio meistriškumo instituto (angl. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) in England) [10].

PIRFENIDONAS PALYGINUS SU NINTEDANIBU: PIRMOJI SISTEMINĖ APŽVALGA IR INTERNETE PRIEINAMŲ DUOMENŲ ANALIZĖ PANAŠIAIS GYDYMO LAIKO INTERVALAIS

Atlikta nemažai tyrimų [8, 11–16], vertinusių gydymo tiek pifendonu, tiek nintedanibu veiksmingumą, saugumą. Dauguma jų atlikti, lyginant priešfibrotinį vaistą su placebo. Atlikta nemažai sisteminių apžvalgų, pasirodė ir internete prieinamų duomenų metaanalizės (angl. *Network Meta-Analysis*, NMA), bandant palyginti minėtų vaistų veiksmingumą tarpusavyje. Iki šiol atliktų NMA duomenys prieštaringi, nes apibendrinant išvada apie gydymo veiksmingumą naudoti duomenis iš skirtingo laiko intervalų, bet ignoruojant faktą, kad gydymo efektyvumas, laikui bėgant, kinta [17]. Dėl to išliko poreikis analizuoti tiek pifendono, tiek nintedanibo veiksmingumo duomenis kiek įmanoma panašesniais laiko intervalais nuo jų vartojimo pradžios. Taigi, atlikta sisteminė apžvalga bei NMA, siekiant nuodugniai įvertinti vieno arba kito IPF gydymo poveikį FVC bei mirštamumui [10]. Tai bene pirmoji NMA iš plaučių talpas vertinusių tyrimų, kai duomenys iš skirtingų tyrimų rinkti vertinant vaistų veiksmingumą panašiais laiko intervalais [10]. Į analizę įtrauktas ne tik pifendonas, nintedanibas, bet ir jau istoriniu tampa gydymas N-acetilcisteinu bei N-acetilcisteino, prednizolono ir azatioprino tripletu.

Vykdam NMA, leidžiama naudoti netiesioginius palyginimus, t. y. duomenis iš tyrimų, kurių metu nebuvo tiesiogiai lyginamas IPF gydymas pifendonu ir nintedanibu, o standartinė metaanalizė atliekama naudojant tyrimų, tiesiogiai lyginusių vieno vaisto su kitu veiksmingumą, duomenis (šios ligos atveju neatlikta tokio pobūdžio tyrimų) [10].

NMA įtraukimo kriterijus atitiko devyni klinikiniai tyrimai: penki iš jų lygino pifendoną su placebo, trys – nintedanibą su placebo, vienas – N-acetilcisteiną ir gydymą tripletu su placebo. Didžiojoje dalyje tyrimų nintedanibo buvo skiriama 300 mg/d., pifendono –

2403 mg/d. ir 1197 mg/d., tačiau išsiskyrė Japonijos klinikiniai tyrimai, kuriuose pirfenidonas buvo skiriamas po 1800 ir 1200 mg/d. Šie dozių skirtumai rodo vidutinį svorio skirtumą Šiaurės Amerikos ir Europos populiacijose palyginus su Japonijos populiacija, todėl, nepaisant skirtumų, dozės laikomos lygiomis ir tinkamomis palyginimui [18].

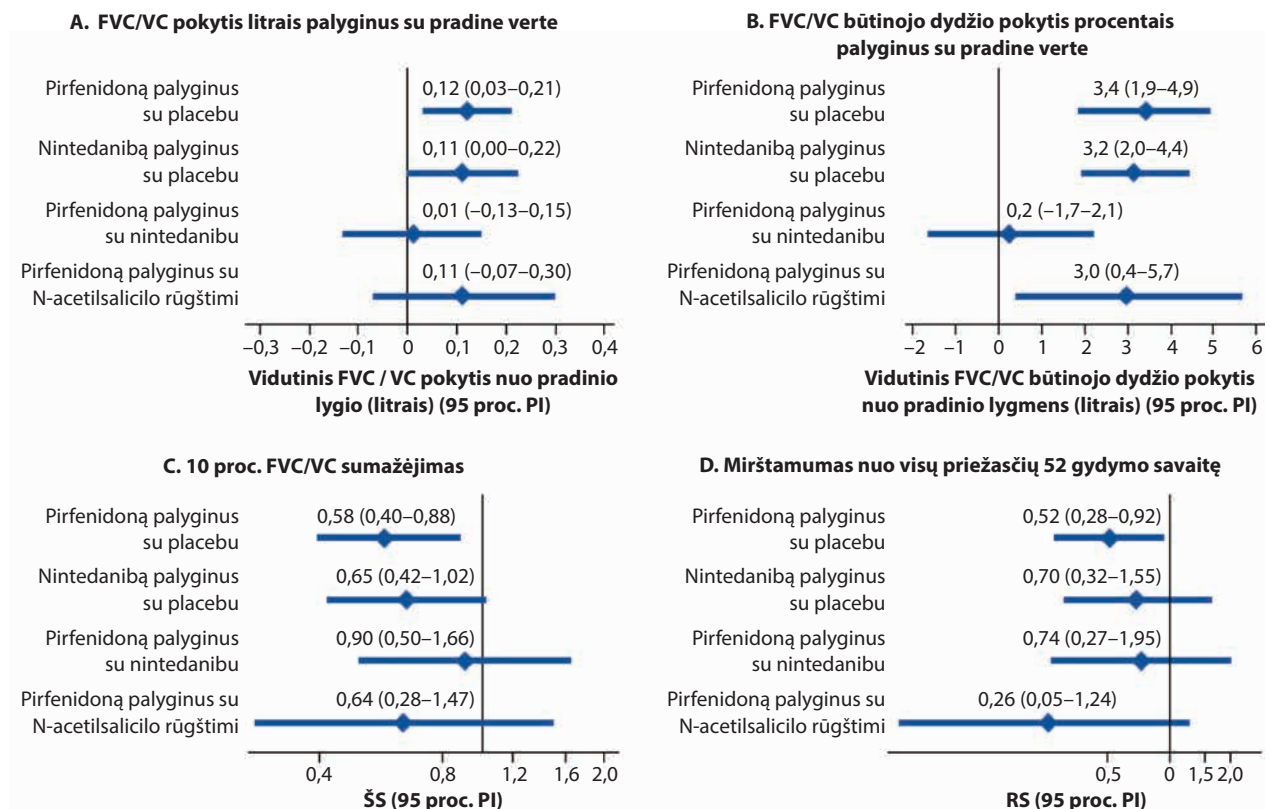
NMA analizuojamų tyrimų trukmė, kaip ir laiko intervalai, kuriuose vertinti gydymo rezultatai, kiek skyrėsi. Gydymo trukmė svyravo vidutiniškai nuo 32 savaičių (PANTHER klinikinis tyrimas, trigubos terapijos grupė) [19] iki 72 savaičių (CAPACITY klinikinis tyrimas) [6], tačiau didžioji dalis tyrimų truko maždaug 52 savaites (ASCEND, SP3, INPULSIS 1 ir INPULSIS 2 klinikiniai tyrimai [20–22]).

NMA duomenimis, tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas, palyginus su placebo, lėtina FVC kritimą. Nustatyta, kad pirfenidonu gydytiems asmenims FVC kritimas per 52 savaites nuo pradinės reikšmės vidutiniškai buvo mažesnis 0,12 l lyginant su placebo grupe (95 proc. pasikliautinis intervalas PI = 0,03–0,21 l), o pacientams, gydytiems nintedanibu, atitinkamai 0,11 l mažiau nei placebo (95 proc. PI = 0,00–0,22 l). Pacientams, vartojusiems N-acetilcisteiną, vidutiniškai sumažėjo 0,01 l, palyginus su pacientais, kurie vartojo placebo (95 proc. PI = –0,15–0,17 l) (1 pav. A). Procentinė prognozuojamo FVC sumažėjimo per 52 savaites

vertė vartojusiems pirfenidoną vidutiniškai sumažėjo 3,4 proc. palyginus su placebo grupe (95 proc. PI = 1,9–4,9 proc.), o nintedanibu gydytiems asmenims – 3,2 proc. nei vartojusiems placebo (95 proc. PI = 2,0–4,4 proc.) (1 pav. B) [10].

Taip pat nustatyta, kad pirfenidonu gydytiems asmenims yra mažesnė tikimybė prognozuojamam FVC per metus sumažėti ≥ 10 proc. (šansų santykis, ŠS: 0,58, 95 proc. PI = 0,40–0,88). Nėra apibendrintų nintedanibo ir placebo gydymo skirtumų įrodymų (ŠS: 0,65, 95 proc. PI = 0,42–1,02) (1 pav. C). Taip pat nėra įrodymų, kad N-acetilcisteinas yra efektyvesnis už placebo. Šios išvados yra pagrįstos visomis jautrumo analizėmis. Bajeso fiksuotų efektų (FE) modelis parodė, kad tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas yra veiksmingesni už placebo [10].

Vertinant mirštamumo rodiklius, NMA analizė parodė, kad pirfenidonas, palyginus su placebo, jau per metus reikšmingai sumažino mirties atvejų skaičių nuo visų priežasčių ((S): 0,52, 95 proc. PI = 0,28–0,92). Šią išvadą patvirtino ir didžioji jautrumo analizė: 11 iš 14 jautrumo analizių nustatyti skirtumai tarp pirfenidono ir placebo. Tačiau nė vienas iš analizuotų tyrimų neparodė, kad mažesniais mirštamumo rodikliais išsiskirtų ir nintedanibas ar N-acetilcisteinas: remiantis pagrindine analize, nintedanibo, palyginus su placebo, yra 0,70 (95 proc. PI = 0,32–1,55), N-acetilcisteino su



1 pav. Grafinis rezultatų vaizdavimas [10]

Santrumpos: ŠS – šansų santykis; FVC – forsuoto iškvėpimo talpa; RS – rizikos santykis; VC – gyvybinė talpa; PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija

placebu – 2,00 (95 proc. PI = 0,48–8,62), o pirfenidono, lyginant su nintedanibu – 0,74 (95 proc. PI = 0,27–1,95) (1 pav. D) [10].

APIBENDRINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė sukelia negrįžtamus plaučių audinio pokyčius. Liga linkusi greitai progresuoti ir mažiau nei penkerių metų laikotarpyje baigtis mirtimi. Nors nėra atrastų vaistų, išgydančių ligą, priešfibrotiškai veikiančios vaistai geba lėtinti ligos progresavimą, kartais net stabilizuoti ligos eigą. Šiuo metu IPF gydymui gali būti skiriamas pirfenidonas ir nintedanibas, kurių veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Nors atlikta nemažai tyrimų, analizavusių skirtingų IPF gydymo schemų veiksmingumą, stigo duomenų, lyginančių akivaizdžiai veiksmingiausiai veikiančius pirfenidomą ir nintedanibą tarpusavyje analogiškais laiko intervalais nuo skirto gydymo. Straipsnyje pristatyta apžvalga, kurioje analizuoti devynių klinikinių tyrimų duomenys. Nustatyta, kad tiek gydant pirfenidonu, tiek nintedanibu, FVC per metus sumažėja apytiksliai 0,1 l mažiau (turėtų būti laikoma kliniškai reikšmingu skirtumu) palyginus su placebu. Pirfenidonas taip pat sumažino ir metinį mirštamumo nuo visų priežasčių dažnį (0,52) palyginus su placebu, kai tuo tarpu pie nintedanibo poveikį mirštamumui dar trūksta duomenų.

LITERATŪRA

1. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(126):355-61.
2. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 46(3):795-806.
3. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:8.
4. King TE. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?source=machineLearning&search=idiopathic%20pulmonary%20fibrosis&selectedTitle=2~101§ionRank=2&anchor=H13566484#H13566484> Accessed 08 25 2017.
5. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(10):1200-7.
6. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377(9779):1760-9.
7. du Bois RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: present understanding and future options. *Eur Respir Rev.* 2011; 20(121):132-3.
8. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: an update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2):e3-19.
9. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2015; 46(1):186-96.
10. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, et al. Systematic review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(3-b Suppl):S5-16.
11. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015; 15:37.
12. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016; 14(1):18.
13. Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Marotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med.* 2008; 102(12):1753-61.
14. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 40(1):95-103.
15. Swissmedic. Marketing authorisation - Ofev, capsules molles (pirfenidone). September 17, 2015. Available at: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/02983/index.html?lang=fr>. Accessed February 9, 2017.
16. Swissmedic. Marketing authorisation - Ofev, capsules molles (nintedanibum). August 13, 2015. Available at: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/02936/index.html?lang=fr>. Accessed February 9, 2017.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis - nintedanib [ID752]: committee papers - 15 - Evidence Review Group report prepared by Southampton Health Technology Assessment Centre (SHTAC). September 11, 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA379/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanibid752-committee-papers>. Accessed February 9, 2017.
18. InterMune. Manufacturer's submission to NICE: Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. December 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA282/documents/idiopathic-pulmonaryfibrosis-pirfenidone-intermune2>. Accessed March 1, 2017.
19. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(21):1968-77.
20. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(4):821-9.
21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2083-92.
22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.

Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

EFFECTIVENESS OF OMALIZUMAB IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Omalizumabas tai veiksmingas pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Gydant omalizumabu, mažėja paūmėjimų dažnis, mažėja ne tik geriamųjų, bet ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės, gerėja gyvenimo kokybė. Ilgalaiskis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir pasižymi palankiu saugumo profiliu, be to, juo galima gydyti ir vaikus.

Reikšminiai žodžiai: anti IgE, omalizumabas, sunki alerginė astma.

Summary. Omalizumab is effective for the treatment of severe allergic asthma. Omalizumab decreases the rate of exacerbation, the dose not only of systemic, but also inhaled glucocorticoids, increases the quality of life. Long term treatment with omalizumab is effective and safe, besides is the possibility to treat children.

Key words: anti IgE, omalizumab, severe allergic asthma.

Sunki astma – tai didelė sveikatos priežiūros bei socialinė ir ekonominė problema. Sunkia astma serga iki 5 proc. visų astma sergančių asmenų. Sunki alerginė astma – vienas dažniausių sunkios astmos fenotipų [1, 2].

Omalizumabas (Xolair) – tai vaistas, atvėręs biologinės terapijos erą sunkios astmos gydyme. Omalizumabas yra rekombinantinės DNR technologijos būdu išgautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas. Jis yra pridėdamasis vaistas astmos kontrolei gerinti sunkia alergine astma sergantiems pacientams [3].

Omalizumabo klinikinis poveikis buvo plačiai ištirtas atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau nei 3500 sunkia alergine astma sergančių pacientų [4–12] (1 lentelė).

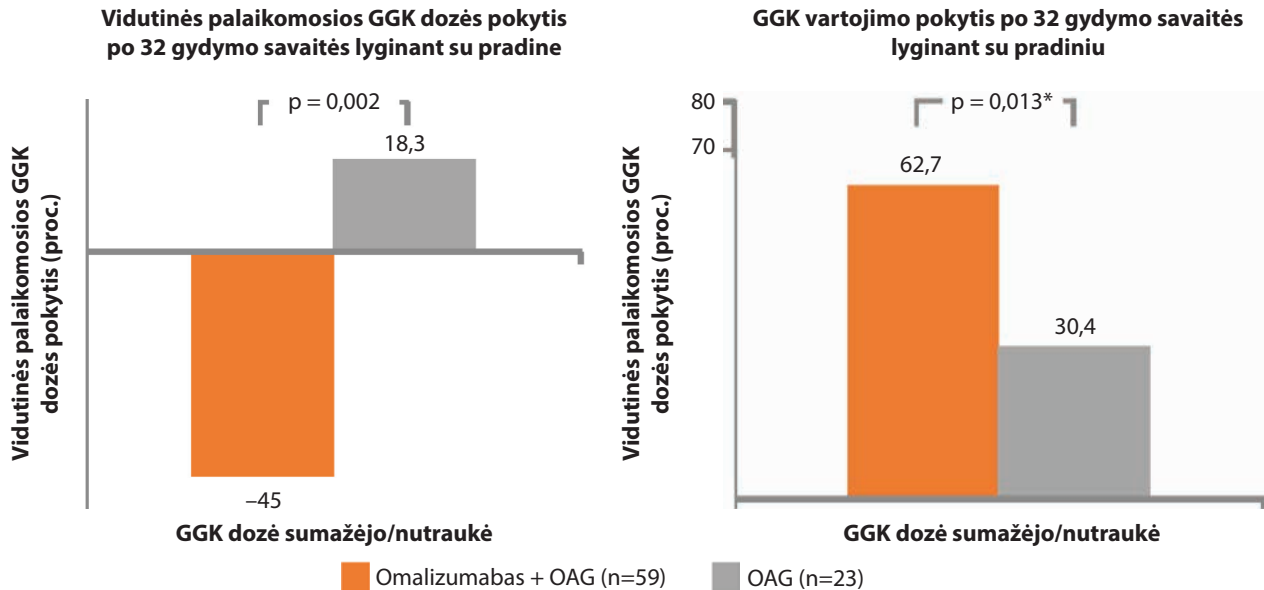
PAŪMĖJIMAI

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, gydant omalizumabu, sumažėja sunkių astmos paūmėjimų. Viename iš klinikinių tyrimų, INNOVATE (angl. *INvestigatioN of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*), pirminis tikslas buvo kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų dažnis. Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti 12–75 metų pacientai (n=419), sergantys sunkia nekontroliuojama alergine astma. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni gavo dvigubai aklą gydymą omalizumabu (n=209), kiti (n=210) – placebo. Gydymo trukmė – 28 savaitės. Studijos rezultatai parodė, kad omalizumabo grupėje pacientai 26,2 proc. mažiau patyrė kliniškai reikšmingų astmos paūmė-

1 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kuriuose tirtas omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

Klinikinis tyrimas	Visi randomizuoti pacientai (n)	SAA* sergantys pacientai, n (proc.)	Gydymo trukmė (sav.)	Pirminis tikslas
EXTRA [4]	850	850 (100)	48	Paūmėjimų dažnis
EXALT [5]	404	404 (100)	32	Atsako dažnis (proc.)
INNOVATE [6]	419	419 (100)	28	Paūmėjimų dažnis
ETOPA [7, 8]	312	294 (94,2)	52	Paūmėjimų dažnis
SOLAR [9]	405	364 (89,9)	28	Paūmėjimų atvejai
Studija 008 [8, 10]	525	521 (99,6)	28	Paūmėjimų dažnis
Studija 009 [8, 11]	546	537 (98,4)	28	Paūmėjimų dažnis
Studija 011 [12]	246	246 (100)	32	IGK [^] dozės sumažėjimas
Iš viso	3707	3637 (98)	28–52	Daugiausia paūmėjimai

*SAA – sunki alerginė astma, [^]IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai.



1 pav. Omalizumabas sumažina geriamųjų gliukokortikoidų poreikį sergantiesiems sunkia alergine astma

*p=0,013 (omalizumabas +OAG vs OAG); OAG – optimalus astmos gydymas

jimų nei placebo grupėje (0,68 ir 0,91, atitinkamai p=0,042). Gydymas omalizumabu 50 proc. sumažino sunkių astmos paūmėjimų dažnį lyginant su placebo (0,24 palyginus su 0,48, p = 0,002) bei 44 proc. vizitų į skubiosios pagalbos skyrių (0,24 palyginus su 0,43, p = 0,038). Taip pat omalizumabo grupėje pacientų, kurie pasiekė kliniškai reikšmingą (>0,5 balų) gyvenimo kokybės pagėrėjimą, buvo daugiau nei placebo grupėje (atitinkamai – 61 proc. ir 48 proc.; p = 0,008) [6].

Bendra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, duomenų analizė parodė, kad gydant omalizumabu, astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 38,3 proc. lyginant su placebo grupe (0,910 palyginus su 1,474, atitinkamai p<0,0001) [13].

GGK IR IGK VARTOJIMAS

Sunkia astma sergantys pacientai astmos kontrolei pasiekti ir išlaikyti dažnai turi vartoti geriamuosius gliukokortikoidus (GGK), kurie sukelia daug šalutinių poveikių. Siergiejko ir kt. paskelbė atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame buvo vertinamas omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), poveikis GGK dozės pokyčiams. Pacientai (12–75 metų amžiaus), sergantys sunkia nekontroliuojama alergine astma, 32 savaites buvo gydyti omalizumabu ir OAG (n = 59) arba tik OAG (n = 23). Studijos rezultatai parodė, kad GGK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis OMA/OAG grupėje nei OAG grupėje (–45 proc. palyginus su +18,3 proc., p = 0,002). OMA/OAG grupėje, 37 pacientai (62,7 proc.) sumažino GGK dozę arba nutraukė jų vartojimą, lyginant su septyniais pacientais (30,4 proc.) vartojusiais OAG (p = 0,013) [14] (1 pav.).

