



Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2018 TOMAS 2 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Fibrobronchoskopijos galimybės diagnozuojant plaučių ligas

Ar vakcina gali sukelti vėžį?

Kvėpavimo takų uždegimas sergant sunkia nealergine
eozinofiline astma

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2018 TOMAS 2 Nr. 1

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 Miliuskas, 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 redaktorės

Teresė Leskauskienė
Agnė Ražanauskaitė
Eulalija Gontarskytė

Dizainas

Inesa Muchinaitė
Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 4 Dėmesys sunkios astmos aktualijoms
- 5 Išpūdžiai iš Europos respiratologų draugijos mokslinio seminaro
- 6 Tarptautinėje Plaučių mokslo konferencijoje pristatyti LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantų mokslinių tyrimų rezultatai

Pulmonologija ir alergologija

- 8 Fibrobronchoskopijos galimybės diagnozuojant plaučių ligas
- 13 Ar skiepai gali sukelti vėžį?
- 16 Minimaliai invazinė plaučių vėžio chirurgija

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 18 Eozinofilai, aktyvindami WNT-5a signalinį kelią, skatina bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumą sergant astma
- 24 Factors Influencing Survival in Patients with Pulmonary Hypertension: a Review from Single Pulmonary Hypertension Center Registry Baseline Data
- 30 Kvėpavimo takų uždegimas sergant sunkia nealergine eozinofiline astma
- 38 Gydomo omalizumabu veiksmingumas tarp pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline
- 43 Idiopatine plaučių fibroze sergančių pacientų, 2016–2017 m. gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose, klinikinė analizė
- 48 Pacientų, gydomų stacionare dėl vaistams jautrios tuberkuliozės, žinių apie tuberkuliozę įvertinimas
- 54 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 61 Trijų vaistų derinys viename inhaliatoriuje gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai. TRIBUTE klinikinio tyrimo duomenys
- 68 Omalizumabas: sunkios alerginės astmos gydymo galimybės
- 74 Nintedanibo veiksmingumas ir saugumas, gydant idiopatinę plaučių fibrozę
- 79 Tiotropis ir olodaterolis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų prevencijai: DYNAGITO tyrimo duomenys

Informacija

- 85 Reikalavimai autoriams



Dėmesys sunkios astmos aktualijoms

Sunkia astma sergantys asmenys yra vieni iš problematiškiausių pacientų gydytojų klinikistų kasdienėje praktikoje. Susiduriama su komplikuota ligos eiga, atsparumu skiriamams vaistams, dažnais ir sunkiais ligos paūmėjimais, nepasiekiamą gera simptomų kontrole. Ligai gydyti skiriamos sveikatos priežiūros išlaidos yra vienos didžiausių. Šiems klausimams spręsti kuriami specializuoti centrai, kuriuose tokie pacientai galėtų gauti visavertę, savalaikę ir individualizuotą pagalbą. Tai tapo ypač svarbu, kai atsirado galimybės teikti veiksmingą biologinę terapiją sergantiesiems sunkia astma. Todėl 2017 m. gruodžio 28 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose įsteigtas Sunkios astmos centras, kurio veiklą koordinuoja Pulmonologijos klinika, o vadove paskirta docentė Kristina Biekšienė. Centro darbe, vykdant jam priskirtas funkcijas, dalyvauja ir deleguoti gydytojai: alergologas ir klinikinis imunologas, gastroenterologas, otorinolaringologas, vaikų pulmonologas, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas. Pagrindinis Centro tikslas – inicijuoti, formuoti bei įgyvendinti kokybišką ir savalaikę sunkios astmos diagnostiką ir gydymą. Centras be klinikinės veiklos vykdytų ir edukacinę bei mokslinę veiklą.

2018 m. vasario 22 d. Kaune įvyko Sunkios astmos konferencija, kurios metu greta klinikinių aktualijų buvo pristatytas ir Sunkios astmos centras, jo veiklos tikslai. Tokio pobūdžio konferencijas rengti planuojama periodiškai, pristatant sunkios astmos naujienas diagnostikos, gydymo, mokslo srityse.

Svarbu pažymėti, kad Europos Respirologų draugijos (ERS) finansuojamo tarptautinio projekto SHARP (angl. *the Severe Heterogenous Asthma Research collaboration, Patient-centred Clinical Research Collaboration*) Koordinacinio komiteto sprendimu doc. K. Biekšienė patvirtinta nacionaliniu lyderiu šiame projekte. Pagrindinis projekto tikslas – rinkti, kaupti ir apibendrinti Europos Sunkios astmos centrų, kuriuose vykdoma klinikinė veikla ir atliekami moksliniai tyrimai, informaciją bei mokslinę patirtį. Taip pat sukurti pagrindinę platformą, padedančią integruoti atskirų Europos šalių registrų duomenų bazes ir atliktus tyrimus, susijusius su astma, skatinti gydytojų ekspertų bendradarbiavimą, klinikinę bei mokslinę tobulėjimą.

Ateityje sunkios astmos srityje mūsų laukia daug naujovių ir veiklos!

**Vyr. redaktorius
prof. Kęstutis Malakauskas**

Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos mokslinio seminaro

IEVA JANULAITYTĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Vasario 22–23 dienomis Berlyne, Vokietijoje, Europos respiratologų draugijos organizuotame seminare „Plaučių mikroaplinkos tarpusavio sąveika ir jos reikšmė lėtinių plaučių ligų supratimui“ (angl. „Cross-talk in the lung microenvironment: implications for understanding chronic lung disease“) dalyvavo ir LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantai Ieva Janulaitytė ir Andrius Januškevičius (nuotr.). Seminaro tikslas – geriau suprasti ląstelės-ląstelės, ląstelės-užląstelinio užpildo, ląstelės-plaučių mikrobiotos tarpusavio sąveiką bei aktyvinamus signalinius kelius, sukeliančius astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, onkologinių ligų patogenezinius procesus. Itin didelis dėmesys skirtas užląstelinėms vezikulėms bei plaučių mikrobiotai. Apie signalinių kelių ir užląstelinio užpildo svarbą pranešimus skaitė žymūs Europos ir JAV mokslininkai. Vienas iš seminaro organizatorių buvo Reinoud Gosens (Groningeno universitetas, Nyderlandai), su kuriuo LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija bendradarbiauja ne vienerius metus, todėl seminaro metu greta įdomių bei naudingų paskaitų, aptarti ir tolesnių tyrimų, bendradarbiavimo planai.

Seminaro metu jaunieji mokslininkai savo mokslinių darbų rezultatus pristatė stendinių pranešimų forma. LSMU delegatų moksliniai pranešimai puikiai atitiko seminaro kontekstą ir sulaukė daug dėmesio. Stendinių pranešimų sesijose buvo pristatyti



Akimirkos iš Europos respiratologų draugijos organizuoto seminaro „Plaučių mikroaplinkos tarpusavio sąveika ir jos reikšmė lėtinių plaučių ligų supratimui“. Prie stendinio pranešimo: dokt. I. Janulaitytė, dokt. A. Januškevičius, doc. R. Gosens

du LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos jaunųjų mokslininkų pranešimai: Ieva Janulaitytė pristatė „Astma sergančiųjų eozinofilai sutrikdo užląstelinio užpildo baltymų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse“ (angl. „Asthmatic eosinophils imbalance extracellular matrix proteins expression in airway smooth muscle cells“), Andrius Januškevičius – „Eozinofilai mažina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių apoptozę ir skatina jų proliferaciją sergant astma“ (angl. „Eosinophils suppress airway smooth muscle cells apoptosis and promote their proliferation in asthma“). Seminaro dalyviai aktyviai domėjosi gautais rezultatais, plėtojo mokslinę diskusiją.

Tarptautinėje Plaučių mokslo konferencijoje pristatyti LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantų mokslinių tyrimų rezultatai

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos doktorantai Ieva Janulaitytė ir Andrius Januškevičius dalyvavo kasmetinėje 16-oje Europos Respiratologų draugijos organizuojamoje Plaučių mokslo konferencijoje (angl. *16th ERS Lung Science Conference*), vykusioje kovo 8–11 dienomis Estorilyje, Portugalijoje.

Šios konferencijos organizatorių tikslai – pristatyti pačius geriausius tarptautinius plaučių mokslo tyrimus, išryškinti naujus atradimus, kurie galėtų paveikti ateities plaučių ligų diagnostiką ir gydymą, ir paskatinti diskusiją bei bendradarbiavimą tarp jaunųjų Europos mokslininkų bei jau patyrusių tyrėjų. Kiekvienais metais pasirenkama pagrindinė konferencijos tema remiantis tuo metu vyraujančiomis

aktualijomis. Šių metų tema – „Ląstelių – užląstelinio užpildo sąveikos svarba plaučių ligoms bei audinių regeneracijos procesui“ (angl. *Cell-matrix interactions in lung disease and regeneration*).

Užląstelinis užpildas – tai organizmo ląstelių išskirtos užląstelinės molekulės, kurios tarnauja kaip struktūrą palaikanti medžiaga bei padeda ląstelėms judėti, perduoti užląstelinius signalus bei reaguoti į aplinkos pokyčius. Pastaraisiais metais pateikiama vis daugiau duomenų, įrodančių šio užpildo svarbą patologinių procesų vystymuisi įvairių ligų metu, išskirtinį dėmesį telkiant būtent plaučių ligoms dėl ypatingos jo reikšmės plaučių struktūrai.

Konferencijos dalyviai pristatė naujausius mokslinių tyrimų rezultatus, dalyvavo



Akimirkos iš 16-os Europos respiratologų draugijos organizuojamos Plaučių mokslo konferencijos (angl. *16th ERS Lung Science Conference*)

mokslinėse diskusijose bei klausėsi konferencijos svečių, atvykusių iš Vokietijos, Švedijos, Jungtinės Karalystės, Nyderlandų, Jungtinių Amerikos Valstijų, Kanados, Prancūzijos bei kitų valstybių, skaitomų paskaitų bei pristatomų naujausių mokslinių rezultatų. Ypač didelis organizatorių dėmesys buvo skiriamas jauniems Europos mokslininkams, skatinant juos bendrauti ir semtis žinių iš ilgametę patirtį turinčių mokslininkų.

Doktorantai iš LSMU MA Pulmonologijos klinikos pristatė mokslines tezes plenarinėse stendinių pranešimų aptarimo sesijose. Andrius Januškevičius pristatė naujausius Pulmonologijos laboratorijoje vykdomo projekto rezultatus „Eozinofilai skatina plaučių fibroblastų proliferaciją, diferenciaciją bei užląstelinio užpildo baltymų išskyrimą sergant astma“ (angl. *Eosinophils*

enhance proliferation, differentiation and extracellular matrix proteins expression of pulmonary fibroblasts in asthma). Ieva Janulaitytė pristatė naujausius savo doktorantūros projekto rezultatus, tema „Alergenų aktyvuotų eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų ląstelių užląstelinio užpildo baltymų raiškai sergant astma“ (angl. *Allergen-activated eosinophils impact on expression of extracellular matrix proteins in airway smooth muscle cells during asthma*). Didelis organizatorių dėmesys buvo skiriamas diskusijų prie stendinių pranešimų vystymui, į bendras sesijas suskirstant panašios mokslinės tematikos darbus. Tiek Komisijos nariai, tiek kiti mokslininkai itin domėjosi šių pranešimų duomenimis dėl mažo skaičiaus mokslinių darbų, tyrinėjančių lėtinio uždegimo fone vykstančius užląstelinio užpildo pokyčius sergant astma.

Fibrobronchoskopijos galimybės diagnozuojant plaučių ligas

FIBROBRONCHOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF LUNG DISEASES

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Bronchoskopija – tai endoskopinis tyrimo metodas, kurio metu apžiūrimi kvėpavimo takai, įvertinamos anatomicinės struktūros, trachėjos ir bronchų gleivinė, paimama medžiagos tyrimams. Nuo 1970 m. lanksčioji bronchoskopija pradėta plačiai naudoti klinikinėje praktikoje visame pasaulyje. Šiuo metu tai itin modernus ir saugus instrumentinis tyrimas, leidžiantis diagnozuoti įvairias plaučių ligas.

Reikšminiai žodžiai: lanksčioji bronchoskopija, tyrimo jautrumas, endobronchinė biopsija, bronchoalveolinis lavažas, šepetėlinės nuobružos.

Summary. Flexible bronchoscopy is an endoscopic method, which visually identified abnormalities within the airway, mucosa of trachea and bronchi. Since the 1970s, flexible bronchoscopy has begun to be widely used in clinical practice around the world. Nowadays, it is an extremely modern and safe instrumental tool, which allows to diagnose lung diseases.

Key words: flexible bronchoscopy, diagnostic yield, endobronchial biopsy, bronchoalveolar lavage, bronchial brushing.

ĮVADAS

Ištakos, kuriant pirmuosius endoskopus, siekia XIX a. vidurį, tačiau dėl išteklių ir galimybių stygiaus, pirmieji šiuolaikinių endoskopų prototipai sukurti tik 1920–1930 m. [1]. 1964 m. japonų krūtinės chirurgas Shigeto Ikeda Danijoje vykusiame IX Krūtinės ligų kongrese pristatė pirmąjį pasaulyje lankstųjį bronchoskopą, tačiau jo galimybės buvo ribotos: aparatas neturėjo darbinio kanalo ir lankstaus galiuko, kuris leistų keisti kryptį [2]. 1968 m. bronchoskopas buvo patobulintas, atsirado galimybės atlikti endoskopines manipuliacijas, paimti mėginių iš bronchų, o nuo 1970 m. lanksčioji bronchoskopija pradėta plačiai naudoti klinikinėje praktikoje visame pasaulyje [1].

Bronchoskopija – tai endoskopinis tyrimo metodas, kurio metu apžiūrimi kvėpavimo takai, įvertinamos anatomicinės struktūros, trachėjos ir bronchų gleivinė. Esant įtartiniams gleivinės pokyčiams, paimama medžiagos citologiniam ir (arba) histologiniam tyrimui, bronchų sekreto – mikrobiologiniams tyrimams. Bronchoskopija skirstoma į rigidinę, lanksčiąją ir virtualią. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojama rigidinė ir lanksčioji bronchoskopijos.

INDIKACIJOS, KONTRAINDIKACIJOS IR KOMPLIKACIJOS

Bronchoskopijos panaudojimas ir galimybės šiuolaikinėje medicinoje didėja, o su jomis plečiasi ir indikacijų sąrašas. Indikacijos skirstomos į terapines ir diagnostines (1 lentelė) [3].

1 lentelė. Terapinės ir diagnostinės indikacijos fibrobronchoskopijai

Diagnostinės indikacijos	Terapinės indikacijos
Plaučių ligų simptomai (kraujo atkosėjimas, sausas kosulys, stridoras)	Piktybinių darinių sąlygotos kvėpavimo takų obstrukcijos gydymas (argonoplazmos koaguliacija, krioterapija, brachiterapija, savaime išsiplėčiantys stentai)
Difuzinės plaučių ligos	Kitų priežasčių sąlygotos kvėpavimo takų obstrukcijos gydymas (balioninė dilatacija, radialinės įpjovos, stentavimas)
Uždegiminių plaučių ligų etiologinio veiksnio identifikavimas	Kraujavimas (argonoplazmos koaguliacija)
Piktybiniai dariniai plaučiuose (centrinio ir periferinio tipo plaučių darinių biopsija, įtariami kvėpavimo takų spaudimo reiškiniai iš išorės, limfadenopatijos požymiai)	Bronchopleurinių fistulių gydymas (endobronchiniai vožtuvai, sandarikliai)
Kvėpavimo takų įvertinimas (kvėpavimo takų cheminis ir terminis pažeidimas, kvėpavimo takų stento įvertinimas, striktūros, fistulės)	Kitos priežastys (abscesų drenavimas, svetimkūnio pašalinimas, bronchų termoplastika, endoskopinis plaučių tūrio mažinimas)

Kontraindikacijas galima suskirstyti į absoliučias ir santykinės. Santykinės kontraindikacijos labiau susijusios su bronchoskopuotojo patirtimi, turimais įgūdžiais, paciento būklės įvertinimu bei bronchoskopijos tikslu. Dažniausiai pasitaikančios kontraindikacijos: sunki hipoksemija (arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis (PaO₂) <60 mm Hg, SpO₂ <90 proc.), miokardo išemija, hipertenzija, nestabili hemodinamika, gyvybei grėsmingi ritmo ir laidumo sutrikimai, ūminis plaučių embolijos periodas, krešumo sistemos sutrikimai.

Kaip ir kiekviena intervencinė procedūra taip ir bronchoskopija bei jos metu atliekamos manipuliacijos yra susijusios su padidėjusia kraujavimo rizika, todėl svarbu atkreipti dėmesį į krešėjimo sistemos parametrus. Jei tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) >1,3 ir (arba) trombocitų skaičius <50×10⁹/l, kontraindikuotina atlikti endobronchinę, transbronchinę ir aspiracinę biopsijas, paimti šepetėlines nuobružas, tačiau ganėtinais saugu apžiūrėti kvėpavimo takus ir paimti bronchų išplovus [4]. Prieš numatomą bronchoskopiją rekomenduojama mažos molekulinės masės heparinus (MMMh) nutraukti likus 12 val. iki procedūros, heparino skyrimą – 6 val., klopidogrelį prieš 5–7 dienas. Padidėjusio kraujavimo riziką, vartojant antiagregantus, rodo prospektyviojo kohortinio tyrimo analizė [5]. Pastarojoje apžvelgti 604 transbronchinės biopsijos atvejai, išskirtos dvi pacientų grupės: pirma grupė – pacientai, vartoję tik klopidogrelį, antra – klopidogrelį derinyje su aspirinu. Pacientams, kurie vartojo tik klopidogrelį, kraujavimo rizika buvo reikšmingai didesnė 89 proc. atvejų, pacientams, vartojusiems kartu su aspirinu – 100 proc. atvejų [5].

Fibrobronchoskopija gana saugi procedūra, jos metu pasitaikančių komplikacijų dažnis svyruoja nuo 0,08 iki 6,08 proc. [6–8], o mirtingumas yra labai mažas (0,013–0,04 proc.) [7, 9]. Dažniausiai bronchoskopijos metu pasitaikančios komplikacijos, nepageidaujami reiškiniai ir jų dažnis pateikiami 2 lentelėje [10].

CITOLOGINIŲ IR HISTOLOGINIŲ ĖMINIŲ GALIMYBĖS

Fibrobronchoskopijos metu galima apžiūrėti kvėpavimo takus, įvertinti vizualiai matomus gleivinės pokyčius, paimti medžiagos citologiniam ir histologiniam tyrimui. Citologiniam tyrimui atlikti naudojami šie mėginiai: bronchų išplovos, bronchoalveolinis lavažas, punkcine adata paimti aspiratai, šepetėlinės nuobružos. Histologiniam tyrimui tinkami mėginiai: endobronchiškai arba transbronchiškai žnyplėmis paimti plaučių audinio gabaliukai, transbronchinė adatinė aspiracinė biopsija iš galimai patologiinių darinių. Fibrobronchoskopijos jautrumas diagnozuojant plaučių vėžį yra gana didelis, priklauso nuo bronchoskopijos rūšies, technikos ir darinio lokalizacijos. Diagnozuojant centrinio

2 lentelė. Dažniausiai pasitaikančios komplikacijos, nepageidaujami reiškiniai ir jų dažnis

Komplikacijos ir nepageidaujami reiškiniai	Dažnis (proc.)
Kraujavimas	2,5–89,9
Pneumotoraksas	0,0–4,0
Kosulys	4,7–86,0
Karščiavimas (t >38,0 °C)	2,0–33,0
Tachikardija (ŠSD >100 k./min.)	8,0–25,7
Bronchospazmas	0,0–12,3
Hipoksemija (SpO ₂ <90 proc.)	0,7–76,3
Mirtis	0,01–0,04

tipo plaučių darinius jautrumas siekia 75–94 proc., periferinio darinio atveju – 41–81 proc. [11].

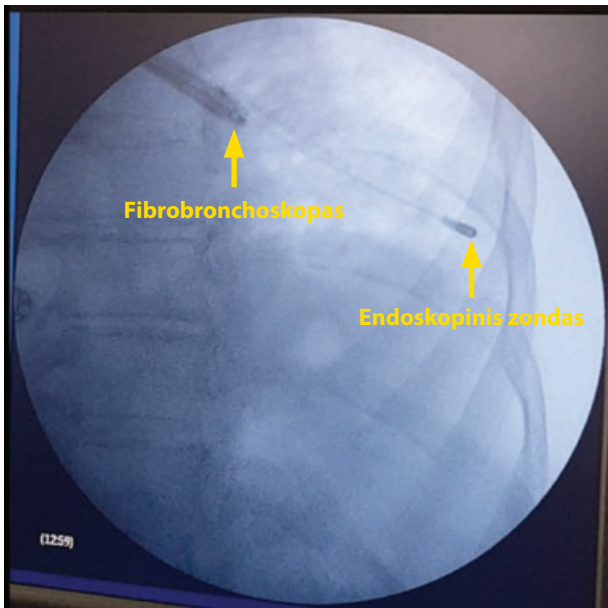
Šepetėlinės endobronchinės nuobružos paimamos iš įtartinų gleivinės vietų. Norint apsaugoti ir neiškreipti citologinio tyrimo rezultatų, šepetėlis laikomas vidiniame šarve ir išstumiamas tik paimant bronchų gleivinės nuobružas. Remiantis prospektyviojo tyrimo duomenų analize [12], procedūros diagnostinis jautrumas padidėja ją atliekant prieš endobronchinę biopsiją. Endobronchinių šepetėlinių nuobružų jautrumas, diagnozuojant piktybinius, vizualiai matomus gleivinės pokyčius, siekia 60–90 proc. [13–14].

Bronchoalveolinio lavažo (angl. *Bronchoalveolar Lavage*, BAL) metu paimama medžiagos iš smulkiųjų bronchų ir alveolių. Gautų mėginių panaudojimas gana platus: citologinė, mikrobiologinė, imunologinė diagnostika. Tyrimo metu fibrobronchoskopu pasiekiamas 4–5 kartos bronchų išsišakojimas, švirkštu per darbinį kanalą instaliuojama fiziologinio skysčio, kuris po to atsiurbiamas. Tyrimui atlikti naudojamos 60–120 ml sterilus fiziologinio skysčio instaliacijos [15]. Norint gauti tinkamus mėginius, iš bronchų turi būti atsiurbiami mažiausiai 30 proc. pradinio tūrio [16]. BAL jautrumas, nustatant bakterinių ligų sukėlėjus, siekia apie 70 proc. [17].

TRANSBRONCHINĖS PLAUČIŲ BIOPSIJOS METODAI

Transbronchinės plaučių biopsijos (TBB) metu paimama medžiagos histologiniam tyrimui iš periferinio plaučių darinio arba plaučių parenchimos. Priklausomai nuo galimybių ir technikos, TBB biopsija gali būti atliekama rentgenoskopijos (1 pav.), kompiuterinės tomografijos, ultragarso arba elektromagnetinio lauko kontrolėje. Transbronchinės plaučių biopsijos vaidmuo, diagnozuojant parenchinimes plaučių ligas, gan didelis, tačiau paimtos medžiagos gabaliukai santykinai maži, dažnai trapesni, lyginant su gautais

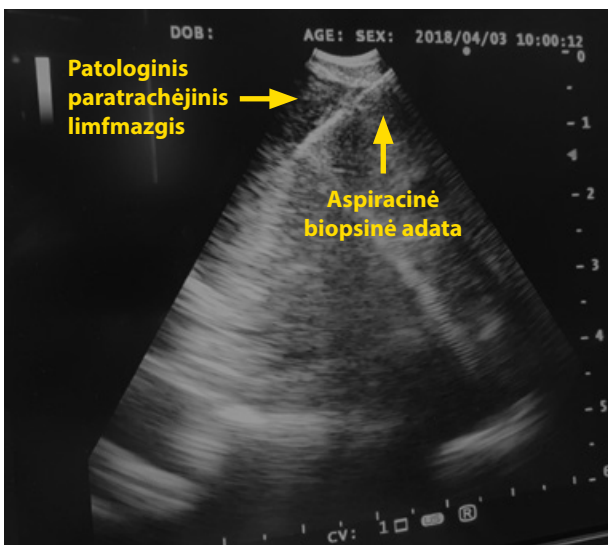
Pulmonologija ir alergologija



1 pav. TBB rentgenoskopijos kontrolėje (Kauno klinikų Pulmonologijos klinika) (nuotrauka iš asmeninio archyvo)



2 pav. Kriobiopsijos (kairėje) ir žnyplinės TBB (dešinėje) medžiagų pavyzdžiai (Kauno klinikų Pulmonologijos klinika) (nuotrauka iš asmeninio archyvo)



3 pav. Transbronchinė aspiracinė biopsija EBUS kontrolėje iš patominio tarpuplaučio limfmazgio (Kauno klinikų Pulmonologijos klinika) (nuotrauka iš asmeninio archyvo)

pavyzdžiais kriobiopsijos arba chirurginės plaučių biopsijos metu [18]. Nepaisant to, TBB yra mažiau invazyvi procedūra, todėl turėtų būti atliekama pirmiau nei chirurginė plaučių parenchimos biopsija [19].

Endobronchinis radialinis ultragarsinis daviklis (angl. *Radial Probe-Endobronchial Ultrasound*, RP-EBUS) gali būti naudojamas TBB metu su rentgenoskopija, KT arba elektromagnetine navigacija. RP-EBUS – tai 1,4–2,6 mm diametro ultragarsinis daviklis, įkišamas per fibrobronchoskopo darbinį kanalą į subsegmentinius bronchus. Jo pagalba apžiūrima plaučių parenchima 360° kampu. Jautrumas, diagnozuojant periferinius plaučių darinius, TBB rentgenoskopijos kontrolėje siekia apie 60 proc., atliekant su RP-EBUS – jautrumas išauga iki 69–73 proc. [20–22].

Kriobiopsija – tai sąlyginai nauja TBB rūšis, naudojama diagnozuojant parenchimos plaučių ligas. Procedūra atliekama bendrosios anestezijos sąlygomis, intubavus pacientą nelanksčiu bronchoskopu. Manipuliacijos atliekamos fibrobronchoskopu. Procedūros metu per darbinį bronchoskopo kanalą įkišamas šaldomasis zondas, per kelias sekundes sušaldantis plaučių audinio gabaliuką iki -79°C (panaudojant CO_2) arba -89°C (panaudojant NO), priklausomai nuo aparate naudojamų dujų mišinio sudėties. Taip paimama plaučių parenchimos kriobiopsija (2 pav.). Kriobiopsijos metu gaunami žymiai didesni medžiagos gabaliukai, lyginant su TBB, o tai leidžia tiksliau diagnozuoti difuzines plaučių ligas. Tyrimo jautrumas siekia apie 70–80 proc. [23].

Transbronchinės aspiracinės biopsijos metu galima paimti medžiagos iš patologiinių tarpuplaučio ir plaučių šaknies limfmazgių arba šalia jų esančių navikinių masių (3 pav.). Tyrimas atliekamas akiai, su endobronchinio ultragarso (angl. *Endobronchial Ultrasound*, EBUS) arba elektromagnetinės navigacijos (angl. *Electromagnetic Navigational*, EMN) pagalba. EBUS panaudojimas praplečia tyrimo galimybes, padeda vizualizuoti broncho sienelę, šalia trachėjos ir pagrindinių bronchų esančias struktūras. Svarbu paminėti, kad mažesnio diametro aspiracinės adatos (pvz., 20–22 G dydžio) naudojamos citologiniams mėginiams paimti, o tinkamai šerdingei audinio biopsijai atlikti naudojamos tik didesnio spindžio adatos (pvz., 19 G dydžio). Transbronchinės aspiracinės biopsijos iš tarpuplaučio limfmazgių diagnostinis jautrumas, atliekant akiai, siekia 78 proc., o endobronchinio ultragarso kontrolėje – 79–95 proc. [24].

Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija (angl. *Electromagnetic Navigation Bronchoscopy*, ENB) (4 pav.) – tai metodas skirtas nedidelių, dažniausiai iki 20 mm dydžio, periferinių plaučių darinių biopsijai atlikti. ENB pasižymi dideliu diagnostiniu jautrumu, kuris siekia 44–75 proc., atliekant šią procedūrą kartu su EBUS radialiniu davikliu, diagnostinis jautrumas



4 pav. Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopinė įranga (Institut Mutualiste Montsouris ligoninė, Prancūzija) (nuotrauka iš asmeninio archyvo)



5 pav. Kompiuterinės tomografijos 3D vaizdų atkūrimas (Institut Mutualiste Montsouris ligoninė, Prancūzija) (nuotrauka iš asmeninio archyvo)

išauga net iki 88 proc. [25–26]. Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija susideda iš keleto pagrindinių etapų: krūtinės ląstos KT vaizdų 3D rekonstrukcijos, plaučių darinio pažymėjimo radiologiniuose vaizduose, virtualaus endobronchinio kelio braižymo, duomenų perkėlimo į endoskopinę aparatūrą bei pačios bronchoskopijos (5 pav.). Procedūros metu sukuriama elektromagnetinis laukas, kurio pagalba nubrėžiamas virtualus kelias iki periferinio plaučių darinio. Per darbinį fibrobronchoskopo kanalą, išvedus elektromagnetinį daviklį, pasiekiamas darinys ir žnyplėmis paimama biopsija. Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija Lietuvoje dar neatliekama.

APIBENDRINIMAS

Fibrobronchoskopija – tai saugus, modernus ir plačiai klinikinėje praktikoje naudojamas instrumentinis tyrimo metodas, padedantis diagnozuoti daugelį plaučių ligų. Šiuo metu bronchologiniai tyrimo metodai plačiai taikomi visame pasaulyje. Priklausomai nuo radiologinių pokyčių plaučiuose, parenkamas tinkamiausias invazinis tyrimo metodas.

Kriobiopsija ir elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija – tai sąlyginai nauji instrumentiniai tyrimo metodai, kurie praplėtė diagnostines galimybes ir papildė bronchoskopijos indikacijų sąrašą.

LITERATŪRA

1. Casal RE, Ost DE, Eapen GA. Flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med.* 2013; 34(3):341-52.
2. Becker HD. Bronchoscopy: the past, the present, and the future. *Clin Chest Med.* 2010; 31(1):1-18.
3. Miller RJ, Casal RE, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. Flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med.* 2017; 39(1):1-16.
4. Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, Soubani AO, Schiffer CA. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion.* 2016; 56(2):344-8.
5. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest.* 2006; 129(3):734-7.
6. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest.* 1995; 107(2):430.
7. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration.* 2008; 76(4):429-33.
8. Facciolo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009; 71(1):8-14.
9. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax.* 2013; 68(1):i1-i44.
10. Leiten EO, Martinsen EM, Bakke PS, Eagan TM, Grønseth R. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *Eur Clin Respir J.* 2016; 3:33324.
11. Slade MG, Rahman NM, Stanton AE, Curry L, Slade GC, Clelland CA, et al. Gleeson FV Improving standards in flexible bronchoscopy for lung cancer. *Eur Respir J.* 2011; 37(4):895-901.
12. Hou G, Miao Y, Xue-Jun H, Wang W, Wang QY, Wu GP, et al. The optimal sequence for bronchial brushing and forceps

- biopsy in lung cancer diagnosis: a random control study. *J Thorac Dis.* 2016; 8(3):520–6.
13. **Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Ozvaran K.** Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely. *Respiration.* 2001; 68(6):611–4.
 14. **Van der Drift MA, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Janssen JP.** A prospective study of the timing and cost effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest.* 2005; 128(1):394–400.
 15. **Meyer KC, Raghu G, Robert P, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al.** An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(9):1004–14.
 16. **Oren I, Hardak E, Zuckerman T, Geffen Y, Hoffman R, Yigla M, et al.** Does molecular analysis increase the efficacy of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and management of respiratory infections in hemato-oncological patients. *Int J Infect Dis.* 2016; 50:48–53.
 17. **Sanchez Nieto JM, Carillo Alcaraz A.** The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14(10):839–50.
 18. **Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL, Zisman DA.** Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2006; 129(5):1126–31.
 19. **Ensminger SA, Prakash UB.** Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease. *Eur Respir J.* 2006; 28(6):1081–4.
 20. **Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Carlucci P, et al.** Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016; 48(1):196–204.
 21. **Chen A, Chenna P, Loiselle A, Massoni J, Mayse M, Misselhorn D.** Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions. A 5-year institutional experience. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(4):578–82.
 22. **Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB.** Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37(4):902–10.
 23. **Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al.** Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration.* 2018; 95(3):188–200.
 24. **Žemaitis M, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, Jaruševičius L, Gudiniavičienė I, ir kt.** Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: UAB «Medicinos spaudos namai»; 2016.
 25. **Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA.** Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012; 142(2):385–93.
 26. **Mahajan A, Patel S, Hogarth DK, Wightman R.** Electromagnetic navigational bronchoscopy: an effective and safe approach to diagnose peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy in high-risk patients. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2011; 18(2):133–7.

Ar skiepai gali sukelti vėžį?

DO VACCINES CAUSE CANCER?

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Skiepijimas tai yra efektyvus ir saugus būdas apsaugoti žmones nuo tam tikrų gyvybei arba sveikatai pavojingų infekcinių ligų, kai kurių vėžio formų. Imunizacija yra viena sėkmingiausių ir ekonomiškai efektyvių visuomenės sveikatos intervencijų. Šiuolaikiniai skiepai yra saugūs, retai kada sukelia sunkias nepageidaujamas reakcijas.

Reikšminiai žodžiai: skiepai, skiepijimas, vėžys.

Summary. Vaccination is a highly effective method of preventing certain infectious diseases and some forms of cancer. Immunization saves millions of lives and is widely recognized as one of the world's most successful and cost-effective health interventions. Vaccines are generally very safe and serious adverse reactions are uncommon.

Key words: vaccine, vaccination, cancer.

IVADAS

Imuninė sistema užtikrina žmogaus organizmo pastovumą ir, darniai veikdama, apsaugo nuo patekusių iš aplinkos arba susidariusių organizme svetimų antigenų poveikio. Būtent įgytas (arba specifinis) ir indukuojamas imuninis atsakas yra tas imuninės sistemos savitumas, kurį jau šimtmetį sėkmingai panaudoja mokslininkai bei gydytojai, siekdami kontroliuoti kai kurias ligas. Infekcijų imunoprofilaktika sąlygojo, jog šiuo metu pasaulyje skiepais galima kontroliuoti 28 užkrečiamąsias ligas, likviduoti raupai, poliomieltas; sumažėjo sergamumas tymais, difterija, stablige, virusiniu hepatitu B, raudonuke. Infekcija, infekcinis procesas ir skiepijimas dažnai aptariami vėžio išsivystymo mechanizmus nagrinėjančiose mokslinių tyrimų publikacijose, o šių procesų reikšmė vėžio išsivystymui dažnai aprašoma prieštaringai. Tuo tarpu skiepijimas yra sėkmingai naudojamas vėžio profilaktikai ir gydymui. Pavyzdžiui, žmogaus papilomos viruso ir hepatito B skiepai yra patvirtintos ir rekomenduojamos gimdos kaklelio ir kepenų vėžio prevencijos priemonės.