Tačiau gydant omalizumabu, mažėja ne tik GGK, bet

ir inhaliuojamųjų (IGK) dozės. Busse ir kt. paskelbė III fazės dvigubai akla, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 525 sunkia alergine astma sergantys ir IGK gydomi pacientai. 16 savaičių buvo skiriama pastovi IGK dozė, o kitas 12 savaičių IGK dozė buvo palaipsniui mažinama. Paskutines keturias gydymo savaites pacientai vartojo mažiausią veiksmingą palaikomąją IGK dozę. Tyrimo rezultatai parodė, kad vidutinė IGK dozė reikšmingai sumažėjo gydant omalizumabu lyginant su placebo (75 proc. palyginus su 50 proc. p<0,001). Reikšmingai daugiau pacientų omalizumabo grupėje IGK dozę sumažino ≥50 proc. palyginus su placebo grupėje (72,4 proc. palyginus su 54,9 proc. p<0,001). IGK visai nutraukė 106 (39,6 proc.) iš 268 pacientų, gydytų omalizumabu, ir 49 (19,1 proc.) iš 257 placebo grupės (p<0,001) [10] (2 pav.).

Aštuonių klinikinių omalizumabo tyrimų bendra analizė (išviso 3429 pacientai; 1883 vartojo omalizumabą, 1546 – placebo) rezultatai parodė, kad pacientai, gydyti omalizumabu, buvo labiau linkę nutraukti GK vartojimą arba sumažinti jų dozes nei placebo grupėje (41,8 proc. palyginus su 21,0 proc.) (rizikos santykis (RS) 1,80, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), 1,42–2,28). Taip pat daugiau pacientų, gydytų omalizumabu, pavyko sumažinti GKK dozę >50 proc. nei vartojusiųjų placebo (76 proc. palyginus su 56,0 proc.) (RS 1,34, 95 proc. PI, 1,23–1,46) [15].

ILGALAIKIS OMALIZUMABO POVEIKIS

Daugelis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, įrodžusių omalizumabo klinikinį veiksmingumą, truko iki vienerių metų. Tačiau omalizumabas išsiskiria iš kitų sunkios astmos biologinės terapijos vaistų turimais

Farmakoterapija

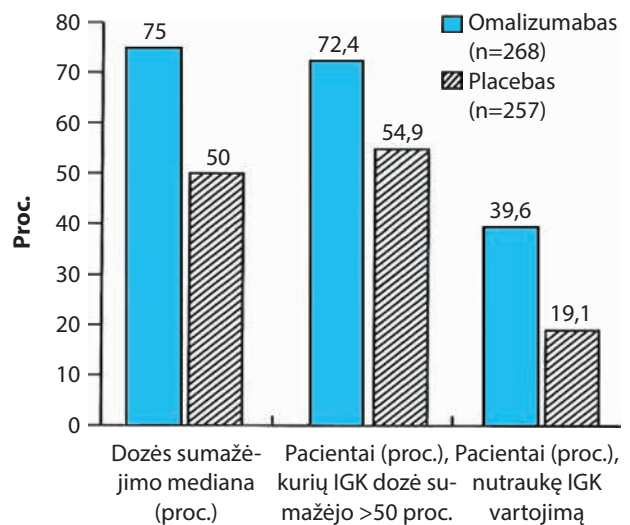
ilgalaikio gydymo poveikio ir saugumo vertinimo duomenimis. Neseniai paskelbtas klinikinės praktikos tyrimas [16], kurio metu vertintas omalizumabo veiksmingumas ir saugumas gydant sunkia astma sergančius pacientus penkerius metus. Šio tyrimo duomenys parodė, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu sumažino sveikatos priežiūros išlaidas (80 proc. sumažėjo hospitalizacijų, 48,5 proc. – vizitų į skubiosios pagalbos skyrių), 76,7 proc. vartojamų GGK dozę, dėl astmos praleistų pamokų, darbo dienų skaičių, pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija. Ilgą laiką vartojamas omalizumabas buvo gerai toleruojamas.

Ledford ir kt. paskelbto klinikinio tyrimo tikslas – įvertinti, ar ilgalaikio gydymo omalizumabu veiksmingumas išlieka ir jį nutraukus, bei ištirti, ar toliau tęsiant gydymą omalizumabu išlieka jo poveikis. Į tyrimą įtraukti pacientai, gydyti omalizumabu apie penkerius metus (n=176). 88 iš jų toliau tęsė gydymą omalizumabu, o kiti 88 nutraukė ir gavo placebo. Nepatyrusių astmos paūmėjimų pacientų buvo daugiau omalizumabo vartojimą tęsusiujų grupėje (n=59 (67 proc.)) nei nutraukusiųjų (n=42 (47,7 proc.)). Laikotarpis iki pirmo astmos paūmėjimo buvo ilgesnis (3 pav.), simptomų kontrolė geresnė omalizumabo grupėje nei placebo. Ilgalaikis gydymas omalizumabu buvo saugus, o šalutinių reiškinių dažnis nesiskyrė nuo placebo [17]. EXCELS (angl. *The Epidemiologic Study of Xolair (omalizumab): Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients with Moderate-to-Severe Asthma*) klinikinis tyrimas vertino ilgalaikio gydymo (penkeri metai) omalizumabu galimą poveikį piktybi-

nių navikų išsivystymui. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant omalizumabu, piktybinių navikų dažnis omalizumabo ir ne omalizumabo grupėse nesiskyrė [18].

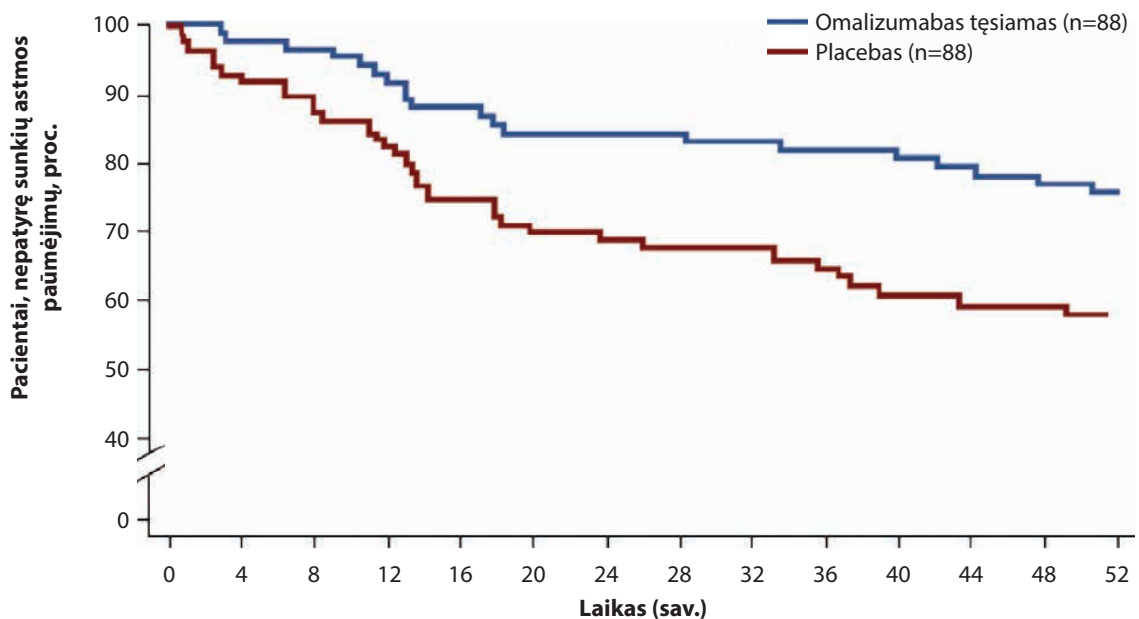
OMALIZUMABAS VAIKŲ AMŽIUJE

Daliai sunkia alergine astma sergančių vaikų nepavyksta ligos kontroliuoti nepaisant skiriamo gydymo didelėmis IGK dozėmis ir ilgo veikimo β_2 -agonistais, neretai gydymą tenka papildyti GGK. Kulus ir kt. paskelbė atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kurio tikslas – įver-



2 pav. Omalizumabas sumažino inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikį

Trumpiniai: IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai.



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Omalizumabas tęsiamas, n	88	85	81	77	73	69	68	68	67	65	63	62	60	45
Placebas, n	88	79	75	67	60	56	54	53	52	48	44	42	42	31

3 pav. Laikotarpis iki pirmo astmos paūmėjimo ilgesnis tęsiant gydymą omalizumabu

tinti omalizumabo veiksmingumą ir saugumą gydant vaikus (6–<12 metų), sergančius sunkia alergine astma. Tyrimas truko 52 savaites (24 savaites GKK dozė buvo stabili, o likusias 28 savaites buvo palaipsniui mažinama). Į tyrimą įtraukti 246 pacientai (omalizumabo grupėje – 166, placebo grupėje – 80). Per 24 gydymo fiksuota GKK dozė savaites, omalizumabas 34 proc. sumažino kliniškai reikšmingų paūmėjimų lyginant su placebo (0,42 palyginus su 0,63; $p = 0,047$). Bendrai per 52 savaites paūmėjimų dažnis sumažėjo 50 proc. ($p < 0,001$). Omalizumabas pasižymėjo palankiu saugumu vaikams, o šalutinių poveikių dažnis nesiskyrė nuo placebo [19].

Omalizumabo veiksmingumas ir saugumas vaikų amžiuje įrodytas ne tik atsitiktinių imčių, bet ir klinikiniais tyrimais. Vienerių metų trukmės klinikinės praktikos tyrime tirti jaunesni nei 18 metų pacientai, kuriems patvirtinta sunki alerginė astma ir skirtas gydymas omalizumabu 2006–2009 m. Pacientai daugiau nei 12 mėn. stebėti tretinio lygio paslaugas teikiančiose sveikatos priežiūros įstaigose. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant omalizumabu, žymiai pagėrėjo astmos kontrolė: gydymo pradžioje geros astmos kontrolės neturėjo nė vienas, astma buvo dalinai kontroliuojama 18 proc. ir nekontroliuojama 82 proc. tiriamųjų. Tyrimo pabaigoje atitinkamai – 67,25 ir 8 proc. ($p < 0,001$). Astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 72 proc. (nuo 4,4 (3,7–5,2) per praėjusius metus iki 1,25 (0,55–1,95) gydymo metais ($p < 0,0001$). Per metus IGK dozė sumažėjo 30 proc. (–284–(–140) μg) [20].

Gydant omalizumabu vaikus sumažėja ir GGK dozė. Brodlije ir kt. atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo 34 vaikai, sergantys sunkia astma ir vartojantys GGK (vidutinis amžius – 12 metų). Po 16 savičių gydymo omalizumabu prednizolono dozė sumažėjo nuo 20 iki 5 mg ($n = 34$, $p < 0,0001$, įskaitant septynis vaikus, kurie visai nutraukė prednizolono vartojimą) [21].

ANTI-IGE IR ANTI-IL-5

Dažnai išskylantis klausimas, gydant sunkia alergine eozinofiline astma sergančius pacientus, kurį vaistą pasirinkti – imunoglobulino E antikūnus (anti-IgE) ar interleukino 5 antikūnus (anti-IL-5). Omalizumabas jungiasi išskirtinai prie cirkuliuojančio IgE ir neleidžia jam jungtis su Fc ϵ RI (didelio afiniteto IgE receptoriui) ant bazofilų ir putliųjų ląstelių paviršiaus, todėl sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis. Taip blokuojamas uždegiminių žymenų išsiskyrimas iš putliųjų ląstelių ir sumažėja uždegiminių ląstelių, ypač eozinofilų, pritraukimas į kvėpavimo takus [22–24].

Penkių atsitiktinių imčių klinikinį tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia alergine astma sergantys asmenys, gydyti omalizumabu, analizė parodė, kad omalizumabas

buvo susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu sumažėjimu [23]. Kitoje EXTRA studijoje ($n = 850$) buvo vertinama periferinio kraujo eozinofilų skaičiaus, kaip predikcinio veiksnio, vaidmuo gydymo omalizumabu veiksmingumui numatyti. Studijos rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis. Iškvėpto azoto monoksido frakcija (FeNO) ir didelis periostino kiekis taip pat buvo atsako į gydymą omalizumabu predikciniai veiksniai [25].

Pastarųjų metų klinikiniai tyrimai parodė, kad ilgalaikis gydymas anti-IgE reikšmingai sumažino kvėpavimo takų sienelės storį ir retikulinės bazinės membranos sustorėjimą ir šis poveikis buvo nepriklausomas nuo eozinofilinės infiltracijos.

DREAM klinikinio tyrimo, kuriame buvo vertinamas mepolizumabo veiksmingumas gydant sunkią eozinofilinę astmą, duomenys parodė, kad IgE koncentracija ir atopija nebuvo susiję su atsaku mepolizumabui [22].

Apibendrinus mokslinius duomenis, pirmojo pasirinkimo pridėtinis biologinės terapijos vaistas gydant sunkią alerginę eozinofilinę astmą turėtų būti anti-IgE.

APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Gydant omalizumabu, mažėja paūmėjimų dažnis, GGK ir IGK dozės, gėrėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė. Ilgalaikis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir saugus, be to juo galima gydyti ir vaikus. Esant sunkiai alerginei eozinofilinei astmai, pirmojo pasirinkimo biologinė terapija turėtų būti anti-IgE.

Straipsnis remiamas Novartis Pharma Services Inc. atstovybės

09/2017 B11709697558

LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliuskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>.
2. 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.
3. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2017. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
4. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011; 154(9):573–82.
5. Bousquet J, Siegiejko Z, Wiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011; 66(5):671–8.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled

- despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60(3):309–16.
7. **Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H.** Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004; 59(7):701–8.
 8. **Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP.** Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(10):2379–86.
 9. **Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al.** Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004; 59(7):709–17.
 10. **Busse W, Corren J, Lanier BQ, Calary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al.** Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2):184–90.
 11. **Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al.** The anti-IgE antibody omalizumab reduces et al. exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254–61.
 12. **Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al.** Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4):632–8.
 13. **D'Amato G, Salzillo A, Piccolo A, D'Amato M, Liccardi G.** A review of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) as add on therapy for severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(4):613–9.
 14. **Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al.** Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(11):2223–8.
 15. **Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA.** Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest*. 2011; 139(1):28–35.
 16. **Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I.** Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017; 124(1):36–43.
 17. **Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al.** A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1):162–9.
 18. **Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al.** Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(3):212–9.
 19. **Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M.** Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1285–93.
 20. **Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al.** Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013; 42(5):1224–33.
 21. **Brodie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA.** The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *BMJ*. 2012; 97(7):606–9.
 22. **Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P.** Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
 23. **Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R.** Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010; 104(2):188–96.
 24. **Yalcin AD.** An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1691–9.
 25. **Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al.** Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804–11.

Vaistas *Relvar Ellipta*, palyginus su įprastu gydymu, reikšmingai pagerino Salfordo plaučių tyrime dalyvavusių pacientų astmos kontrolę

RELVAR ELLIPTA SIGNIFICANTLY IMPROVED ASTHMA CONTROL IN SALFORD LUNG STUDY PATIENTS COMPARED WITH THEIR USUAL CARE

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Salfordo plaučių tyrimas yra daugelyje bendrosios praktikos centrų atvirai atliktas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas. Tyrimo metu nustatyta, kad flutikazono furoato ir vilanterolio (*Relvar Ellipta*) deriniu 52 savaites gydytiems pacientams, sergantiems simptomine astma, buvo geresnė astmos kontrolė be dažnesnių sunkių nepageidaujamų reiškinių, palyginus su pacientais, tęsusiais įprastą gydymą.

Reikšminiai žodžiai: astma, flutikazono furoatas, vilanterolis, Salfordo plaučių tyrimas.

Summary. Salford Lung Study is an open-label, randomised, controlled, two-arm effectiveness trial at general practice clinics. In patients with symptomatic asthma and on maintenance inhaler therapy, initiation of a once-daily treatment regimen of combined fluticasone furoate and vilanterol (*Relvar Ellipta*) for 52 weeks improved asthma control without increasing the risk of serious adverse events when compared with optimised usual care.

Key words: asthma, fluticasone furoate, vilanterol, Salford Lung Study.

Astma yra lėtinė plaučių liga. Sergant šia liga pasireiškia kvėpavimo takų uždegimas ir obstrukcija. Astma serga 358 milijonai žmonių visame pasaulyje. Astmos priežastys nėra pakankamai iširtos, bet tikėtina, kad liga pasireiškia dėl genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos.

Astmos kontrolė vis dar išlieka tikras iššūkis pacientams ir sveikatos priežiūros bendruomenei. Bloga astmos kontrolė gali turėti didelę įtaką astma sergančių pacientų gyvenimo kokybei. Sunku tirti skirtingų gydymo būdų įtaką astmos kontrolei įprastais dvigubai koduotais atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais, nes tyrimo dizainas ir intensyvi stebėseną gali veikti pacientų elgesį. Salfordo plaučių tyrimas (angl. *Salford Lung Study*) sumodeliuotas siekiant išsiaiškinti, kaip vaistai astmai gydyti veikia kasdienėje klinikinėje praktikoje. Pirminė vertinamoji šio tyrimo baigtis parodė, kad, pacientus pradėjus gydyti *Relvar Ellipta*, astmos kontrolės pagerėjimo galimybė padidėjo dukart, palyginus su pacientais, kurie ir toliau buvo gydyti įprastai šio tyrimo metu kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Salfordo plaučių tyrime dalyvavo 4233 astma sergantys pacientai, gydyti jų bendrosios praktikos gydytojų kasdienėje klinikinėje praktikoje. Šis atviras atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad reikšmingai didesnis

dalis astma sergančių pacientų, kurie pradėjo gydytis *Relvar Ellipta* 100/25 µg arba 200/25 µg (flutikazono furoatu, vilanteroliu arba FF/VI), pasiekė geresnę astmos kontrolę, palyginus su pacientais, kurie tęsė įprastą gydymą. Taigi, įprastą gydymą sudarė įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK), vartoti vieni arba deriniuose su ilgo veikimo β-adrenoreceptorių agonistu (IVBA).

Remiantis pirmine veiksmingumo duomenų analize, reikšmingai daugiau pacientų sergančių nekontroliuojama astma, pradėjusių gydymą FF/VI, pasiekė geresnę astmos kontrolę (71 proc.) 24-ąją savaitę, remiantis astmos kontrolės testo (AKT) duomenimis, palyginus su pacientais, kurie tęsė įprastą gydymą (56 proc.) (galimybių santykis – 2,00, 95 proc. pasikliautinis intervalas 1,70–2,34; $p < 0,001$). Pagerėjimu buvo laikomas astmos kontrolės testo (AKT) bendrasis balas ≥ 20 arba jo padidėjimas ≥ 3 , palyginus su pradiniu. Statistiškai reikšmingi rodmenys stebėti ir 12-ąją, 40-ąją bei 52-ąją savaitę.

Remiantis į tyrimą įtrauktų numatytų gydyti pacientų (angl. *the intent-to-treat*, ITT) populiacijos duomenimis, sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis abiejose grupėse buvo toks pat (FF/VI grupėje – 13 proc., įprasto gydymo grupėje – 13 proc.). Pneumonija buvo labai svarbi saugumo vertinamoji baigtis ir, reikalaujant Europos vaistų agentūrai (angl. *European medi-*

cines agency, EMA), stebima ir užregistravus vaistinių preparatą. Naujas aspektas tyrimo dizaine buvo tai, kad buvo leidžiama keisti paciento gydymą tyrimo metu. Todėl paciento būklė pneumonijos požiūriu buvo vertinta du kartus: pirmą kartą – atsitiktinai suskirsčius į grupes, antrą – gydymo metu, tada, kai pacientas patyrė šią nepageidaujamą reakciją. Pneumonija registruota 39 pacientams atsitiktinių imčių grupėse: FF/VI grupėje – 23 pacientams (1 proc.), įprasto gydymo grupėje – 16 (< 1 proc.). Šie pacientai patyrė 42 pneumonijos atvejus, juos apibendrinus, atsižvelgiant į pacientams tuo metu taikytą konkretų gydymą, 21 atveju pneumonija pasireiškė vartojant FF/VI, 21 atveju – įprasto gydymo metu.

TYRIMO PLANAS

Salfordo plaučių tyrimas yra daugelyje centrų atvirai atliktas III fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti realaus veiksmingumo ir saugumo duomenis pradėjus gydyti FF/VI su įprastu palaikomoju astmos gydymu per 52 savaitių laikotarpį. Visi astma sergantys pacientai, atitinkantys įtraukimo į tyrimą kriterijus, 74 pirminės priežiūros centruose Salforde ir Pietų Mančesteryje bei jų apylinkėse (Jungtinėje Karalystėje) buvo atrinkti pagal centrų duomenų bazes. Dalyvauti tyrime juos kvietė gydantys šeimos gydytojai. Šio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo nustatoma 24-ąją savaitę atliekant pirminę gydymo veiksmingumo analizę populiacijoje.

Iš viso 4 233 astma sergantiems pacientams, kurie vartojo IGK su (be) IVBA, atsitiktinai buvo skirta arba vartoti FF/VI, arba tęsti jau taikomą palaikomąjį astmos gydymą (įprasto gydymo grupė).

Įprasto gydymo grupės vaistus skyrė paciento bendrosios praktikos gydytojas, tai buvo arba IGK, arba IGK kartu su IVBA. Pradedant vartoti tiriamą vaistinių preparatą, 36 proc. įprastos priežiūros grupės pacientų buvo gydyti vien IKS, 64 proc. – IGK/IVBA deriniu.