INFEKCIJA IR VĖŽIO IŠSIVYSTYMO MECHANIZMAI

Vėžys gali vystytis dėl įvairių pokyčių organizme, pvz., atsiradusių genų mutacijų, įsiterpusių viruso genų ir pan. Vėžinės ląstelės gali gaminti įvairius baltymus (tai yra vėžinius antigenus), kuriuos organizmo imuninė sistema atpažįsta ir reaguoja kaip į svetimus. Tyrimuose su gyvūnais identifikuoti kai kurie vėžiui specifiniai transplantaciniai antigenai, kuriuos pakitusi ląstelė pateikia savo paviršiuje drauge su pagrindinio audinių suderinamumo komplekso molekulėmis, ir kurie gali būti susiję su specifine efektorine T citotoksinių limfocitų reakcija. Vis dėlto dauguma vėžinių

antigenų yra bendri skirtingiems navikams, o tokius antigenus ekspresuoti gali ir normalios organizmo ląstelės. Pastaruoju metu didelio dėmesio susilaukė vėžinių ląstelių tam tikrų virusų (dar vadinamų onkogeninių virusų) indukuoti antigenai. Atlikta nemažai eksperimentinių tyrimų su gyvūnais, taip pat įrodytas kai kurių virusų etiologinis vaidmuo žmogaus navikams. Su virusais susijusių vėžio ląstelių genome ekspresuojami kai kurie viruso baltymai, o pateikti ląstelės paviršiuje su pagrindinio audinių suderinamumo komplekso molekulėmis gali sukelti imuninės sistemos atsaką. Šiems virusams priklauso Epštein-Bar virusas (EBV), žmogaus papilomos ir limfotropinis bei hepatito B virusai. Vėžio antigenai atlieka įvairias funkcijas, pvz., signalo perdavimą ląstelei arba pernašos. Klinikinėje praktikoje jie gali būti panaudojami vėžio diagnostikai, ligos eigos bei gydymo poveikiui vertinti. O svarbiausia, ištyrus ligos vystymosi mechanizmus ir panaudojus žinomas imuninės sistemos savybes, sudaromos sąlygos naujų gydymo būdų, tokių kaip imunomoduliacija plėtojimui.

PRIEŠVĖŽINIS IMUNITETAS

Vėžio antigenai organizme gali sukelti ląstelių ir humoralinį imuninės sistemos atsaką. Tyrinėjami įvairūs priešvėžinio imuniteto mechanizmai, tačiau svarbiausiu pripažįstamas efektorinis T citotoksinių limfocitų, natūraliųjų kilerių (dar vadinamų NK ląstelėmis) ir makrofagų veikimas. Antikūnai prieš vėžio antigenus, esantys sergančiųjų kraujyje, gali papildyti priešvėžinį imunitetą sukeldami nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą. Yra daug eksperimentais su gyvūnų modeliais pagrįstų įrodymų, kad organizmo imuninė sistema geba atpažinti ir reaguoti į vėžio antigenus. Taip pat žinomi vėžinių ląstelių naudojami imuninės

Pulmonologija ir alergologija

organizmo priežiūros išvengimo būdai: antigenų epitopų praradimas, pagrindinio audinių suderinamumo komplekso molekulių raiškos sumažinimas, priešvėžinį imunitetą slopinamųjų citokinų gamybos pagausėjimas, užląstelinų adhezijos molekulių raiškos pokyčiai ir daugelis kitų. Be šių išvardytų vėžinių ląstelių galimybių išvengti imuninės sistemos priežiūros, svarbūs ir kiti šeimininko imuninės sistemos veiklos sutrikimai, pasireiškiantys įvairiose grandyse. Tiriant sergančiuosius įvairiomis vėžio formomis, gali būti nustatomas bendras limfocitų kiekio sumažėjimas, o esant normaliam jų kiekiui – proliferacinio aktyvumo sumažėjimas, ypač procesui progresuojant. Nepaisant normalaus T citotoksinių limfocitų kiekio, dažnai yra jų citotoksinės veiklos sumažėjimas, galimai dėl T limfocitų receptoriaus (TCR) pokyčių ir disfunkcijos. Daugelis imuninės sistemos tyrimų rodo sudėtingą organizmo ir vėžio ląstelių santykį, tačiau šių pokyčių išsiaiškinimas yra galimybė plėtoti naujas gydymo strategijas limfocitų ir kitų imuninių mechanizmų modeliavimo linkme.

VĖŽIO IMUNOTERAPIJA

Imuninė sistema skatinama kovoti su vėžio ląstelėmis ir grindžiama citokinų, monokloninių antikūnų, limfocitų ir skiepų vartojimu vėžiui gydyti. Imunoterapija gali būti specifinė ir aktyvi (skiepijimas navikinėmis ląstelėmis), taip pat pasyvi (gydymas monokloniniais antikūnais) ir nespecifinė (gydymas BCG skiepais, citokinais). Navikų imunoterapijos pradžia XIX šimtmečio pabaigoje sutapo su sėkmingu eksperimentu, kai žmonių difterijai gydyti panaudotas eksperimentinių, imunizuotų difterijos toksinai, gyvūnų serumas. Pastarųjų metų moksliniai tyrimai sukaupe nemažai duomenų apie citokinų, limfocinų aktyvintų natūraliųjų kilerių, naviką infiltruojančių limfocitų, monokloninių antikūnų arba citotoksinių T limfocitų terapiją vėžiui gydyti. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose prostatos vėžiui gydyti sėkmingai skiriamos dendritinės ląstelės, kurios, išaugintos kartu su prostatos vėžio antigenais (angl. *Prostatic Acid Phosphatase*, PAP) ir granulocitų–monocitų kolonijas stimuliuojamuoju veiksmu, grąžintos į organizmą stimuliuoja T limfocitus neutralizuoti prostatos vėžio antigeną PAP turinčias ląsteles. Onkologinė viruso injekcinė terapija sėkmingai skiriama metastazavusiai melanomai gydyti. Eksperimentiniuose tyrimuose šiuo metu tiriama ir daugiau vėžio antigenų, potencialių vėžio imunoterapijos objektų.

IMUNINIS ATSAKAS IR SKIEPIJIMO NUO UŽKREČIAMŲJŲ LIGŲ SVARBA

Skiepai – biologinis preparatas, turintis ligos sukėlėjų antigenų. Šiomis dienomis galime naudotis įvairių rūšių skiepais: susilpnintais arba inaktyvuotais viso

organizmo arba tam tikrų molekulių (pvz., toksoidų arba polisacharidų) skiepais, yra ir eksperimentiniai deoksiribonukleorūgšties ir rekombinantinių vektorių skiepai. Procedūros metu į organizmą suleidžiamas preparatas, turintis tam tikrų ligos sukėlėjo komponentų. Jie sužadina organizme imuninį atsaką ir, praėjus kelioms savaitėms po skiepijimo, atsiranda specifiniai antikūnai ir efektorinės ląstelės, taip pat atminties T ir B limfocitai, išsivysto imunitetas. Tai yra imunizacijos esmė, patikimiausios bei saugiausios apsaugos nuo infekcijų garantas. Antrinis imuninis atsakas vyksta greičiau ir intensyviau. Imuniteto trukmė ir pakartotinio skiepijimo poreikis priklauso nuo daugelio veiksnių, pirmiausia – nuo skiepo rūšies, taip pat nuo organizmo imuninės sistemos būklės.

Skiepijimas lėmė, kad pasaulyje ir Lietuvoje išnyko raupai, baigia išnykti poliomiėlitas. Per 2015 m. apie 86 proc. kūdikių visame pasaulyje buvo paskiepyti difterijos, stabligės ir kokliušo skiepais, apsaugančiais juos nuo šių infekcijų sukeltos sunkios negalios, netgi mirties. Kalbant apie onkologines ligas, keletas pastarųjų dešimtmečių tyrimų, kuriuose nagrinėjamos vaikų ūminės leukemijos priežastys, teigia, kad vaikų skiepijimas nuo B tipo *Haemophilus influenzae*, tuberkuliozės (BCG) ir tymų yra susijęs su mažesniu sergamumu šia liga. Atlikta tyrimų, kuriuose nenustatyta jokių skirtumų tarp skiepytų įvairiais skiepais vaikų ir ligos dažnio. Publikuoti ir tyrimo duomenys, kuriais remiantis pastebėtas didesnis ūminės limfoblastinės leukemijos dažnis vaikams, paskiepytiems nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės.

Daugiau kaip 2 mln. vėžio formų pasaulyje kasmet sukelia bent 10 skirtingų infekcijų veiksnių. Septyni iš jų yra virusai, tarp jų žmogaus papilomos, hepatito B ir C virusai, EBV. Manoma, kad pastarojo viruso infekcija pasaulyje sukelia per 200 000 naujų vėžio atvejų. Dėmesys skiriamas naujų skiepų prieš EBV kūrimui, kuris, kaip žinoma, susijęs su kai kurių limfomos formų, skrandžio vėžio išsivystymu.

SKIEPIJIMO PROCESO YPATYBĖS IR SKIEPŲ SAUGUMAS

Skiriamoji skiepo ypatybė yra gebėjimas sukelti organizme specifinį imuninį atsaką, t. y. susiformuoja imunitetas tam tikrai ligai bei priklauso nuo skiepo prigimties bei šeimininko organizmo reakcijos. Kartu su imuniteto formavimusi gali kilti įvairios organizmo reakcijos, dar vadinamos skiepų reakcijomis. Bene dažniausios įvairaus laipsnio vietinės skiepų reakcijos (skausmas, paraudimas, infiltratas skiepų suleidimo vietoje), pasitaiko ir bendrosios reakcijos (karščiavimas, sąnarių skausmai, vėmimas, išbėrimai, traukuliai ir kt.). Skiepijimo komplikacijos yra visi patologiniai reiškiniai, kurių atsiranda po skiepų ir nebūdingi įprastam skiepijimo procesui. Skiepams keliami di-

deli reikalavimai, kruopščiai tikrinama jų kokybė, stebima jų gamybos ir tiekimo tvarka, registruojami nepageidaujami reiškiniai. Prieš skiepijant įvertinama organizmo būklė, gretutinės ligos ir jų gydymas, skiepų savybės ir galimi šalutiniai reiškiniai.

APIBENDRINIMAS

Skiepijimas yra efektyvus ir saugus būdas apsisaugoti nuo sveikatai ir gyvybei pavojingų infekcinių ligų, sumažinama galimybė susirgti kai kuriomis, galimai onkogeninės infekcijos indukuotomis, vėžio formomis. Skiepijimas yra viena iš sėkmingiausių ir ekonomiškai efektyvių visuomenės sveikatos intervencijų. Šiuo metu vartojami skiepai yra saugūs, retai kada sukelia sunkias nepageidaujamas reakcijas.

LITERATŪRA

1. **Tamošiūnas V, Pumputienė I, Kvietkauskaitė R.** Imunologijos ir imunotechnologijos pagrindai: vadovėlis. Vilnius: Versus aureus; 2015.
2. **Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiuvėnas V.** Klinikinės imunologijos įvadas: vadovėlis aukštosioms mokykloms. Kaunas: Šviesa; 2001.
3. **Delves PJ, Roitt IM.** Roitt's essential immunology. 12th ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011.
4. **Eden T.** Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(4):286–97.
5. **MacArthur MC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault GP.** Risk of childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood: the Cross-Canada Childhood Leukemia Study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(5):598–606.
6. **Saslow D, Andrews DM, Manassaram-Baptiste D, Loomer L, Lam KE, Fisher-Borne M, et al.** apHuman pillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(5):375–85.

Minimaliai invazinė plaučių vėžio chirurgija

MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR LUNG CANCER

VYTIS BAJORIŪNAS

LSMU MA Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys yra viena dažniausių mirtingumo nuo vėžio priežasčių visame pasaulyje. Vaizdo torakoskopinė chirurgija dėl savo saugumo ir efektyvumo vis dažniau naudojama plaučių vėžio diagnostikai ir ankstyvos stadijos plaučių vėžio gydymui.

Reikšminiai žodžiai: vaizdo torakoskopinė chirurgija, plaučių vėžys.

Summary. The most common cause of cancer-related deaths worldwide is lung cancer. Video-assisted thoracoscopic surgery is becoming more widely used to treat patients with early stage lung cancer because of the possible benefits of the minimally invasive approach.

Key words: video-assisted thoracic surgery, lung cancer.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai labiausiai pasaulyje paplitusi onkologinė liga, sąlygojanti didžiausią mirtingumą. Išgyvenamumas, sergant šia liga, daugeliu atveju priklauso nuo chirurgijos, atliekamos ankstyvose ligos stadijose. Ilgus metus atviroji torakotomija buvo standartinis plaučių vėžio chirurginis gydymas. XX a. pabaigoje imti plėtoti minimaliai invazinės plaučių chirurgijos metodai, kartu didėjo ir vaizdo torakoskopijos chirurgijos panaudojimas plaučių vėžio diagnostikai ir gydymui [1]. Šiandien šis metodas naudojamas visose pasaulio šalyse, daugelyje Europos šalių didžiųjų ligoninių, daugiau nei 50 proc. pacientų operuojami būtent vaizdo torakoskopinės chirurgijos būdu. Gerai kontroliuojamų klinikinių tyrimų, lyginant atviros torakotomijos ir minimaliai invazinės plaučių chirurgijos būdu operuotus pacientus, nėra daug. Tačiau pripažįstama, kad vaizdo torakoskopijos chirurgija yra saugi ir efektyvi diagnozuojant bei gydant plaučių vėžį. Šio metodo naudojimas susijęs su mažesniu audinių pažeidimu, retesnėmis komplikacijomis, trumpesne hospitalizacija.

VAIZDO TORAKOSKOPINĖ CHIRURGIJA

Torakoskopija yra greitas, patikimas ir saugus krūtinės chirurgijos būdas, kuris naudojamas diagnozuojant daugelį plaučių ir pleuros ligų, taip pat ir plaučių vėžį. Pastarąjį dešimtmetį aktyviai diskutuojama apie plaučių vėžio gydymą, ypač apie lobektomijos atlikimo galimybes naudojant vaizdo torakoskopinės chirurgijos metodą. Prieštaringi duomenys ir gerai organizuotų klinikinių tyrimų stygius lemia, kad lobektomija atvirosios torakotomijos būdu yra dažniausiai atliekama

plaučių vėžio gydymo operacija. Vaizdo torakoskopinės chirurgijos kritikai susirūpinę intraoperaciniu saugumu, o šalininkai mano, jog po tokių operacijų lieka mažiau kosmetinių defektų, mažinamas skausmas, pacientai greičiau sveiksta, trumpėja ligoninėje praleistas laikas, mažėja išlaidos.

Žvelgiant į istorijos faktus, galima pastebėti, kad pilvo ertmės operacijos iki laparoskopijos operacijų technikos plataus vartojimo pritaikymo patyrė panašų vystymosi laikotarpį. Pagrindinis skirtumas, sąlygojantis operacijos ir paciento būklės sunkumą, galėtų būti pirminė priežastis – vėžinis procesas, reikalaujantis optimalaus procedūros rezultato. Diskutuojant apie atvirosios torakotomijos arba vaizdo torakoskopinės operacijos pasirinkimą ankstyvos stadijos plaučių vėžio gydymui, du klinikiniai tyrimai apibendrina per dešimtmetį sukauptus 150 pacientų duomenis. Vieno tyrimo duomenimis, ligos atkryčio ir penkerių metų išgyvenamumo duomenys nekito, nepriklausomai nuo operacijos būdo pasirinkimo [1]. Kito tyrimo metu nustatytas mažesnis pooperacinių komplikacijų skaičius operuojant vaizdo torakoskopijos būdu [2]. Nereikėtų paminėti, kad išvados dėl operacinės technikos saugumo ir naudos po lobektomijų, atliktų standartiniu arba vaizdo torakoskopinės chirurgijos būdu, dažniausiai yra paremtos asmeniniais pastebėjimais, todėl įvardyti skirtumus (jei tokie yra) sunku.

Pastaruoju metu paskelbti keli tyrimai, atsižvelgiant į ilgalaikį išgyvenamumą, lyginantys skirtingas chirurginio gydymo (lobektomijos) technikas, vaizdo torakoskopinės chirurgijos naudai [3]. Mokslininkai teigia, jog ilgalaikio išgyvenamumo pokyčiai, operuojant vaizdo torakoskopijos būdu, susiję su mažesniu audinių pa-

žeidimu ir uždegimo mediatorių išsiskyrimu, mažesniu paciento imuninės sistemos pažeidimu arba priklausomai nuo pacientų atrankos operacijai.

ROBOTIZUOTOS CHIRURGINĖS SISTEMOS (ROBOTOCHIRURGIJA) PLAUČIŲ CHIRURGIJOJE

Įmanoma ir saugu naudoti robotizuotas chirurgines sistemas minimaliai invazinei plaučių chirurgijai, kaip, pvz., sergančiųjų ankstyvos stadijos plaučių vėžio gydymui [4]. Ši technologija greitai populiarėja dėl keleto aspektų: tikslesnių prietaisų judesių, tobulų ergonominių charakteristikų, trimačio vaizdo. Jungtinių Amerikos Valstijų neuniversitetinėse ligoninėse atlikti tyrimai parodė per ketverius metus populiarėjantį robotizuotos chirurginės sistemos atliekamų lobektomijų skaičių, kuris padidėjo nuo 1 iki 11 proc., tuo tarpu torakotomijos būdu atliekamų lobektomijų sumažėjo nuo 66 iki 56 proc. Vaizdo torakoskopijos būdu atliekamų lobektomijų skaičius nepakito ir išliko 33 proc. visų lobektomijų [5]. Reikia paminėti, kad skirtinguose centruose, regionuose bei šalyse šie skaičiai gali būti skirtingi. Štai JAV Krūtinės chirurgų organizacija teigia, jog universitetinėse ligoninėse vaizdo torakoskopinės operacijos dažnesnės dėl mažesnių kaštų. Daugelis tyrėjų nurodo didesnes operacijų, kurių metu naudojamos robotizuotos chirurginės sistemos, kainas. Kita vertus, pastebima, kad bendros išlaidos greičiausiai yra mažesnės, įvertinus tai, jog sutrumpėja pooperacinis laikotarpis ir mažėja išlaidos komplikacijoms gydyti. Nustatyta, kad robotizuotų chirurginių sistemų panaudojimas, taip pat ir kitų minimaliai invazinių metodikų taikymas plaučių chirurgijoje žymiai sumažina ligoninėje praleistų dienų kiekį, lyginant su torakotomijos būdu atlikta atvirąja lobektomija.

Vertinant ankstyvą pooperacinį laikotarpį dirbant su robotizuotomis chirurginėmis sistemomis bei pooperacines komplikacijas, nustatyta, kad rezultatai yra panašūs kaip ir kitų minimaliai invazinių plaučių operacijų. Priklausomai nuo chirurgo ir techninio personalo įgūdžių tobulėjimo, pastebėta teigiama robotizuotų chirurginių sistemų panaudojimo plaučių chirurgijoje tendencija. Robotizuotos chirurginės sistemos plaučių chirurgijoje pradėtos naudoti 2008–2011 m., tuo tarpu vaizdo torakoskopinė chirurgija skaičiuoja jau trečią dešimtmetį. Italijoje atlikto vieno centro duomenų palyginimas apie ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymą skirtingais metodais (robotizuotos chirurginės sistemos, vaizdo torakoskopijos ir torakotomijos) teigia: robotizuota chirurginė sistema ankstyvų plaučių vėžio stadijų gydymui susijusi su trumpesne operacijos trukme ir optimalaus kiekio limfmazgiu pašalinimu palyginus su vaizdo torakoskopijos chirurgija arba torakotomijos operacija. Operacijos trukmė, naudojant robotizuotas chirurgines sistemas, trumpesnė nei vaizdo torako-

skopijos chirurgijos būdu atlikta operacija. Nors robotizuotos chirurginės sistemos plaučių chirurgijoje kainuoja brangiai, nauda pacientui ir ekonominė nauda ligoninei yra akivaizdi [4].

TORAKOTOMIJOS BŪDU ATLIKTA ATVIRA LOBEKTOMIJA

Minimaliai invaziniai plaučių chirurgijos būdai, gydant ankstyvos stadijos plaučių vėžį, ilgalaikio išgyvenamumo rodiklių atžvilgiu yra tokie patys kaip atvirosios torakotomijos metu atlikta lobektomija [6]. Tradicinės torakotomijos šalininkai abejoja minimaliai invazinių būdų pajėgumu tinkamai pašalinti pažeidimo židinių ir limfmazgius, tuomet kyla ligos atkryčio proceso arba išplitimo pavojus. Į šį klausimą galima atsakyti remiantis tyrimų metaanalizės duomenimis, kurie parodė vienodą ligos atsinaujinimo dažnį ir vienodą ilgalaikio išgyvenamumo rodiklį [7]. Daugelyje centrų atviroji torakotomija atliekama pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis, dėl kurių persistuoja uždegimas, formuojasi sąaugos ar kyla komplikacijų dėl vienintelio plaučio ventiliacijos. Minimaliai invazinės chirurgijos procedūros pasirenkamos tuomet, kai pažeidimas yra smulkesnis, dažniau esant periferiniam navikui [8].

APIBENDRINIMAS

Minimaliai invaziniai plaučių chirurgijos būdai, pvz., vaizdo torakoskopija arba robotochirurgija, kaip ir atviroji torakotominė lobektomija yra tinkami ir saugūs metodai ankstyvos stadijos plaučių vėžio gydymui.

LITERATŪRA

1. **Sugi K, Kaneda Y, Esato K.** Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg.* 2000; 24(1):27–30.
2. **Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW.** Lobectomy—video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109(5):997–1001.
3. **Taiolia E, Leea DS, Lesserc M, Flores R.** Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44(4):591–7.
4. **Novellis P, Bottoni E, Voulaz E, Cariboni U, Testori A, Bertolaccini L, et al.** Robotic surgery, video-assisted thoracic surgery, and open surgery for early stage lung cancer: comparison of costs and outcomes at a single institute. *J Thorac Dis.* 2018; 10(2):790–8.
5. **Healthcare Cost and Utilization Project.** Free health care statistics. Available at: <https://hcupnet.ahrq.gov/#setup>.
6. **Yang HX, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, et al.** Long-Term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy for Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video Assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg.* 2017; 265(2):431–7.
7. **Zhang Z, Zhang Y, Feng H, Yao Z, Teng J, Wei D, et al.** Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better than thoracotomy for early-stage non-small-cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44(3):407–14.
8. **Demmy TL, Nwogu C.** Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(2):S719–28.

Eozinofilai, aktyvindami WNT-5a signalinį kelią, skatina bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumą sergant astma

EOSINOPHILS ACTIVATE WNT-5A SIGNALING PATHWAY AND PROMOTE AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS CONTRACTILITY IN ASTHMA

IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², ROKAS STONKUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Įvadas. Astma yra lėtinė uždegiminė plaučių liga, kuriai būdinga kvėpavimo takų eozinofilija. Uždegimas apima ir plaučių struktūrinės ląstelės: bronchų lygiųjų raumenų ląsteles, fibroblastus, kurių aktyvumas valdomas per uždegiminių ląstelių išskiriamus mediatorius. Iki šiol neaišku, kaip eozinofilai veikia bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiliškumą. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti eozinofilų įtaką WNT-5a signalinio kelio aktyvumui ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiliškumui sergant astma. **Metodai.** Į tyrimą įtraukti penki sergantieji alergine astma ir penki sveiki asmenys. Kraujo eozinofilai išskirti naudojant aukšto tankio centrifugavimą ir magnetinę separaciją. Sudarytos kombinuotosios eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių linijos kultūros. Kontraktiliškumas vertintas naudojant kolageno gelio metodą. Po 24 val. inkubacijos eozinofilai atskirti nuo bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir ląstelės lizuotos. Išskyrus suminę RNR, atlikta genų raiškos analizė taikant TL-PGR. **Rezultatai.** Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiliškumas po inkubacijos su alergine astma sergančiųjų eozinofilais buvo 5,7 proc. didesnis lyginant su sveikais asmenimis ($p < 0,05$). α -aktino, WNT-5a, TGF- β 1, genų raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse po inkubacijos su astma sergančiųjų eozinofilais statistiškai reikšmingai padidėjo, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu (atitinkamai: α -aktino raiška padidėjo $1,6 \pm 0,1$, lyginant su $1,0 \pm 0,2$; WNT-5a – $1,8 \pm 0,5$, lyginant su $1,0 \pm 0,2$; TGF- β 1 – $2,1 \pm 0,6$, lyginant su $1,10 \pm 0,25$ kartais nuo kontrolinių, eozinofilais neveiktų bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, $p < 0,05$). **Išvados.** Eozinofilai skatina bronchų lygiųjų raumenų kontraktiliškumą bei α -aktino geno raišką. Šie pokyčiai gali būti sukelti WNT-5a signalinio kelio aktyvumu.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilai, astma, bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, kontraktiliškumas.

Summary. Background. Airway eosinophilia is a prominent feature of asthma. The level of airway smooth muscle (ASM) activation is putatively controlled by mediators released. There are studies on eosinophil-induced changes of ASM activity while the exact role of eosinophil in ASM contractility in asthma remains unclear. **Aim.** To evaluate the effect of eosinophils on WNT-5a signaling pathway activation and ASM contractility in asthma. **Methods.** 5 allergic asthma patients (AA) and 5 healthy subjects (HS) were examined. Blood eosinophils were isolated using high-density centrifugation and magnetic separation. Individual combined cultures of eosinophils and healthy immortalized ASM cells were prepared. Contractility was evaluated using collagen gel method. For gene expression analysis ASM cells were lysed and total RNA purified after 24 h of incubation with eosinophils. Gene expression was evaluated using RT-qPCR analysis. **Results.** ASM cells contractility increased 5.7% after incubation with AA eosinophils compared to HS eosinophils ($p < 0.05$). Genes expression of α -actin, WNT-5a, TGF- β 1 was higher in ASM cells after incubation with AA eosinophils compared to HS eosinophils (accordingly: 1.6 ± 0.1 vs. 1.0 ± 0.2 ; 1.8 ± 0.5 vs. 1.0 ± 0.2 ; 2.1 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.3 folds over control; $p < 0.05$). **Conclusions.** Eosinophils promote ASM cells contractility as well as α -actin gene expression and these changes may be induced via WNT-5a signaling pathway.

Key words: eosinophils, asthma, airway smooth muscle cells, contractility.

IVADAS

Astma – viena plačiausiai paplitusių lėtinių kvėpavimo takų ligų, kuria 2017 m. sirgo apie 300 milijonų žmonių visame pasaulyje. Sergant šia liga, nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas sąlygoja padidėjusį bronchų reaktyvumą ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius, kitaip dar vadinamus remodeliacija. Kvėpavimo takų remodeliacija apibūdinama kaip struktūriniai epitelio pokyčiai, subepitelinė fibrozė, padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė, sumažėjęs atstumas tarp bronchų lygiųjų raumenų ir epitelio sluoksnių, liaukinių ir taurinių ląstelių hiperplazija, kraujagyslių tinklo pokyčiai, sutrikusi užląstelinio užpildo homeostazė bei edema [1]. Astmos patogenezėje dalyvauja CD4+ T limfocitai, eozinofilai, neutrofilai ir putliosios ląstelės. Sergant astma, eozinofilai migruoja į kvėpavimo takus, jungiamojo audinio bei bronchų lygiųjų raumenų sluoksnius ir didina vietinę transformuojančio augimo veiksnio $\beta 1$ (angl. *Transforming Growth Factor*, TGF- $\beta 1$) koncentraciją bei išskiria kitus svarbius citokinus, chemokinus ir augimo veiksnius. Manoma, kad eozinofilai yra itin svarbūs vystantis bronchų obstrukcijai, tačiau kaip jie veikia bronchų lygiųjų raumenų kontraktiškumą, kol kas nežinoma.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

2017–2018 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijoje, gavus Kauno regioninio Biomedicininų tyrimų Etikos komiteto leidimą Nr. BE-2-13, atliktas mokslinis tyrimas (Nr. NCT03388359). Visi asmenys, pakviesti dalyvauti tyrime, supažindinti su tyrimo protokolu (Nr.

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Alerginės astmos grupė (n=5)	Kontrolinė grupė (n=5)
Amžius (metais)	24±2	30±2
Lytis, vyrai/moterys (n)	3/2	0/5
Įsijautrinimas <i>D. pteronyssinus</i> (n)	5	–
Eozinofilų skaičius kraujyje ($\times 10^9$)	0,48±0,07*	0,20±0,03
FEV ₁ (l)	3,29±0,20*	4,14±0,22
FEV ₁ (proc. būtinojo dydžio)	87±5*	112±7
PD ₂₀ (μg)	131 [#]	–

Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinės paklaidos vidurkis; *p<0,05; [#] geometrinis vidurkis. FEV₁ – iškvepiamo oro tūris per 1 sek. PD₂₀ – provokacinė metacholino dozė, sukelianti 20 proc. FEV₁ sumažėjimą.

PSUL-010/2014) ir apsisprendimą dalyvauti patvirtino pasirašydami informuoto asmens sutikimo formas.

Tiriamieji. Iš viso tyrime dalyvavo 10 tiriamųjų: penki asmenys, kuriems buvo diagnozuota alerginė astma, bet dar negydyti įkvepiamaisiais gliukokortikoidais, bei penki sveiki, nerūkantys asmenys (kontrolinė grupė). Visi tiriamieji, kuriems nustatyta alerginė astma, buvo įsijautrinę *Dermatophagoides pteronyssinus* namų dulkių erkėms (1 lentelė).

Tyrimo eiga. Atrankos vizito metu įvertinti tiriamųjų įtraukimo, neįtraukimo kriterijai, atliktas fizinis tiriamųjų asmenų tyrimas, spirometrija, bronchų provokacinis mėginys su metacholinu bei alerginiai odos dūrio mėginiai. Atrinkti asmenys į LSMU Pulmonologijos kliniką atvyko suplanuotiems vizitams, kurių metu buvo atlikta spirometrija, paimtas periferinio kraujo mėginys.

Eozinofilų išskyrimas iš periferinio kraujo. Į vakuuminius mėgintuvėlius su antikoagulantu EDTA paimta kiekvieno tiriamojo periferinio kraujo, iš kurio aukšto tankio centrifugavimo (Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare, Suomija) bei magnetinės separacijos (Human Eosinophil isolation kit, MACS, Miltenyi Biotec, JAV) metodais išskirti eozinofilai.

Kombinuotųjų kultūrų sudarymas. Tyrimui panaudota nemirtingų bronchų lygiųjų raumenų ląstelių linija, pasižyminti pastovia žmogaus telomerazės atvirkštinės transkriptazės geno hTERT raiška [2]. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės augintos šešių šulinėlių plokštelėje. Po 72 val. auginimo, panaudojant DMEM (GIBCO® by Life Technologies, Peislis, Jungtinė Karalystė) auginimo terpę su 10 proc. embrioninio jaučio serumo (FBS), 1 proc. L-glutaminu, 2 proc. penicilino/streptomocino mišiniu ir 1 proc. fungizonu, mitybinė terpė pakeista į dalijimąsi stabdančią DMEM (ITS, GIBCO® by Life Technologies, Peislis, Jungtinė Karalystė) terpę su 1 proc. insulino-transferino-seleno mišiniu, 1 proc. L-glutaminu, 2 proc. penicilino/streptomocino mišiniu ir 1 proc. amfotericinu B. Į šulinėlį su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis įpilti iš periferinio kraujo išskirti eozinofilai.

Kontraktiškumo vertinimas. Pagal parengtą protokolą paruoštas kolageno gelis [3] ir 24 šulinėlių plokštelėse užsėtos bronchų lygiųjų raumenų ląstelės. Į šulinėlius supilstyti iš periferinio kraujo išskirti eozinofilai. Po 24 val. inkubacijos vertintas gelio susitraukimas procentais lyginant su kontrolinės grupės geliais, kuriuose buvo tik bronchų lygiųjų raumenų ląstelės.

RNR išskyrimas. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kombinuotoji kultūra su eozinofilais inkubuota 24 val. Po inkubacijos nuo bronchų lygiųjų raumenų ląstelių atskirti prisitvirtinę eozinofilai. Tiek bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, tiek eozinofilai homogenizuoti, išskirta suminė RNR, panaudojant komercinį rinkinį (RNeasy mini kit, Qiagen, Nyderlandai) pagal gamin-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

2 lentelė. Pradmenys, panaudoti tikrojo laiko polimerazės grandininei reakcijai

Pavadinimas	Tiesiaeigis pradmuo 5'-3'	Atvirkštinis pradmuo 5'-3'
18S	CGCCGCTAGAGGTGAAATTC	TTGGCAAATGCTTTCGCTC
α -aktinas	TGGGTGACGAAGCACAGAGC	CTTCAGGGGCAACACGAAGC
TGF- β 1	GTACCTGAACCCGTGTTGCT	GAACCCGTTGATGTCCACTT
WNT-5a	GGGTGGGAACCAAGAAAAAT	TGGAACCTACCCATCCATA

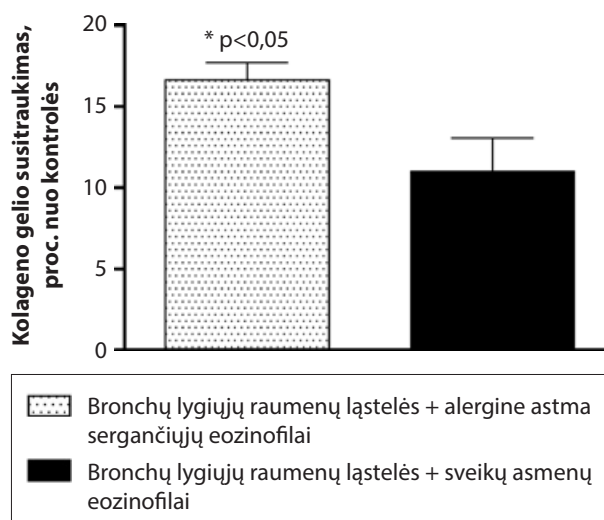
tojo protokolą. Išvalius nuo DNR priemaišų, mėginys saugotas -80°C temperatūroje tolesniems tyrimams.

Genų raiškos vertinimas. α -aktino, WNT-5a, TGF- β 1 genų raiškos vertintos atliekant tikrojo laiko polimerazės grandininę reakciją (TL-PGR), panaudojant komercinį rinkinį (Power SYBR[®] Green RNA-to-Ct[™] 1-Step Kit, Applied Biosystems, Kalifornija, JAV) pagal gamintojo protokolą: kopijinė DNR sintetinta pagal RNR matricą atvirkštinės transkripcijos metu 48°C temperatūroje 30 min.; DNR polimerazė aktyvinta 95°C temperatūroje 10 min.; vėliau kopijinė DNR denatūruota esant 95°C karščiui 15 sek. ir prijungti specifiniai pradmenys; naujos DNR grandinės sintezė vyko 60°C temperatūroje 1 min. Procesas vykdytas 42 pasikartojančius ciklus. Tyrime panaudoti 18S, α -aktino, WNT-5a, TGF- β 1 genų pradmenys, kurių sekos pateikiamos 2 lentelėje. Endogeninės 18S ribosominės mikro-RNR koncentracija skirtinguose mėginiuose nekinta, todėl šio geno raiška panaudota normalizuojant tiriamų genų raišką kaip referentinis genas.

Matematinė statistinė duomenų analizė. Matematinė statistinė duomenų analizė atlikta statistiniu programos paketu „GraphPad Prism 6 for Windows“ (GraphPad Prism for Windows, 6.05 versija, JAV, 2014). Normalumas patikrintas naudojant Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilks*) testą. Duomenys pateikti kaip vidurkis ir standartinės paklaidos vidurkis arba kaip mediana ir reikšmių ribos. Neatitikus normaliojo skirstinio kriterijų dėl nukrypusio kintamųjų pasiskirstymo, buvo naudojami neparametriniai kriterijai. Skirtumai tarp dviejų nepriklausomų grupių vertinti naudojant Mano-Vitnio U (angl. *Mann-Whitney U*) testą. Tikrinant statistines hipotezes, duomenų skirtumas buvo priskiriamas statistiškai reikšmingam, kai statistinis patikimumas $p < 0,05$.

REZULTATAI

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiškumas. Siekiant įvertinti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiškumą, buvo naudojami kolageno geliai. Ant kolageno gelio užpilti iš periferinio kraujo išskirti tiriamųjų – astma sergančių bei sveikų asmenų – eozinofilai. Gauti rezultatai lyginti tarpusavyje. Kontroliniai kolageno geliai, pagal kuriuos apskaičiuoti skirtumai, inkubuoti 24 val. tik su bronchų lygiųjų

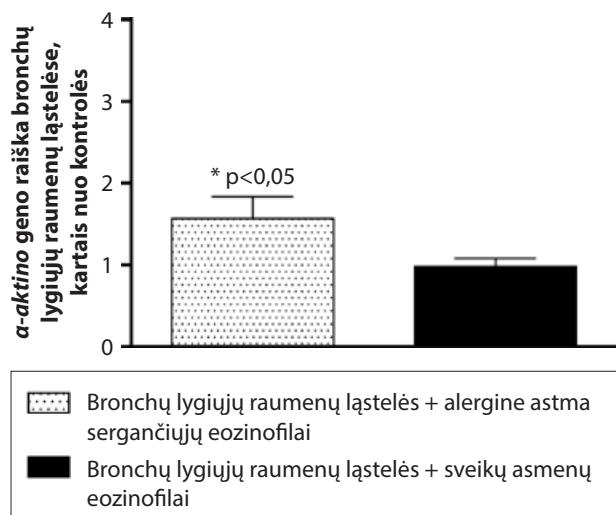


1 pav. Kolageno gelio kontraktiškumas (pateikiama procentais, vidurkis ir standartinės paklaidos vidurkis)

raumenų ląstelėmis. Vertinant eozinofilų įtaką gelio susitraukimui, gelio skersmens sutrumpėjimas vertintas po 24 val. procentais nuo kontrolinių gelių, kuriuose nebuvo eozinofilų. Nustatyta, kad sergančiųjų astma eozinofilai sukėlė didesnę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimą nei sveikų asmenų: atitinkamai gelis susitraukė $16,7 \pm 1,1$ proc. ir $11,0 \pm 2,2$ proc. ($p < 0,05$) lyginant su geliais, ant kurių nebuvo užpilti eozinofilai (1 pav.).

α -aktino geno raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, fenotipiškai veikiant aplinkos veiksniams, skirstomos į proliferuojančias ir kontraktines. Siekiant išsiaiškinti, ar eozinofilai lemia α -aktino geno raiškos pokyčius, buvo sudarytos kombinuotosios bronchų lygiųjų raumenų ir eozinofilų ląstelių kultūros. Po 24 val. inkubacijos eozinofilai atskirti nuo bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir, išskyrus RNR, atlikta TL-PGR. Nustatėme, kad astma sergančiųjų eozinofilai reikšmingai skatino α -aktino geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu: atitinkamai – $1,6 \pm 0,1$ ir $1,0 \pm 0,2$ karto nuo kontrolės, $p < 0,05$ (2 pav.).

WNT-5a ir TGF- β 1 genų raiškos bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse. Iškėlus hipotezę, kad WNT-5a ir TGF- β 1 signalinis kelias gali būti reikšmingas ne tik



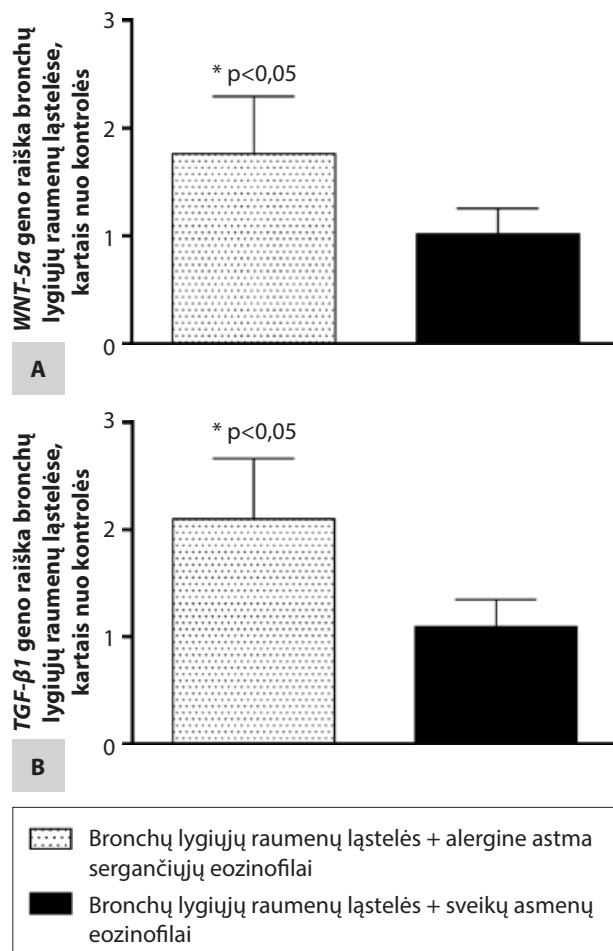
2 pav. α -aktino geno raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse (pateikiama kartais nuo kontrolės, vidurkis ir standartinės paklaidos vidurkis)

sutrikusiai užląstelinio užpildo baltymų sintezei, bet ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiškumui bei α -aktino raiškai, įvertinti *WNT-5a* bei *TGF- β 1* genų raiškos pokyčiai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse. Nustatėme, kad eozinofilai padidino *WNT-5a* ir *TGF- β 1* genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, lyginant su ląstelėmis, kurios nebuvo inkubuotos su eozinofilais. Taip pat nustatėme, kad astma sergančiųjų eozinofilai reikšmingai padidino *WNT-5a* ir *TGF- β 1* genų raiškas bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu: atitinkamai – *WNT-5a* $1,8 \pm 0,5$ ir $1,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), *TGF- β 1* $2,1 \pm 0,6$ ir $1,1 \pm 0,3$ karto nuo kontrolės, $p < 0,05$ (3 pav., A, B).

TGF- β 1 geno raiška eozinofiluose. Eozinofilai, sergant astma, yra vienos pagrindinių ląstelių, sintetinančių TGF- β 1, atsakingą už bronchų lygiųjų raumenų proliferaciją, migraciją bei užląstelinio užpildo baltymų sutrikusią sintezę. Nustatėme, kad *TGF- β 1* raiška periferinio kraujo eozinofiluose buvo 1,19 karto didesnė astma sergantiesiems lyginant su sveikais asmenimis ($p < 0,05$).

APTARIMAS

Eozinofilai sudaro apie 5 proc. sveiko žmogaus leukocitų, tačiau, sergant astma bei esant 2 tipo T limfocitų pagalbininkų valdomam uždegimui, eozinofilų skaičius išauga ir jie tampa pagrindinėmis uždegiminėmis ląstelėmis. Subrendę kaulų čiulpuose eozinofilai krauju bei adhezijos molekulių pagalba, veikiant eotaksinams, migruoja per kraujyslės sienelę į audinius. Astma sergančiųjų asmenų migruojančių ir į audinius migravusių eozinofilų aktyvumas skiriasi nuo sveikų asmenų. Iš kaulų čiulpų periferiniu krauju migruojantys subrendę eozinofilai intensyviau degra-



3 pav. A – *WNT-5a* geno raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse; B – *TGF- β 1* geno raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse (rezultatai pateikiami kartais nuo kontrolės, vidurkis ir standartinės paklaidos vidurkis)

nuoliuoja bei gamina įvairius citokinus, augimo veiksnius, mažėja eozinofilų apoptozė [4–6]. Nustatėme, kad astma sergančiųjų eozinofiluose *TGF- β 1* geno raiška buvo didesnė lyginant su sveikais asmenimis. Tai rodo, kad astma sergančiųjų asmenų eozinofilai yra aktyvesni. Tyrimo metu naudojome unikalų bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir tiriamųjų periferinio kraujo eozinofilų modelį, todėl galėjome stebėti bei įvertinti tiesioginę šių ląstelių sąveiką *in vitro*, atkartojant procesus, vykstančius *in vivo*. Kadangi tyrime naudojome eozinofilus, išskirtus iš tiriamųjų periferinio kraujo, rezultatai tiksliai gali ir neatkartoti *in vivo* sąlygų, tačiau eozinofilų aktyvacija pagrįde vyksta periferiniame kraujyje, kur yra daugiausia eozinofilus aktyvuojančių mediatorių.

Su TGF- β susiję signaliniai keliai dalyvauja ląstelių proliferacijoje, diferenciacijoje, metabolizme ir apoptozėje [7]. Nustatėme, kad bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, inkubuotos su alergine astma sergančiųjų eozinofilais, pasižymėjo intensyvesne *TGF- β 1* geno raiška (3 pav. B). Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės geba gaminti ir išskirti TGF- β 1, kuris reikšmingai

Moksliniai darbai ir apžvalgos

prisideda prie kvėpavimo takų remodeliacijos procesų [8]. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, išskyrusios TGF- β 1, gamina prokolageną I, kuris yra pagrindinė fibrotinio audinio sudedamoji dalis.

WNT (*Wingless/Integrase-1*) signalinis kelias atlieka daugybę funkcijų – nuo embriono vystymosi iki suaugusio žmogaus audinių homeostazės/pusiausvyros palaikymo. WNT-5a skatina transkripciją genų, atsakingų už ląstelės diferenciaciją ir proliferaciją. WNT ligandai -3a, -5a, -6, -10a susiję su 2 tipo T limfocitų pagalbininkų medijuojama astma. WNT ligandai, tokie kaip, WNT-5a ir WNT-5b, geba aktyvuoti nekanoninį WNT signalinį kelią, kuris nepriklauso nuo β -katenino, tačiau įtraukia kalcio jonus ir Jun N-terminalinę kinazę, taip reguliuojant ląstelių kontraktiškumą, poliškumą ir migraciją [9]. Nustatyta, kad WNT-5a geno raiška du kartus didesnė bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, išskirtose iš astma sergančiųjų kvėpavimo takų, lyginant su sveikų asmenų bronchų biopsine medžiaga [10]. Tyrimo metu įvertinę WNT-5a geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, nustatėme, kad šio geno raiška minėtose ląstelėse po inkubacijos su alergine astma sergančiųjų eozinofilais statistiškai reikšmingai padidėjo, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu bei kontrolinių ląstelių, kurios nebuvo inkubuotos su eozinofilais (3 pav., A), rezultatais. Taigi, galima tvirtinti, kad mūsų *in vitro* tyrimas neprieštarauja radiniams *in vivo*.

Nustatėme, kad eozinofilai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse aktyvina WNT-5a ir TGF- β 1 signalinį kelią, dėl ko padidėja bronchų lygiųjų raumenų ląstelių α -aktino geno raiška bei kontraktiškumas. Padidėjusi TGF- β raiška astmos metu aktyvina TGF- β receptorius bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, kurios sukelia didesnę WNT-5a ligando raišką bei nekanoninio WNT signalinio kelio aktyvavimą. Tiek TGF- β receptorius, tiek WNT-5a gali aktyvinti WNT/GSK3 β / β -katenino kompleksą, kuris savo ruožtu gali sukelti ląstelių susitraukimą [11].

Kontraktiškumas yra tiesiogiai susijęs su kontraktinio aparato baltymais – aktinu ir miozinu. Aktino gijos yra 5–9 nm skersmens baltyminės struktūros, išsidėsčiusios ląstelės pakraštyje. Aktino gijų funkcija – palaikyti ląstelės formą, taip pat svarbi judėjimui: raumenų susitraukimui, fagocitozei, ląstelės dalijimuisi, pūslelių pernašai ir organelių judėjimui citozolyje, citozolio srovėms sudaryti; α -aktinas randamas raumenų ląstelėse ir yra svarbus ląstelės judėjimui bei kontraktiškumui. Aktino polimerizacija valdoma ląstelės membranos depoliarizacijos metu per kalcio jonus bei per WNT-5a / TGF- β 1 signalinį kelią ir sukelia raumens susitraukimą. Bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas apibūdinamas kaip pastovi pusiausvyra tarp endogeninių spazmogenų ir bronchodilatatorių. Esant lėtiniam uždegimui, bronchų lygiųjų raumenų

ląstelės negali pasiekti pusiausvyros tarp spazmogenų ir dilatatorių, todėl mažėja raumens audinio ląstelių plastiškumas ir didėja nuo laiko priklausomas kvėpavimo takų reaktyvumas, o šie veiksniai lemia astmos sunkumą [12]. Tyrimo metu nustatėme, kad bronchų lygiųjų raumenų ląstelės nevienodai reaguoja į skirtingus eozinofilus, nors tiek sveikų, tiek astma sergančiųjų asmenų eozinofilai pakeitė kolageno gelio skersmenį, tačiau didesnę poveikį sukėlė astma sergančiųjų eozinofilai. Ankstesniuose moksliniuose tyrimuose įrodėme, kad eozinofilai, adhezuodami prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, gali skatinti šių proliferaciją ir užląstelinio užpildo baltymų sintezę bei didinti TGF- β 1 ir WNT-5a raišką [13]. Taip pat nustatėme, kad šie procesai gali būti valdomi blokuojant ant eozinofilų membranos esančių adhezijos molekulių integrinus [14]. Manoma, kad aktino polimerizacija gali veikti ne tik per kalcio jonų signalinį kelią, kuris inicijuojamas ląstelės membranos depoliarizacijos metu, bet ir per WNT-5a/ TGF- β signalinį kelią, todėl reikalingi tolesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti eozinofilų sukeltos kvėpavimo takų remodeliacijos mechanizmus sergant astma.

Apibendrinus galima teigti, kad eozinofilai aktyvina WNT-5a signalinį kelią bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, todėl padidėja bronchų lygiųjų raumenų ląstelių α -aktino geno raiška ir kontraktiškumas. Astma sergančiųjų eozinofilai buvo aktyvesni nei sveikų asmenų, jų TGF- β 1 raiška buvo didesnė. Eozinofilai aktyvina nekanoninio WNT-5a ir TGF- β 1 signalinius kelius, kurie yra atsakingi už remodeliacijos procesus bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse, tačiau lieka neaišku, kaip tiksliai eozinofilai prisideda prie patogenezinių procesų bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma. Todėl reikalingi tolesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti eozinofilų sukeltos bronchų lygiųjų raumenų ląstelių remodeliacijos mechanizmus sergant astma.

Gauta 2018 03 20

Priimta 2018 04 05

LITERATŪRA

1. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17(4):e85-93.
2. Halayko AJ, Tran T, Ji SY, Yamasaki A, Gosens R. Airway smooth muscle phenotype and function: interactions with current asthma therapies. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(5):525-40.
3. Sakota Y, Ozawa Y, Yamashita H, Tanaka H, Inagaki N. Collagen gel contraction assay using human bronchial smooth muscle cells and its application for evaluation of inhibitory effect of formoterol. *Biol Pharm Bull*. 2014; 37(6):1014-20.
4. Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskiene, Sakalauskas R. p-STAT6, PU.1, and NF- κ B are involved in allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma patients. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:122.
5. 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*. 2015; 12:25.

6. **Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskiene S, Bajoriūnienė I, Kalinauskaitė V, Sakalauskas R.** Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients. *Medicina*. 2015;51(1):10-7.
7. **Crane JL, Cao X.** Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- β signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014; 124(2):466-72.
8. **Bosse Y, Stankova J, Rola-Pleszczynski M.** Transforming growth factor-beta1 in asthmatic airway smooth muscle enlargement: is fibroblast growth factor-2 required? *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5):710-24.
9. **Ulrich F, Carretero-Ortega J, Menendez J, Narvaez C, Sun B, Lancaster E, et al.** Reck enables cerebrovascular development by promoting canonical Wnt signaling. *Development*. 2016; 143(1):147-59.
10. **Kumawat K, Gosens R.** WNT-5A: signaling and functions in health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(3):567-87.
11. **Baarsma HA, Königshoff M.** 'WNT-er is coming': WNT signalling in chronic lung diseases. *Thorax*. 2017; 72(8):746-59.
12. **Doeing DC, Solway J.** Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *J Appl Physiol*. 2013; 114(7):834-43.
13. **Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, et al.** Eosinophils enhance WNT-5a and TGF-beta1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1):94.
14. **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*. 2016; 7:680.

Factors Influencing Survival in Patients with Pulmonary Hypertension: a Review from Single Pulmonary Hypertension Center Registry Baseline Data

VEIKSNIAI, ĮTAKOJANTYS SERGANČIŲJŲ PLAUTINĖ HIPERTENZIJA IŠGYVENAMUMĄ: PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS CENTRO REGISTRO PRADINIŲ DUOMENŲ APŽVALGA

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, EGLĖ EREMINIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹Department of Pulmonology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos,

²Department of Cardiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos

Summary. Pulmonary hypertension (PH) – is a severe progressive disease leading to the right heart failure. The survival of these patients ranges from several months to several years. **The aim of the study:** to investigate factors influencing PH patient survival. **Material and methods.** Data from the medical charts from the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos (Kauno klinikos) PH center were retrospectively analyzed and 59 cases of adult patients diagnosed with PH confirmed by right heart catheterization during the period 2010–2017 were included into the study (18 men and 41 women). The statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 20.0. P values of <0.05 were considered to indicate statistical significance. **Results.** Mean patient age was 59 years. Mean of overall survival of all cases was 50 months and was higher for patients with N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) $\leq 1,500$ ng/l, than for patients with NT-proBNP >1,500 ng/l. Risk of death was five times higher in patients with NT-proBNP >1,500 ng/l, comparing with the patients with NT-proBNP $\leq 1,500$ ng/l. The shortest survival was in PH associated with connective tissue disease group. The risk of death was lower in IPAH and Eisenmenger's syndrome group, comparing with PH associated with connective tissue disease (CTD). Worse survival was associated with right ventricular (RV) enlargement and severity of tricuspid regurgitation (TR) at the baseline. **Conclusions.** According to our data, PH associated with CTD, higher baseline NT-proBNP concentration and severe RV enlargement as well as greater TR are associated with worse survival and higher risk of death in PH.

Key words: pulmonary hypertension, risk factors, survival.

Santrauka. Plautinė hipertenzija (PH) – sunki ir progresuojanti liga, sąlygojanti dešinioios širdies nepakankamumą. Šia liga sergančių pacientų išgyvenamumas paprastai svyruoja nuo kelerių mėnesių iki keletu metų. **Tikslai.** Nustatyti veiksniai, lemiančius sergančiųjų PH išgyvenamumą. **Tyrimo metodai.** Retrospektyviai analizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno Klinikų PH centro medicininių dokumentų duomenys. Į tyrimą įtraukti 59 suaugusieji, kuriems PH diagnozė patvirtinta atliekant dešinioios širdies kateterizaciją nuo 2010 iki 2017 metų (18 vyrų ir 41 moteris). Statistinė analizė atlikta naudojant Socialinių mokslų statistinį paketą (SPSS), 20.0 versiją. P reikšmė <0,05 pasirinkta kaip statistiškai reikšminga. **Rezultatai.** Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 59 metai. Vidutinis išgyvenamumas siekė 50 mėnesių ir buvo didesnis pacientams, kurių aminoterminalinis pro-B tipo natriurezinis peptidas (NT-proBNP) ≤ 1500 ng/l, palyginus su pacientais, kurių NT-proBNP >1500 ng/l. PH pacientams, kurių NT-proBNP koncentracija >1500 ng/l, stebėta penkis kartus didesnė mirties rizika palyginus su pacientais, kurių NT-proBNP koncentracija buvo ≤ 1500 ng/l. Sergančiųjų jungiamojo audinio ligų sąlygota PH išgyvenamumas buvo trumpiausias. Rizika numirti buvo mažesnė idiopatinės plaučių arterijos hipertenzijos (IPAH) ir Eizenmengerio sindromo grupėse, palyginus su PH, sąlygota jungiamojo audinio ligų. Blogesnį PH pacientų išgyvenamumą lėmė dešiniojo skilvelio (DS) padidėjimas ir didesnis triburio vožtuvo regurgitacijos laipsnis nustatyti ligos pradžioje. **Apibendrinimas.** Remiantis tyrimo duomenimis, jungiamojo audinio ligų sąlygota PH, didelė pradinio NT-proBNP koncentracija kraujuje, ženkliai padidėjęs DS bei ryškus triburio vožtuvo nesandarumas nustatyti ligos pradžioje yra susiję su blogesniu sergančiųjų PH išgyvenamumu bei didesne mirties rizika. **Reikšminiai žodžiai:** plautinė hipertenzija, rizikos veiksniai, išgyvenamumas.

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is a rare disorder that embraces a diversity of diseases with the increase in mean pulmonary arterial pressure (PAPm) ≥ 25 mm Hg at rest, as assessed by right heart catheterization. Usually progressive pulmonary vascular remodelling and increased right ventricular afterload lead to right heart failure. Regardless of new medications and interventional therapy possibilities the survival of PH patients ranges from several months to several years [1, 2]. The discussions about optimal PH treatment is still ongoing and choosing the right strategy for the right patient sometimes might be a complicated task despite of all new existing and available treatment options. It is believed that risk scores enable to personalise the risk of each patient thus optimisation as well as individualisation of therapeutic strategies can be reached. According to 2015 ESC/ERS PH guidelines regular assessment of multiple variables is recommended. While many studies and analysis investigating the survival and risk of death factors in PH patients have been performed in other countries this has never been done in Lithuania. The aim of this study was to investigate the possible factors (gender, age during PH diagnosis, etiology, baseline N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level, heart ultrasound data and six-minute walk test (6MWT)) affecting the mortality and survival of PH patients from PH center of Hospital of Lithuanian university of Health Sciences Kaunas Clinics.

METHODS

Data from the medical charts from the PH center of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos (Kauno klinikos) were collected and retrospectively analyzed. The research protocol was approved by the Regional Biomedical Research Ethics Committee of the Lithuanian University of Health Sciences (Nr. BE-2-20). The study started Jan 2015 and finished Dec 2017.

Study population

59 cases of adult patients diagnosed with PH during the period 2010–2017 were included into the study (18 men and 41 women) of which 15 patients with idiopathic pulmonary artery hypertension (IPAH), 16 patients with PH associated with connective tissue disease (CTD), 10 patients with PH associated with Eisenmenger's syndrome and 18 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). All study patients were diagnosed with precapillary PH with mean pulmonary artery pressure (PAPm) ≥ 25 mm Hg, pulmonary capillary wedge pressure ≤ 15 mm Hg and pulmonary vascular resistance ≥ 3 Wood units during right heart catheterization (RHC) test. In all cases, informed con-

sent was obtained using a written consent form and was signed by the alive study individuals. The patients who died before the study were included into the data analysis with the permission of the Regional Biomedical Research Ethics Committee of the Lithuanian University of Health Sciences.

Influence of gender, age (years) during diagnosis, etiology, baseline NT-proBNP level (ng/l), baseline 6MWT result (meters), and baseline echocardiography data on survival (months) and mortality of PH patients were assessed. The time of RHC, that confirmed PH diagnosis, was considered to be the time of diagnosis. The results of NT-proBNP test, 6MWT and heart ultrasound that were performed in two months period before or after the diagnosis establishment were taken as the baseline.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 20.0. The normality assumption of data was verified with the Shapiro-Wilks test. The data that were distributed not normally were presented as median and ranges or interquartile range. Continuous variables were described as mean \pm SD or \pm SEM. For skewed distribution of the variables nonparametric tests were used. The Kaplan-Meier method with the log-rank test and *Cox proportional hazards model* were used to calculate survival rates, differences in survival curves and estimate the risk of death. Multivariable analysis for mortality was performed. *P* values of <0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Mean overall survival of all selected PH patients was 50 months (95% CI 40–59). 30 patients died (IPAH $n=7$, CTD $n=12$, PH associated with Eisenmenger's syndrome $n=2$, CTEPH $n=9$) during the seven-year period. The cause of death varied among the patients. The most common pathologies related with the death were progressive severe heart failure, thrombosis (stroke, infarction, pulmonary embolism), severe infections and sepsis (Table 1). The shorter survival was seen in PH associated with CTD group comparing with IPAH and Eisenmenger's syndrome group (31 months (95% CI 18–44) vs. 56 months (95% CI 41–71), $p=0.028$ vs. 77 months (95% CI 59–96), $p=0.008$ accordingly) (Figure 1-B). The risk of death was found to be three times lower for patients with IPAH ($p=0.039$) and six times lower for patients with Eisenmenger's syndrome ($p=0.017$), comparing with PH associated with CTD. By the way mean survival between IPAH, CTEPH and Eisenmenger's syndrome patients did not differ.

In order to see if NT-proBNP has any prognostic implications, we divided patients into two groups: the

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Table 1. The cause of death of pulmonary hypertension patients from the Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos PH center during 2010–2017

Cause of death	IPAH (n=7)	CTEPH (n=9)	Eisenmenger's syndrome (n=2)	CTD-PH (n=12)	Total (n=30)
Severe infection	2	3	0	4	9
Progressive heart insufficiency	4	1	2	1	8
Thrombosis	0	1	0	4	5
Oncology	0	1	0	2	3
Endarterectomy	0	2	0	0	2
Unknown	1	1	0	1	3

Abbreviations: CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTD – PH – associated with connective tissue disease; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Table 2. Demographic data of study patients.

	IPAH (n=15)	CTEPH (n=18)	Eisenmenger's syndrome (n=10)	CTD-PH (n=16)	Total (n=59)
Age (years), mean ± SEM	58 ± 3	65 ± 3	47 ± 5	59 ± 3	59 ± 2
Gender (male/female), n	3/12	7/11	5/5	3/13	18/41
Survival (months) mean ± SEM	56 ± 8	45 ± 9	77 ± 9	31 ± 7	50 ± 5
6MWT (metres), median (range)	312 (30–540)	315 (90–470)	240 (50–406)	208 (70–510)	289 (30–540)
NT-proBNP (ng/l), median (range)	1,473 (127–6,963)	4,206 (763–28,191)	948 (58–5,616)	2,384 (315–16,912)	1,783 (58–28,191)
WHO functional class (I-II / III-IV), n	6/9	8/10	4/6	3/13	21/38

Abbreviations: CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTD – PH – associated with connective tissue disease; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; NT-proBNP – baseline N-terminal B-type natriuretic peptide concentration; SD – standard deviation; SEM – standard error of mean; WHO – baseline World Health Organization functional class; 6MWT – baseline 6 minute walk test.

group with NT-proBNP ≤1,500 ng/l and the group NT-proBNP >1,500 ng/l. Our data showed that mean survival was higher in group with NT-proBNP ≤1,500 ng/l (70 months (95% CI 60–80)) compared to group with NT-proBNP >1500 ng/l (38 months (95% CI 24–51)) (p=0.002) (Figure 1-A). Risk of death was five times higher (95% CI Exp(B) 1.6–14.4) in patients with NT-proBNP >1,500 ng/l, comparing with the patients with NT-proBNP ≤1,500 ng/l (p=0.006).

When analysing echocardiographic data of our selected PH patients, only right ventricular (RV) enlargement and severity of tricuspid regurgitation (TR) were found as independent predictors of survival (p=0.001 and p=0.025 accordingly). Surprisingly we did not find any correlation between the left ventricular ejection fraction (p=0.625), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (p=0.114), pulmonary velocity acceleration time (PVAT) (p=0.377), pericardial effusion existence (p=0.557) and survival. However mean survival was higher in group of patients with RV <45 mm compare to the patient group with RV >45 mm (62 months (95% CI 50–74) vs. 26 months (95% CI 20–32), p=0.001) (Figure 1-C). Also we observed the

higher survival of patients with I–II° TR compared to the patients with III–IV° TR (56 months (95% CI 46–74) vs. 36 months (95% CI 26–46), p=0.025) (Figure 1-D).

Furthermore, the gender and the age at the diagnosis as well as baseline 6MWT result according to our data did not have any impact on PH patient survival. All demographic data are shown in detail in Table 2.

DISCUSSION

We presented the first baseline data evaluating the survival and the death risk predicting factors of Lithuanian PH patient population. As there still remain many discussions and disagreements on consensus of factors that predict mortality and prognosis in patients with PH, we chose to retrospectively analyse data from single university hospital PH center.

Etiology

Our study has shown that the only etiology – PH associated with CTD had importance to the PH patient survival. The data revealed shorter survival in PH associated with CTD patient group comparing with IPAH and Eisenmenger's syndrome groups.

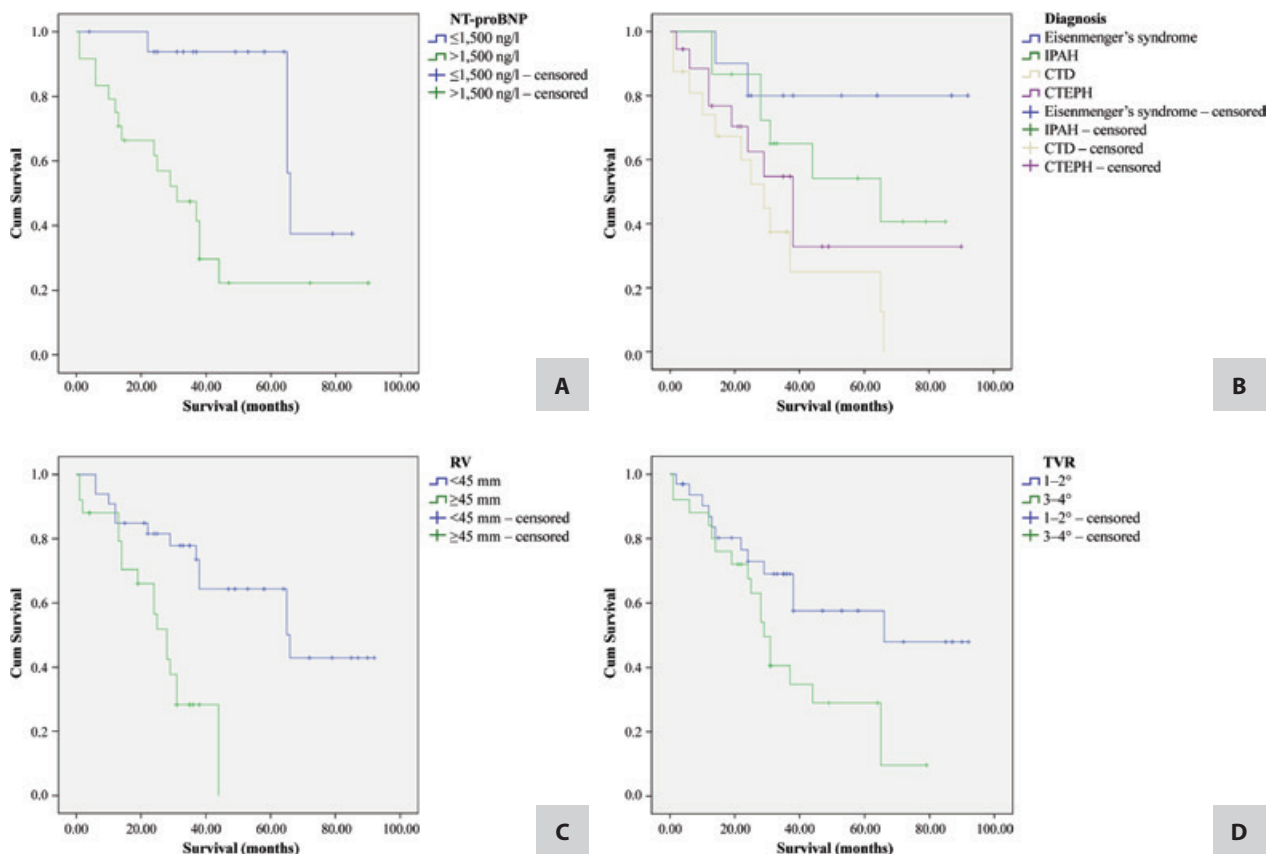


Figure 1. Survival curves according to NT-proBNP, pulmonary hypertension etiology, RV size and TR: A – Kaplan Meier survival curve according to the serum NT-proBNP concentration. B – Kaplan Meier survival curve according to the pulmonary hypertension etiology. C – Kaplan Meier survival curve according to the RV size. D – Kaplan Meier survival curve according to the TR.

Abbreviations: CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTD – pulmonary hypertension associated with connective tissue disease; IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; NT-proBNP – baseline N-terminal B-type natriuretic peptide concentration; RV – right ventricular; TR – tricuspid regurgitation.

Furthermore, the risk of death was lower for patients with IPAH and with Eisenmenger’s syndrome, comparing with PH associated with CTD. Similar results were shown by the study where data from REVEAL registry were analyzed. They found that PH associated with CTD patients (n=641; 68% systemic sclerosis (SSc)), compared with IPAH patients (n=1251) had significantly worse one-year survival ($p<0.01$) [3]. Meanwhile the data from REVEAL registry also suggested that despite the differences of hemodynamic values between cohorts of PH associated with Eisenmenger’s syndrome, IPAH or heritable PAH, 4 years survival was similar in all groups [4]. In another recent large study where 484 patients were enrolled, patients with PH associated with CTD (n=114) also had higher risk of death compare to those with either IPAH (n=272) or PH associated with other disease (n=98) ($p<0.001$) [5]. Kunieda et al. found that CTEPH patients had better survival results than IPAH patients [6]. Diller et al. in meta-analysis, where 12 studies since 1971 to 2013 were included with total 1,131 patients showed that patients with PH associated with

Eisenmenger’s syndrome did not have differences in survival when comparing total life span [7].

NT-proBNP

For PH patients usually the initial cause of death is right ventricular dysfunction and failure. NT-proBNP is known to be more stable molecule than the active brain natriuretic peptide (BNP) in vivo as well as in vitro [8] and it is proved that NT-proBNP concentration is related with right heart function [9]. Recently Fijalkowska et al. showed that serum NT-proBNP level of $\geq 1,400$ ng/l correlates with poor long-term PH prognosis [10]. At about the same time Blyth et al. from University of Glasgow also published the data that serum NT-proBNP concentration $>1,685$ ng/l suggests right ventricular systolic dysfunction in PH [11]. Likewise results got Gert-Jan Mauritz et al. showing that serum NT-proBNP concentration greater than 1,256 ng/l is associated with increased mortality. Furthermore, they stated that a decrease of NT-pro-BNP more than 15% per year was associated with survival [12]. Meanwhile Suntharalingama et al. showed that

Moksliniai darbai ir apžvalgos

on patients with operable CTEPH NT-proBNP can be used in pre-operative evaluation for risk evaluation, either in post-operative period NT-proBNP correlates with disease progression as well as with the right ventricular function [13]. Our study results also showed that higher concentration of serum NT-proBNP (>1,500 ng/l) was strongly associated with lower PH patient survival and higher risk of death.