Salfordo plaučių tyrimas turėjo minimalų neįtraukimo į tyrimą kriterijų skaičių ir didelę pacientų demografinę įvairovę. Pradedant tyrimą, pacientų amžiaus vidurkis buvo 49,8 metų (jauniausiam pacientui – 18 metų), tiriamieji buvo suskirstyti pagal lytį (vyriškosios lyties – 41 proc., moteriškosios – 59 proc.). Įtrauktiems į tyrimą pacientams bendrosios praktikos gydytojų diagnozuota astma turėjo būti svarbiausia jų kvėpavimo organų liga ir palaikomajam gydymui jie turėjo būti vartoję IGK su IVBA arba be IVBA ne trumpiau kaip keturias savaites iki antro [2] vizito. Pradedant tyrimą 72 proc. pacientų astma buvo nekontroliuojama – jiems nustatytas bendrasis AKT balas – nuo 5 iki 19.

Pacientai buvo stebėti 52 savaites kasdienės klinikinės praktikos sąlygomis, tyrimo duomenims rinkti naudojant elektroninių medicininių dokumentų įra-

šus, siejančius pirminės sveikatos priežiūros, antrinės sveikatos priežiūros ir vaistinių duomenis. Tyrimo metu gydytojai bet kuriuo laiku galėjo keisti gydymą taip, kaip tai daroma įprastoje klinikinėje praktikoje. Vienintelė išimtis – įprasto gydymo pakeitimas į FF/VI.

12-ąją, 24-ąją ir 40-ąją savaitėmis pacientai buvo apklausiami telefonu, siekiant sužinoti, ar jie patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų arba nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatą. Telefoninio pokalbio metu pacientų buvo prašoma atlikti AKT. 12-ąjį mėnesį pacientai apsilankė pas gydytoją. Be to, 24-ąją ir 40-ąją savaitėmis telefoninio pokalbio metu pacientai buvo apklausiami naudojant Standartinį astma sergančių pacientų gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *the Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ).

Tyrimo komanda, stebėdama elektroninius sveikatos įrašus, galėjo stebėti visus gydymo ligoninėje, pacientų apsilankymo ambulatorinėje įstaigoje arba skubiosios pagalbos skyriuje atvejus, taip pat pirminės sveikatos priežiūros duomenis (įskaitant visus kreipimusis į sveikatos priežiūros įstaigą, vizitus po darbo valandų ir antibiotikų arba geriamųjų gliukokortikoidų skyrimo atvejus).

Numatytų gydyti pacientų populiacija buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kurie suvartojo bent vieną atsitiktinai skirtą tiriamo vaistinio preparato dozę (t. y. FF/VI arba įprasto palaikomojo gydymo vaistinių preparatą pagal įprastą astmos gydymą). Pirminės veiksmingumo analizės populiacija buvo apibrėžiama kaip visi numatyti gydyti pacientai, kurių pradinis bendrasis AKT balas buvo < 20 (per randomizacijos vizitą).

Galimybių santykis, nurodytas rezultatuose, apskaičiuotas kaip galimybės pasiekti geresnę astmos kontrolę pacientams, pradėjusiems gydymą *Relvar Ellipta*, santykis su galimybe pasiekti geresnę astmos kontrolę tęsiant įprastą gydymą. Šis rodmuo yra patikslintas, atsižvelgiant į bet kurios svarbios charakteristikos tarp gydymo grupių neatitikimą.

ASTMOS KONTROLĖS TESTAS

AKT yra visuotinai pripažinta priemonė, naudojama visame pasaulyje Astmos gydymo gairėse vertinant astmos kontrolę. Tai yra savarankiškai atsakomi penki klausimai, pagal kuriuos galima įvertinti astmos kontrolę per praėjusias keturias savaites pagal penkių kategorijų skalę (nuo 1 iki 5 balų). Atsakius į visus penkis klausimus, astma sergantis pacientas gali suskaičiuoti nuo 5 iki 25 balų; didesnis balas rodo geresnę kontrolę.

Bendrasis AKT balas nuo 5 iki 19 rodo, kad paciento būklė yra blogai kontroliuojama arba visai nekontroliuojama. Bendrasis balas nuo 20 iki 25 rodo, kad paciento astma greičiausiai yra gerai kontroliuojama. Bendrasis balas apskaičiuojamas kaip balų, suskaičiuotų atsakius į penkis klausimus, suma, nepraleidžiant nė

Farmakoterapija

vieno balo. Jeigu buvo praleistas nors vienas atskiras balas, bendrasis balas vertinamas kaip nesamas. Pokytis trimis balais yra kliniškai reikšmingas pacientui.

APIE TYRIMĄ

Salfordo plaučių tyrimas skirtas padėti sveikatos priežiūros specialistams ir sprendimus priimančioms asmenims aktyviau įvertinti galimą gydymo FF/VI reikšmę pateikiant kasdienės klinikinės praktikos sąlygomis surinktus duomenis. Jie rodo, kaip sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gali vartoti vaistinių preparatų kasdieniame gyvenime. Jie papildoma turimus duomenis, gautus dvigubai koduotų vaistinio preparato klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų metu, kurie, nors ir yra būtini norint įvertinti vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą, atliekami griežtai kontroliuojamomis sąlygomis ir į juos įtraukiama griežčiau atrinktų pacientų populiacija nei galima tikėtis kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Tyrimas tapo įmanomas dėl unikalaus GSK, Šiaurės Vakarų sveikatos priežiūros elektroninės sistemos (angl. *the North West e-Health*, NWEH), Mančesterio universiteto, Salfordo Karališkojo Nacionalinės sveikatos apsaugos draudimo (angl. *the Royal NHS Foundation Trust*), Pietų Mančesterio universitetinės ligoninės (angl. *the University Hospital of South Manchester*, UHSM), Salfordo NHS ir Salfordo bendrosios praktikos gydytojų ir vaistininų bendruomenės bendradarbiavimo.

APIE RELVAR ELLIPTA (FLUTIKAZONO FUROATAS IR VILANTEROLIS)

Relvar Ellipta yra vieną kartą per parą vartojamas vaistų derinys, kurio sudėtyje yra IGK flutikazono furoato ir IVBA vilanterolio viename *Ellipta* inhaliatoriuje.

Europoje *Relvar Ellipta* skirtas reguliariai gydyti astma sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams, kuriuos tinka gydyti vaistų deriniu (IGK ir IVBA): pacientams, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama IGK, kartu, prireikus, vartojant įkvepiamuosius trumpo veikimo β_2 -adrenoreceptorių agonistus.

SVARBI RELVAR ELLIPTA SAUGUMO INFORMACIJA EUROPOJE

FF/VI negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia padidėjęs jautrumas flutikazono furoatui, vilanteroliui arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

FF/VI negalima vartoti ūminiams astmos simptomams gydyti arba paūmėjus lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL). Jeigu reikia, šiais atvejais reikia vartoti greito veikimo bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus. Padidėjęs greito veikimo bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų suvartojimas rodo

kontrolės pablogėjimą ir gydytojas turi iširti pacientą pakartotinai.

Pacientams negalima nutraukti astmos arba LOPL gydymo FF/VI, jei jų neapžiūrėjo gydytojas, nes, nutraukus gydymą, simptomai gali pasikartoti.

Gydant FF/VI gali pasireikšti su astma susijusių nepageidaujamų reakcijų ir paūmėjimų. Pacientų reikia prašyti, kad tęstų gydymą, bet kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu astmos simptomai išlieka nekontroliuojami arba pasunkėja, pradėjus gydymą FF/VI.

Gali išitikti paradoksaliaus bronchų spazmas – tai pasireiškia švokštimu iš karto suvartojus dozę. Tokiu atveju nedelsiant reikia vartoti greito veikimo bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų. Reikia iškart nustoti vartoti FF/VI, įvertinti paciento būklę ir, prireikus, skirti kitokį gydymą.

Vartojant simpatomimetinio poveikio vaistinius preparatus, įskaitant FF/VI, gali pasireikšti poveikis širdžiai ir kraujagyslėms, pvz., širdies aritmijos (pvz., supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolės). Todėl FF/VI reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga.

Pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia vartoti 92/22 μg dozę ir juos reikia stebėti, nes gali pasireikšti su gliukokortikoidais susijusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų. 184/22 μg FF/VI dozė neskiriama vartoti LOPL sergantiems pacientams. Papildomo naudingo poveikio, vartojant 184/22 μg dozę, palyginus su 92/22 μg doze, nepastebėta, bet gali padidėti pneumonijos ir su gliukokortikoidais susijusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Pastebėtas pneumonijų padažnėjimas LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems FF/VI. Be to, pacientus dėl pneumonijų dažniau teko gydyti ligoninėje. Kai kurie tokie pneumonijų atvejai buvo mirtini.

Astma sergantiems pacientams pneumonija pasireiškė vartojant didelę dozę. Anksčiau atlikto astmos gydymo FF/VI tyrimo duomenimis, pneumonijos dažnis astma sergančių pacientų, vartojusių 184/22 μg FF/VI dozę, grupėje skaičiumi buvo didesnis, palyginus su tais pacientais, kurie vartojo 92/22 μg FF/VI dozę arba placebo.

Gauta pranešimų apie gliukozės koncentracijų cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje padidėjimą ir į tai reikia atsižvelgti skiriant vaistinių preparatų pacientams, sergantiems cukriniu diabetu.

Vartojant bet kuriuos IGK, ypač dideles jų dozes ilgą laikotarpį, gali pasireikšti sisteminis poveikis. Tokio poveikio atsiradimo tikimybė yra mažesnė nei vartojant geriamuosius gliukokortikoidus. Galimas sisteminis poveikis yra Kušingo sindromas, kušingoidinės savybės, antinksčių funkcijos slopinimas, kaulų mineralinio tankio sumažėjimas, vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas, katarakta ir glaukoma, rečiau: įvairūs

psichikos arba elgesio sutrikimai, įskaitant pernelyg didelį psichomotorinį aktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją arba agresyvumą (ypač vaikams).

FF/VI reikia atsargiai vartoti tuberkulioze sergantiems pacientams arba pacientams, sergantiems lėtinėmis arba negydomomis infekcinėmis ligomis. Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su FF/VI vartojimu, dažniai buvo apskaičiuoti, remiantis didelių astmos ir LOPL klinikinių tyrimų duomenimis.

Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 10 pacientų), vartojant FF/VI, buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Dažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 100, bet rečiau kaip 1 iš 10 pacientų) buvo pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, bronchitas, gripas, burnos ir gerklės kandidamikozė, burnos ir gerklės skausmas, sinusitas, faringitas, rinitas, kosulys, disfonija, pilvo skausmas, artralgija, nugaros skausmas, lūžiai, karščiavimas ir raumenų spazmai. Ekstrasistolės užfiksuotos kaip nedažnos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip 1 iš 1000, bet rečiau kaip 1 iš 100 pacientų). Retos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė dažniau kaip

1 iš 10 000, bet rečiau kaip 1 iš 1000 pacientų) buvo padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją, angioneurozinę edemą, išbėrimą ir dilgėlinę), nerimas, drebulys, palpitacijos, tachikardija ir paradoksalusis bronchų spazmas. Saugumo duomenys astma sergantiems pacientams ir LOPL sergantiems pacientams buvo panašūs, išskyrus duomenis apie pneumoniją ir lūžius. Klinikinių tyrimų metu pneumonija ir lūžiai LOPL sergantiems pacientams buvo diagnozuoti dažniau.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „GlaxoSmithKline Lietuva“



LT/FFT/0028/17, paruošta 2017 09

LITERATŪRA

1. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCormick S et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Sep 10: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).

Biologinio vaisto *Mepolizumabo* poveikis gyvenimo kokybei ir plaučių funkcijai sergant sunkia eozinofiline astma: MUSCA tyrimo duomenys

EFFECTS OF BIOLOGIC DRUG MEPOLIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND LUNG FUNCTION IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: MUSCA STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Ilgalaikio astmos gydymo tikslas – pasiekti simptomų kontrolę, sumažinti paūmėjimų riziką, bronchų obstrukciją ir su vartojamais vaistais susijusius nepageidaujamas reakcijas. Ne mažiau svarbu gerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Sergančiųjų sunkia eozinofiline astma gyvenimo kokybės gerinimas priylgsta iššūkiui, nes eozinofilinei astmai būdingi pasikartojantys paūmėjimai, bloga ligos kontrolė, sparčiai blogėjanti plaučių funkcija, blogėjanti su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Pastebėta, kad, gydant mepolizumabu – anti-IL-5 monokloniniu antikūnu, – gyvenimo kokybė reikšmingai pagerėja, o pats gydymas saugus. Todėl šie rezultatai rodo, kad mepolizumabo pridėjimas prie standartinio astmos gydymo gali turėti reikšmingą teigiamą poveikį.

Reikšminiai žodžiai: sunki eozinofilinė astma, IL-5, anti-IL-5 monokloninis antikūnis, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė.

Summary. The long-term goals of asthma management are to achieve good symptom control, and to minimise any future risk of exacerbations, fixed airflow limitation, and side effects of treatment. Improving patients' health-related quality of life (HRQOL) is also important. Improving HRQOL is of particular interest in severe eosinophilic asthma, which is characterised by recurrent exacerbations, poor disease control, accelerated lung function decline, and decreased HRQOL. Mepolizumab – anti-IL-5 monoclonal antibody – was associated with significant improvements in HRQOL in patients with severe eosinophilic asthma, and had a safety profile similar to that of placebo. These results add to and support the use of mepolizumab as a favourable add-on treatment option to standard of care in patients with severe eosinophilic asthma.

Key words: severe eosinophilic asthma, IL-5, anti-IL-5 monoclonal antibody, health-related quality of life.

IVADAS

Visame pasaulyje astma serga apie 358 milijonai žmonių. Tinkamai gydant daugeliui jų astmos simptomus pavyksta kontroliuoti. Deja, nustatyta, kad 5–10 proc. sergančiųjų astma pasireiškia sunki ligos forma, jos simptomus kontroliuoti sunku, o astmos priepuoliai kartojasi netgi vartojant dideles vaistų dozes [1]. Ilgalaikio astmos gydymo tikslas – pasiekti simptomų kontrolę, sumažinti paūmėjimų riziką, bronchų obstrukciją ir su vartojamais vaistais susijusius nepageidaujamas reakcijas. Ne mažiau svarbu gerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę [2]. Sergančiųjų sunkia eozinofiline astma gyvenimo kokybės gerinimas priylgsta iššūkiui. Biologinis vaistas mepolizumabas gali būti veiksmingas sergant sunkia eozinofiline astma, pasireiškiančia pasikartojančiais paūmėjimais, bloga simptomų kontrole, greitu plaučių funkcijos mažėjimu, kaip pridėtinis gydymas greta

simptomus slopinamųjų ir kontrolinių astmos gydymui skiriamų vaistų.

SUNKI ASTMA

Sunki astma – tai astma, kurią reikia gydyti didele inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) doze kartu su kitu simptomus kontroliuojamuoju vaistu ir (arba) sisteminio poveikio kortikosteroidais, norint išvengti nekontroliuojamos astmos, arba būklė išlieka nekontroliuojama, nepaisant skiriamo gydymo [6]. Sergantiems dažnai priskiriami ir tie pacientai, kurie ilgą laiką vartoja geriamuosius kortikosteroidus (GKS). Kai kuriems sunkia astma sergantiems pacientams randamas padidėjęs eozinofilų kiekis plaučiuose, sukeltas uždegimą, veikiantį kvėpavimo takus, todėl blogėja plaučių funkcija, dažnėja astmos priepuolių skaičius [3, 4]. Kadangi pagrindinis eozinofilų dauginimosi, aktyvinimo ir išgyvenimo bei eozinofilų judėjimo iš

kaulų čiulpų į plaučius mediatorius yra interleukinas 5 (IL-5) [4–7], jo slopinimas galėtų reikšmingai pagerinti sergančiojo būklę, o kartu ir su gyvenimo kokybe susijusią sveikatą.

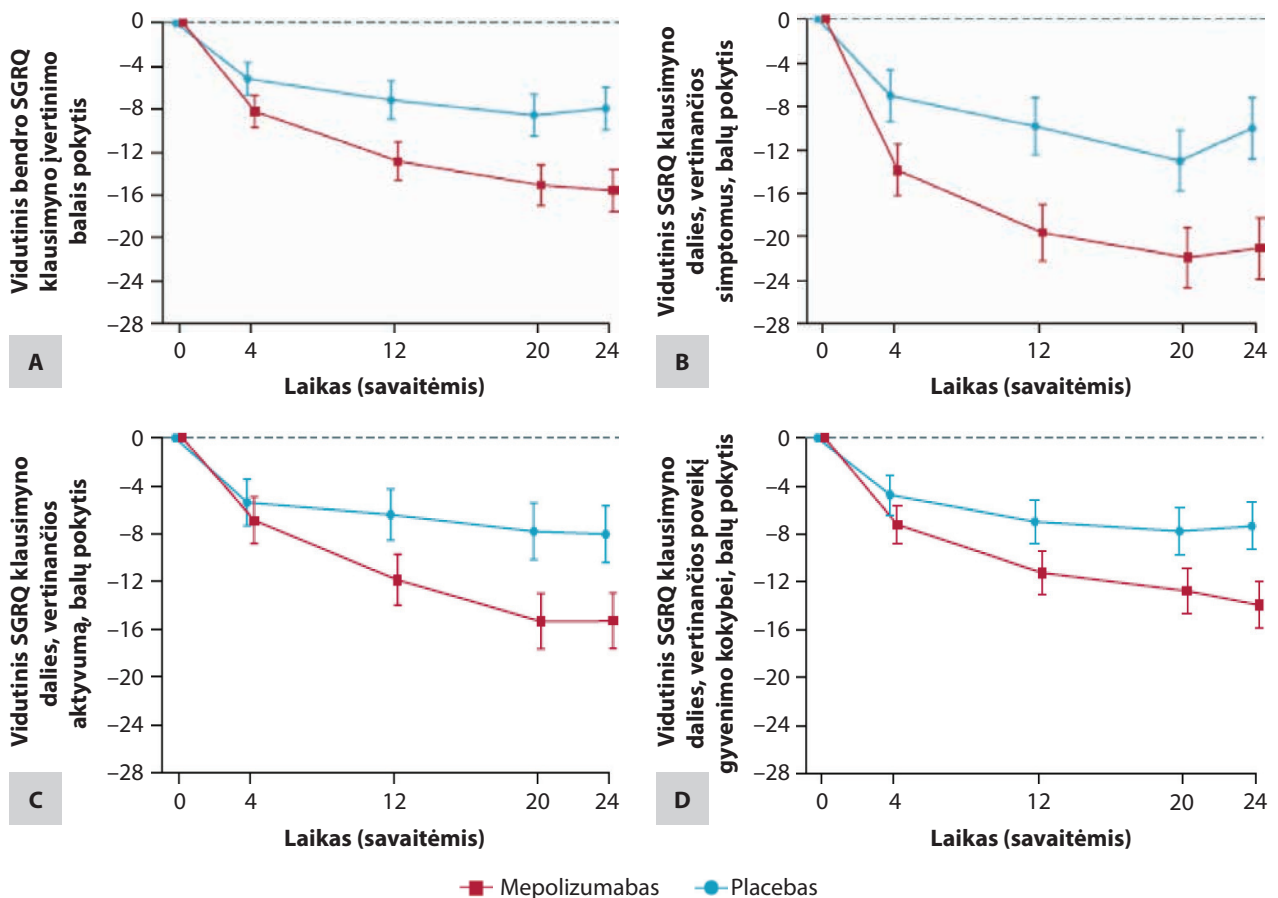
MUSCA TYRIMAS

Atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių, daugiacentris, 3b fazės klinikinis tyrimas MUSCA (angl. *Mepolizumab adjUnctive therapy in subjects with Severe eosinophiliC Asthma*, liet. pagalbinis sunkios eozinofilinės astmos gydymas mepolizumabu) [8], kuriame vertintas biologinio vaisto *Mepolizumabo*® – IL-5 slopintojo-veiksmingumas ir saugumas.

Tyrimas MUSCA vykdytas 146 ligoninėse ir tyrimų centruose 19 valstybių visame pasaulyje, įskaitant Argentiną, Belgiją, Bulgariją, Kanadą, Čekiją, Estiją, Prancūziją, Vokietiją, Graikiją, Italiją, Nyderlandus, Norvegiją, Peru, Rusijos Federaciją, Slovakiją, Ispaniją, Ukrainą, Jungtinę Karalystę ir Jungtines Amerikos Valstijas. Tyrime dalyvavo ne jaunesni kaip 12 metų asmenys (n = 551), sergantys sunkia eozinofiline astma, per pastaruosius metus iki įtraukimo į tyrimą

patyrę ne mažiau du astmos paūmėjimus, nepaisant nuolatinio didelių dozių inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimo kartu su kitais kontroliniais vaistais. Į tyrimą neįtraukti rūkantys asmenys arba anksčiau bent 10 penkmečių rūkę asmenys. Tiriamieji atsitiktine tvarka (1:1) buvo suskirstyti į placebo arba 100 mg mepolizumabo grupes, leidžiant po oda placebo arba tiriamąjį vaistinį preparatą kas keturias savaites iki bendros 24 savaičių gydymo trukmės. Tyrimo metu papildomai prie skiriamo astmos gydymo buvo skiriamas mepolizumabas 274 tiriamiesiems, placebo – 277.

Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo gyvenimo kokybės vertinimas balais pagal SGRQ po 24 gydymo mepolizumabu savaičių [1]; pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys (vertintos 24 gydymo mepolizumabu savaitę) – plaučių funkcijos pokytis, vertinant forsuito iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (angl. *Forsed Expiratory Volume in 1st second*, FEV₁) prieš inhaliuojant bronchus plečiamuosius vaistus; tiriamųjų skaičius, kuris pagal SGRQ turėjo gerą atsaką į skiriamą gydymą (≥4 balų pokytis lyginant su pradiniu SGRQ įverčiu); vidutinis penkių dalių Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control Questionnaire-5*; ACQ-5) balų



1 pav. Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimyno vertinimas balais kiekvieno vizito metu [8]

Paveiksle pateikiami koreguoti vidutiniai pokyčiai (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) lyginant su pradiniu: A) bendras SGRQ balas; B) Klausimyno dalies, vertinančios simptomus, balas; C) Klausimyno dalies, vertinančios aktyvumą, balas; D) Klausimyno dalies, vertinančios poveikį gyvenimo kokybei, balas. Santrumpos: SGRQ – švento Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. St. Georges Respiratory Questionnaire)

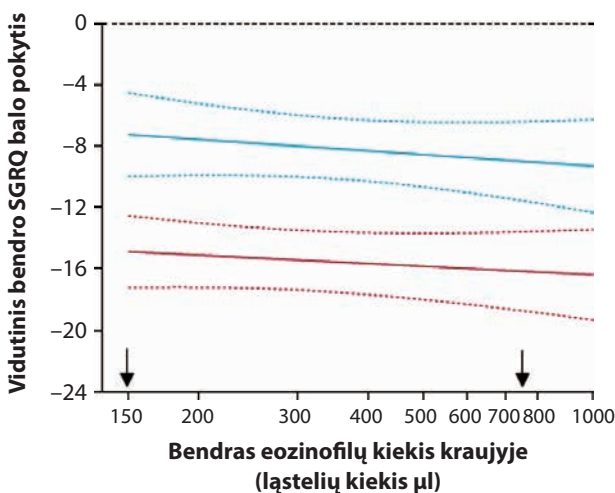
Farmakoterapija

pokytis. Ne mažiau svarbus buvo ir saugumo profilio vertinimas.

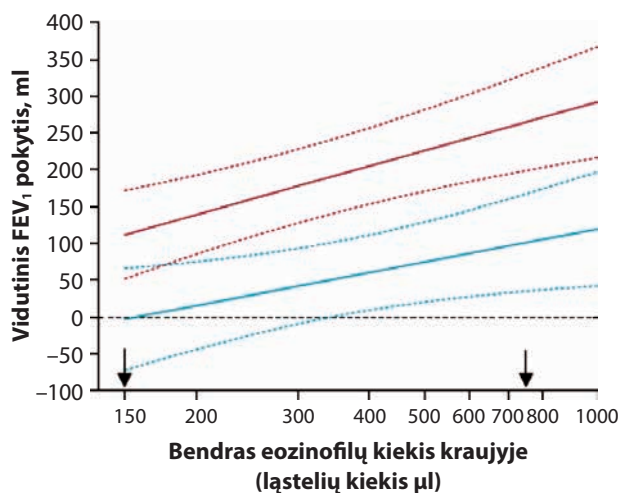
Tyrimas MUSCA – tai pirmas klinikinis tyrimas suplanuotas taip, kad pirmiausiai būtų įvertintas mepolizumabo poveikis su liga susijusiai gyvenimo kokybei sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta naudojant Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimyną (angl. *the St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ)). Pateikus keletą SGRQ klausimų, į kuriuos pacientai turėjo atsakyti savarankiškai, nustatyta, kokią įtaką paciento astmos

simptomai daro kasdieni veiklai, pav., vaikščiojimui, namų ruošai, ėjimui į parduotuves, sodininkystei arba lengvam fiziniam krūviui, ar sunki astma trukdo jiems užsiimti veikla, kuria jie kitais atvejais galėtų užsiimti.

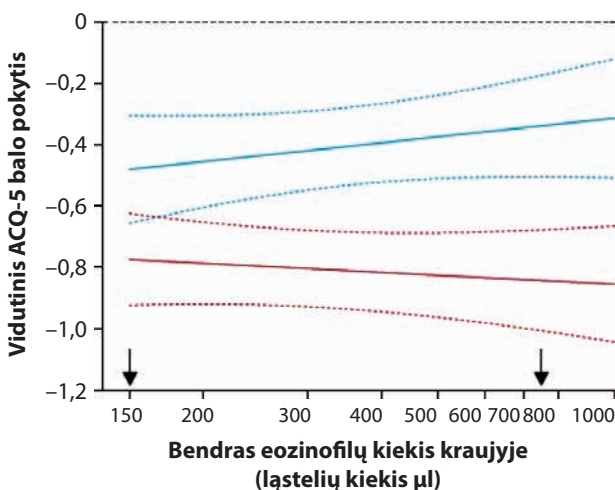
Analizuotant MUSCA tyrimo rezultatus, nustatyta, kad gyvenimo kokybė pagal SGRQ po 24 gydymo savaitių (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo įvertinta 7,7 balo geriau už pradinę, palyginus su placebo grupe ($p = 0,001$), – beveik dukart daugiau už apibrėžtą kliniškai reikšmingą 4,0 balų arba didesnę skirtumą (1 pav. A–D). Plaučių funkcijos (pirmoji



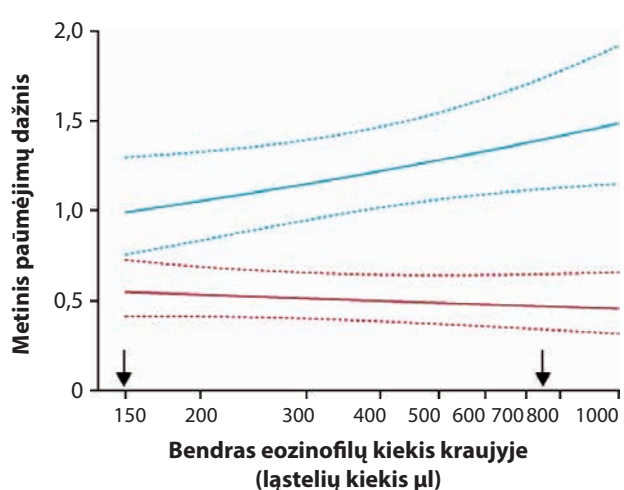
A Gydymo skirtumas: -7,6 (95 proc. PI -11,2-4,0) Gydymo skirtumas: -7,2 (95 proc. PI -10,8-(-3,5))



B Gydymo skirtumas: 115 (95 proc. PI 23-207) Gydymo skirtumas: 164 (95 proc. PI 71-257)



C Gydymo skirtumas: -0,29 (95 proc. PI -0,52-(-0,06)) Gydymo skirtumas: -0,50 (95 proc. PI -0,81-(-0,27))



D Gydymo skirtumas: 0,55 (95 proc. PI 0,38-0,81) Gydymo skirtumas: 0,33 (95 proc. PI 0,23-0,49)

— Mepolizumabas — Placebas

2 pav. MUSCA tyrimo vertinamųjų baigčių pokyčiai lyginant su pradiniais duomenimis [8]

Duomenys pateikiami kaip koreguotos prognozuojamų pokyčių vidutinės reikšmės (95 proc. PI) lyginant su pradiniais duomenimis: A) bendras SGRQ balas; B) FEV₁ reikšmė prieš bronchus plečiamųjų vaistų inhaliaciją; C) bendras ACQ-5 balas; D) prognozuojamas vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI) – pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje.

Ištisinės linijos rodo numatomus vidutinius pokyčius nuo pradinio lygio, taškinės linijos – 95 proc. PI viršutinę ir apatinę ribas. Gydymo skirtumai nustatyti 150 ir 750 ląstelių viename μl intervale.

Santrumpos: ACQ-5 – vidutinis 5 dalių Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control Questionnaire-5*); FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*); PI – pasikliautinis intervalas; SGRQ – Šv. Jurgio Kvėpavimo klausimynas (angl. *St. Georges Respiratory Questionnaire*).

antrinė vertinamoji baigtis), įvertintos pagal FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, pagerėjimas 24-ąją gydymo savaitę buvo 120 ml (p = 0,001) didesnis nei vartojant placebą (kliniškai ir statistiškai reikšmingas pagerėjimas). FEV₁ ir SGRQ balai buvo vertinami tyrimo metu ir pagerėjimas, kuris išliko visą 24 savaitių tiriamąjį laikotarpį, buvo pastebėtas jau per pirmąsias keturias gydymo mepolizumabu savaites (2 pav. A, B). Naudojant ACQ-5, nustatytas reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas (papildoma antrinė vertinamoji baigtis) 0,40 vieneto gydymo mepolizumabu grupėje, palyginus su rezultatais gautais vartojant placebą (p < 0,001) (2 pav. C). Tyrimo metu pastebėta, kad gydant mepolizumabu, pasiekiamas greitas ir išliekantis su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas [8].

Taip pat nustatyta, kad vidutinis metinis kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų skaičius sumažėjo 58 proc., paūmėjimų, dėl kurių teko apsilankyti skubiosios pagalbos skyriuje arba gydytis ligoninėje skaičius, kuris mepolizumabu gydytų žmonių grupėje – 68 proc., palyginus su placebo grupe [8] (2 pav. D). Šie duomenys yra panašūs į registracinio III fazės tyrimo MENSA analogiškus duomenis [10].

Be to, buvo įvertintas saugumas: MUSCA tyrimo metu gauti gydymo mepolizumabu saugumo duomenys atitiko duomenis, pateiktus *Nucala* preparato registraciniuose dokumentuose [8, 9]. Dažniausiai MUSCA tyrimo metu fiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas ir nazofaringitas. Sisteminių ir lokalių dūrio vietos nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo panašus tiek skiriant papildomai placebą, tiek mepolizumabą. Tyrimo metu mirčių neužfiksuota. Todėl vaistas laikomas saugiu.

KORTIKOSTEROIDŲ DOZĖS MAŽINIMAS

Pradėjus gydymą mepolizumabu (*Nucala*®), sisteminio poveikio arba inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) vartojimo staiga nutraukti negalima. Kortikosteroidų dozės, jeigu galima, reikia mažinti palaipsniui, prižiūrint gydytojui. Kortikosteroidų dozės sumažinimas gali būti susijęs su sisteminiais nutraukimo simptomais ir (arba) būklių, kurios anksčiau buvo nuslopintos sisteminiais kortikosteroidais, pasireiškimu.

Nucala negalima gydyti ūminių astmos simptomų, astmos paūmėjimo arba ūminio bronchų spazmo.