6MWT

While the main characteristic of PH is exercise intolerance, measurement of exercise capacity takes great place in evaluation of PH patients. 6MWT is considered to be a relevant test for exercise capacity and a good indicator of patient ability to perform daily activities [14]. However, our study did not show any correlations between survival and 6MWT. Meanwhile the number of studies with greater quantity of cases showed the importance of 6MWT as an indicator of death risk in PH: Humbert et al. after multiple analysis of French registry confirmed, that reduced 6MWT demonstrates exercise limitation and is an excellent predictor of death in PAH [15]. Farber et al. analysed the data from REVEAL registry and showed that decreasing of 6MWT was strongly and significantly associated with decreased survival and poor prognosis, but by contraries improvement of 6MWT did not had any prognostic values [16]. According to the latest ESC/ERS guidelines, 6MWT \geq 440 m indicates low risk (<5%) and better prognosis, whereas a 6MWT<165 m indicates high risk (>10%) and is associated with poor prognosis however 6MWT results should always be interpreted taking into account all the clinical context [17].

Echocardiography

The echocardiography is non – invasive test that provides information about anatomic abnormalities as well as hemodynamic values of right heart and pulmonary circulation that are important not just in PH diagnostic, but also in predicting survival and making therapeutic decisions [18]. In our study only, RV enlargement and severity of TR were revealed as independent predictors of mortality in patients with PH. Our study results might be limited by a small patient number and different test protocols. In series of studies the significance of echocardiography in predicting survival of PH patients was displayed. Jola Kłosi et al. showed the relation between mortality and TAPSE ($p=0.008$), right ventricle ejection fraction ($p=0.01$) and pulmonary vascular acceleration time ($p=0.001$) [19]. Several large studies revealed moderate or severe TR and the presence of pericardial effusion as independent predictors of mortality [20, 21].

Who functional class, age and gender

It is believed that the World Health Organization (WHO) functional class remains one of the most powerful predictors of survival at diagnosis as well as during follow-up. A worsening functional class proved to be one of the most alarming indicators of disease progression. Actually, our data showed only the tendency of WHO functional class being related with survival and risk of death however these data might be limited again by the small patient number included into the study. Our study results did not show any association between survival and age or gender. Very similar data were presented by NIH Registry. That was the first large-scale registry, where prognostic factors such as age and gender were not associated with survival in IPAH [18]. In Israel a national survey of IPAH data of 44 patients was performed. According to its data neither the age nor gender was associated with the survival [22]. A decade ago Miyamoto et al. presented data from the study were among the non-invasive variables of 43 patients with IPAH that were studied, age and gender also did not have any association with the PH patient survival [23].

Meanwhile the study where the data from REVEAL registry was used with 2716 cases included showed that men older than 60 years were independently associated with higher death risk (HR, 2.2; 95% CI 1.6–3.0), comparing with the men younger than 60 years and also with the women group [24]. According to the data from Spain REHAP registry the univariate analysis showed that male sex and age were associated with higher risk of death and poor outcomes, however after multiple analyses only male sex remained as independent predictor of death [25]. In a retrospective study of single center in India, 61 cases with IPAH were analysed and younger age was found as predictor of poor prognosis and death. It should be noted that this population was younger than that included in the NIH Registry [21, 26].

The major limitation of our study was small study population. There are only less than three million people in Lithuania and two PH centers without overall registry. Our PH center performs all diagnostic procedures and offers professional follow-up as well as the treatment for half of Lithuania, so part of the patients suspected or diagnosed with PH might go to another center. Furthermore, patients that are suspected with PH but have multiple comorbidities or high age may never be sent to PH center from local hospitals. The second limitation – while only baseline data were analyzed, PH treatment was not taken into account. Probably because of these limitations the association between survival and factors, that were revealed as associated with survival and risk of death in other, larger

cohort studies, were not found. Establishing of national or Baltic countries registry would provide better knowledge of this progressive and fatal disease. Further analysis of possible risk factors should be performed taking into account the treatment that was applied.

CONCLUSION

Our data suggests that the survival and risk of death of PH patients are associated with disease etiology, RV enlargement, TR severity and NT-proBNP level at the baseline. However, some independent predictors of mortality and survival were not identified probably because of the limitations of the study – small population and heterogeneity of some test technique. But there is no doubt, that risk stratification is crucial in patients with PH to guide further individual treatment decisions.

*Gauta 2018 03 16
Priimta 2018 03 28*

REFERENCES

1. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(5):73–84.
2. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016; 133(18):1761–71.
3. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010; 138(6):1383–94.
4. Barst R, Dunbar I, Foreman AJ, McGoon MD, Rosenzweig EB. Four - and seven - year outcomes of patients with congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol.* 2014; 113(1):147–55.
5. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JB, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139(6):1285–93.
6. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Naşgaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med.* 1999; 38(7):543–6.
7. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart.* 2014; 100(17):1366–72.
8. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 1999; 97(3):255–8.
9. Noordegraaf AV, Westerhof N. Right ventricular ejection fraction and NT-proBNP are both indicators of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29(4): 622–3.
10. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicka A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 129(5):1313–21.
11. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29(4):737–44.
12. Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2011; 108(11):1645–50.
13. Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, Doughty N, Sheares KK, Hughes R, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2007; 101(11):2254–62.
14. Demir R, Küçüköğlü MS. Six-minute walk test in pulmonary hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(1):249–54.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122(2):156–63.
16. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34(3):362–8.
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicka A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37(1):67–119.
18. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, Mce Crory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126(1 Suppl):78S–92S.
19. Klossi J, Vevecka AH, Petrela E, Tase M. Clinical and biochemical predictive factors of mortality in patients with chronic with thromboembolic pulmonary hypertension. *Webmed Central Pulmonary medicine.* 2016; 7(5):WMC005110.
20. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(7):1214–9.
21. Grapsa J, Nunes MCP, Tan TC, Cabrera IZ, Coulter T, Smith BC, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of survival in precapillary pulmonary hypertension seven-year follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(6):e002107.
22. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel. A national survey. *Chest.* 2001; 119(6):1801–6.
23. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1):487–92.
24. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland D, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122(2):164–72.
25. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012; 40(3):596–603.
26. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, Tharakan JA, Titus T, Subramanian R, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J.* 1994; 46(3):165–70.

Kvėpavimo takų uždegimas sergant sunkia nealergine eozinofiline astma

AIRWAY INFLAMMATION IN SEVERE NON-ALLERGIC EOSINOPHILIC ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, IEVA JANULAITYTĖ², ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Eozinofilinė astma yra atskiras ligos fenotipas, pasižymintis išreikštu eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu. Sunki eozinofilinė astma paprastai yra nealerginės kilmės, komplikotos klinikinės eigos, jai būdinga vėlyva pradžia, dažni paūmėjimai, atsparumas gliukokortikoidams, nereti ir negalios atvejai. Todėl šiam astmos fenotipui skiriamas ypatingas dėmesys: viena iš galimų priežasčių – nepakankamai valdomas eozinofilinis uždegimas. Apžvalgoje pateikiami apibendrinti duomenys apie nealerginės kilmės kvėpavimo takų eozinofilinio uždegimo išsivystymo kelius, biologinių žymenų svarbą ir poreikį, naujausias gydymo galimybes.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilas, eozinofilinis uždegimas, sunki nealerginė eozinofilinė astma, biologiniai žymenys.

Summary. Eosinophilic asthma is one of multiple phenotypes of asthma based on the eosinophil-rich inflammation in the airways. Severe eosinophilic asthma usually is non-allergic, associated with severe clinical course, late-onset disease, with frequent exacerbation and steroid refractoriness, not so rare with disability cases. Therefore, the focus on this asthma phenotype is not in vain: this may be related to insufficiently managed eosinophilic inflammation. The review provides generalized data on the mechanisms of airway non-allergic eosinophilic inflammation development, the importance of biological markers, the latest treatment options.

Key words: eosinophil, eosinophilic inflammation, severe non-allergic eosinophilic asthma, clinical biomarkers.

IVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, pasižyminti skirtingais patofiziologiniais ligos išsivystymo mechanizmais ir su tuo susijusia skirtinga klinikine eiga bei prognoze. Pagal Europos respiratologų (angl. *European Respiratory Society*) ir Amerikos krūtinės draugijų (angl. *American Thoracic Society*) sutarimą, astma laikoma sunkia, jei nepavyksta pasiekti ligos simptomų kontrolės skiriant dideles įkvėpjamųjų gliukokortikoidų (iGK) dozes kartu su kitu kontroliuojamuoju vaistu ir (arba) sisteminiiais gliukokortikoidais (sGK) [1, 2]. Nors sunkia astma serga tik apie 5–10 proc. visų sergančiųjų astma, tačiau pastarųjų gydymui tenka ištis reikšminga medicininių išlaidų dalis dėl komplikotos ligos eigos, dažnų paūmėjimų, stacionarinio gydymo poreikio. Nukenčia sergančiojo socialinis gyvenimas, bendra su sveikata susijusi gyvenimo kokybė [1, 3, 4]. Pastarąjį dešimtmetį išskirtinis dėmesys skiriamas sunkiai eozinofilinei astmai ir jos patogenezėi, nes šis astmos fenotipas kelia didžiausia rūpestį gydant ir siekiant kontroliuoti astmos simptomus, retinant ligos paūmėjimus [5]. Šioje apžvalgoje apibendrinami duomenys apie eozinofilų sukeltą kvėpavimo takų uždegimą sergant sunkia nealergine eozinofiline astma, biologinių žymenų panaudojimo galimybes klinikinėje praktikoje siekiant individualizuoti sergančiųjų gydymą.

EOZINOFILŲ STRUKTŪRA IR FUNKCIJOS

Sergant sunkia eozinofiline astma pagrindinis vaidmuo ligos patogenezėje tenka eozinofilams dėl žymiai padidėjusio jų kiekio kraujyje ir plaučių audinyje bei lėtinio uždegimo fone vykstančių struktūrinių kvėpavimo takų, plaučių audinio pokyčių [6].

Eozinofilai – tai cirkuliuojantys granulocitai, kurie kartu su kitomis baltosiomis kraujo ląstelėmis gaminami kaulų čiulpuose. Kad eozinofilas subręstų ir gebėtų atlikti savo funkcijas (ne visuomet palankias organizmui), turi įvykti daug biocheminių ir fiziologinių procesų. Šios imuninės ląstelės kaulų čiulpuose pradeda vystytis iš pluripotentiųjų CD34+ progenitorinių kamieninių ląstelių. Eozinofilų linijos besivystančias ląsteles veikia transkripcijos veiksniai. Vienas pagrindinių – GATA-3 [7]. Šis veiksnys skatina antrojo tipo T ląstelių pagalbininkų (Th2) citokinų gamybą, įskaitant interleukinus (IL), svarbius vystantis eozinofilams. Daugiausia GATA-3 išskiria Th2 ir mažesniu kiekiu antrojo tipo limfoidinės ląstelės (ILC2) [6, 8]. Tai pagrindinis Th2 ląstelių diferenciacijos reguliatorius, kuris kontroliuoja IL-4, IL-5 ir IL-13 raišką [6]. Ankstyvoje fazėje eozinofilai kaulų čiulpuose diferencijuojasi veikiant granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojamajam veiksniai (GM-CSF), IL-3, IL-33, įtakos turi progenitorinių ląstelių ST2 receptorių raiška [9]; vėlesnėse fazėse – IL-5 [6, 8], kurio gamybai ir

receptorių IL-5Ra raiškiai pirmtakų ląstelių paviršiuose svarbus IL-33 [9]. Tyrimų su pelėmis metu pastebėta, kad, stingant IL-33, IL-5, ST2 ir IL-5Ra receptorių, sutrikdoma eozinofilopoezė [9].

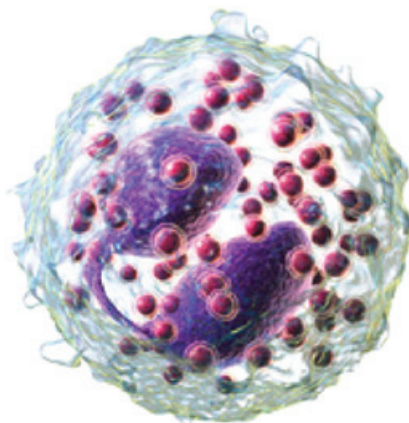
Eozinofilai prieš patekdami į kraujotaką, gamina ir kaupia antrines baltymines granules, svarbias tolesniam ląstelių išgyvenimui ir funkcionavimui. Galutinė diferencijacija įvyksta veikiant IL-5 [7]. Subrendę eozinofilai sudaro 1–3 proc. visų baltųjų kraujo ląstelių [3]. Pilnai subrendę eozinofilai yra 12–17 μm dydžio ląstelės, turinčios dviejų segmentų branduolius, dideles acidofilines citoplazmines granules, rodančias jų afinitetą rūgštims (1 pav.). Ląstelės citoplazmoje daug cheminių mediatorių, kurie išskiriami aktyvavus subrendusį eozinofilą ir vykstant jo degranuliacijai. Iš kaulų čiulpų į kraujotaką patekę eozinofilai gali išgyventi iki 8–12 val., tačiau galutinis jų migracijos taškas yra audiniai [10], kuriuose, nesant stimuliacijos, išlieka gyvybingi iki 8–12 dienų [11]. Normos atveju eozinofilų randama smegenyse, čiobrialiaukėje, apatinėje virškinamojo trakto dalyje, kiaušidėse, gimdoje, blužnyje ir limfmazgiuose, tačiau jų beveik nėra plaučiuose, odoje, stemplėje ir kai kuriuose kituose vidaus organuose [12]. Todėl eozinofilų kiekio padidėjimas, pvz., plaučių audinyje, yra neabejotinos ligos požymis ir aiškinama subrendusių eozinofilų migracija iš kraujotakos į uždegimines audinių zonas [6].

Eozinofilų migracija iš kraujotakos į audinius vyksta dalyvaujant endotelio sukibimo (adhezinėms) molekulėms: kraujagyslių ląstelių sukibimo molekulė ir jos ligandas-1 (VCAM-1) bei tarpląstelinė adhezijos molekulė ir jos ligandas-1 (ICAM-1), ir periostinui [6]. Eozinofilai skverbiasi iš kraujotakos į kvėpavimo takus ir juos infiltruoja. Šiame etape svarbūs antrojo tipo uždegimo citokinai – IL-4 ir IL-13, didinantys chemokinių-eozinofilų chemoatraktantų (įskaitant ir CCL11, CCL24, CCL26) gamybą. IL-4 ir IL-13 didina VCAM-1 raišką endotelio ląstelėse, o tai gerina eozinofilų sukibimą su endotelio ląstelėmis ir migraciją į kvėpavimo takus (per VCAM-1 ir integrinų $\alpha 4$ sąveiką) [13, 14].

Pagrindinį vaidmenį eozinofilai atlieka po aktyvacijos stimulu, kai įvyksta jų citolizė ir išskiriamos eozinofilinės granulės. Pastarosios atsakingos už ligando sukeltą eozinofilinių toksinų sekreciją bei sukelia struktūrinę ląstelių pažeidimą [6, 8]. Manoma, kad eozinofilų granuliu raišką reguliuojama nekoduojančio RNR-EGOT geno (eozinofilo granulės ontogenezės transkripto genas, koduojantis ne baltymus, bet ilgąją nekoduojamą RNR molekulę) [15].

Po aktyvacijos eozinofilai geba atlikti šias pagrindines efektorines funkcijas [16–18]:

- Citotoksinių baltymų gamyba ir išskyrimas degranuliacijos metu: didysis pagrindinis baltymas, eozinofilų katijoninis baltymas, eozinofilų peroksidazė, eozinofilų išskiriamas neurotoksi-



1 pav. Eozinofilo anatominė 3D struktūra (<http://leucocitos.org/eosinofilos/>)

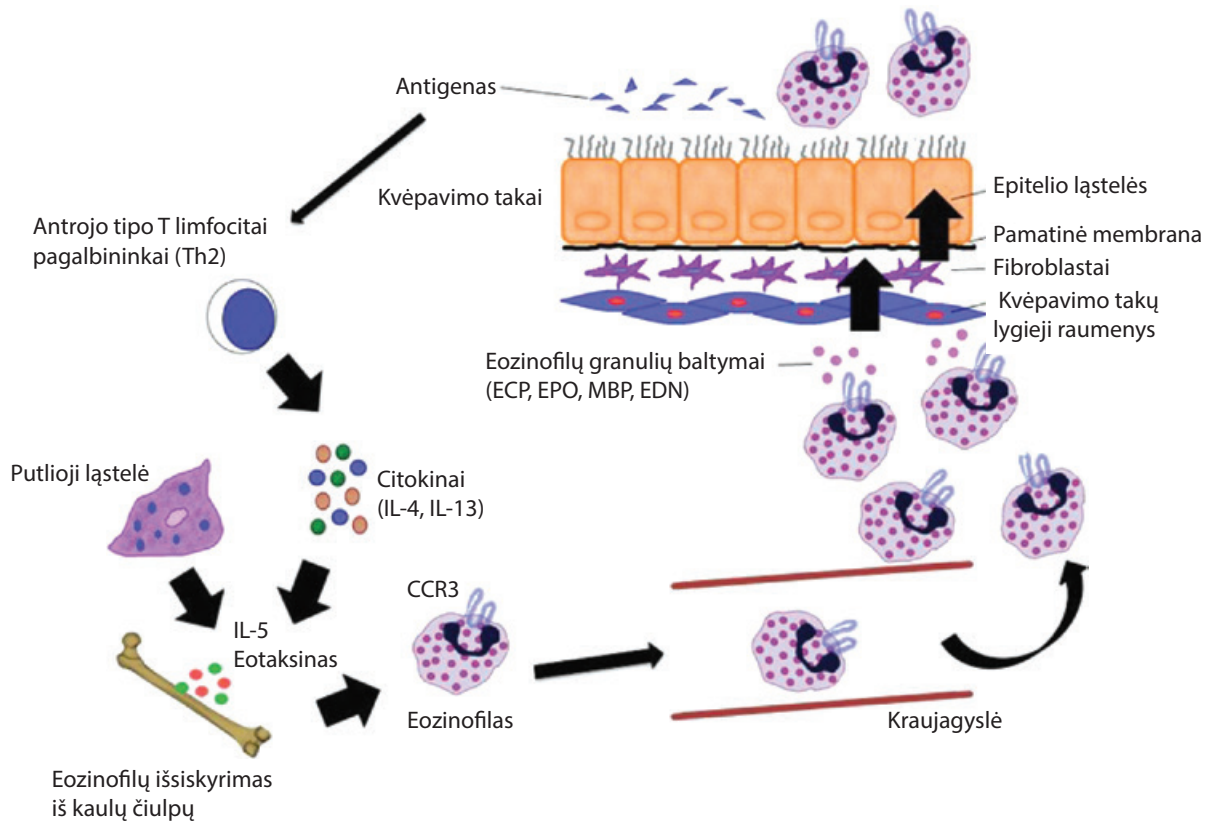
nas. Didysis pagrindinis baltymas, eozinofilinė peroksidazė ir eozinofilinis katijoninis baltymas yra toksiški daugeliui audinių [18].

- Suformuojamos reaktyviosios deguonies formos: hipobromitas, superoksidai ir peroksidai (hipobrominė rūgštis, kurią iš esmės gamina eozinofilų peroksidazė).
- Sintetiniai lipidų tarpininkai (mediatoriai), pvz., eukozanoidai (leukotrienai, pvz., LTC₄, LTD₄, LTE₄; prostaglandinai, pvz., PGE₂).
- Gamina ir, prireikus, išskiria fermentus, pvz., elastazę.
- Išskiria augimo veiksnius, pvz., transformuojamąjį augimo veiksnį (TGF) beta, kraujagyslių endotelio veikimo veiksnį (VEGF) ir trombocitų kilmės augimo veiksnį (PDGF); citokinus, pvz., IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 ir naviko nekrozės veiksnį (angl. *Tumor Necrosis Factor*, TNF) alfa.

EOZINOFILŲ MIGRACIJOS Į KVĖPAVIMO TAKUS PRINCIPAI IR KLINIKINĖS PASEKMĖS

Kvėpavimo takuose eozinofilų kiekis paprastai pakinta dėl uždegimo ir suintensyvėjusios ląstelių migracijos, sąlygotos daugybės veiksnių, kurių pagrindiniai yra putliosios, T ir B ląstelės bei jų išskiriami citokinai (2 pav.). Sisteminiame kraujotakoje esantys eozinofilai į kvėpavimo takus geba patekti adhezijos ir migracijos keliu per bronchų kraujagyslių endotelį [10]. Eozinofilų migracija vyksta sąveikaujant jų paviršiuje esantiems integrinams (svarbiausi jų – $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$) su kraujagyslių endotelio ląstelių paviršiaus adhezijos receptoriais, tarp jų: P-selektinas, P-selektino glikoproteino ligandas-1 ir vėlyvo aktyvavimo antigeno/kraujagyslių ląstelių sukibimo molekulė, VCAM-1 ligandas. Nustatyta, kad VCAM-1 ir P-selektino raišką padidina IL-4 ir IL-13. Eozinofilų telkimasis kvėpavimo takuose kontroliuojamas chemokinių CCL5, 7, 11, 13, 15, 24 ir 26 bei jų receptorių CCR3, Th2 ląstelių

Moksliniai darbai ir apžvalgos



2 pav. Eozinofilų migracija iš sisteminės kraujotakos į kvėpavimo takus [22]

IL-4 – interleukinas 4, IL-5 – interleukinas 5, IL-13 – interleukinas 13, CCR3 – CC chemokinių receptoriai, Th2 – T ląstelės pagalbininkės 2; ECP (angl. *Eosinophil cationic protein*), EPO – eozinofilinė peroksidazė (angl. *Eosinophil Peroxidase*), MBP – didysis pagrindinis baltymas (angl. *Major Basic Protein*), EDN – iš eozinofilų kilęs neurotoksinas (angl. *Eosinophil Derived Neurotoxin*)

chemoatraktanto receptoriaus homologinių molekulių (CRTh2), prisijungiančių prostaglandiną D2 (PGD2). PGD2 veikia kaip eozinofilų chemoatraktantas, taip pat didina CCR3 chemokinių poveikį. Aktyvios putliosios ląstelės yra pagrindinis PGD2, išskiriamas tiek nuo IgE priklausomos, tiek nepriklausomos aktyvacijos metu, šaltinis [8]. Uždegimo metu eozinofilų kaupimasis kvėpavimo takuose skatina ir kvėpavimo takų epitelio ląstelių, eozinofilų, fibroblastų išskiriamas periostinas [19]. Tai užląstelinio užpildo baltymas, kuriam jungiantis su eozinofilų $\alpha\text{M}\beta 2$ ir $\alpha 4\beta 1$ integriniais, skatinama eozinofilų adhezija ir telkimasis kvėpavimo takuose [20, 21]. Aktyvuoti eozinofilai geba greitai reaguoti į stimulą ir mažiau nei per 1 val. išskirti imunomoduliuojamąsias medžiagas – daugiau kaip 35 rūšių citokinus, augimo veiksmus ir chemokinus [17].

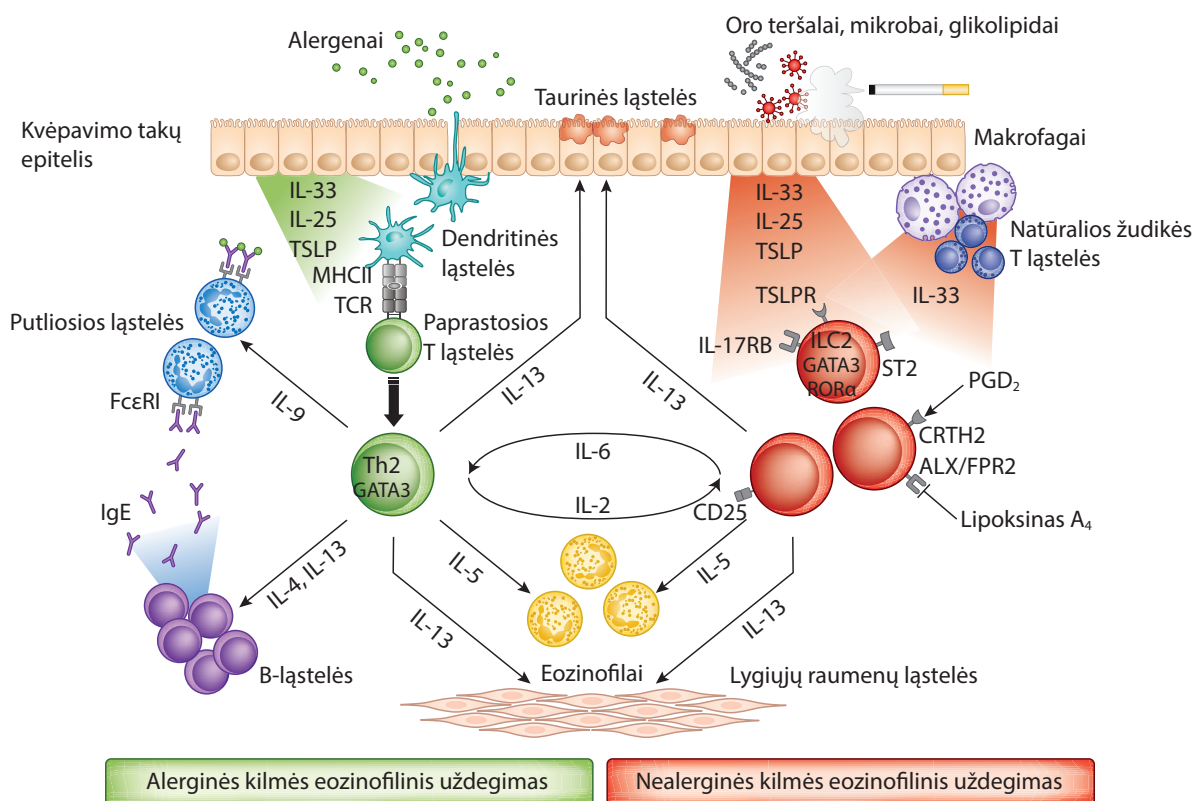
Gausi audinių infiltracija aktyvuotais eozinofilais galiausiai sukelia struktūrinius bronchų pokyčius. Naujausi tyrimai rodo, kad migruodami eozinofilai gali tiesiogiai adhezijos būdu per išskiriamus integrinus prisitvirtinti prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių bei skatinti jas išskirti TGF- $\beta 1$, WNT-5a ligandą, užląstelinio užpildo baltymus – fibronektiną ir kolageną, skatinti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją [22]. Tai sukelia kvėpavimo takų remodeliaciją. Tačiau šiuo metu eozinofilų prisijungimą prie bronchų ly-

giųjų raumenų ląstelių paviršiaus molekulių ICAM-1 ir VCAM-1 pavyksta slopinti tik *in vitro* sąlygomis blokuojant eozinofilų integrinus, tokiu būdu kontroliuojant bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją [20]. Spėjama, kad sergančiųjų sunkia eozinofiline astma eozinofilai yra žymiai aktyvesni, lyginant su lengvesne astma sergančiųjų eozinofilais dėl labiau išreikštų paviršinių $\alpha 4\beta 1$ ir $\alpha\text{M}\beta 2$ integrinų bei didesnės TGF- $\beta 1$ gamybos, stabilesnės adhezijos bei didesnės TGF- $\beta 1$, WNT-5a, kolageno ir fibronektino genų raiškos bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse [22].

Eozinofilų migraciją iš periferinio kraujo į kvėpavimo takus sudėtinga valdyti, taigi, lengviau kontroliuoti eozinofilų sukeltą vietinį uždegimą kvėpavimo takuose [22]. Vienas iš būdų – blokuoti eozinofilų kontaktą su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis arba užląstelinio užpildo baltymais.

NEALERGINĖS KILMĖS EOZINOFILINIS UŽDEGIMAS SERGANT SUNKIA EOZINOFILINE ASTMA

Eozinofilinis uždegimas gali būti tiek alerginės, tiek nealerginės kilmės. Alerginės kilmės eozinofilinio uždegimo mechanizmai yra gana plačiai ištyrinėti, tačiau eozinofilinis uždegimas be atopijos ir jį sukeltantys veiksniai nepakankamai ištyrta.



3 pav. Skirtingi eozinofilinio uždegimo patogenetiniai keliai sergant astma [34]

CRTH2 – chemoatraktanto receptoriaus homologinė molekulė, išreikšta Th2 ląstelėse; ALX / FPR2 – lipoksino A4 receptoriai; FcεRI – didelio afiniteto IgE receptoriai; GATA3 – GATA surišantis baltymas 3; PGD2 – prostaglandinas D2; RORα – su retino rūgštimi susiję receptoriai našlaičiai.

Eozinofilinės astmos metu kvėpavimo takuose dominuoja antrojo tipo uždegimas. Antrojo tipo uždegimui būdingas eozinofilų, putliųjų ląstelių, bazofilų, Th2 ląstelių, ILC2 ir IgE gaminančių B ląstelių kaupimasis. Pagrindiniai antrojo tipo uždegimo tarpininkai ir citokinai – IL-4, IL-5 ir IL-13 [24]. Eozinofilinio astmos fenotipo patogenezės pagrindas – išreikšta eozinofilija, kai kraujyje (arba) audiniuose randami dideli eozinofilų kiekiai. Kraujyje eozinofilija apibūdinama kaip šių ląstelių skaičiaus padidėjimas daugiau kaip $0,5 \times 10^9/l$, audiniuose – priklausomai nuo fiziologiškai randamo jų kiekio [25]. Sergant eozinofiline astma, plaučių audinyje randama daug eozinofilų, sukeliančių lėtinį uždegimą ir pažeidžiančių plaučių audinį, dėl to ligos eiga ir gydymas tampa komplikuoti. Pastebėtas eozinofilijos ryšys su astmos sunkumu [26].

Eozinofilinė astma įprastai yra vėlyvos pradžios, dažniausiai susijusi su lėtiniu rinosinusitu, nosies polipais, dažniausiai yra sunki ir nealerginės kilmės [27]. Šio fenotipo astma sergantiems asmenims, nepaisant skiriamo gydymo iGK, tiek kraujyje, tiek plaučių audinyje nuolat persistuoja eozinofilija, dažnas sGK poreikis dėl nepakankamai kontroliuojamų arba nekontroliuojamų ligos simptomų [2, 25, 27, 28].

Neseniai atliktame tyrime, kurio metu siekta išsiaiškinti nealerginės kilmės eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo mechanizmus, nustatyta, kad sergant lėtiniu rinosinusitu su išreikšta eozinofilija nosies polipuose aptiktas padidėjęs ILC2, pagrindinių nespecifinių įgimtų imuniteto efektorių, kiekis [29]. Po stimuliacijos užkrūčio liaukos stromos limfopoetinu (TSLP) ir IL-33, ILC2 ląstelės pradėjo gaminti su Th2 uždegimu susijusius citokinus, įskaitant didelius IL-5 ir IL-13 kiekius bei, kiek mažiau, IL-4 [30, 31]. Padidėjusi IL-5 gamyba iš dalies gali paaiškinti eozinofilinio uždegimo pasireiškimą sunkios nealerginės eozinofilinės astmos metu. Kadangi, sergant sunkia astma, kvėpavimo takuose padidėja epitelio citokino TSLP ir lipoksino A4 raiška, dėl to sumažėja ILC2 išskiriamas IL-13 kiekis, o nevaldoma ILC2 aktyvacija gali lemti refrakterinę eozinofiliją sergantiems sunkia nealergine astma [32]. Nustatyti ir genai, kurie siejami su ILC2 vystymusi ir aktyvacija: ILC2 diferenciacijai labai svarbus *ROR-1-a* koduojamasis genas, ir genai, kurie koduoja IL-33 bei IL-1 receptorių tipą 1, kuris yra IL-33 receptorių komplekso (dar vadinamo ST2) dalis, medijuojantys IL-33 signalinį kelią ir aktyvuojantys ILC2 [33].

Sergant astma, eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą sukiančio IL-5 gamyba gali vykti dviem skirtingais ir

Moksliniai darbai ir apžvalgos

vienas nuo kito nepriklausomais patogenetiniiais keliais: alergenui specifiniams paprastiesiems T limfocitams (angl. *naive-T cells*) virstant į Th2 ląsteles, gaminančias savo citokinų spektrą, arba nuo alergeno nepriklausomas įgimtų ILC2 ląstelių, gaminančių savo citokinus, kelias (3 pav.). Panaudojant eksperimentinį alerginės astmos modelį, nustatyta, kad pelėms, kurioms stinga IL-13, ILC2 ląstelės sukelia kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, stebima eozinofilinė infiltracija. Pacientams, sergantiems astma, IL-13 ILC2 ląstelės gamina kaip atsaką į putliųjų ląstelių sekretuojamą PGD₂, todėl jo receptoriai gali būti slopinami tiek alerginės, tiek nealerginės astmos atvejais. Tačiau dar nepakankamai ištirta, ar ILC2 ląstelių kiekis kraujyje ir apatiniuose kvėpavimo takuose koreliuoja su specifiniais astmos fenotipais [34]. Terapiniu požiūriu įdomu išsiaiškinti, ar ILC2 ląstelės siejamos su refrakteriškumu GK, juo labiau – ar blokuojant/keičiant ILC2 patogenetinius kelius, receptorių raišką, išskiriamus citokinus, chemokinus, būtų galima pasiekti geresnių sunkios eozinofilinės nealerginės astmos gydymo rezultatų.

Eozinofilinį uždegimą, sergant astma, sukelia du skirtingi patogenetiniai keliai: alerginės astmos atveju dendritinės ląstelės pateikia antigeną CD4 + T ląstelėms, indukuoja Th2 ląsteles, kurios gamina IL-4, IL-5 ir IL-13, o tai sąlygoja antikūnų gamybos B ląstelėse perjungimą iš IgM/IgG į IgE, kvėpavimo takų eozinofiliją ir gleivinės hipersekreciją. Nealerginės eozinofilinės astmos atveju oro teršalai, mikrobai ir glikolipidai sukelia iš epitelio ląstelių kilusių citokinų, įskaitant IL-33, IL-25 ir TSLP, išskyrimą, kurie aktyvuoja ILC2 ląsteles nuo antigeno nepriklausomu būdu per atitinkamus savo receptorius (IL-17RB, ST2 ir TSLPR). Aktyvuotos ILC2 ląstelės gamina didelius IL-5 ir IL-13 kiekius, dėl to atsiranda eozinofilija, gleivinės hipersekrecija ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumas.

Neigiamas eozinofilinio uždegimo pasekmės lemia ir ilgesnė eozinofilų išgyvenamumo trukmė dėl užtrukusios apoptozės, prailgėjusio eozinofilų toksinių mediatorių išskyrimo laiko. Normos atveju eozinofilus, įvykus programuotai jų žūčiai (apoptozei), pašalina makrofagai nesukeliant imuninio atsako. Esant uždelstai apoptozei, sudaromos palankios sąlygos persistuoti eozinofiliniam uždegimui ir šiame procese svarbią vietą užima IL-3, IL-5 bei GM-CSF [35].

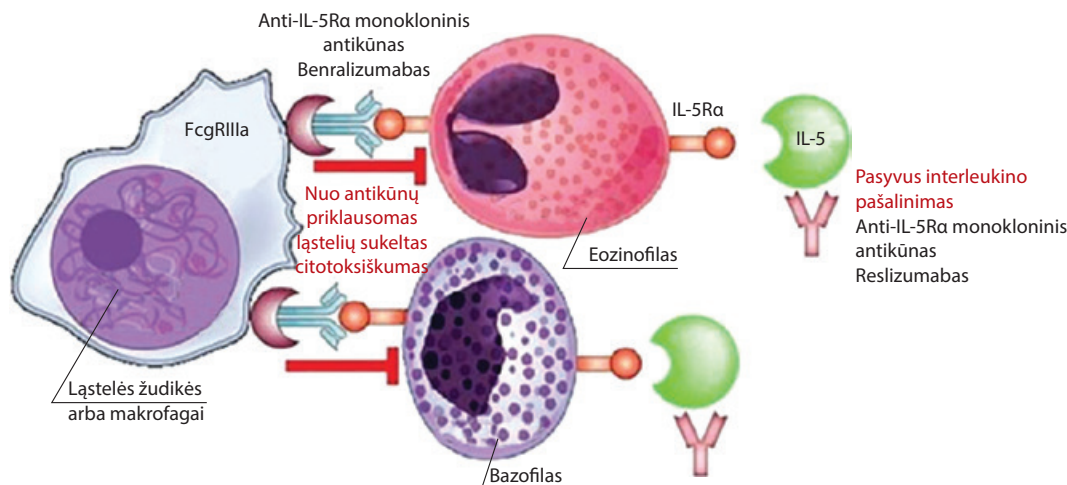
Įdomu ir tai, kad atliekant tyrimus su pelėmis, plaučių audinyje aptikta išskirtinai ilgiau gyvuojančių eozinofilų, kurių atliekamos funkcijos dar nepakankamai ištirtos, tačiau genų raiškos analizės duomenimis, jie pasižymi stipresnėmis reguliacinėmis savybėmis [36]. Šie eozinofilai priskiriami parenchiminėms ląstelėms, pasižyminčiomis Th2 imuninių atsaką slopinamosiomis savybėmis, kurioms IL-5 neturi tokio stipraus poveikio. Atlikus bronchų provokaciją su namų dulkių erkėmis, audinių eozinofilų savybės išliko nepakitusios [36].

Kalbant apie refrakteriškumą gydant GK sergančiuosius sunkia astma, labiausiai tikėtina priežastis – GK receptorių disfunkcija ir histono deacetilazės aktyvumo sumažėjimas [28]. Gydant GK, uždegimas slopinamas reguliuojant transkripcijos ir negenominius kelius. Reguluojant transkripciją, GK prisijungia prie GK receptorių (GK-R), o vėliau kompleksai susiejami su tiksulinio geno promotoriaus sritimi. Taip aktyvuojama arba nuslopinama genų transkripcija [37, 38]. Negenominis steroidų poveikis apima antrinius signalų nešiklius ir ne klasikinius receptorius [34]. Sergant sunkia astma, branduolyje yra sumažėjęs GK-R jungimosi afinitetas ir sutrikusi branduolio GK prisijungiančių GK-R translokacija [39], palyginti su GK jautria astma sergančiais. Norint sukelti GK-GK-R prisijungimo prie promotoriaus genų slopinimą, histonas turi būti acetilintas, o būtent atsparia GK astma sergantiesiems ir būna sutrikę ir žymiai silpnesni histono acetilinimo procesai [39]. Be to, šiems pacientams randama ir padidėjusi neprisijungiančių GK-R izoformų GRβ raiška, dėl to sumažėja steroidus prisijungiančių GK-Ra kiekis [39].

PATOGENEZĖS SKIRTUMŲ NULEMTI SUNKIOS EOZINOFILINĖS ASTMOS GYDymo SAVITUMAI

Sergant sunkia astma, gydymo pagrindas yra 4–5 gydymo pakopų vaistai (vidutinė arba didelė iGK dozė kartu su ilgo veikimo β₂ agonistu be (arba su) ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus, su (arba be) leukotrienų receptorių blokatoriumi, pagal reikalą pridėdant sGK, anti-IgE arba anti-IL-5). Remiantis šiuo metu esamais tyrimų duomenimis, panašiausia, kad sergantiesiems sunkia, GK atsparia astma pastarosios patogenezeje pagrindinis vaidmuo tenka IL-5/IL-33 signaliniam keliui [28, 40]. Šiems pacientams veiksmingiausias gydymas anti-IL-5 vaistais, kurie blokuoja IL-5 signalinį kelią. Pastebėta, kad sergant šio fenotipo astma, anti-IL-5 vaistai (mepolizumabas, benralizumabas, reslizumabas) žymiai sumažina eozinofilų kiekį, astmos paūmėjimų skaičių, mažesnis geriamųjų GK poreikis, neprarandant astmos simptomų kontrolės [41–45].

Daugelis eozinofilų funkcijų valdomos IL-5. Stingant jo arba kitų aktyvių eozinofilinių citokinų, eozinofilai greitai apoptozuoja. Mepolizumabas ir reslizumabas yra IL-5 antagonistiskai veikiantys monokloniniai antikūnai, neutralizuojantys IL-5 ir neleidžiantys jungtis prie IL-5 receptorių, esančių ląstelių paviršiuje. Slopinamas IL-5 signalinis kelias ir IL-5 bioaktyvumas, mažinama eozinofilų gamyba kaulų čiulpuose ir jų išgyvenimas. Tuo tarpu benralizumabas jungiasi prie IL-5 receptoriaus α grandinės (IL-5Rα) ir blokuoja IL-5 prisijungimą. Minėti receptoriai randami subrendusių eozinofilų, eozinofilų linijos progenitorių ląstelių ir bazofilų paviršiuose (4 pav.).



4 pav. Vaistų, nukreiptų prieš IL-5, veikimo mechanizmų principai [41]

FcγRIIIa – fragmento imunoglobulino molekulėje, išskirto kristalizuojant mažo afiniteto receptorių IIIA; IL-5 – interleukinas 5; IL-5Ra – interleukino 5 receptorių α grandinė.

EOZINOFILINIO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO BIOLOGINIAI ŽYMENYS

Atsižvelgiant į sunkios astmos heterogeniškumą, fenotipų gausą ir patogenezės savitumus, gebėjimas priskirti asmenį, sergantį sunkia astma „teisingam“ fenotipui yra lemiamas tikintis veiksmingo gydymo. Tam tikslui ieškoma biologinių žymenų. Idealus biologinis žymuo turėtų išlaikyti aiškų ryšį su ligos patogeneze, būti patikimas ir atkuriamas, kistų gydymo metu, būtų lengvai aptinkamas ir kiekybiškai įvertinamas, nebrangus ir pasižymėtų dideliu jautrumu bei specifiškumu [46, 47].

Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami eozinofilinio uždegimo biologiniai žymenys yra periferinio kraujo eozinofilų kiekis, periostino koncentracija serume ir azoto oksido frakcija iškvėpiamame ore (FeNO). Remiantis naujausiais tyrimais, minėtus eozinofilinio uždegimo žymenis kombinuojant su serumo eotaksinų CCL26, CCL17, CCL24 koncentracijomis, sergančiuosius astma būtų galima skirstyti į aukšto ir žemo eozinofilinio uždegimo lygmens fenotipus [48], o tai leistų geriau prognozuoti astmos eigą ir baigtis, gydymo veiksmingumą.

Pagrindiniai eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys:

- Eozinofilų skaičius periferiniame kraujyje:
 - eozinofilų išskiriami prouždegiminiai mediatoriai yra pagrindiniai veiksniai, palaukiantys kvėpavimo takų uždegimą sergant astma, sukeltantys kvėpavimo takų epitelio pažeidimą, cholinerginių receptorių funkcijos sutrikimą, kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, padidėjusią gleivių sekreciją, kvėpavimo takų struktūrinius pokyčius.
- Periostino koncentracija:
 - periostinas yra užląstelinio užpildo baltymas,

išskirtas iš epitelinių ląstelių kaip atsakas į įvairius stimulus, įskaitant IL-13, ir jo nustatomas kiekis stipriai koreliuoja su antrojo tipo uždegimu. Periostinas taip pat susijęs su daugeliu uždegiminių procesų sergant astma, pvz., eozinofilų telkimasis plaučiuose, kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai (proliferacinis poveikis). Esant didesnei periostino koncentracijai, būna didesnė ir uždegiminių mediatorių raiška.

- IL-13 koncentracija serume:
 - svarbiausias citokinas, analizuojant antrojo tipo uždegimą, yra IL-13, kuris dideliais kiekiais gaminamas ILC2 ir Th2 ląstelių bei dalyvauja reguliuojant IgE gamybą, padidėjusią gleivių gamybą, eozinofilų telkimąsi plaučiuose, bronchų hiperreaktyvumą, adhezinių molekulių raišką, chemokinus (pvz., eotaksinus). Pernelyg padidėjusi IL-13 raiška sukelia eozinofiliją, gleivių hiperprodukciją ir bronchų hiperreaktyvumą.
- CCL11 koncentracija kraujo serume:
 - CCL11 yra citokinas, kuris priklauso CC chemokininų šeimai, dar vadinamas eotaksinu-1. Tai vienas iš trijų pagrindinių eozinofilų chemotaksį didinančių baltymų. Veikia per eozinofilų paviršiuje esančius chemokininų receptorių CCR3 ir skatina eozinofilų telkimąsi plaučiuose.
- CCL17 koncentracija kraujo serume:
 - CCL17 yra citokinas, priklausantis CC chemokininų šeimai, kurio gamybą skatina IL-13. CCL17 nerandama sveikų asmenų kraujyje, tačiau didesni kiekiai nustatomi sergant astma. Padidėjusi CCL17 raiška, kartu esant padidėjusiam kraujo eozinofilų kiekiui arba

Moksliniai darbai ir apžvalgos

FeNO, didina prognostinę vertę, nustatant dominuojantį antrojo tipo uždegimą.

- Eotaksino CCL26 koncentracija serume:
 - eotaksinas-3 arba chemokino (C-C) motyvo ligandas 26 (CCL26) yra mažos molekulinės masės citokinas, priklausantis CC chemokinių šeimai. Eotaksiną, esant IL-4 simuliacijai, gamina įvairių organų audiniai: plaučių, širdies ir kiaušidžių bei endotelinės ląstelės. CCL26 yra eozinofilų chemoatraktantas, veikiantis per ląstelių paviršiuje esančius chemokinių receptorių CCR3 ir skatinantis eozinofilų telkimą kvėpavimo takuose.
- eotaksino CCL24, dar vadinamo eozinofilų chemotaksiniu baltymu-2 arba eotaksinu-2, koncentracija serume:
 - tai chemokino (C-C) motyvo ligandas 24, taip pat priklausantis CC chemokinių šeimai. Yra vienas stipriausių eozinofilų chemoatraktantų, veikiantis per ląstelių paviršiuje esančius chemokinių receptorių CCR3 ir skatinantis eozinofilų telkimą kvėpavimo takuose. Eotaksinas-2 lengvina eozinofilų migraciją. Padidėjęs šio chemokino koncentracijai, pastebėtas greitesnis eozinofilų adhezijos kelias per ICAM-1 adhezines molekules [49].

APIBENDRINIMAS

Ilgus metus astmos patogenezė aiškinta dominuojančiu Th2 sukkelto alerginio uždegimo pobūdžiu. Pastaraisiais metais nustatyta, kad svarbų vaidmenį vaidina nealerginiu keliu aktyvuojami eozinofilai, kai ILC2 išskiria didelį kiekį IL-5. Eozinofilijos svarbą ligos simptomų pasireiškimui, eigai, atsakui į skiriamą gydymą šiuo metu geriausiai apibūdina sunkios eozinofilinės astmos fenotipas. Sunkios eozinofilinės astmos metu randami ženklesni struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai, būdinga sunki ligos eiga, nepalanki prognozė. Situaciją iš esmės keičia klinikiniais tyrimais įrodytas veiksmingas gydymas monokloniniais antikūnais prieš IL-5 – mepolizumabu, benralizumabu, reslizumabu. Svarbi tolesnių tyrinėjimų sritis – skirtinga pačių eozinofilų receptorių raiška, turinti įtakos eozinofilų brendimui, diferenciacijai, migracijai. Kraujo eozinofilų skaičius, periostino koncentracija serume ir FeNO – tai biologiniai žymenys, rodantys kvėpavimo takų eozinofilinio uždegimo intensyvumą. Tyrinėjami ir kiti, galimai jautresni, biologiniai žymenys, pvz., IL-13, CCL11, CCL17, CCL24, CCL26, kurie padėtų tiksliau identifikuoti sergančiuosius astma su išreikštu eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu, prognozuoti gydymo biologiniais vaistais veiksmingumą.

Gauta 2018 03 12

Priimta 2018 04 06

LITERATŪRA

1. 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, 2013. Available from: <https://www.thoracic.org/statements/resources/allergy-asthma/severe-asthma-full.pdf>
2. Biekšienė K, Malakauskas K, red., Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Pulmonologija ir alergologija. 2017; 1(1):8-16.
3. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. Eur Respir J. 2017; 49(5). pii: 1700634.
4. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. J Clin Invest. 2015; 125(8):3037-50.
5. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UJ cohort study. Lancet Respir Med. 2015; 3(11): 849-58.
6. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol. 2015; 16 (1):45-56.
7. Uhm TG, Kim BS. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2012; 4(2):68-79.
8. George L, Brightling ChE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Chronic Dis. 2016; 7(1):34-51.
9. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. J Immunol. 2016; 197(9):3445-53.
10. Rosenberg H, Phipps S, Foster P. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(6):1303-10.
11. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Wheater's functional histology: A text and colour atlas. 5th ed. Philadelphia [Pa.]: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006.
12. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. J Clin Invest. 2013; 123(5):2306-16.
13. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in Asthma and Other Disorders. Front Med (Lausanne). 2017; 4:139. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00139/full>
14. Wagner LA, Christensen CJ, Dunn DM, Spangrude GJ, Georgelas A, Kelley L, et al. EGO, a novel, noncoding RNA gene, regulates eosinophil granule protein transcript expression. Blood. 2007; 109(12):5191-8.
15. Rothenberg M, Hogan S. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006; 24(1):147-74.
16. Davoine E, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. Front Immunol. 2014; 5:570.
17. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol. 2013; 13(1):9-22.
18. Tartibi HM, Bahna SL. Clinical and biological markers of asthma control. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10(11):1453-61.
19. Izuhara K, Arima K, Ohta S, Suzuki S, Inamitsu M, Yamamoto K. Periostin in allergic inflammation. Allergol Int. 2014; 63(2):143-51.
20. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Cell Mol Life Sci. 2014; 71(7):1279-88.
21. 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; 7:680.
22. Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IF. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. Front Pharmacol. 2013; 4:46.
23. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma — Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it

- for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res.* 2001; 2(2):66–70.
24. **Dunican EM, Fahy JV.** The Role of Type 2 Inflammation in the Pathogenesis of Asthma Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(2):S144–9.
 25. **Walford HH, Doherty TA.** Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy.* 2014; 7:53–65.
 26. **Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18(5):716–25.
 27. **Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H.** New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today.* 2017; 22(2):388–96.
 28. **Poon AH, Eidelman DH, Martin JG, Laprise C, Hamid Q.** Pathogenesis of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(5):625–37.
 29. **Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al.** Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nat Immunol.* 2011; 12(11):1055–62.
 30. **Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN.** Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(2):75–87.
 31. **Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al.** Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(2):145–9.
 32. **Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, et al.** Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med.* 2013; 5(174):174ra26.
 33. **Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al.** A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363(13):1211–21.
 34. **Brusselle GG, Maes T, Bracke KR.** Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013; 19(8):977–9.
 35. **Kankaanranta H, Lindsay MA, Giembycz MA, Zhang X, Moilanen E, Barnes PJ.** Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(1 Pt 1):77–83.
 36. **Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirotton D, et al.** Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest.* 2016; 126(9):3279–95.
 37. **Holgate ST, Polosa R.** Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(2):218–30.
 38. **Barnes PJ.** Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 120(2–3):76–85.
 39. **Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM.** Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(6):1100–8.
 40. **Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al.** IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(4):933–41.
 41. **Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ.** Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2016; 9:71–81.
 42. **Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al.** Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009; 360(10):985–93.
 43. **Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al.** Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360(10):973–84.
 44. **Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(11):879–90.
 45. **Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5):355–66.
 46. **Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleeker ER, et al.** Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(6):1509–18.
 47. **Poon AH, Hamid Q.** Severe asthma: have we made progress? *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(1):S68–77.
 48. **Silkoff PE, Laviolette M, Singh D, FitzGerald JM, Kelsen S, Backer V, et al.** Identification of airway mucosal type 2 inflammation by using clinical biomarkers in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3):710–19.
 49. **Tachimoto H, Kikuchi M, Hudson SA, Bickel CA, Hamilton RG, Bochner BS.** Eotaxin-2 alters eosinophil integrin function via mitogen-activated protein kinases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 26(6):645–9.

Gydymo omalizumabu veiksmingumas tarp pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline

EFFICACY OF OMALIZUMAB TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

MARGARITA PAULAUSKIENĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ,
EDITA GASIŪNIENĖ, SIMONA KAŠINSKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Lėtinė spontaninė dilgėlinė yra daugiau nei šešias savaites trunkanti liga, pasireiškianti išbėrimais pūkslėmis ir (arba) angioedema. Daliai sergančiųjų standartinis gydymas antihistaminiais vaistais yra neveiksmingas net skiriant keturis kartus didesnę nei vaisto apraše rekomenduojama dozę. Omalizumabas – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (anti-IgE), pastarųjų metų klinikinių tyrimų duomenimis, yra veiksmingiausias III pakopos vaistas, skirtas atsparios antihistaminiais vaistams lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymui. **Tikslas** – įvertinti omalizumabo veiksmingumą malšinant lėtinės spontaninės dilgėlinės simptomus. **Metodika.** Atlikta 22 asmenų, sergančių antihistaminiais vaistams atsparia aktyvia lėtine spontanine dilgėline, kurie buvo tirti ir gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje, retrospektyvioji duomenų analizė. Ligos aktyvumas ir gydymo omalizumabu poveikis vertinti pagal dilgėlinės aktyvumo balą (UAS7). **Rezultatai.** Teigiamas gydymo poveikis pasiektas (dilgėlinės aktyvumo balas sumažėjo >50 proc.) 18 pacientų (81,8 proc.), septyniems pacientams (31,8 proc.) simptomų sumažėjimas stebėtas jau po pirmos vaisto injekcijos, aštuoniems asmenims (47,1 proc.) iš visų baigusiujų 6 mėn. gydymo kursą dėl pasikartojančių intensyvių dilgėlinės simptomų vaisto vartojimas buvo atnaujintas. **Išvados.** Gydymas omalizumabu žymiai sumažino ligos aktyvumą. Atsinaujinus lėtinės spontaninės dilgėlinės simptomams po sėkmingo gydymo omalizumabu, vėl pratęstas gydymas šiuo vaistu buvo veiksmingas ir saugus.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė spontaninė dilgėlinė, angioedema, omalizumabas.

Summary. Background. Chronic spontaneous urticaria is defined as itchy hives, lasting for 6 and more weeks, with or without angioedema. Part of the patients do not have a response to a standard therapy with H1 antihistamines even taking four times their licensed doses. Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody, recommended as a most effective III step treatment for chronic, antihistamines resistant spontaneous urticaria. **Aim.** To evaluate effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. **Methods.** In this article we present a retrospective analysis of 22 patients with an antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria, treated with omalizumab in Department of Immunology and Allergology of Hospital of Lithuania University of Health Sciences Kauno klinikos. Activity of the disease was evaluated using urticaria activity score (UAS7) before and after treatment with omalizumab. **Results.** Reduction of chronic urticaria symptoms (urticaria activity score decreased more than 50 percent) was observed in 18 patients (81.8%), seven patients (31.8%) had decreased symptoms after first injection of omalizumab, eight of the patients (47.1%) who had finished 6 month treatment course, had renewal of urticaria symptoms and the treatment was continued. **Conclusion.** Omalizumab markedly reduce urticaria activity in patients with antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. Omalizumab did not lose effectiveness after its reintroduction in treatment of relapsed chronic spontaneous urticaria.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab.

ĮVADAS

Lėtinė spontaninė dilgėlinė – apie 3 proc. populiacijos pasireiškianti liga, varginanti pacientus ilgiau nei šešias savaites trunkančiu niežuliu su pūkslėmis ir (arba) angioedema, nesant kitų šiuos požymius provokuojančių išorinių veiksnių [1]. Lėtinė ligos eiga blogina pacientų

gyvenimo kokybę, mažina darbingumą ir sukelia socioekonomines problemas [2]. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra pirmojo pasirinkimo vaistai ir laikomi „auksiniu standartu“ gydant lėtinę spontanine dilgėline. Keturis kartus didesnė nei nurodyta vaistų apraše antihistamininių vaistų dozė yra antros eilės gydymas, kurį

rekomenduoja Tarptautinės dilgėlinės gydymo gairės [3], tačiau ne visuomet efektyviai sumažina ligos simptomus – niežulį ir pūkšlių susidarymą. Tarptautinės gydytojus specialistus vienijančios organizacijos sutaria, kad pastarųjų metų klinikinių tyrimų duomenys yra pakankami įrodyti biologinės terapijos omalizumabu gydomąjį poveikį [3]. Monokloninio antikūno prieš imunoglobuliną E (anti-IgE) veiksmingumą ir saugumą, gydant sunkios eigos ir gydymui antihistamininiais vaistais atsparią lėtinę spontaninę dilgėlinę, patvirtina atlikti klinikiniai tyrimai [4–6].

Šiuo metu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Imunologijos ir alergologijos klinikoje omalizumabu gydoma daugiau kaip dvidešimt pacientų, sergančiųjų lėtine spontanine dilgėline. Tenka pripažinti, kad dauguma iki šiol atliktų klinikinių tyrimų analizuoja vaisto veiksmingumą, tačiau apie optimalią gydymo trukmę, gydymo atnaujinimą pasikartojus simptomams arba ilgalaikį vaisto vartojimą duomenų vis dar stinga. Lietuvoje gydymo omalizumabu išlaidų kompensavimo tvarka patvirtinta 2016 m., tad patirtis, gydant pacientus šiuo vaistu, itin vertinga. Straipsnyje analizuojami 22 pacientų, kuriems skiriamas arba buvo skirtas omalizumabas, duomenys bei pateikiama literatūros apžvalga.

METODAI

Retrospektyviai analizuoti lėtine spontanine dilgėline sergančiųjų ir omalizumabu gydytų pacientų ambulatorinių kortelių duomenys. Į tyrimą įtraukti 22 pacientai tirti ir gydyti Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje nuo 2016 m. spalio iki 2018 m. vasario, kuriems nustatyta antihistaminiais vaistams atspari lėtinė spontaninė dilgėlinė ir taikytas gydymas omalizumabu, leidžiant po 300 mg į poodį kas keturias savaites 6 mėn. Kai kuriems iš tyrimo dalyvavusių pacientų gydymas omalizumabu buvo veiksmingas, tačiau po 6 mėn. kurso nustatytas ligos atsinaujinimas, todėl gydymas vaistu pratęstas. Vertinti duomenys apie ligos trukmę, simptomus provokuojančius veiksnius bei gretutines ligas, įprastinio gydymo antihistamininiais vaistais poveikį, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai. Duomenų analizė atlikta naudojantis „MS Exel 2013“ programa. Ligos sunkumas, aktyvumas prieš gydymą omalizumabu bei gydymo poveikis vertintas standartiškai, pagal EAACI/GA2LEN/EDF/WAO rekomendacijas [1, 3], naudojant Dilgėlinės aktyvumo skalę (angl. *Urticaria Activity Score*, UAS7). Pacientai savaitę laiko iki skirto gydymo omalizumabu, o vėliau po paskutinės vaisto injekcijos vertino niežėjimo intensyvumą bei per parą susidarančių pūkšlių kiekį balais nuo 0 iki 3 (1 lentelė). Maksimali balų suma – 42. Surinkus 0–6 balus, liga vertinta

1 lentelė. Lėtinės dilgėlinės aktyvumo vertinimas (sumuojama kasdien, 7 dienas)

Vertinimo balai	Pūkšlės	Niežulys
0	Nėra	Nėra
1	<20 pūkšlių per 24 val.	Lengvas
2	20–50 pūkšlių per 24 val.	Vidutinio intensyvumo
3	>50 pūkšlių per 24 val.	Intensyvus

2 lentelė. Gretutinės ligos, nustatytos sergantiesiems lėtine spontanine dilgėline

Gretutinės ligos	Atvejų skaičius
Autoimuninis tiroiditas	7
Arterinė hipertenzija	1
Nutukimas	1
Antinksčių funkcijos nepakankamumas	1
Atopinis dermatitas	1
Reumatoidinis artritas	1
Vitiligo	1

kaip gerai kontroliuojama ir neaktyvi, 7–15 balų suma atitiko lengvą, 16–27 – vidutinio sunkumo, o 28–42 – sunkią ligos eigą.

REZULTATAI

Vidutinis sergančiųjų amžius buvo 50 metų (jauniausias – 31 metų, vyriausias – 79 metų). Iš viso penki vyrai ir 17 moterų. Trumpiausia ligos trukmė iki omalizumabo skyrimo buvo 2 mėn., ilgiausia – 20 metų (lėtinė intermituojanti ligos eiga). Daugumai pacientų lėtinė spontaninė dilgėlinė pasireiškė kartu su angioedema ($n = 14$, tai sudarė 63,6 proc.). Iš visų 22 omalizumabu gydytų pacientų 17 (77,2 proc.) buvo gydomi ilgiau nei 6 mėn. Vienam iš gydytų pacientų jokio klinikinio poveikio nenustatyta net po ketvirtos vaisto dozės, todėl gydymas omalizumabu nutrauktas nebaigus gydymo kurso. Likusiems penkiems pacientams gydymas pradėtas mažiau nei prieš 6 mėn., todėl gydymo kursas dar nepasibaigęs.

Dažniausia gretutinė patologija, kuri buvo nustatyta sergantiesiems lėtine spontanine dilgėline, buvo autoimuninis tiroiditas ($n = 6$). Vienas tiriamasis sirgo ir kitomis autoimuninėmis kilmės ligomis: reumatoidiniu artritu, vitiligo. Vienam tiriamajam dėl nuolatinio geriamųjų gliukokortikoidų poreikio ir ilgos ligos trukmės (>20 metų) buvo išsivystęs antrinis antinksčių žievės pažeidimas. Devyniems pacientams kitų gretutinių ligų nenustatyta. Išsami gretutinių ligų analizė pateikiama 2 lentelėje.

Įtariant autoimuninę ligos kilmę, prieš skiriant bi-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

3 lentelė. Sergančiųjų lėtine dilgėline demografiniai, laboratoriniai bei ligos aktyvumo duomenys

Eil. Nr.	Amžius (m.)	Lytis	Angioedema	Ligos trukmė (m.)	Anti-TPO kU/l	ANA	IgE (kU/l)	Autologinis serumo mėg.	Omalizumabo dozės	UAS 7 Iki gyd.	UAS 7 Po gyd.
1	43	mot.	Taip	>20	N	2+	3	N	8	36	20
2	79	mot.	Taip	18	4,88	1+	N	N	7	30	14
3	45	vyr.	Taip	4	<3	1+	29,8	Abejotinas	6	38	2
4	59	mot.	Taip	17	13,82	Neig.	N	Teig.	4	40	40
5	38	mot.	Taip	10	<3	Neig.	76,1	Neig.	10	40	7
6	70	vyr.	Ne	48	N	N	196,4	N	12	30	10
7	73	mot.	Taip	5	N	N	N	N	2	30	20
8	72	mot.	Taip	9	N	N	N	N	6	25	1
9	29	mot.	Ne	9	N	N	N	N	6	40	4
10	45	mot.	Taip	12	<3	2+	3	N	6	38	10
11	45	vyr.	Taip	12	3	Neig.	240,4	N	9	30	5
12	61	mot.	Ne	2	560,36	2+	22,2	N	2	38	20
13	31	mot.	Ne	6	18,83	Neig.	N	N	2	42	1
14	36	mot.	Taip	6	3	Neig.	N	Neig.	6	20	0
15	38	vyr.	Taip	5	<3	1+	14,4	Neig.	6	20	2
16	36	mot.	Taip	6	1000	1+	117,5	N	8	28	0
17	49	mot.	Taip	10	N	N	N	N	8	28	2
18	72	mot.	Taip	4	N	Neig.	94	N	6	30	2
19	49	mot.	Ne	36	N	N	277,5	N	8	36	10
20	41	mot.	Taip	24	27,1	N	N	N	4	7	2
21	54	mot.	Ne	2	<3	2+	N	Teig.	6	32	4
22	38	vyr.	Ne	4	N	N	N	Neig.	6	42	10

N – neatlikta, ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus, Anti-TPO – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę, IgE – imunoglobulinas E, UAS7 – dilgėlinės aktyvumo balas (per 7 dienas).

ologinę terapiją omalizumabu, atlikti autoimuniteto tyrimai: antikūnų prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) ir autologinio serumo mėginiai. Teigiamas ANA rastas 61,5 proc. pacientų, ryškus anti-TPO padidėjimas – dviem pacientams, teigiami autologinio serumo mėginiai nustatyti dviem tirtiems pacientams. Laboratorinių tyrimų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

Visi pacientai, kuriems buvo skirtas gydymas omalizumabu, savo ligą vadino blogai kontroliuojama, nepriklausomai nuo vartojamos keturis kartus didesnės nei rekomenduojama vaistinio preparato apraše antihistaminio vaisto dozės. Devyniems pacientams (40,9 proc.) prireikė periodinio gydymo sisteminiais gliukokortikoidais (20–50 mg per parą geriamojo prednizolono ne ilgiau kaip 10 dienų).

Bendrojo IgE kiekis prieš omalizumabo skyrimą

buvo ištirtas 11 pacientų, daugumai jų šis rodiklis buvo normalus (vidutinis Ig E kiekis 78,16 kU/l).

Skiriant standartinę omalizumabo dozę, daliai pacientų simptomų sumažėjimas (ypač niežėjimo bei angioedemos) nustatytas jau po pirmos vaisto injekcijos (n = 7; 31,8 proc.). Iki gydymo omalizumabu liga pagal UAS7 dažniausiai buvo vertinama kaip aktyvi (balų vidurkis – 31,8, standartinis nuokrypis – 8,4), po gydymo arba pradėjus gydymą omalizumabu, ligos aktyvumo vertinimo balas buvo žymiai mažesnis (8,5 balų, standartinis nuokrypis – 9,4). Nustatytas reikšmingas (p<0,01) dilgėlinės aktyvumo balo sumažėjimas po omalizumabo skyrimo.

Aštuoniems pacientams (47,1 proc.) iš visų baigusiu jų 6 mėn. gydymo kursą (n = 17), dėl pasikartojančių intensyvių dilgėlinės simptomų gydymas omalizumabu buvo pratęstas dar 6 mėn.

Teigiamas gydymo poveikis pasiektas (dilgėlinės aktyvumo vertinimo balas sumažėjo >50 proc.) 18 pacientų (81,8 proc.), tačiau beveik pusei iš jų, nutraukus gydymą, nustatytas simptomų atsinaujinimas.

Kitų reakcijų, išskyrus vietines reakcijas vaisto suleidimo vietoje (paraudimas arba nežymus patinimas, išnykstantys savaime per 24 val.), mūsų gydytiems pacientams nenustatyta.

Išsamūs pacientų demografiniai, laboratoriniai bei ligos aktyvumo duomenys pateikiami 3 lentelėje.

LITERATŪROS APŽVALGA IR REZULTATŲ APTARIMAS

Visoms dilgėlinės formoms būdingi tie patys klinikiniai požymiai: niežtintis išbėrimas pūkslėmis ir (arba) angioedema (1 pav.). Liga diagnozuojama pagal klinikinius požymius, o klasifikuojama pagal ligos trukmę ir simptomus provokuojantį veiksnį. Dažniausią dilgėlinės formą – ūminę dilgėlinę gali sukelti įvairūs veiksniai: vaistai, maistas arba maisto priedai, kontaktinės medžiagos, infekcijos ir kt. Dilgėlinės simptomai atsiranda dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos veikiant vienam iš minėtų veiksnių. Degranuliuojant putliosios ląstelės, išsiskiria mediatoriai: histaminas, trombocitus aktyvuojantis veiksnys, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai, chemokinai. Šie mediatoriai dirgina juntamuosius nervus, sukelia vazodilataciją, plazmos ekstravazaciją, skatina uždegimo ląsteles kauptis pažeidimo židinyje. Dėl šių patologiinių mechanizmų atsiranda pūkslės ir angioedema. Lėtinės spontaninės dilgėlinės kilmė, kitaip nei ūminės, dažniausiai (30–45 proc. atvejų) yra autoimuninė ir siejama su imunoglobulino (Ig) G klasės antikūnais prieš IgE receptorių alfa subvienetus. Net 55 proc. lėtine dilgėline sergančių pacientų šios ligos kilmė kol kas neišaiškinta, numanoma, jog ją sukelia nežinomi autoantikūnai arba serumo veiksniai [1]. Daugumai mūsų tiriamųjų taip pat įtarta autoimuninė dilgėlinės kilmė. Literatūros duomenimis, lėtinė spontaninė dilgėlinė dažniausiai pasireiškia suaugusiems asmenims ir dažniau diagnozuojama moterims nei vyrams. Šiame tyrime didžiąją dalį pacientų taip pat sudarė vidutinio amžiaus moterys.

Lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymas yra pakopinys. Pirmiausia skiriami sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistai įprastomis dozėmis (I gydymo pakopa). Jei poveikis nepakankamas, rekomenduojama šių vaistų dozę didinti iki keturių kartų (II gydymo pakopa) [3]. Po 1–4 savaičių, išliekant aktyviai ligai, rekomenduojama pridėti omalizumabą (III gydymo pakopa), skiriant standartinę 300 mg dozę į poodį kas keturias savaites. III fazės klinikiniuose tyrimuose 300 mg omalizumabo dozė buvo efektyvi ir gerai toleruojama gydant daugiau nei 700 pacientų [4–6]. Omalizumabas yra monokloninis antikūnas, selekty-



1 pav. Lėtinė spontaninė dilgėlinė. (nuotrauka iš Klinikos archyvo. Paciento sutikimas gautas)

viai besijungiantis prie IgE sunkiosios grandinės C3 domeno ir slopinantis IgE prisijungimą prie receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus. Receptorių kiekis ant ląstelių laipsniškai ima mažėti. Slopinama šių ląstelių degranuliacija bei uždegimo mediatorių išskyrimas. Įdomu tai, jog vaisto dozės parinkimas, gydant lėtine spontanine dilgėline sergančius pacientus, nepriklauso nuo bendrojo IgE kiekio kraujo serume [4]. Analizuodami mūsų gydytų pacientų atvejus nepastebėjome, kad bendrojo IgE kiekis serume būtų susijęs su ligos aktyvumu arba nulemtų skirtingą gydymo omalizumabu atsaką. Nepasiekus gydymo poveikio per 6 mėn. gydymo omalizumabu, rekomenduojama apsvarstyti kitas gydymo galimybes, pvz., ciklosporino, metotreksato, dapsono, sulfasalazino skyrimą [1, 3, 7].

Literatūros duomenimis, autoimuninė ligos kilmė siejama su autoantikūnais prieš skyd liaukės audinį (apie 30 proc. atvejų), taip pat gali būti susijusi su vitiligo, reumatoidiniu artritu, *Helicobacter pylori* arba kitomis infekcijomis [7]. Mūsų tirtiems pacientams dažniausiai nustatytas autoimuninis tiroiditas.

Išanalizavus mūsų surinktus duomenis galima teigti, jog kaip ir kituose tyrimuose, daugumai pacientų gydymas omalizumabo 300 mg doze sumažino ligos aktyvumą. Sėkmingai sumažinti simptomai: niežėjimas, išbėrimas pūkslėmis bei retesni angioedemos epizodai pagerino pacientų gyvenimo kokybę.