APIE NUCALA®

Nucala® yra pirmasis biologinis vaistas, kuris priklauso IL-5 slopinamųjų vaistų grupei. Vaistas buvo specialiai sukurtas gydyti sunkia astma sergančius pacientus, kurių būklė yra susijusi su eozinofilų su-

keltu uždegimu. *Nucala*® prisijungia prie signalinio baltymo IL-5 ir neleidžia jam prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančių receptorių. Dėl IL-5 prisijungimo slopinimo mažėja eozinofilų koncentracija kraujyje, audiniuose ir skrepliuose. Tačiau mepolizumabo veikimo mechanizmas sergant astmą nepakankamai iširtas.

Nucala (100 mg mepolizumabo fiksuotosios dozės injekcija po oda) yra registruotas vaistas Europos Sąjungoje pacientų, kuriems diagnozuota sunki atspari eozinofilinė astma, papildomam gydymui.

APIBENDRINIMAS

MUSCA tyrimo duomenimis, gydymas *Nucala*® (mepolizumabu), palyginus su placebo, kliniškai ir statistiškai reikšmingai pagerina sunkia astma sergančių pacientų, kurių ligą sukėlė eozinofilinis uždegimas, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir plaučių funkciją, suretino metinį astmos paūmėjimų dažnį. Šie duomenys apie pirmąjį šios grupės biologinį vaistą buvo gauti gydant pacientus, jau vartojusius įprastos priežiūros vaistus. Mepolizumabo saugumas panašus į placebo, todėl *Nucala*® saugu skirti papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „GlaxoSmithKline Lietuva“



LT/NLA/0019/17, paruošta 2017 09

LITERATŪRA

1. **Chung KF et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;43:343–73.
2. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al.** A self-complete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145:1321–27.
3. **Rothenberg ME.** Eosinophilia. *N Engl J Med*, 1998;338:1592–1600.
4. **Malinovschi A et al.** Exhaled nitric oxide and blood eosinophils independently associate with wheeze and asthma events in NHANES subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:821–27.
5. **Lopez AF et al.** Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med*, 1988; 167:219–24.
6. **Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS.** Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:9–22.
7. **Kouro T, Takatsu T.** IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*, 2009; 21:1303–09.
8. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*, published online April 5, 2017.
9. **Nucala SmPC, 2016.**
10. **Ortega HG et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014; 371:1198–07.

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Visi autoriai turi sutikti publikuoti rankraštį ir pasirašyti „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentą“, atspausdintą žurnale po informacijos autoriams. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo ir dauginimo.

1.2. Skelbiama medžiaga turi būti nauja arba aktuali, visais atvejais teisinga, tiksli, aiškiai ir logiškai išanalizuota bei aptarta.

1.3. Negalima siųsti anksčiau spaudoje publikuotų straipsnių, išskyrus tezes, paskaitas arba apžvalgos dalis. Jeigu bent vienas iš autorių anksčiau publikavo spaudoje straipsnį, kuriame panaudota ta pati tiriamoji medžiaga arba jos dalis, jis privalo apie tai pranešti leidėjui, pateikdamas anksčiau spausdinto (-ų) straipsnio(-ių) kopiją (-as).

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomendacijoms autorių skaičius neribojamas. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant studiją, tiek rengiant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant studiją (keliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantįjį.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimantys visą atsakomybę už tos informacijos teisingumą.

Visi autoriai turi atitikti visus tris išvardytus kriterijus. Kitu būdu prie straipsnio rengimo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

1.6. Straipsniuose pateikiami autorių vertinimai, nuomonės ir rekomendacijos nebūtinai sutampa su redaktorių arba leidėjo nuomonėmis. Dėl to nei redaktoriai, nei leidėjas neprisiima atsakomybės už šią informaciją.

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

1.8. Kiekvienas rankraštis peržiūrimas žurnalo redaktorių, redaguojamas kalbos redaktorių, make-tuojamas ir prieš spausdinimą persiunčiamas autoriui peržiūrėti. Autorius atsakingas už spausdinimo klaidas, teksto pakeitimus, papildymus. Korektūros turi būti grąžintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus spausdinamas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. **Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ straipsniai yra recenzuojami.** Moksliniai straipsniai turi būti parengti laikantis mokslinio kal-

bos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra atitikmens – lotyniškai. Už terminus atsako autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kai recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis perspėja vyriausiąjį redaktorių laišku, atsiųstu kartu su straipsniu.

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spausdinama atsiuntus originalų knygų egzempliorių, kuris negrąžinamas.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

2.1. Visas rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus Farmakoterapijos skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 15 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Klinikinių atvejų aprašymas neturi viršyti 5000 spaudos ženklų, remtis ne daugiau kaip 10 literatūros šaltinių.

2.2. Rankraštis turi būti pateikiamas elektroniniu paštu kaip tekstinis „Word“ dokumentas, atspausdintas „Times New Roman“ 12 pt. dydžio šriftu, paliekant 6 mm (1,5 intervalo) tarpus ir 2,5 cm paraštes. Puslapiai turi būti sunumeruoti.

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima išspausdinti straipsnį:
 - Aktualijos.
 - Rekomendacijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Klinikiniai atvejai.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (*straipsniai yra recenzuojami*).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija
- Straipsnio **santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne daugiau kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000, skaičiuojant be tarpų. Reikšminiai žodžiai – ne daugiau 5 informatyvūs žodžiai ar frazės. „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės.

Struktūrizuota santrauka. Jos apimtis – iki 2000 spaudos ženklų. Struktūrizuotą santrauką sudaro šios dalys: Įvadas. Tikslas(-ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada(-os)/Apibendrinimas.

Standartinė santrauka. Jos apimtis – 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

2.4. Reikalavimai moksliniam straipsniui (recenzuojami):

- *Įvadas.* Jame nurodoma tyrimo problema, jos iširtumo laipsnis, sprendimo naujumo argumentacija, pažymimi svarbiausi tos srities mokslo darbai, tyrimo tikslas, objektas.
- *Tyrimo metodų* dalyje nurodoma tyrimo atlikimo vieta, tiriamosios medžiagos skaičius ir apibūdinimas, aprašomas gydymas arba intervencijos, naudoti statistinės analizės metodai. Jei taikomi tyrimo metodai nėra labai paplitę ar pripažinti, reikia nurodyti priežastis, skatinusias juos pasirinkti. Aprašomi originalūs metodai arba pateikiamos nuorodos į literatūroje aprašytus standartinius metodus, nurodoma naudota aparatūra. Tyrimai, kuriuose dalyvauja žmonės, turi būti atlikti remiantis Helsinkio deklaracijos principais.
- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, pažymimas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalo.
- *Rezultatų aptarimas.* Aptarimo pradžioje rekomenduojame pateikti pagrindinius originalius straipsnio teiginius (išvadas), kilusius iš tyrimo duomenų. Rezultatų aptarimą rekomenduojama struktūrizuoti išskiriant potemes (kiekvieną originalų atrastą teiginį rekomenduojame aptarti atskira poteme). Tyrimo rezultatai ir išvados lyginami su kitų autorių skelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų panašumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvadoje, apibendrinime* aprašoma tyrimo rezultatų svarba ir naudingumas. Rekomenduojama nurodyti tolesnių tyrimų perspektyvas.
- *Literatūros sąrašas* (detalesni reikalavimai pateikiami žemiau).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai):

Moksliniai straipsniai turi būti parengti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę dalis (žr. 2.3).

Rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka yra standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų, pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

Metodų skyriuje reikėtų nurodyti duomenų bazes, kuriomis buvo naudotasi. Atskirai apibendrinami retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų rezultatai. Reikalavimai literatūros sąrašui pateikiami punkte 2.10.

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei:

Tekstas turi būti parengtas laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti struktūrinės santraukos dalis: *Įvadas. Tikslas(ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada(os)/Apibendrinimas.* Apimtis – iki 2000 spaudos ženklų (skaičiuojant be tarpų). Gali būti viena lentelė arba grafikas.

2.7. Teksto stilius. Svoriumi, matmenims, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % naudojamas angliškame tekste ir lentelėse. Lietuviškame tekste rašoma proc. Nurodykite visų farmakologinių preparatų (medikamentų) tarptautinius pavadinimus, grupę, kuriai jie priklauso, ir, kur reikia, skliaustuose pažymėkite firminį pavadinimą ir įmonės pavadinimą.

Pirmą kartą tekste minimos santrumpos turi būti paaiškinamos. Skaičių trupmeninė dalis skiriama kableliu (pvz., 2,15, o ne 2.15).

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4, 5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint paveikslo eilės numerį, pvz.: 1 pav. Paveikslus pateikti atviru formatu (kad būtų galima redaguoti). Visi skaitiniai arba raidiniai žymėjimai paveiksle turi būti aiškūs ir pakankamo dydžio (1,5–2 mm).

2.9. Lentelės. Kiekviena lentelė turi būti pavadinta, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti naudojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi parengti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos: (1 lentelė) ir t. t.

2.10. Padėkos. Spausdinamos padėkos tik asmenims arba organizacijoms, kurie tiesiogiai dalyvavo studijos vykdyme arba ją parėmė tiek intelektualiai, tiek materialiai.

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais

Informacija

reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams („Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ JAMA. 1997; 277: 927-34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 25 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 50 literatūros šaltinių; pageidautina paskutiniojo dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąrašė pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais lenktiniuose skliaustuose, pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“ Sąrašas sudaromas pagal šį pavyzdį:

- **Straipsnis iš žurnalo**

Bardin PG, Price D, Chanez P, Humbert M, Bourdin A. Managing asthma in the era of biological therapies. *Lancet Respir Med* 2017; 5:376-8.

- **Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos**

Pelosi P. Acute Respiratory failure and Critical Care. In: *Pneumo Update Europe 2017, 4th European Update Congress in Pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.*

- **Straipsnis iš knygos**

Elliott MW. The patient with an acute hypercapnic exacerbation of COPD. In: Simonds AK (editor). *Noninvasive Ventilation. Handbook.* UK, European Respiratory Society, 2015: 41-9.

- **Knyga**

Vigneswaran W (Editor), Garrity E (Editor), Odell J (Editor). *Lung Transplantation: Principles and Practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015

- **Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai**

Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2017.* Available at: <http://www.ginasthma.com>.

2.12. Rankraščiai žurnalo skiltims „Moksliniai darbai ir apžvalgos“, „Mokslinės tezės“ pateikiami atitinkamai iki einamų metų kovo 1 d. arba rugpjūčio 1 d., kiti straipsniai – iki balandžio 1 d. arba rugpjūčio 15 d.

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos elektroniniu adresu <http://www.pulmoalerg.lt>