Optimali gydymo omalizumabu trukmė vis dar yra diskusijų objektas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog, nutraukus gydymą monokloniniu antikūnu, simptomai gali atsinaujinti, netgi suintensyvėti. Viename iš jų tyrėjai pademonstravo rezultatus, parodydami ankstyvą ligos atsinaujinimą 23 iš 25 asmenų, praėjus 2–8 savaitėms po sėkmingo gydymo omalizumabu pabaigos, bei vėlyvą ligos atsinaujinimą 2 iš 25 asmenų,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

praėjus 4–7 mėn. po sėkmingo gydymo omalizumabu pabaigos [8]. Mūsų tyrime ligos atsinaujinimas nustatytas aštuoniems pacientams (3 sav.–2 mėn. laikotarpiu po sėkmingo gydymo omalizumabu kurso). Atnaujinus omalizumabo skyrimą ligos atkryčius patyrusiems pacientams, poveikis paprastai būna greitas ir geras [9, 10]. Mūsų tyrime dalyvavusiems pacientams, kuriems po nutraukto gydymo omalizumabu nustatytas ligos simptomų suaktyvėjimas, pratęsus šio medikamento vartojimą vėl pastebėtas mažėjantis ligos aktyvumas.

IŠVADOS

Lėtinės spontaninės dilgėlinės, atsparios antihistamininiams vaistams, gydymas omalizumabu žymiai sumažina ligos aktyvumą, simptomų: niežėjimo, pūkšlių susidarymo ir angioedemos dažnį. Pusei pacientų, nutraukus 6 mėn. skirtą gydymą dėl teigiamo omalizumabo poveikio, simptomai vėl atsinaujina, todėl gydymo omalizumabu pratęsimas yra naudingas, o šalutinių vaisto poveikių neišryškėja.

Gauta 2018 03 23

Priimta 2018 04 04

LITERATŪRA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7):868–87.
2. Ivanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: A case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012; 4(1):19–26.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018. [Epub ahead of print].
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368(10):924–35.
5. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 Antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(1):67–75.
6. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(1):101–9.
7. Šitkauskienė B, Blažienė A, Bylaitė-Bučinskienė M, Chomičienė A, Staikūnienė J, Valiukevičienė S. Dilgėlinės rekomendacijos: klasifikacija, diagnostika ir gydymas 2015 m. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų bei dermatovenerologų sutarimas. Kaunas; 2015.
8. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(3):288–90.
9. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73 (1):57–62.
10. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(3):375–38.

Idiopatine plaučių fibroze sergančių pacientų, 2016–2017 m. gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose, klinikinė analizė

CLINICAL ANALYSIS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS PATIENTS TREATED IN HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS IN 2016–2017

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti sergančiųjų idiopatine plaučių fibroze (IPF) klinikinius duomenis ir gydymo priešfibrozinais vaistais veiksmingumą Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikose). **Metodika.** Išanalizuoti 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje stebėtų pacientų, sergančių IPF, duomenys. Iš medicininės dokumentacijos surinkti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, taikyti IPF diagnostikos metodai, plaučių funkcijos tyrimų rezultatai, skirtas gydymas. Pradiniai spirometrijos duomenys lyginti dinamikoje po 6 ir 12 mėn. **Rezultatai.** Į analizę įtraukti visi 25 nuo 2016 m. pradžios iki 2017 m. pabaigos klinikoje stebėti ir gydyti IPF sergantys pacientai: 10 moterų (40 proc.) ir 15 vyrų (60 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66 ± 11 metų. 13 pacientų (52 proc.) rūko arba rūkė anksčiau. 11 pacientų (44 proc.) IPF diagnozė nustatyta po plaučių audinio histopatologinio tyrimo, likusiems 14 pacientų (56 proc.) – didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenimis. Priešfibrozinais vaistais (nintedanibu arba pirfenidonu) gydyta 17 pacientų, penkiems pacientams šis gydymas neskirtas. Per stebėsenos laikotarpį dviem pacientams atliktos plaučių transplantacijos operacijos, vienas pacientas įtrauktas į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Pacientams, kuriems skirtas priešfibrozinis gydymas, FVC (angl. Forced Vital Capacity, liet. forsutuota gyvybinė plaučių talpa) 12 mėn. laikotarpiu nežymiai pakito (po 6 mėn. gydymo FVC vidutiniškai padidėjo 60 ml, po 12 mėn. – 30 ml). Pacientų, negydytų priešfibrozinais vaistais, FVC žymiai sumažėjo (po 6 mėn. FVC vidutiniškai sumažėjo 180 ml, po 12 mėn. – 410 ml). Dažniausiai užfiksuotas nintedanibo nepageidaujamas poveikis – viduriavimas ($n = 6$; 86 proc.), pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 43 proc.), pirfenidono – kepenų fermentų padidėjimas ($n = 3$; 30 proc.), pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 30 proc.). Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) užregistruotas IPF paūmėjimas. **Išvados.** 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje stebėti arba gydyti 25 pacientai, sergantys IPF. 17 pacientų buvo skirtas gydymas priešfibrozinais vaistais, kuris stabilizavo plaučių funkciją. Priešfibroziniai vaistai pasižymėjo dažnu nepageidaujamu poveikiu, tačiau daugeliu atvejų jie nebuvo sunkūs.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, diagnostika, forsutuota gyvybinė plaučių talpa, gydymas, priešfibroziniai vaistai, nepageidaujami poveikiai.

Summary. Objective. To evaluate clinical data and the efficiency of antifibrotic drugs for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated or followed up in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. **Methods.** The records of patients observed in Pulmonology department in 2016–2017 with a confirmed diagnosis of IPF were reviewed. Full medical history, demographic data, risk factors, pulmonary function, information about the treatment and adverse events were recorded from each clinic visit and later analyzed. Results of pulmonary function test were compared with repeated spirometries after 6 and 12 months of follow-up or treatment. **Results.** 25 IPF patients were enrolled in the research in 2016–2017: 10 women (40%) and 15 men (60%) with mean age of 66 ± 11 years. 13 patients (52%) are current smokers or ex-smokers. 11 patients (44%) were diagnose with IPF after lung tissues histopathologic evaluation, other 14 patients (56%) – according to high resolution computed tomography signs. 17 IPF patients received nintedanib or pirfenidon, however five IPF patients did not receive any specific IPF treatment. Two patients underwent lung transplantation and one patient was enrolled into the lung transplant waiting list during the study period. FVC remained stable in patients treated with pirfenidon or nintedanib during the six and 12 months of treatment period (after 6 months of treatment, FVC increased 60ml,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

after 12 months – increased 30ml) whereas FVC significantly decreased in patients, who were not treated with any antifibrotic drugs (after six months FVC decreased 180 ml, and after 12 months – decreased 410 ml). The most frequent adverse event of nintedanib was diarrhoea (n = 6; 86%), less frequent – nausea and vomiting (n = 3; 43%), pirfenidone – elevated liver function enzymes (n = 3; 30%), nausea and vomiting (n = 3; 43%). Four patients (16%) had exacerbation of the disease during the observation period. **Conclusions.** 25 patients with IPF were observed or treated in LUHS Kauno klinikos in 2016–2017. 17 patients had antifibrotic drugs prescribed, which stabilized their lung function. Antifibrotic drugs were efficient. However, they were related with some non-serious adverse effects. **Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnostic methods, forced vital capacity, treatment, antifibrotic drugs, adverse events.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė progresuojančios fibrozinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. IPF etiologija nėra aiški, o vidutinė išgyvenamumo trukmė – 2–5 metai [1]. Europos respiratologų draugijos duomenimis, IPF paplitimas Europoje siekia nuo 1,24 iki 23,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų [2]. Remiantis Europos IPF registru, vyrų sergamumas yra 20,2, o moterų – 13,2 iš 100 tūkst. gyventojų. IPF sudaro 20–30 proc. visų idiopatinių intersticinių pneumonijų [3]. Pastaraisiais metais padaryta didelė pažanga IPF diagnostikoje ir gydyme, tačiau vis dar stinga ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kuriais būtų apžvelgta IPF sergančiųjų populiacija ir įvertintas ilgalaikis priešfibrozinis vaistų veiksmingumas. Šio tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų IPF ir gydomų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikose) asmenų klinikinius duomenis bei priešfibrozinio gydymo veiksmingumą.

METODIKA

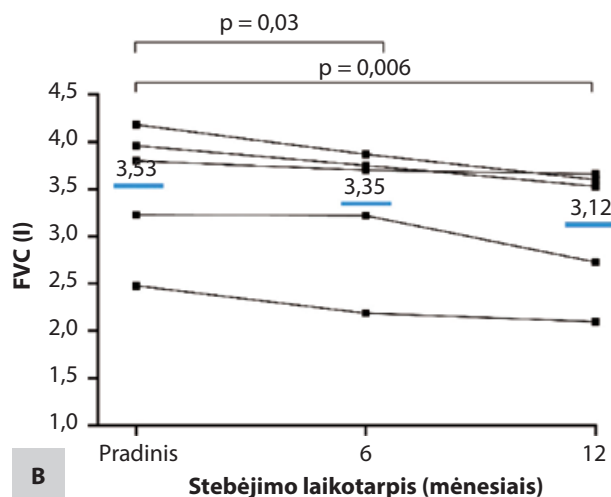
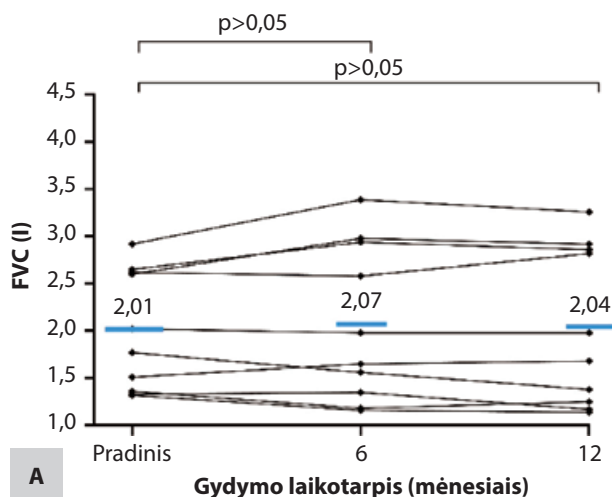
Išanalizuoti 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje gydytų ir stebėtų IPF sergančių pacientų duomenys, kurie buvo įrašyti į specialiai sukurtą duomenų bazę. Tiriamųjų amžius, lytis, gyvenimo ir darbinė anamnezė (įskaitant ir rizikos veiksnius), ligos diagnostikos metodai, skirtas priešfibrozinis gydymas (pirfenidonas arba nintedanibas), nepageidaujami priešfibrozinis vaistų poveikiai surinkti iš medicininės dokumentacijos. Siekiant įvertinti IPF eigą ir progresavimą, analizuoti visų tiriamųjų spirometrijos duomenys. Vertinimui pasirinktas forsutos gyvybinės plaučių talpos rodiklis (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC), išmatuotas litrais nuo būtinojo dydžio. Pradinė FVC reikšmė stebėsenos pradžioje lyginta su FVC dydžiu po 6 ir 12 mėn. Spirometrija atlikta „CustoVitM“ spirometru (Custo Med, Vokietija).

Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti taikytas Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus. Dydžiai, pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, pateikiami kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SN), o dydžiai, netenkinę normaliojo skirstinio kriterijų, pateikti kaip mediana \pm interkvartilinis plotis (IKP). Neparimetrinių

kintamųjų skirtumui tarp dviejų priklausomų grupių taikytas Vilkoksono testas, o parametrinių kintamųjų skirtumui – porinis Stjudento t testas. Skirtumai tarp dviejų nepriklausomų grupių, kai dydžiai pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinti taikant Stjudento t kriterijų, o dydžiai, netenkinantys normaliojo skirstinio, vertinti taikant Mano-Vitnio testą. Statistinių hipotezių tikrinimui pasirinktas kriterijaus reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į retrospektyviąją analizę įtraukti visi klinikoje gydyti ir stebėti IPF sergantys pacientai: 10 moterų (40 proc.) ir 15 vyrų (60 proc.) (iš viso 25 pacientai). IPF diagnozė analizuotu stebėsenos laikotarpiu nustatyta 18 asmenų (72 proc.), 7 (28 proc.) – anksčiau. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66 ± 11 metų. 13 pacientų (52 proc.) rūko arba yra rūkę anksčiau. Vidutinė rūkymo trukmė – 25 ± 12 pakmečių. 10 pacientų (40 proc.) IPF diagnozė nustatyta atlikus atvirą plaučių audinio biopsiją, 1 (4 proc.) – transbronchinę kriobiopsiją. Likusiems (n = 14; 56 proc.) pacientams IPF diagnozuota remiantis būdingais įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) kriterijais didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) vaizduose. Priešfibrozinis gydymas skirtas 17 pacientų. Per šį laikotarpį dviem pacientams atliktos plaučių transplantacijos, vienas pacientas įtrauktas į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Sergančių IPF pacientų klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Pacientų, kuriems skirtas priešfibrozinis gydymas, FVC 12 mėn. laikotarpiu nežymiai pakito (po 6 mėn. gydymo FVC vidutiniškai padidėjo 60 ml, po 12 mėn. – padidėjo 30 ml) (1 pav. A). Pacientams, kuriems priešfibrozinis gydymas neskirtas, stebėtas ženklus FVC sumažėjimas (po 6 mėn. FVC vidutiniškai sumažėjo 180 ml, po 12 mėn. – sumažėjo 410 ml) (1 pav. B). Dažniausias nintedanibo nepageidaujamas poveikis – viduriavimas (n = 6; 86 proc.), taip pat pykinimas ir vėmimas (n = 3; 43 proc.). Vartojant pirfenidoną, dažniausias nepageidaujamas poveikis – kepenų fermentų padidėjimas (n = 3; 30 proc.), pykinimas ir vėmimas (n = 3; 30 proc.), o dviem pacientams (20 proc.) atsirado odos išbėrimas bei odos jautrumas saulei. Duomenys apie nepageidaujamus priešfibrozinis vaistų poveikius pateikiami 2 lente-



1 pav. FVC pokytis (litrais) IPF sergantiems pacientams (mėlyna spalva pavaizduotas bendras vidurkis): A – pacientams, kuriems skiriamas priešfibrozinis gydymas (n = 10); B – pacientams, kuriems neskiriamas specifinis priešfibrozinis gydymas (n = 5)

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*).

1 lentelė. Pacientų, sergančių idiopatine plaučių fibroze, 2016–2017 m. klinikiniai duomenys

Demografiniai ir klinikiniai duomenys	Duomenys, n (proc.)
Amžius, metais	66±11
Lytis	
Vyrai	10 (40)
Moterys	15 (60)
Aplinkos rizikos veiksniai	
Rūkymas	13 (52)
Pramoninės cheminės medžiagos (azoto rūgštis)	2 (8)
Freonas ir amoniakas	1 (4)
Švino dulkės	1 (4)
Statybinės dulkės	5 (20)
Darbas drėgnoje aplinkoje	1 (4)
Diagnozę verifikuojantis metodas	
DSGKT	14 (56)
Plaučių audinio biopsija:	11 (44)
• atvira plaučių audinio biopsija;	10 (40)
• kriobiopsija	1 (4)
Prognozuojama mirties rizika* (GAP indeksas)	
I stadija	8 (50)
II stadija	4 (25)
III stadija	4 (25)
Paūmėjimai	4 (16)
Priešfibrozinis gydymas	
Nintedanibas	7 (28)
Pirfenidonas	10 (40)
Gydymas neskirtas**	8 (32)

n – pacientų skaičius, DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija, IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, GAP – prognozuojama mirties rizika, rodanti vienerių metų išgyvenamumą pagal ligos stadiją. *Pacientams, kuriems buvo atliktas dujų difuzijos tyrimas. **5 pacientams (20 proc.) gydymas neskirtas, nes FVC ≥ 80 proc., 3 (12 proc.) – dėl sunkios somatinės būklės.

2 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono nepageidaujami poveikiai

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	n (proc.)
Nintedanibas	Viduriavimas	6 (86)
	Pykinimas ir vėmimas	3 (43)
Pirfenidonas	Odos bėrimas, odos įsijautrinimas saulei	2 (20)
	Pykinimas ir vėmimas	3 (30)
	Kepenų fermentų padidėjimas kraujyje	3 (30)

n – pacientų skaičius.

lėje. Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) buvo registruotas IPF paūmėjimas, tačiau išsamesnė analizė neatlikta.

REZULTATŲ APITARIMAS

Analizuotų pacientų demografiniai duomenys buvo panašūs palyginus su kitų šalių IPF registrų pateikiamais duomenimis. IPF dažnesnė vyrams nei moterims. Mūsų atliktos analizės duomenimis, IPF sirgo 60 proc. vyrų, Šiaurės Italijoje vyrų sergamumas yra apie 57 proc. [4], Švedijoje – 70 proc. [6], o Vokietijoje – net 78 proc. [5]. IPF retai pasitaiko jaunesniems kaip 50 metų asmenims, o amžiaus mediana siekia 65 metus [1]. Šio tyrimo metu analizuotų tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66±11 metų. Šveicarijoje vidutinis IPF sergančių pacientų amžius – 70 metų (amžiaus ribos – nuo 43 iki 85 metų, standartinis nuokrypis nenurodytas), o Australijoje – 71±8 metai [7, 8]. IPF priežastys nežinomos, tačiau manoma, kad ligos išsivystymui įtakos turi aplinkos rizikos veiksniai: metalo,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

medžio, akmens, silicio dulkės, taip pat rūkymas. Kai kurie mūsų pacientai turėjo kontaktą su azoto rūgštimi, freonu, amoniaku, švino dulkėmis, yra dirbę ūkio darbus. 13 pacientų (52 proc.) buvo dokumentuota rūkymo anamnezė, rūkymo stažas – 25 ± 12 pakmečių. Panašūs duomenys pateikiami ir Vokietijos IPF registro apžvalgoje, kur rūkantys asmenys sudaro 57 proc. IPF sergančių pacientų (rūkymo trukmė nenurodyta). Tuo tarpu Šveicarijoje, rūkančių IPF pacientų yra 32 proc., kai rūkymo trukmė 33 ± 13 pakmečių [7].

IPF diagnostika remiasi kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinius pokyčius plaučiuose, paneigimu. Labai svarbus instrumentinis tyrimas yra DSGKT: jei, atlikus šį tyrimą, randama požymių, būdingų tipinei IIP, patvirtinama IPF diagnozė; jei DSGKT būdingų IIP pokyčių nėra arba jie abejotini, diagnozei patikslinti būtina histologinė verifikacija, atliekant kriobiopsiją arba atvirą plaučių audinio biopsiją [1]. Visiems į analizę įtrauktiems pacientams buvo atlikta DSGKT. 14 pacientų (56 proc.), atlikus DSGKT, rasti tipinei IIP būdingi kriterijai ir diagnozė suformuluota be histopatologinio vertinimo (neatlikus plaučių audinio biopsijos), 10 (40 proc.) buvo atlikta atvira plaučių audinio biopsija, o 1 (4 proc.) – transbronchinė kriobiopsija. Galutinė IPF diagnozė buvo nustatoma daugiadisciplinio aptarimo metu (remiantis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis 2017), vertinant radiologinius ir histologinius pokyčių variantus, dalyvaujant skirtingų sričių gydytojams specialistams: pulmonologui, patologui bei radiologui.

Vertinant kitų šalių patirtis diagnozuojant IPF, pagrindinis diagnostikos metodas yra radiologinių pokyčių plaučiuose įvertinimas, tik mažesnei daliai pacientų atliktos invazinės intervencinės procedūros. Tai nesiskiria nuo mūsų duomenų. Šveicarijos registro duomenimis, atvira plaučių audinio biopsija atlikta 48 proc. pacientų, transbronchinė biopsija – 15 proc. pacientų, o galutinė diagnozė patvirtinta tik daugiadisciplinio gydytojų aptarimo metu – 50 proc. atvejų [7]. Australijos IPF registro duomenimis, atvira plaučių audinio biopsija atlikta 13 proc. pacientų, o remiantis tik DSGKT – IPF diagnozuota 93 proc. atvejų [8]. Vokietijos INSIGHT – IPF (angl. *Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) registro duomenimis, IPF diagnozė nustatyta atlikus DSGKT 90,2 proc. atvejų, o diagnozė derinyje atlikus DSGKT ir chirurginę plaučių audinio biopsiją – 34,1 proc. atvejų [5]. Šis registras renkamas ir nuolat atnaujinamas nuo 2011 m. Švedijos IPF registro duomenimis, 72 proc. atvejų IPF diagnozė buvo nustatyta įvertinus radiologinius pokyčius plaučiuose, tik 14 proc. pacientų buvo atlikta plaučių audinio biopsija. Tuo tarpu daugiadisciplinio aptarimo metu IPF diagnozuota 20 proc. atvejų [6].

Mirties rizikos prognozavimas, diagnozavus IPF, vertinamas taikant GAP indeksą (angl. *Gender, Age, Physiology*; liet. lytis, amžius, fiziologija). Šį indeksą sudaro lyties, amžiaus ir dviejų plaučių funkcijos tyrimų (spirometrijos metu įvertintos FVC bei išmatuoto plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksido (D_{LCO})) balų suma. Pacientai suskirstomi į I, II, arba III stadijas, kurios prognozuoja vienerių metų išgyvenamumą, atitinkamai 6 proc., 16 proc. ir 39 proc. [9]. Vertinant mūsų tiriamuosius, kurie turėjo visus reikalingus GAP indeksui duomenis, 50 proc. pacientų IPF buvo diagnozuota pirmos stadijos, po 25 proc. – II ir III stadijos. Palyginus su Vokietijos INSIGHT-IPF registru, dažniausiai buvo diagnozuota II stadijos IPF (56,9 proc.) [5], taip pat ir remiantis Šveicarijos IPF registru – II stadija diagnozuota 52,6 proc. atvejų [7].

Žinoma, kad IPF prognozė yra bloga, pagrindiniai gydymo tikslai – sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą [10]. Negydoma IPF progresuoja, nors pačioje ligos pradžioje tai gali būti kliniškai net nepastebima. Penki pacientai (20 proc.) šiuo metu negydomi dėl galiojančio Lietuvos Respublikos Sveikatos draudimo įstatymo 10 straipsnio 1 dalies (2016 m.), pagal kurią gydymas sergantiesiems IPF neskiriamas, kai $FVC \geq 80$ proc. būtiną dydžio. Vidutinė jų stebėsenos trukmė yra 12 mėn. Klinikinėje praktikoje vartojami du priešfibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas [11]. Pirfenidonu šiuo metu gydoma 10 pacientų (58,8 proc.), o nintedanibu – 7 pacientai (41,2 proc.). Džiugu, kad mūsų pacientams abu priešfibroziniai vaistai kompensuojami nuo 2016 m., tuo tarpu Australijos IPF registro duomenimis, 2017 m. sergantiesiems IPF, šie vaistai buvo prieinami tik dalyvaujant klinikuose tyrimuose, nes nekompensuojami Vyriausybės. Australijoje gydymą priešfibroziniais vaistais gauna 23 proc. pacientų [8]. Mūsų analizuotų IPF pacientų plaučių funkcija prieš gydymą ($FVC 2,1 \pm 0,66$ litro) buvo mažesnė nei Vokietijos (INSIGHT – IPF registro duomenimis, vidutinis FVC prieš gydymą ($2,5 \pm 0,9$ litro) [5] bei Šveicarijos (jos registro duomenimis, $FVC 2,6 \pm 0,83$ litro). Deja, dar neatlikta klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinta plaučių funkcijos kaita skiriant priešfibrozinius vaistus.

Abu vaistai yra gerai toleruojami ir saugūs, tačiau, juos vartojant, pasireiškia ir nepageidaujamų poveikių [11]. Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant nintedanibą, buvo viduriavimas, dėl to laikinai vaisto vartojimą teko sustabdyti arba sumažinti dozę ($n = 6$; 86 proc.). Kiek rečiau pasitaikę nepageidaujami poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 43 proc.). Remiantis III fazės klinikinio tyrimo INPULSIS duomenimis, vertinančio nintedanibo veiksmingumą ir saugumą, viduriavimas pasireiškė 62 proc. pacientų, vartojusių nintedanibą, o placebo grupėje viduriavi-

mas pasireiškė 18 proc. pacientų [12]. Pirfenidono grupėje taip pat buvo užfiksuota nepageidaujamų poveikių, dėl kurių laikinai teko sustabdyti vaisto vartojimą arba sumažinti jo dozę. Gydomo metu, dėl nepageidaujamų poveikių dviem pacientams buvo keistas gydymas iš nintedanibo į pirfenidoną, dviem pacientams – iš pirfenidono į nintedanibą. Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) nustatytas ligos paūmėjimas, tačiau speciali analizė neatlikta. Šios analizės laikotarpiu, trys mūsų pacientai atitiko įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą kriterijus, o dviem iš jų plaučių transplantacijos jau atliktos.

IŠVADOS

IPF dažniau pasireiškia vyresniame amžiuje, vyrams – dažniau nei moterims. IPF išsivystymui įtakos turi aplinkos rizikos veiksniai, dažniausias jų – rūkymas. Radiologiniai tyrimai (DSGKT) yra pagrindinis IPF diagnostikos metodas. Vertindami turimus duomenis, galime daryti išvadą, kad gydymas priešfibrozinais vaistais stabilizuoja plaučių funkcijos progresavimą. Kaip ir visi vaistai, taip ir priešfibroziniai vaistai sukelia ir nepageidaujamų poveikių: vartojant nintedanibą, dažniausias nepageidaujamas poveikis yra viduriavimas, o pirfenidoną – kepenų fermentų padidėjimas, pykinimas ir viduriavimas. Mūsų duomenys neprieštaravo kitų šalių registrų paskelbtiems duomenims, tačiau IPF išlieka liga, apie kurios išsivystymo mechanizmus bei gydymą vis dar stinga žinių, todėl tikslingi tolesni ilgalaikiai tęstiniai tyrimai, kurie padėtų geriau įvertinti gydymo veiksmingumą, saugumą bei ligos progresavimą.

*Gauta 2018 03 28
Priimta 2018 04 05*

LITERATŪRA

1. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.** 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.
2. **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.
3. **European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry.** Epidemiology and natural course of IPF, Revised 2008. Available at: http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4
4. **Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G.** Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11:e0147072.
5. **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.
6. **Ferrara G, Carlson L, Andreas P, Einarsson J, Olivesten C, Sköld M.** Idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF – Registry. *Eur Clin Respir J.* 2016; 3:31090.
7. **Guler S, Zumstein P, Berezowska S, Pöllinger A, Geiser T, Funke-Chambour M.** Idiopathic pulmonary fibrosis in a Swiss interstitial lung disease reference centre. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148:w14577.
8. **Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, et al.** Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017; 49(2):1601592.
9. **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.
10. **Raghu G, Rochwerg 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.
11. **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.
12. **Case AH, Johnson P.** Clinical use of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2017; 4(1):e000192.

Pacientų, gydomų stacionare dėl vaistams jautrios tuberkuliozės, žinių apie tuberkuliozę įvertinimas

ASSESSMENT OF DRUG-SUSCEPTIBLE PULMONARY TUBERCULOSIS INPATIENTS' KNOWLEDGE ON TUBERCULOSIS

RŪTA PAŠKEVIČIŪTĖ, DIANA BARKAUSKIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) Europos regione Lietuva išlieka tarp pirmųjų pagal užsikrėtusiųjų daugeliui vaistų atsparia tuberkulioze (DVA-TB) skaičių. Siekiant mažinti sergamumą tuberkulioze (TB), be kitų priemonių būtinas visuomenės žinių apie šią ligą gilinimas, todėl atsirado poreikis išsiaiškinti, kiek gyventojai žino apie TB bei veiksnius, lemiančius jų žinių kokybę. **Tyrimo metodika.** Vykdytas momentinis tyrimas, apklausos metu naudotas tyrimo autorių parengtas klausimynas. Apklausti 84 pacientai, gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių TB ligoninėje. **Rezultatai.** Mažiausiai teisingų žinių apie TB turėjo vyresni nei 60 metų pacientai ($p = 0,019$) bei turintys tik pradinį išsilavinimą ($p = 0,008$). Kiti socialiniai ir demografiniai veiksniai reikšmingos įtakos žinių apie TB lygiui neturėjo. 57,6 proc. apklaustųjų netikėjo, jog TB yra visiškai išgydoma. Bendros respondentų žinios apie TB buvo vidutinio lygio arba nepakankamos. **Išvados.** Mokymai TB tema būtini ir turėtų būti orientuoti į rizikos grupes. Geriau informavus pacientus apie DVA-TB, galimai padidėtų pacientų sąmoningumas ir motyvacija nenutraukti gydymo. **Reikšmingi žodžiai:** tuberkuliozė, žinios apie tuberkuliozę, pacientų apklausa.

Summary. Objective. Lithuania remains one of the countries with the highest prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in WHO European Region. Raising awareness about tuberculosis (TB) infection is necessary to helping prevent the spread. The aim of this study was to assess the knowledge regarding pulmonary tuberculosis (PTB) among the PTB patients and to identify the factors determining the knowledge. **Methodology.** A cross-sectional study was conducted among inpatients in Tuberculosis Clinic of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Lithuania. An interview with a questionnaire was performed, a total of 84 PTB patients were interviewed. **Results.** Respondents older than 60 years had poorer knowledge about TB ($p = 0.019$), as well as did the patients with only primary education ($p = 0.008$). The majority of respondents had mid-satisfactory or unsatisfactory knowledge regarding TB. 57.6% of patients refused to believe that PTB is curable. **Conclusions.** Health education programme targeted on high-risk groups is necessary to raise awareness about TB. Such awareness campaign could increase the patients' general awareness about the disease and the development of MDR-TB.

Key words: tuberculosis, tuberculosis awareness, survey-based research.

IVADAS

Tuberkuliozė (TB) yra išvengiama ir išgydoma liga. Nepaisant to, ji ir toliau išlieka viena labiausiai paplitusių infekcinių ligų, yra antroje vietoje pagal mirtingumą infekcinė liga po ŽIV [1–3] bei viena iš dešimties dažniausių mirties priežasčių pasaulyje [1, 3, 4]. Skelbiama, jog trečdalis pasaulio gyventojų yra infekuoti TB mikobakterijomis [1–3, 5], iš jų 5–10 proc. suserga TB [1]. Nuo 1993 m. PSO TB yra paskelbusi pasauline problema, o jos kontrolę – prioritetine veikla [1–3, 5]. 2007 m. PSO Europos Regioninis biuras Lietuvą kartu su kitomis Baltijos šalimis bei Rumunija, Moldova, Rusija, Baltarusija, Armėnija buvo priskyres Europos šalims, labiausiai pažeistoms TB [2, 5]. Iki

2015 m. Lietuva buvo tarp 27 pasaulio šalių pagal didžiausią daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) paplitimą [1, 2].

Didžiausias sergamumas TB Lietuvoje buvo pasiektas 1998 m., pastaraisiais metais užfiksuotas sergamumo mažėjimas [2, 6]. 2016 m. užregistruoti 1442 tuberkuliozės atvejai arba 49,9 atvejo 100 tūkst. gyventojų [2]. Visgi 2011 m. Lietuvoje bei Rumunijoje mirštamumas nuo TB buvo didesnis nei penki mirties atvejai 100 tūkst. gyventojų ir pirmavo Europos Sąjungoje (ES) pagal mirčių nuo TB skaičių [2].

TB gydymas trunka ilgai – nuo 6 mėn. iki kelerių metų, todėl gydymo veiksmingumas didele dalimi priklauso nuo paciento: nuo jo požiūrio į savo sveikatą,

sąmoningumo, o šie veiksniai gali būti susiję su asmens socialiniu ir demografiniu statusu, išsilavinimu, gyvenimo būdu. Neabejojame, jog tam, kad būtų užtikrinta geresnė TB kontrolė, pacientų kreipimasis į gydymo įstaigas, gydymo režimo laikymasis, infekcijos plitimo prevencijos priemonių naudojimas, labai svarbus yra visuomenės švietimas TB klausimais.

Apžvelgę medicinos duomenų bazes, pastebėjome, jog didelio sergamumo TB regionuose, daugiausia Azijos ir Afrikos šalyse, atliekamos pacientų, jų artimųjų bei visuomenės apklausos, siekiant išsiaiškinti žinias ir vykdyti švietimą TB tema. Tokių apklausų metu neretai prieinama išvados, jog būtinas intensyvesnis visuomenės švietimas tiek dėl žinių apie pačią ligą stygiaus, tiek dėl TB tebedydinčios socialinės stigmos. Lietuva pagal PSO nepriskiriama didelio sergamumo šalims, tačiau Europos regione esame tarp pirmaujančių pagal užsikrėtusiųjų DVA-TB skaičių [2, 6], todėl atsirado poreikis išsiaiškinti, kiek TB sergantys gyventojai žino apie šią ligą, jos užkrečiamumą, prevencijos galimybes, gydymo svarbą, galimas baigtis, koks vyrauja požiūris į sergančiuosius.

Šio tyrimo tikslas – įvertinti pacientų, gydomų stacionare dėl plaučių TB, žinias, supratimą ir požiūrį į savo ligą.

METODAI

Atliktas momentinis tyrimas, apklausa (interviu), kuriems atlikti buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-LSMU(R)-23. Tyrimas vykdytas nuo 2017 m. lapkričio iki 2018 m. sausio, apklausti 84 Kauno apskrityje gyvenantys ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje nuo plaučių TB gydyti pacientai. Visi apklaustieji pasirašė sutikimo dalyvauti tyrime formą. Naudotas klausimynas, parengtas pačių autorių, išanalizavus naujausią mokslinę literatūrą, Lietuvoje visuomenei prieinamą informaciją TB tema bei kitose šalyse atliktus panašaus pobūdžio tyrimus. Klausimyną sudarė 16 uždarojo ir 9 atvirojo tipo klausimai, kuriais siekta išsiaiškinti pacientų žinias apie TB užkrečiamumą, paplitimą, gydymo svarbą, nesigydomo pasekmes, apsisaugojimo būdus, rizikos grupes (išsamiau rašoma „Rezultatų“ skyrelyje). Greta minėtų klausimų buvo pateikti bendrieji klausimai apie sociodemografinius veiksnius, taip pat klausta respondentų nuomonės apie švietimo TB tema svarbą visuomenėje. Siekiant užtikrinti, jog klausimai respondentams bus pateikiami jiems suprantamais terminais, pasirinktas interviu metodas vietoje anoniminės anketinės apklausos. Siekiant objektyviai įvertinti respondentų žinių apie TB lygį, klausimai buvo vertinami balais: 1 balas skirtas už teisingą atsakymą į uždarojo tipo klausimą bei po 1 balą už kiekvieną įvardytą teisingą variantą atvirojo

tipo klausimuose. Maksimalus galimas balų skaičius buvo 70.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „MS Excel“ ir „R v3.4.3“ programas. Pasirinktas statistinio pasikliautinumo lygmuo $p < 0,05$. Aprašomajai statistikai naudotos dažnių lentelės. Tam, kad įvertintume respondentų žinių ryšį su sociodemografiniais rodikliais, naudojome daugianarį tiesinės regresijos modelį. Modelyje vertinome R^2 reikšmę, gautus regresijos koeficientus, standartines paklaidas ir gautas p reikšmes. Modelio tinkamumas buvo patikrintas QQ grafikais ir liekamosiomis reikšmėmis – nerasta ryškių nuokrypių, todėl modelis buvo tinkamas modeliuoti žinių lygio skirtumus pagal sociodemografinius rodiklius.

REZULTATAI

Sociodemografinis respondentų pasiskirstymas.

Apklausti 84 pacientai, gydyti stacionare nuo vaistams jautrios TB. 76,2 proc. ($n = 64$) tyrimo dalyviai buvo vyrai. 19,0 proc. apklaustųjų dėl TB buvo gydomi ne pirmą kartą. Didžioji dalis (80,95 proc.) pacientų buvo darbingo amžiaus (18–59 metų). Pasiskirstymas pagal amžių ir išsamesnė sociodemografinė apklausos dalyvių charakteristika pateikiama 1 lentelėje.

Prieš tai, kai jiems buvo diagnozuota TB, apie šią ligą žinojo arba buvo girdėję 77,4 proc. apklaustųjų, kaip žinių šaltinį dauguma nurodė seniau sirgusius artimuosius arba pažįstamus (33,7 proc.), darbo aplinką bei mokyklą (10,2 proc.) ir žiniasklaidos priemones (televizija, spauda) (14,3 proc.).

Bendrosios apklausos dalyvių žinios apie TB: 96,4 proc. respondentų žinojo, kad TB yra užkrečiama liga, 79,8 proc. nurodė, jog TB sukelia bakterijos. Nors 94,1 proc. tyrimo dalyvių žinojo, jog TB užkrečiama oro-lašiniu būdu, 27,4 proc. tikėjo, kad užsikrėsti galima ir liečiantis su sergančiu žmogumi. Tik pusė (52,4 proc.) apklaustųjų žinojo kosulio etiketo principus. Daugiau nei pusė (57,1 proc.) suprato, jog ne visi, kurie užsikrečia TB mikobakterijomis, susirgs, o pasiteiravus nuomonės, kokia dalis pasaulio gyventojų galėtų būti užsikrėtę TB bakterijomis, 32,1 proc. apklaustųjų nurodė, jog tai 1/3, o 33,3 proc. – daugiau nei pusė pasaulio gyventojų. 25,0 proc. respondentų gebėjo paaiškinti, kas yra „latentinė TB“, 57,1 proc. – kas yra „atvira TB“. 41,7 proc. apklausos dalyvių žinojo apie vaistams atsparią TB formą. 34,5 proc. į klausimus atsakusių pacientų buvo įsitikinę, jog TB išvengti neįmanoma, o 78,6 proc. respondentų žinojo, jog, persirgus TB, imunitetas šiai ligai nesusidaro. 57,6 proc. respondentų buvo nusiteikę skeptiškai ir teigė, jog TB nėra pilnai išgydoma liga. 56,0 proc. žinojo, jog TB gali pažeisti ne tik plaučius, bet ir kitus organus. Dauguma apklausos dalyvių buvo gerai informuoti apie TB gydymo trukmę ir svarbą: 89,3 proc. žinojo, jog gydymą būtina tęsti, nepaisant savijautos pagerėjimo, 81,0 proc. žinojo, kad gydymas truks ne

Moksliniai darbai ir apžvalgos

1 lentelė. Apklauso respondentų socialiniai ir demografiniai duomenys

	Respondentai, n	Pasiskirstymas, proc.
Amžius		
18–29 metų	7	8,33
30–39 metų	12	14,29
40–49 metų	27	32,14
50–59 metų	22	26,19
60–69 metų	10	11,90
>70 metų	6	7,14
Išsilavinimas		
Pradinis	5	5,95
Pagrindinis, nebaigtas vidurinis	19	22,62
Vidurinis	35	41,67
Profesinė mokykla, spec. vidurinis	19	22,62
Aukštasis neuniversitetinis	2	2,38
Aukštasis universitetinis	4	4,76
Darbas, veikla		
Moksleivis, studentas	3	3,57
Darbininkas	17	20,24
Tarnautojas	5	5,95
Bedarbis	38	45,24
Verslas, individuali veikla, aukštos pareigos	4	4,76
Pensininkas	10	11,90
Turi invalidumą dėl kitos ligos	7	8,33
Vietovė		
Miestas	48	57,10
Kaimas	36	42,90
Gyvenamoji aplinka		
Namai	79	94,05
Socialinės globos namai	1	1,19
Kita	4	4,76

mažiau kaip 6 mėn. Žinomiausi TB simptomai buvo kosulys (jį nurodė 78,6 proc. apklaustųjų) ir bendras silpnumas (44,1 proc.). Išsamiau žinios apie simptomus pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Respondentams žinomi tuberkuliozės simptomai

TB simptomai	Respondentai, N	Pasiskirstymas, proc.
Kosulys	66	78,57
Silpnumas, nuovargis	37	44,05
Karščiavimas	35	41,67
Naktinis prakaitavimas	23	27,38
Dusulys	23	27,38
Svorio kritimas	20	23,81
Skreplių atkosėjimas	18	21,43
Apetito stoka	13	15,48
Kraujo atkosėjimas	9	10,71
Skausmas krūtinėje	8	9,52
Nežinojo nei vieno	2	2,38
Drebuly, šaltkrėtis	1	1,19

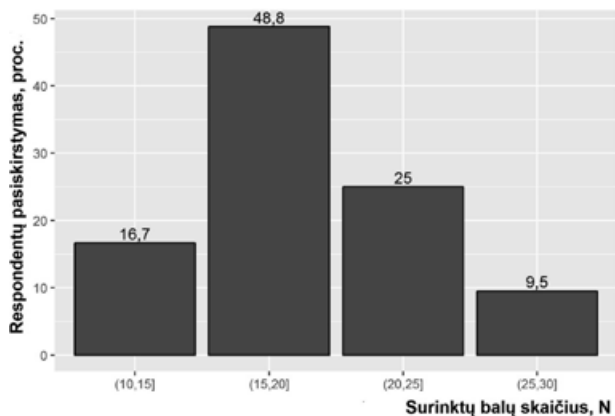
3 lentelė. Respondentų atsakymai į atvirojo tipo klausimą „Kaip manote, kokios gali būti pasekmės, netvarkingai vartojant skirtus vaistus arba per anksti nutraukus gydymą?“

Pasekmės nutraukus gydymą	Respondentai, n	Pasiskirstymas, proc.
Liga atsinaujins	51	60,71
Mirtis	24	28,56
Pasunkės esami ligos simptomai	24	28,56
Padidės rizika užkrėsti kitus	22	26,19
Bakterija taps atspari vartojamiems vaistams	19	22,62
Liga taps sunkiau išgydoma	19	22,62
Atsinaujinus ligai, gydymas bus sudėtingesnis ir (arba) truks ilgiau	11	13,09
Išplis į kitus organus	5	5,95
Gydant atsinaujinusią ligą, vaistai turės daugiau šalutinių poveikių	3	3,57
Nežino	3	3,57
Kita	1	1,19

3 ir 4 lentelėse pateikiami pacientų atsakymai į atvirojo tipo klausimus apie pasekmes nutraukus TB gydymą bei TB rizikos veiksnius (įtraukiant ir dažniausiai pasitaikiusius neteisingus atsakymus).

4 lentelė. Apklauso dalyvių atsakymai į atvirojo tipo klausimą „Kokie jums žinomi rizikos veiksniai (būklės, įpročiai) didina tikimybę susirgti tuberkulioze?“

Rizikos veiksniai susirgti TB (respondentų nuomonė)	Respondentai, n	Pasiskirstymas, proc.
Nusilpęs imunitetas	54	64,29
Alkoholio vartojimas	52	61,90
Rūkymas	37	44,05
Prasta mityba	35	41,67
Infekcinės plaučių ligos (plaučių uždegimas, gripas)	19	22,62
Prastos gyvenimo sąlygos, skurdas	17	20,24
Kitos lėtinės ligos (nedetaliuojant)	16	19,05
Amžius (vaikai/senyvi)	8	9,52
Cukrinis diabetas	6	7,14
Narkotikų vartojimas	6	7,14
Kitos užkrečiamos ligos (ŽIV/AIDS)	5	5,95
Ligos, gydomos imunitetą slopinančiais vaistais	5	5,95
Nežino	4	4,76
Onkologinės ligos	3	3,57
Kita	2	2,38
Inkstų nepakankamumas	1	1,19



1 pav. Apklauso dalyvių pasiskirstymas pagal teisingų atsakymų skaičių

Respondentų žinių apie TB lygis. Siekiant objektyviai įvertinti pacientų žinias, klausimai buvo vertinami balais. Nors didžiausias galimas balų skaičius buvo 70, daugiausia apie TB žinojęs respondentas surinko 30 balų. Pasiskirstymas pagal surinktų balų skaičių pateikiamas 1 pav.

Naudojant daugianarį tiesinės regresijos modelį, vertinant pagal teisingų atsakymų skaičių, užfiksuotas aiškus pasiskirstymas pagal amžių. Paaiškėjo, kad mažiausiai žinių apie TB turėjo vyresni nei 60 metų pacientai, surinkdavę vidutiniškai 5,55 (standartinė paklaida (angl. *Standard Error* – SE) \pm 2,31) balo mažiau nei 18–29 metų respondentai ($p = 0,019$). Apklaustųjų lytis įtakos žinių lygiui neturėjo ($p = 0,976$). Lyginant žinias apie TB pagal apklauso dalyvio išsilavinimą, ryškus žinių stygius užfiksuotas tarp tik pradinį išsilavinimą turėjusių tyrimo dalyvių. Pastarieji surinkdavo vidutiniškai 5,96 (SE \pm 2,17) balo mažiau nei vidurinį išsilavinimą turintieji ($p = 0,008$), 7,91 (SE \pm 3,29) balo mažiau nei aukštąjį universitetinį išsilavinimą ($p = 0,019$), 4,36 (SE \pm 2,15) balo mažiau nei pagrindinį ($p = 0,046$) ir 4,97 (SE \pm 2,43) balo mažiau nei profesinę mokyklą baigę respondentai ($p = 0,045$). Kiti sociodemografiniai veiksniai, tokie kaip darbo pobūdis arba bedarbiystė, šeiminių padėtis, gyvenamoji vieta (miestas arba kaimas), žinių apie TB šaltinis bei faktas, jog pacientas dėl TB gydomas ne pirmą kartą, statistiškai reikšmingos įtakos žinių apie TB lygiui neturėjo.

78,6 proc. apklaustųjų patvirtino, jog susirgę pradėjo labiau domėtis TB. 76,2 proc. pripažino, kad būtų anksčiau kreipęsi į medikus, jei apie TB būtų žinoję tiek, kiek sužinojo dabar. Daugiau nei pusė (58,3 proc.) tyrimo dalyvių sutiko, jog mokymai apie TB būtų naudingi visuomenei.

DISKUSIJA

Tyrimas atliktas siekiant gerinti Lietuvos gyventojų informuotumą apie TB. Gauti rezultatai patvirtino, jog Lietuvos gyventojams stinga žinių minėtais klausimais.

PSO ir Europos Respiratologų draugijos (ERS) skelbiami tikslai – 90 proc. sumažinti sergamumą TB iki 2035 m. bei visiškai eliminuoti TB arba sumažinti sergamumą siekiant mažiau nei vieno naujo atvejo 1 mln. gyventojų per metus iki 2050 m. [2, 4, 7]. Tiksliai pasiekti minimos priemonės: DOTS (angl. *Directly Observed Treatment Strategy*) veiklos aktyvinimas, sveikatos priežiūros orientavimas į pažeidžiamiausias gydytas grupes (ŽIV infekuoti, užsikrėtę DVA-TB, bedarbiai, benamiai), pirminės sveikatos priežiūros grandies stiprinimas, savanorių įtraukimas, socialinių garantijų sergantiesiems užtikrinimas ir mokslinių tyrimų skatinimas [2]. Remiantis mūsų apklauso rezultatais, galima teigti, jog svarbią vietą TB eliminavimo plane užimtų visuomenės švietimas.

Didelio sergamumo trečiojo pasaulio šalys viena-reikšmiškai sutaria, kad gyventojų žinios apie TB yra ypač svarbios reguliuojant sergamumą, todėl panašios apklauso yra populiarios. Etiopijoje 2012 m. paskelbta panaši apklausa, kurioje dalyvavo 422 ambulatoriniai TB sergantys pacientai. Žinių apie TB lygis, kaip ir mūsų respondentų, buvo vidutinis, tačiau lyginant su

Moksliniai darbai ir apžvalgos

mūsų apklausos dalyviais, ten 76,8 proc. respondentų teigė, jog TB yra visiškai išgydoma [12]. 2012 m. Bangladeše (762 ambulatoriniai pacientai, apklausti DOTS centre) vykdyta apklausa taip pat parodė, kad pacientai (97,9 proc.) žino ir tiki, jog TB yra pilnai išgydoma vaistais [13]. Lietuvoje, kuri yra tarp pirmaujančių pagal DVA-TB skaičių, nerimą kelia pacientų skeptiškas požiūris į TB gydymą bei prognozę. Netikint visiško pasveikimo galimybe, mažėja pacientų motyvacija baigti visą gydymo kursą. Mūsų apklausti pacientai žino, kad svarbu laikytis gydymo režimo ir pavojinga nutraukti vaistų vartojimą ankščiau laiko, tačiau nepakankamai informuoti apie netvarkingo gydymosi pasekmes. Paklausus, kas gali atsitikti nutraukus gydymą, dažniausias atsakydavo, jog TB atsinaujins arba pablogės. Nepaisant, jog 41,7 proc. respondentų suprato ir galėjo paaiškinti terminą „vaistams atspari TB“, apie DVA-TB ir jos išsivystymo riziką stigo žinių.

Serbijoje 2011 m. atliktas panašus tyrimas, orientuotas į rizikos grupes – romų tautybės žmonės. Nors imtis buvo maža (interviu būdu apklausti 24 respondentai), pastebėta, jog šios etninės grupės respondentai labai pasitiki gydytojais ir jų rekomendacijomis, todėl buvo siūloma, jog būtent gydytojai būtų atsakingi už informacijos apie TB sklaidą visuomenėje [16]. Mes analogiško klausimo į savo apklausą nebuvo įtraukę. Medikai pirminėje sveikatos priežiūros grandyje turi reikšmingą įtaką visuomenei ir galėtų būti pirmieji, kurie skatintų lankytis mokymuose, dalytų informacinius leidinius apie TB, primintų apie simptomus ir gydymo būtinybę. Geresnis visuomenės informuotumas padėtų anksti diagnozuoti ligą, taip stabdant jos plitimą, užkrečiamumą, o laiku pradėjus gydymą – tikėtinos geresnės gydymo baigtys. Geresnės žinios apie TB skatintų pacientus nenutraukti gydymo, atpažinti TB simptomus tarp artimųjų ir pažįstamų bei skatinti juos kreiptis į gydytojus.

Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) duomenimis, daugiausia kvėpavimo organų TB atvejų nustatyta tarp alkoholi vartojančiųjų (52 proc.) ir bedarbių asmenų (46 proc.) [3]. Nors mūsų apklausoje bedarbių žinios nebuvo statistiškai prastesnės, jie sudaro didelę dalį sergančiųjų [3, 5]. Svarbu, jog informavimo priemonės pasiektų rizikos grupes, t. y. turinčius didžiausią riziką susirgti TB. Socialinės atskirties grupės sudaro vis didesnę dalį sergančiųjų, įskaitant ir sergančius DVA-TB. Greta mokymų būtų tikslinga stiprinti socialinę bei psichologinę pagalbą. Atsižvelgiant į sergamumą bei mūsų apklausos rezultatus, galima daryti išvadą, kurioms visuomenės grupėms mokymai būtų naudingiausi ir kuriuos klausimus reikėtų akcentuoti.

IŠVADOS

Atliktas momentinis tyrimas patvirtino, jog visuomenei stinga žinių apie TB, ypač vyresniems bei

žemesnį išsilavinimą turintiems asmenims. Daugiau nei pusė pacientų skeptiškai nusiteikę TB gydymo perspektyva ir netiki, jog TB galima visiškai išgydyti. Pacientai yra informuoti apie TB gydymo trukmę ir būtinybę laikytis gydymo režimo, tačiau nesupažindinti su netvarkingo gydymosi pasekmėmis. Tikėtina, jog geriau informavus pacientus apie atsparios TB vystymąsi bei su jos atsiradimu susijusias pasekmes (gydymo trukmę, medikamentų šalutinius poveikius, gydymo bei gyvenimo perspektyvą), padidėtų pacientų sąmoningumas ir motyvacija nenutraukti gydymo.

Bendros apklausos dalyvių žinios apie TB buvo vidutinio lygio arba nepakankamos, o tai rodo, jog visuomenės švietimas, kaip viena iš TB prevencijos priemonių, yra būtinas. Mokymai TB klausimais turėtų būti orientuoti į rizikos grupes, t. y. bedarbius, piktnaudžiaujančius alkoholiu, socialinės atskirties grupes ir, kaip parodė tyrimas, vyresnio amžiaus bei žemesnį išsilavinimą turinčius žmones.

Tyrimas buvo momentinis ir atliktas tik vienoje li-goninėje, todėl pateikti rezultatai nebūtinai rodo visų Lietuvos gyventojų žinias apie TB. Šį tyrimą tikslinga pratęsti, apklausiant rizikos grupes, kuriems dar ne-diagnozuota TB. Bendrojoje populiacijoje, tikėtina, žinios apie TB būtų daug prastesnės.

Gauta 2018 03 01

Priimta 2018 03 23

LITERATŪRA

1. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Available at: <http://www.euro.who.int/>
2. Tuberculosis. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/tuberculosis/>
3. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2016 m. apžvalga. Vilnius: ULAC; 2017. p. 109-12. Prieiga per internetą: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/Sergamumo_apzvalga_2016.pdf
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Available at: www.who.int/tb/data
5. **Miškinis K.** Tuberkuliozė: tikslai ir iššūkiai naujoje Lietuvos sveikatos programoje. Sveikatos politika ir valdymas. 2011; 1(3):88-102.
6. **Čaplinskas S, Tamkevičiūtė J, Miškinis K, Davidavičienė E.** Lietuvos tuberkuliozės epidemiologinių rodiklių analizė ir jų palyginimas su Europos sąjungos šalių analogiškais duomenimis. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2014; 18(9):610-9.
7. Implementing the WHO Stop TB Strategy: A Handbook for National Tuberculosis Control Programmes. Geneva: World Health Organization; 2008. ANNEX, Strategy for the control and elimination of tuberculosis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310760/>
8. **Hollo V, Ködmön C.** Tuberculosis notification rate decreases faster in residents of native origin than in residents of foreign origin in the EU/EEA, 2010 to 2015. Euro Surveill. 2017; 22(12):30486.
9. **Das R, Baidya S.** A Study on Knowledge of Pulmonary Tuberculosis and DOTS Among Pulmonary Tuberculosis Patients in West Tripura District, India. SAARC J Tuberc Lung DIS HIV/AIDS. 2015; XII(1):1-7.
10. **Bhatt CP, Bhatt AB, Shrestha B.** Nepalese People's knowledge about tuberculosis. SAARC J Tuberc Lung DIS HIV/AIDS. 2009; VI(2):31-7.
11. **Haasnoot PJ, Boeting TE, Kuney MO, van Roosmalen J.** Knowledge, attitudes, and practice of tuberculosis among

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- Maasai in Simanjiro District, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(4):902–5.
12. **Esmael A, Ali I, Agonafir M, Desale A, Yaregal Z, Desta K.** Assessment of patients' knowledge, attitude, and practice regarding pulmonary tuberculosis in Eastern Amhara regional state, Ethiopia: cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 88(4):785–8.
 13. **Tasnim S, Rahman A, Hoque FM.** Patient's knowledge and attitude towards tuberculosis in an urban setting. *Pulm Med.* 2012; 2012:352850.
 14. **Khan JA, Irfan M, Zaki A, Beg M, Hussain SF, Rizvi N.** Knowledge, attitude and misconceptions regarding tuberculosis in Pakistani patients. *J Pak Med Assoc.* 2006; 56(5):211-4.
 15. **Anjum A, Daud S, Mukhtar F.** Tuberculosis: awareness about spread and control. *Prof Med J.* 2009; 16(1):61-6.
 16. **Vukovic D, Nagorni-Obradovic L.** Knowledge and awareness of tuberculosis among Roma population in Belgrade: a qualitative study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:284.
 17. **Rehman F, Raoof MA, Srinivasa Rao A, Hasan A, Qurram M.** Knowledge about tuberculosis and its complications among the patients in a teaching hospital. *J Pulm Respir Med.* 2017; 7(1):1000390.
 18. **De Freitas IM, Popolin MP, Touso MM, Yamamura M, Rodrigues LB, Santos Neto M, et al.** Factors associated with knowledge about tuberculosis and attitudes of relatives of patients with the disease in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2015; 18(2):326-40.
 19. **Viney K, Johnson P, Tagaro M, Fanai S, Linh NN, Kelly P, et al.** Tuberculosis patients' knowledge and beliefs about tuberculosis: a mixed methods study from the Pacific Island nation of Vanuatu. *BMC Public Health.* 2014; 14:467.
 20. **Zhao Y, Ehiri J, Li D, Luo X, Li Y.** A survey of TB knowledge among medical students in Southwest China: is the information reaching the target? *BMJ Open.* 2013; 3 (9):e003454.

Mokslinės tezės

Eozinofilai slopina plaučių struktūrinių ląstelių apoptozę bei skatina jų proliferaciją sergant astma

EOSINOPHILS SUPPRESS AIRWAY STRUCTURAL CELLS APOPTOSIS AND PROMOTE THEIR PROLIFERATION IN ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, ROKAS STONKUS¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Plaučių fibroblastai ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelės yra pagrindinės ląstelės, dalyvaujančios kvėpavimo takų remodeliacijoje sergant astma. Fibroblastai gausiai išskiria bei valdo kiekybinius ir kokybinius jungiamojo audinio komponentų pokyčius, kai tuo tarpu bronchų lygiųjų raumenų ląstelės dalyvauja besivystant kvėpavimo takų obstrukcijai dėl kintančio jų kiekio bei dydžio. Mes manome, kad eozinofilai – pagrindinės uždegiminės ląstelės astmos metu – gali paveikti fibroblastų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, slopindami jų apoptozę, ir taip prisideda prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi.

Tyrimo tikslas. Ištirti eozinofilų įtaką plaučių fibroblastų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių apoptozei bei proliferacijai sergant astma.

Metodai. Tyrime buvo sudaromos individualios kombinuotosios kultūros tarp žmogaus plaučių fibroblastų (MRC-5) ląstelių linijos arba bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir išskirtų eozinofilų iš 11 sergančių astma pacientų bei 7 kontrolinių asmenų kraujo. Eozinofilų adhezija buvo vertinama matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą *in vitro* po 1 val. inkubacijos su struktūrinėmis ląstelėmis; apoptozė vertinta tėkmės citometru naudojant aneksino V FITC – propidžio jodido dažymą po 24 val. inkubacijos su eozinofilais; fibroblastų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija matuota naudojant Alamaro mėlio reagentą po 72 val. inkubacijos su eozinofilais. Rezultatai pateikiami vidurkiu ir standartine vidurkio įverčio paklaida.

Rezultatai. Sergančiųjų astma eozinofilų adhezija prie fibroblastų buvo 150±25 proc., o prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių – 206±52 proc. didesnė, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų adhezija ($p < 0,01$). Be to, inkubacija su sergančiųjų astma eozinofilais patikimai sumažino apoptotinių fibroblastų skaičių kombinuotoje kultūroje 22±4 proc., o bronchų lygiųjų raumenų ląstelių – 48±8 proc., ($p < 0,05$), lyginant su sveikų eozinofilų poveikiu. Tai turėjo įtakos ląstelių proliferacijai: plaučių fibroblastų proliferacija po inkubacijos su sergančiųjų astma eozinofilais išaugo 16±2 proc., kai tuo tarpu bronchų lygiųjų raumenų ląstelių – 12±3 proc. ($p < 0,01$), lyginant su sveikų asmenų eozinofilų įtaka.

Išvados. Eozinofilai slopina plaučių fibroblastų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių apoptozę, taip skatindami jų proliferaciją sergant astma.

Intranazalinės fototerapijos poveikis gydant alerginį rinitą

THE EFFECT OF INTRANASAL PHOTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

JUSTINA ŠEMATONYTĖ¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ², BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Fototerapija jau seniai sėkmingai naudojama dermatologijoje. Yra duomenų, kad intranazalinė fototerapija (IF), skleidžianti UV-A (25 proc.), UV-B (5proc.) ir regimąją šviesą (70 proc.), gali būti veiksminga gydant alerginį rinitą (AR) nepriklausomai nuo simptomus sukėlusio alergeno bei rekomenduojama ieškant alternatyvos gydymui vaistais.

Tytimo tikslas – įvertinti intranazalinės fototerapijos poveikį alerginio rinito klinikiniams simptomams.

Metodai. Tyrime dalyvavo 15 pacientų (amžiaus vidurkis – 30,9 ± 11,7 metų), sergančių nuolatiniu vidutinio sunkumo arba sunkiu AR. AR diagnozė patvirtinta odos dūrio mėginiais ir (arba) specifinių alergenui IgE antikūnų nustatymu kraujo serume. Tiriamiesiems atliktos šešios IF procedūros. Prieš ir po IF gydymo įvertintas nosies simptomų bendras balas (angl. *Total Nasal Symptom Score*, TNSS), užpildytas Gyvenimo kokybės, sergant AR, klausimynas (angl. *Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ(s)).

Rezultatai. 73 proc. tiriamųjų IF poveikį įvertino teigiamai. 60 proc. tiriamųjų IF kartotų, 40 proc. nekartotų dėl nepakankamo poveikio ir (arba) atsiradusių šalutinių reakcijų gydymo metu. Nustatyta, kad po IF gydymo statistiškai reikšmingai sumažėjo tiriamųjų RQLQ(s) visų poskalių balai: miegas (2,37 ± 1,93 palyginus su 1,15 ± 0,72, p = 0,023), aktyvumas (2,89 ± 1,38 palyginus su 1,31 ± 0,73; p = 0,003), nosies simptomai (2,78 ± 1,54 palyginus su 1,38 ± 0,92; p = 0,013), akių simptomai (1,98 ± 1,80 palyginus su 0,88 ± 0,91; p = 0,005), emocijos (2,03 ± 1,45 palyginus su 1,16 ± 1,18, p = 0,047), praktinės problemos (3,62 ± 1,91 palyginus su 1,84 ± 1,32, p = 0,014) ir kiti varginę simptomai (1,99 ± 1,25 palyginus su 1,16 ± 1,04; p = 0,010). Po gydymo statistiškai reikšmingai sumažėjo visi TNSS skalės balai (lentelė). Dažniausiai užfiksuotos šios IF gydymo šalutinės reakcijos: nežymus kraujavimas (47 proc.), šašeliai (40 proc.), nosies gleivinės sausumas (33 proc.), AR simptomų paūmėjimas (33 proc.).

Lentelė. Nosies simptomai prieš ir po IF gydymo

TNSS	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Nosies užgulimas	2,00 ± 1,00	1,13 ± 0,64	0,015
Rinorėja	2,00 ± 1,00	1,13 ± 0,64	0,015
Čiaudulys	1,53 ± 1,06	0,67 ± 0,61	0,026
Miego sutrikimai	1,27 ± 1,01	0,20 ± 0,56	0,008
Bendrieji balai	8,67 ± 4,01	4,07 ± 2,12	0,020

Išvados. Intranazalinė fototerapija veiksmingai palengvina AR klinikinius simptomus, taip pagerindama pacientų gyvenimo kokybę.

Eozinofilų įtaka užląstelinio užpildo baltymų raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma

THE ROLE OF ASTHMATIC EOSINOPHILS IN EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS EXPRESSION IN AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS

IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², ROKAS STONKUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Eozinofilai yra vienos svarbiausių uždegiminių ląstelių astmos patogenezėje, kurios sukelia bronchų lygiųjų raumenų remodeliaciją. Naujausi tyrimai patvirtina, kad eozinofilai gali tiesiogiai prisitvirtinti prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, tačiau neaišku, kaip eozinofilai keičia jų užląstelinio užpildo genų raišką.

Tyrimo tikslas. Įvertinti eozinofilų įtaką užląstelinio užpildo baltymų genų raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma.

Metodai. Į tyrimą įtraukti šeši sergantieji alergine astma ir šeši sveiki asmenys. Iš tiriamųjų kraujo eozinofilai išskirti naudojant aukšto tankio centrifugavimo ir magnetinės separacijos metodus. Tyrime naudotos modifikuotos ir turinčios pastovią žmogaus telomerazės atvirkštinės transkriptazės geno *hTERT* raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelės. Sudarytos individualios kombinuotosios eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kultūros. Po 24 val. inkubacijos nuo bronchų lygiųjų raumenų ląstelių atskirti eozinofilai ir ląstelės lizuotos. Su eozinofilais neinkubuotos ląstelės buvo naudojamos kaip kontrolinės vertinant genų raišką. Išskirta suminė RNR ir atlikta tikrojo laiko polimerazės grandininė reakcija (angl. *a Real-Time Polymerase Chain Reaction*), kurios metu įvertinta užląstelinio užpildo baltymų (kolageno I – *COL1*, kolageno III – *COL3*, kolageno V – *COL5*, fibronektino – *FN*, elastino – *ELN*) genų raiška.

Rezultatai. Skaidulinių užląstelinio užpildo baltymų (*COL1*, *COL3*, *COL5*, *FN*) genų raiška bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse po inkubacijos su astma sergančiųjų eozinofilais buvo reikšmingai didesnė lyginant su sveikų asmenų eozinofilais ($p < 0,05$) bei kontrolinėmis ląstelėmis. Astma sergančiųjų eozinofilai statistiškai reikšmingai mažino *ELN* geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse lyginant su sveikų asmenų eozinofilais ($p < 0,05$).

Išvados. Astma sergančiųjų eozinofilai didino skaidulinių užląstelinio užpildo baltymų *COL1*, *COL3*, *COL5*, *FN* genų ir mažino *ELN* geno raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad eozinofilai yra atsakingi už kvėpavimo takų remodeliacijos procesus sergant astma.

Iškvepiamo NO matavimai pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga ir astma

EXHALED NO MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ¹, KRISTINA BIEKŠIENĖ², ALGIRDA KRISKIUKĖNIENĖ³,
BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika,

³Respublikinė Kauno ligoninė

Įvadas. Pagrindinis lėtinių obstrukcinių kvėpavimo takų ligų patogenezinis mechanizmas yra uždegimas kvėpavimo takuose, kurio metu išsiskiria biologiškai aktyvios medžiagos, viena iš jų yra azoto oksidas (NO). Ši molekulė gali skatinti uždegiminių ląstelių, ypač eozinofilų ir T limfocitų, migraciją į kvėpavimo takus. Manoma, kad iškvepiamo NO (eNO) koncentracijos matavimas galėtų būti neinvazinis uždegiminio proceso kvėpavimo takuose žymuo.

Tyrimo tikslas. Nustatyti eNO koncentraciją pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir astma, palyginant su sveikais asmenimis, bei įvertinti šio žymens sąsajas su eozinofiliniu uždegimu.

Metodai. Pacientams, kuriems naujai diagnozuota ir įkvepiamais gliukokortikoidais negydyta vidutinio sunkumo ir sunki LOPL (pagal GOLD rekomendacijas) ir vidutinio sunkumo astma (pagal GINA rekomendacijas) bei sveikiems asmenims nustatytas uždegiminių ląstelių kiekis periferiniame kraujyje ir indukuotuose skrepliuose. Pagal eozinofilų koncentraciją skrepliuose LOPL ir astma sergantys pacientai buvo suskirstyti į grupes: ≥ 3 proc. eozinofilinis fenotipas, < 3 proc. neozinofilinis fenotipas (pagal Svenningsen S, Front Med (Lausanne), 2017 ir George L, Ther Adv Chronic Dis., 2016). Visiems tiriamiesiems kvėpavimo funkcija vertinta atlikus spiogramą bei išmatuota eNO koncentracija.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukti 36 pacientai, sergantys LOPL (7 – eozinofiliniu, 29 – neozinofiliniu fenotipu), 28 – astma (20 – eozinofiliniu, 8 – neozinofiliniu fenotipu) ir 11 sveikų asmenų. eNO koncentracija buvo reikšmingai didesnė astma sergantiems pacientams, palyginus su LOPL sergančiais pacientais ir sveikais asmenimis (atitinkamai – $35,2 \pm 3,4$ ppb, $9,8 \pm 1,0$ ppb ir $17,7 \pm 3,4$ ppb, $p < 0,001$). Pastebėta tendencija, kad eNO koncentracija didesnė eozinofilinio astmos ir LOPL fenotipo metu, lyginant su neozinofiliniais šių ligų fenotipais ($36,2 \pm 2,8$ ppb ir $32,6 \pm 10,0$ ppb; $13,6 \pm 2,5$ ppb ir $8,9 \pm 1,0$ ppb). Statistiškai reikšmingai didesnė eNO koncentracija nustatyta nerūkančių pacientų grupėje, palyginus su buvusiais rūkoriais ir rūkančiaisiais (atitinkamai – $30,4 \pm 3,2$ ppb, $11,5 \pm 2,1$ ppb ir $12,0 \pm 8,0$ ppb, $p < 0,001$), tačiau atskirose tiriamųjų grupėse reikšmingo skirtumo nebuvo.

Išvados. eNO kiekis yra padidėjęs esant eozinofiliniam kvėpavimo takų uždegimui, todėl gali būti vienas iš neinvazinių būdų jam nustatyti, tačiau rūkymas mažina šio metodo informatyvumą.

Eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas ir IL-5, IL-3, GM-CSF receptorių bei $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$ integrinų raiška sergant sunkia nealergine eozinofiline astma

AIRWAY EOSINOPHILIC INFLAMMATION ACTIVITY AND IL-5, IL3, GM-CSF RECEPTORS, AS WELL AS $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$ INTEGRINS EXPRESSION IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, IEVA JANULAITYTĖ², ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS², ROKAS STONKUS², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Eozinofilinis astmos fenotipas išsiskiria sunkia klinikine eiga, dažnai paūmėjimais, atsparumu gliukokortikoidams (GK). Žinoma, kad pagrindinis vaidmuo astmos patogenezėje tenka eozinofilams, tačiau neaišku, kas lemia aktyvesnį uždegimą sergant sunkia eozinofiline astma (SEA). Eozinofilų brendimas, aktyvinimas ir telkimasis plaučiuose iš esmės yra nulemtas trijų pagrindinių citokinų: interleukino-3 (IL-3), interleukino-5 (IL-5) ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojamojo veiksnio (angl. *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF) bei susijęs su integrinų aktyvinimu. Stinga žinių apie galimai skirtingą minėtų citokinų receptorių ir integrinų raišką bei galimą sąsają su įrodytais eozinofilinio uždegimo aktyvumą atspindinčiais biologiniais žymenimis sergant SEA.

Tyrimo tikslas ir uždaviniai. Ištirti eozinofilinių citokinų receptorių IL-3R α , IL-5R α ir GM-CSFR genų ir $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$ integrinų raišką, įvertinti eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą atspindinčius biologinius žymenis, pvz., periferinio kraujo eozinofilų kiekį, azoto monoksido frakciją iškvėpiamame ore (FeNO), sergant nealergine SEA, ir gautus duomenis palyginti su naujai diagnozuota alergine astma (AA).

Metodai. Ištirta 16 asmenų: penki sergantieji nealergine SEA, gydomi didelėmis įkvėpiamųjų GK dozėmis, esant stabiliai ligos eigai, 11 tiriamųjų, kuriems nustatyta lengvo arba vidutinio sunkumo AA, tačiau gydymas dar neskirtas. Eozinofilai iš kraujo išskirti centrifugavimo ir magnetinės separacijos būdu, lizuoti izoliuojant mRNA. Integrinų $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$ ir citokinų IL-5R α , IL-3R α , GM-CSFR genų raiška vertinta naudojant kiekybinį tikrojo laiko polimerazės grandininės reakcijos metodą. FeNO koncentracija ištirta Niox VERO matuokliu (Circassia, USA).

Rezultatai. IL-5R α , IL-3R α ir GM-CSFR genų raiška labiau išreikšta nealerginės SEA grupėje lyginant su naujai diagnozuota, negydyta AA: IL-3R α – 2,3 \pm 0,5 karto, IL-5R α – 6,5 \pm 1,1 karto, GM-CSFR – 2,0 \pm 0,4 karto, $p < 0,05$. Nealerginės SEA grupėje nustatyta ir didesnė išorinės membranos integrinų subvienetų raiška: αM – 3,1 ir 1,6 karto, $\alpha 4$ – 1,8 \pm 0,2 karto, $\beta 1$ – 2,5 \pm 0,5 karto, $\beta 2$ – 2,1 \pm 0,9 karto, $p < 0,05$. Aktyvesnį eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą SEA grupėje patvirtino biologiniai žymenys: periferinio kraujo eozinofilų kiekis sergantiesiems nealergine SEA buvo 0,72 \pm 0,46 $\times 10^9$ /l palyginus su 0,35 \pm 0,20 $\times 10^9$ /l ($p < 0,05$) AA grupės tiriamiesiems, FeNO – atitinkamai – 74,2 \pm 24,2 ppb ir 65,5 \pm 40,6 ppb ($p < 0,05$).

Išvados. Nustatėme, kad, sergant nealergine SEA, randama didesnė IL-5R α , IL-3R α , GM-CSFR ir $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$ integrinų raiška susijusi su labiau išreikštu eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu. Eozinofilinio uždegimo slopinimas yra pagrindinis sunkios eozinofilinės astmos gydymo tikslas.

Radiologinių tyrimų galimybės stadijuojant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį

RADIOLOGICAL IMAGING PERSPECTIVES IN NON-SMALL LUNG CANCER STAGING

VALDONĖ STRELČIŪNIENĖ, AUDRA BANIŠAUSKAITĖ, JURGITA ZAVECKIENĖ
LSMU MA Radiologijos klinika

Įvadas. Klinikinė plaučių vėžio (PV) stadija nulemia paciento gydymo taktiką, prognozę. Stadijuojant PV atliekami kompiuterinės tomografijos (KT), pozitronų emisijos tomografijos su kompiuterine tomografija (PET-KT) tyrimai. KT ir PET-KT nustatyta stadija gali skirtis dėl tyrimų apimties, pobūdžio, laiko intervalo tarp tyrimų, gretutinės patologijos.

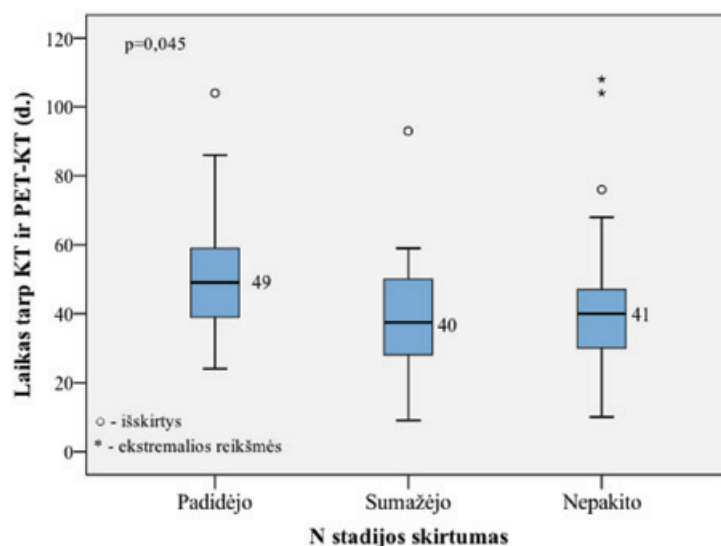
Tyrimo tikslas – palyginti KT ir PET-KT tyrimų galimybes vertinant PV išplitimą.

Uždaviniai:

1. Įvertinti KT ir PET-KT galimybes, nustatant PV išplitimą, įvertinti skirtumus tarp KT ir PET-KT nustatytos T, N, M ir klinikinės stadijos.
2. Įvertinti KT ir PET-KT nustatytos PV stadijos skirtumų ryšį su laiko tarpu tarp tyrimų, gretutine patologija.

Tyrimo metodika. Retrospektyviai išanalizuota 80 pacientų medicininė dokumentacija. Statistinė analizė atlikta naudojant Mano-Vitnio, Kruskalio-Voliso, Chi kvadrato (χ^2), Fišerio kriterijus. Pateikiamos kiekybinių požymių reikšmių medianos (minimali ir maksimali reikšmė), kokybinių požymių dažniai.

Rezultatai. PV stadija KT tyrimu įvertinta 100 proc. (n = 80), PET-KT – 91 proc. (n = 73) atvejų. Po PET-KT T, N ir klinikinė stadija pasikeitė pusei pacientų. Didesnė T stadija nustatyta 54 proc., N – 64 proc., M – 16 proc., klinikinė – 69 proc. atvejų. N padidėjimo grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis laiko tarpas tarp tyrimų (pav.). Nustatyta M ir klinikinės stadijų didėjimo tendencija ilgėjant laiko intervalui. Didesnė N stadija PET-KT dažniau nustatyta sirgusiesiems tuberkulioze nei nesirgusiesiems pacientams (n = 5, 71 proc. palyginus su n = 18, 24 proc., p = 0,039). M dažniau padidėjo sirgusiesiems kita onkologine liga nei nesirgusiesiems pacientams (n = 5, 36 proc. palyginus su n = 7, 12 proc., p = 0,046). T stadijos sumažėjimas PET-KT dažniau nustatytas esant atelektazei nei be jos (n = 11, 37 proc. palyginus su n = 4, 9 proc., p = 0,008).



Pav. PET-KT ir KT nustatytos N stadijos skirtumo priklausomybė nuo laiko ir intervalo

Išvados. KT ir PET-KT tyrimai yra informatyvūs PV stadijavimo metodai, tačiau gretutinė patologija ir naviko morfologija gali riboti PET-KT pritaikymą. KT ir PET-KT nustatytos PV stadijos skirtumams įtaką daro laiko tarpas tarp tyrimų. Statistiškai reikšmingai dažniau PET-KT nustatyta mažesnė T stadija esant atelektazei, didesnė N stadija esant tuberkuliozei ir didesnė M stadija esant kitai onkologinei ligai.

Eozinofilai skatina diferenciacijos žymenų ir užląstelinio užpildo baltymų raišką plaučių fibroblastuose sergant astma

EOSINOPHILS ENHANCE DIFFERENTIATION MARKERS AND EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS EXPRESSION IN PULMONARY FIBROBLASTS IN ASTHMA

ROKAS STONKUS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Fiziologiniai kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai vadinami kvėpavimo takų remodeliacija, o struktūrinės kvėpavimo takų ląstelės yra plačiai įtrauktos į šio proceso vystymąsi. Plaučių fibroblastai yra pagrindinės užląstelinio užpildo bei jungiamojo audinio komponentus išskiriančios ląstelės. Eozinofilinis uždegimas gali sukelti transformuojančio augimo veiksnio- $\beta 1$ kiekio padidėjimą, kuris susijęs su fibroblastų diferenciacija į aktyvesnį miofibroblastų fenotipą bei užląstelinio užpildo baltymų gamybą. Įvertinę šias teorines prielaidas, išskėlėme hipotezę, kad intensyvus eozinofilinis uždegimas astmos metu gali skatinti plaučių fibroblastų diferenciaciją bei intensyvesnį užląstelinio užpildo baltymų išskyrimą.

Tyrimo tikslas – įvertinti eozinofilų poveikį diferenciacijos žymenų ir užląstelinio užpildo baltymų raiškai plaučių fibroblastuose sergant astma.

Metodika. Eozinofilai buvo išskirti iš 11 sergančių astma pacientų ir 7 sveikų asmenų periferinio kraujo, naudojant centrifugavimą aukšto tankio gradientu ir magnetinę separaciją. Kombinuotosios ląstelių kultūros sudarytos tarp žmogaus plaučių fibroblastų (MRC-5) ląstelių linijos ir išskirtų eozinofilų. Užląstelinio užpildo baltymų ir miofibroblastų diferenciacijos žymenų genų raiškos matuotos atliekant tikrojo laiko polimerizės grandininę reakciją. Eksperimentuose buvo lygintos dvi grupės: sergančiųjų astma eozinofilų poveikis plaučių fibroblastams lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu. Eksperimentai atlikti po 24 val. inkubacijos. Rezultatai pateikti vidurkiu ir standartine vidurkio įverčio paklaida.

Rezultatai. Sergančiųjų astma asmenų eozinofilai padidino fibroblastų užląstelinio užpildo baltymų: kolageno I ($3,55 \pm 0,96$), kolageno III ($3,25 \pm 0,65$), kolageno V ($2,95 \pm 0,34$) ir elastino ($4,90 \pm 1,36$) genų raiškas ($p < 0,05$). Taip pat padidino fibroblastų diferenciacijos žymenų genų raiškas: fibronektino ($2,43 \pm 0,27$), matrikso metalo-proteinazės-2 ($2,39 \pm 0,50$) ir α -sm-aktino ($2,67 \pm 0,66$) ($p < 0,05$).

Išvada. Eozinofilai skatino diferenciacijos žymenų ir užląstelinio užpildo baltymų raišką plaučių fibroblastuose, taip galimai prisidedami prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma.

Trijų vaistų derinys viename inhaliatoriuje gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai. TRIBUTE klinikinio tyrimo duomenys

INHALED TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: TRIBUTE CLINICAL STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai, išliekanti bronchų obstrukcija. Sunkėjant ligai, dažnėja paūmėjimai, reikšmingai įtakojantys gyvenimo kokybę, spartinantys ligos progresavimą. Skiriant dvigubą LOPL gydymo terapiją, dažnai nepavyksta suretinti ligos paūmėjimų. TRIBUTE tyrimo duomenimis, gydymas trimis skirtingų farmakoterapinių grupių įkvepiamaisiais vaistais yra pranašesnis už dvigubą terapiją dviem bronchus plečiamaisiais vaistais: reikšmingai suretino vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnį. Gydymo metu pastebėta geresnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, plaučių funkcija, nenustatyta saugumo profilio skirtumų. Analizuojant gydymo rezultatus, pastebėta, kad gydymas beklometazono dipropionatu, formoterolio fumaratu ir glikopironiu (BDP/FF/G) itin veiksmingas esant lėtinio bronchito LOPL fenotipui su padidėjusiu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu (>2 proc.). Toks gydymas turi perspektyvą atrinktų pacientų ilgalaikiam LOPL gydymui.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimai, triguba terapija, TRIBUTE klinikinis tyrimas.
Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Due to disease severity, exacerbations, exacerbations, affecting the quality of life, become more frequent, accelerate the progression of the disease. Dual therapy is often insufficient to reduce frequency of COPD exacerbation. Treatment with three different pharmacotherapeutic groups of inhaled medications is superior to dual bronchodilator therapy (TRIBUTE clinical study data): a significant reduction in the moderate-to-severe COPD exacerbations. It was observed improvement of health-related quality of life, lung function, without differences in safety profile. Also, in the analysis of the results, it was observed that BDP / FF / G treatment was particularly effective in the presence of chronic bronchitis COPD phenotype with elevated peripheral blood eosinophil (>2%). Such treatment is promising for long-term treatment of COPD in carefully selected patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbations, triple therapy, TRIBUTE clinical study.

IVADAS

Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai kvėpavimo simptomai ir persistuojanti bronchų obstrukcija. Ligai progresuojant, respiraciniai simptomai ryškėja, dažnėja ligos paūmėjimai. Pagrindinis veiksnys ligos patogenezėje, lemiantis kvėpavimo takų obstrukciją, struktūrinius kvėpavimo takų ir plaučių audinio pokyčius, yra lėtinis uždegimas.

Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomenduoja LOPL gydymui skirti trigubą terapiją ilgo veikimo β 2-agonistu (IVBA), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMA) ir įkvepiamuoju gliukokortikoidu (iGK), kai, nepaisant skiriamo gydymo IVBA su IVMA arba IVBA su iGK, toliau stebimi ligos paūmėjimai. Klinikinėje praktikoje dažniausiai taikomas tri-

gubas gydymas, tačiau stinga pagrįstų naudos ir rizikos santykio įrodymų, kad LOPL gydymas trimis skirtingų farmakoterapinių grupių įkvepiamaisiais vaistais yra pranašesnis lyginant su dviguba terapija. Ypač svarbu, kad iki šiol neatlikta nė vieno klinikinio tyrimo, tiesiogiai lyginusio trigubos ir dvigubos įkvepiamųjų vaistų terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą gydant LOPL. Triguba terapija viename inhaliatoriuje yra naujiena Lietuvos rinkoje. Viename inhaliatoriuje talpinamas iGK beklometazono dipropionatas, IVBA formoterolio fumaratas ir IVMA glikopironis (BDP/FF/G). Vaistų inhaliavimo prietaisas tinkamas netgi labai sunkia LOPL sergantiems asmenims, nes sukuria itin smulkias įkvepiamąsias daleles su vidutiniu masės medianos aerodinaminiu diametru <2 μ m.

BDP/FF/G veiksmingumas ir saugumas iki šiol

Farmakoterapija

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai TRIBUTE tyrimo tiriamųjų duomenys

	BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)
Lytis		
Vyras	548 (72 proc.)	552 (72 proc.)
Moteris	216 (28 proc.)	216 (28 proc.)
Rasė		
Baltoji	705 (92 proc.)	708 (92 proc.)
Kita	51 (7 proc.)	52 (7 proc.)
Amžius (metais)	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	25,7 (5,1)	26,6 (5,4)
Leukocitų kiekis periferiniame kraujyje (10 ⁹ ląstelių/l)	8,05 (2,38)	8,00 (2,04)
Eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje (10 ⁹ ląstelių/l)	0,24 (0,20)	0,23 (0,20)
Kraujo eozinofilai	3,14 proc. (2,47)	2,97 proc. (2,30)
Rūkymo statusas		
Rūkęs anksčiau	413 (54 proc.)	436 (57 proc.)
Rūkantis	351 (46 proc.)	332 (43 proc.)
Laikas nuo LOPL diagnozės patvirtinimo (metais)	8,16 (5,76)	7,99 (5,64)
FEV ₁ (l)	1,07 (0,31)	1,07 (0,31)
FEV ₁ pasiskirstymas pagal būtinąjį dydį		
<30 proc.	36,4 (8,0)	36,4 (8,1)
≥30 proc. iki <50 proc.	154 (20 proc.)	160 (21 proc.)
	609 (80 proc.)	608 (79 proc.)
FVC (l)	2,70 (0,78)	2,64 (0,77)
FEV ₁ /FVC	0,41 (0,10)	0,42 (0,10)
Grįžtamumas (proc.)	8,4 proc. (13,5)	8,8 proc. (13,5)
Klinikinis LOPL fenotipas		
Lėtinis bronchitas	434 (57 proc.)	421 (55 proc.)
Emfizema	227 (30 proc.)	235 (31 proc.)
Mišrus lėtinio bronchito ir emfizemos fenotipas	103 (13 proc.)	112 (15 proc.)
Vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas per praėjusius metus		
1	1,2 (1–6)	1,2 (1–4)
≥2	612 (80 proc.)	626 (82 proc.)
	152 (20 proc.)	142 (18 proc.)
LOPL vaistai, vartoti ne trumpiau kaip 2 mėn. iki tyrimo pradžios		
iGK/IVBA	467 (61 proc.)	465 (61 proc.)
iGK/IVMA	36 (5 proc.)	24 (3 proc.)
IVBA/IVMA	183 (24 proc.)	199 (26 proc.)
IVMA	77 (10 proc.)	80 (10 proc.)
Tiriamieji, turintys bent vieną gretutinę patologiją	644 (84 proc.)	657 (86 proc.)
Hipertenzija	437 (57 proc.)	460 (60 proc.)
Išeminė širdies liga	134 (18 proc.)	156 (20 proc.)
Miokardo išemija	69 (9 proc.)	75 (10 proc.)
Koronarinė širdies liga	42 (5 proc.)	63 (8 proc.)
Krūtinės angina	32 (4 proc.)	27 (4 proc.)
Miokardo infarktas	3 (<1 proc.)	0
Išeminė kardiomiopatija	1 (<1 proc.)	1 (<1 proc.)
Cukrinis diabetas	99 (13 proc.)	108 (14 proc.)
Širdies nepakankamumas	75 (10 proc.)	75 (10 proc.)
Hipercholesterolemija	58 (8 proc.)	65 (8 proc.)
Dislipidemija	64 (8 proc.)	56 (7 proc.)
Gerybinė prostatos hiperplazija	49 (6 proc.)	35 (5 proc.)
Nutukimas	33 (4 proc.)	49 (6 proc.)
Gastroezofaginio reflukso liga	35 (5 proc.)	45 (6 proc.)
Hiperlipidemija	23 (3 proc.)	47 (6 proc.)

Duomenys pateikiami kaip n (proc.) arba vidurkis (SN), jei nenurodyta kitaip. BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); FVC – forsuita gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*); iGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis; IVBA – ilgo veikimo β₂-agonistas; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas.

įvertintas dviejuose 52 savaičių trukmės tyrimuose: TRILOGY klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad minėtų vaistinių preparatų derinys 23 proc. sumažino LOPL paūmėjimų dažnį lyginant su BDP/FF; TRINITY klinikinio tyrimo rezultatai buvo panašūs – LOPL paūmėjimai buvo 20 proc. retesni, tačiau šio tyrimo metu vaistų veiksmingumas palygintas su IVMA tiotropiu. Šiame straipsnyje pateikiami TRIBUTE klinikinio tyrimo duomenys, gauti palyginus BDP/FF/G veiksmingumą su IVBA indakaterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje (IND/GLY).

Lyginamajai grupei pasirinktas IND/GLY dėl to, kad tai vienintelis IVBA ir IVMA derinys, kurio veiksmingumas jau įrodytas retinant LOPL paūmėjimus, palyginus su viena kartą per parą įkvepiamuoju glikopironiu ir du kartus per parą vartojamu flutikazono ir salmeterolio deriniu.

TRIBUTE KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Atliktas atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas, dvigubai koduotas tyrimas 187 centruose 17 skirtingų šalių. Tyrimui atrinkti pacientai, patiriantys nuolatinį LOPL simptomus, turintys išreikštą bronchų obstrukciją (pagal LOPL sunkumą atitinkantys sunkią ir labai sunkią ligą, forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) <50 proc.), per praėjusius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą nepaisant nuolat skiriamo palaikomojo gydymo.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis per 52 gydymo tiriamuoju vaistu

savaite. Antrinės vertinamosios baigtys: laikas iki pirmo vidutinio arba sunkaus paūmėjimo ir laikas iki pirmo sunkaus LOPL paūmėjimo; sunkių ir vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis; FEV₁, forsuotos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *the Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) įvertis kiekvieno tyrimo vizito metu prieš įkvėpiant kitą tiriamo vaisto dozę ir minėtų rodiklių vidurkis per visą gydymo laikotarpį, FEV₁ atsakas (pokytis nuo pradinės reikšmės ≥ 100 ml) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokytis (sumažėjimas nuo pradinio lygio ≥ 4) 26-ąją ir 52-ąją savaitės; skubios pagalbos simptomus slopinamųjų vaistų vartojimas; EXACT – kvėpavimo simptomų vertinimas balais (remiantis 11 pagrindinių klausimų iš EXACT-PRO klausimyno, ir LOPL vertinimo testo bendrasis balas (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) gydymo pabaigoje.

LOPL paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip ilgalaikis kvėpavimo simptomų pablogėjimas, kai reikia skirti gydymą sisteminiiais GK, antibiotikais arba stacionarizuoti. Paūmėjimų sunkumas vertintas remiantis Europos vaistų agentūros Žmogaus vartojamų medicinos produktų komiteto (angl. *European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use*) rekomendacijomis. Sunkių laikytas paūmėjimas, kai gydymas galimas tik stacionare arba LOPL sąlygotas būklės pablogėjimas baigdavosi mirtimi. Siekiant geriau prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą, tyrimo metu naudotas EXACT-PRO klausimynas (elektroninis dienynas, kurio pagalba, blogėjant simptomams, tiriamasis aktyviai skatintas susisiekti su tyrimo tyrėju).

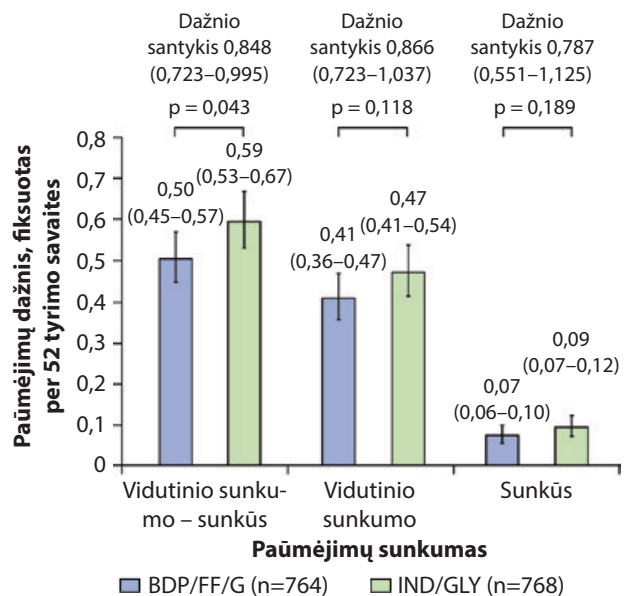
Viso tyrimo metu buvo registruojami nepageidaujami reiškiniai, kuriais pripažinti pasireiškę vaisto vartojimo metu arba po pirmos vaisto dozės. Saugumo profilis vertintas visiems pacientams, kurie tyrimo metu gavo mažiausiai vieną skiriamą vaistų dozę.

Po dviejų savaičių gydymo viena IND/GLY (85/43 μ g) inhaliacija per dieną, tiriamieji atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į tiriamąsias grupes: 52 savaites tęstos IND/GLY (85/43 μ g) inhaliacijos vieną kartą per dieną arba skirtas BDP/FF/G (87/5/9 μ g) po dvi inhaliacijas du kartus per parą per itin smulkias įkvėpjamąsias daleles sukuriantį inhaliatorių. Randomizacija buvo vykdoma tiek pagal šalį, tiek pagal bronchų obstrukcijos sunkumą.

Tyrimas truko kiek daugiau nei dvejus metus. Iš viso į tyrimą pakviesti 2103 asmenys, iš kurių į tiriamąsias grupes atsitiktine tvarka suskirstyti 1532. Tyrimą baigė 666 (87 proc.) iš 764 pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas BDP/FF/G ir 648 (84 proc.) iš 768 pacientų, inhaliavusių IND/GLY (1 pav.). Tiriamieji tinkamai laikėsi vaistų vartojimo režimo – BDP/FF/G grupėje vaistų suvartojimas siekė 98,6 proc., IND/GLY gru-

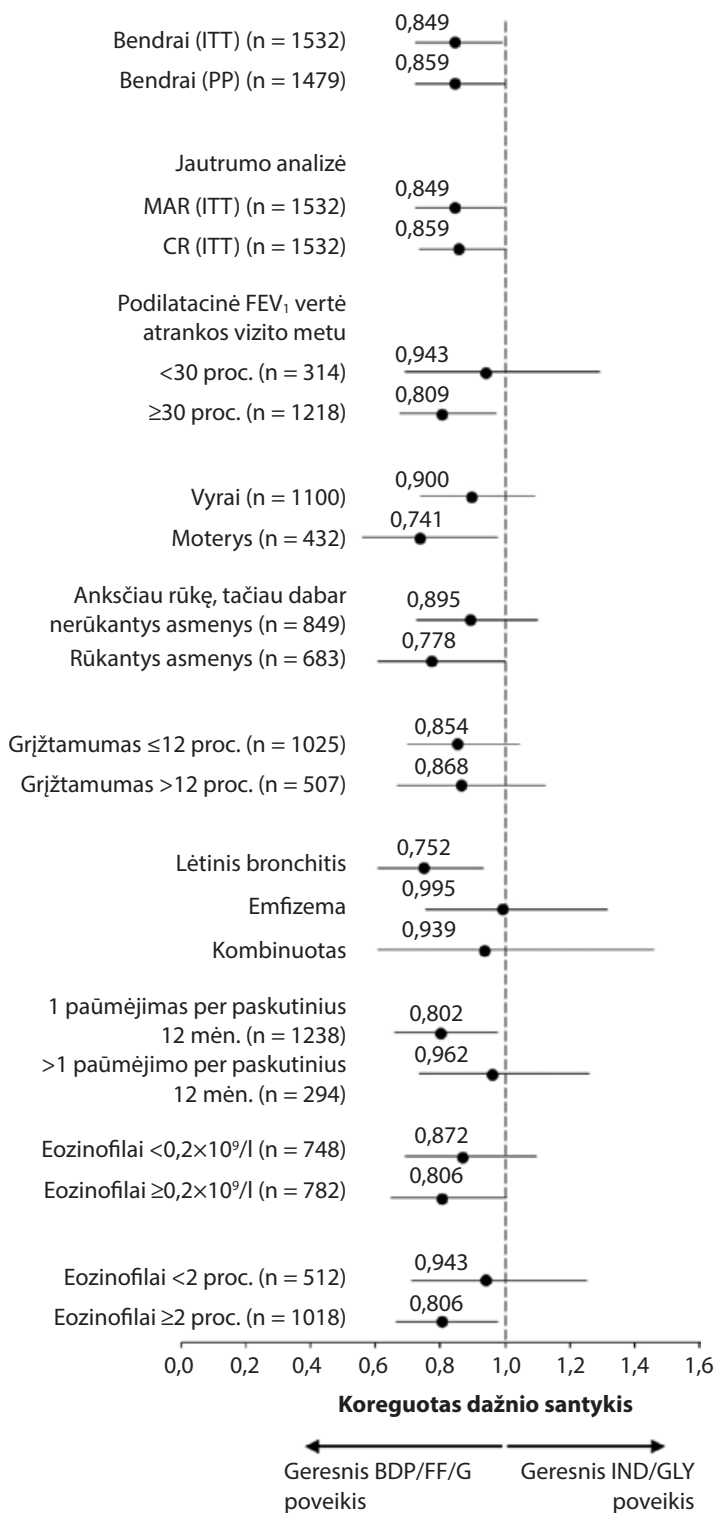
pėje – 98,4 proc. Išsamūs tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti 1 lentelėje.

Pacientams, vartojusiems BDP/FF/G, nustatytas koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 0,50 paūmėjimo pacientui per metus (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,45–0,57), IND/GLY grupėje – 0,59 (95 proc. PI 0,53–0,67) (1 pav.). Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo gerokai mažesnis BDP/FF/G nei IND/GLY grupėje, esant koreguotam dažnio santykiui 0,848 (95 proc. PI 0,723–0,995; $p = 0,043$), pažymint čiam 15 proc. retesnius LOPL paūmėjimus (2 pav.). Aktyviai tyrime dalyvavusių tiriamųjų (angl. *The Perprotocol Population*) duomenys, vertinant pirminę vertinamąją baigtį, buvo palyginti su numatytų gydyti pacientų populiacijos (angl. *Intent-To-Treat Population*, ITT) rezultatais, tačiau dažnio santykis reikšmingai nesiskyrė (koreguotas dažnio santykis – 0,849, 95 proc. PI 0,721–1,000, $p = 0,050$). Pirminės baigties analizei tiriamieji suskirstyti į pogrupius. Sergantiems LOPL su išreikštu lėtiniu bronchitu ir gydytiems BDP/FF/G deriniu paūmėjimų dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginus su asmenimis, inhaliavusiais IND/GLY (0,752, 95 proc. PI 0,605–0,935, $p = 0,010$), tuo tarpu su dominuojančia emfizema LOPL sergantiems asmenims koreguotas dažnio santykis buvo 0,995 (95 proc. PI 0,754–1,314, $p = 0,974$), mišraus LOPL pogrupio (emfizema + lėtinis bronchitas) – 0,939 (95 proc. PI 0,605–1,459, $p = 0,781$). Pastebėta, kad LOPL paūmė-



1 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo – sunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje. Paūmėjimų dažnis ir dažnio santykis pateikiami 95 proc. pasikliautinio intervalo ribose

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis.



2 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų koreguotas dažnio santykis (95 proc. pasikliautinis intervalas)

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis; ITT – numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *Intent-To-Treat Population, ITT*); PP – tyrime dalyvavusių tiriamųjų populiacija (angl. *the Perprotocol Population*)

jimai buvo reikšmingai retesni ihaliuojant BDP/FF/G nei IND/GLY ir tiems LOPL sergantiesiems, kuriems periferiniame kraujyje nustatytas ≥ 2 proc. eozinofilų kiekis (0,806, 95 proc. PI 0,664–0,978; $p = 0,029$), kartu su 0,943 koreguotu dažnio santykiu (95 proc. PI 0,711–1,251, $p = 0,685$) tiriamiesiems, kurių eozinofilų kiekis mažesnis nei 2 proc. Atliekant papildomą analizę, tiriamuosius suskirstant į pogrupius pagal absoliutų periferinio kraujo eozinofilų kiekį, koreguotas dažnio santykis ≥ 200 ląstelių/ μ l pogrupyje buvo 0,806 (95 proc. PI 0,646–1,007, $p = 0,057$), <200 ląstelių/ μ l pogrupyje – 0,872 (95 proc. PI 0,692–1,098, $p = 0,244$) (2 pav.).

Atskirai analizuoti vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažniai BDP/FF/G ir IND/GLY grupėse reikšmingai nesiskyrė – atitinkamai buvo 13 ir 21 proc. (1 pav.). Laikas iki pirmo vidutinio arba sunkaus paūmėjimo taip pat buvo panašus (rizikos santykis (RS) 0,901, 95 proc. PI 0,763–1,064, $p = 0,219$), kaip ir laikas iki pirmo sunkaus paūmėjimo (RS 0,864, 95 proc. PI 0,613–1,219, $p = 0,405$).

Koreguotas vidutinis FEV₁ pokytis, lyginant su pradinio vizito vertėmis, 12-ąją, 40-ąją gydymo savaitę ir per visą gydymo laikotarpį buvo žymiai didesnis BDP/FF/G grupėje nei inhaliavusiems IND/GLY (3 pav. A). Rezultatai atspindėjo ir tiriamiesiems pildant šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, kurio vidutinis bendrasis balas labiau sumažėjo gydytiems BDP/FF/G nei IND/GLY (3 pav. B). Vertinant gydymo atsaką 26-ąją ir 52-ąją gydymo savaitę pagal FEV₁ ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokyčius nuo pradinio vizito, geresnių gydymo rezultatų pasiekė didesnė BDP/FF/G nei IND/GLY grupės tiriamųjų dalis, nors šansų santykis statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Koreguotas vidutinis FVC pokytis abejose tiriamųjų grupėse buvo panašus, tačiau 40-ąją gydymo savaitę buvo kiek didesnis įkvepiant BDP/FF/G nei IND/GLY. LOPL vertinimo testo balo vidurkio pokytis gydymo pabaigoje buvo $-0,8$ BDP/FF/G grupėje ir $-0,6$ IND/GLY grupėje.

Vaistų vartojimas skubiam simptomų slopinimui (pagal įkvėpimų kiekį per dieną ir procentinę dieną dalį, kai šio tipo vaistų

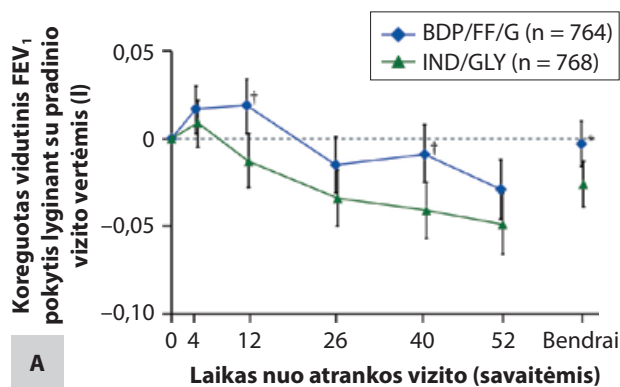
Farmakoterapija

inhaliuoti nereikėjo) abeiose tiriamųjų grupėse buvo panašus. Palyginus su IND/GLY grupės pacientais, BDP/FF/G inhaliavę asmenys per pirmąsias 12 tyrimo savaitių pastebėjo gerokai didesnę EXACT kvėpavimo simptomų balų pagerėjimą, palyginus su pradiniu vizitu, tačiau tolesnių apsilankymų metu šis įvertis nežymiai išsiskyrė.

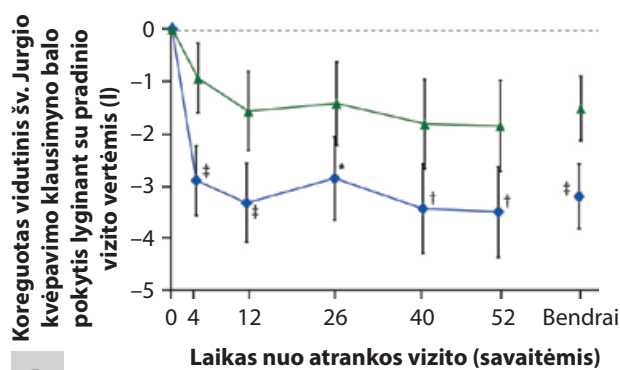
Saugumas pagal lengvo ir vidutinio sunkumo nepageidaujamus reiškinius tiek BDP/FF/G, tiek IND/GLY grupėse buvo panašus. Registruoti 28 (4 proc.) pneumonijos atvejai BDP/FF/G grupėje ir 27 (4 proc.) IND/GLY grupėje, daugiau kaip 80 proc. šių atvejų diagnozuoti vizualiniais tyrimais (24 (75 proc.) BDP/FF/G grupėje ir 26 (90 proc.) IND/GLY grupėje). Širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių dažnis tiriamosiose grupėse taip pat buvo panašus: 44 tiriamiesiems (6 proc.), vartojusiems BDP/FF/G, ir 51 (7 proc.) IND/GLY grupės tiriamajam. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo reti ir pasireiškimo dažniu tarp tiriamųjų grupių ženkliu nesiskyrė – 11 pacientų (1 proc.), gydytų BDP/FF/G ir 29 tiriamiesiems (4 proc.), inhaliavusiems IND/GLY. Kiekvienoje tiriamojoje grupėje įvyko po vieną sunkų nepageidaujamą reiškinį, siejamą su tiriamuoju vaistu – dizurija BDP/FF/G grupėje ir prieširdžių virpėjimas IND/GLY grupėje. Nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti skiriamą gydymą, buvo retesni BDP/FF/G grupėje lyginant su IND/GLY grupe. Dažniausia tiriamojo vaisto nutraukimo priežastimi įvardytas LOPL paūmėjimas (5 pacientams BDP/FF/G grupėje ir 10 pacientų IND/GLY grupėje). 37 atvejais nepageidaujami reiškiniai baigėsi mirtimi, tačiau nė vienas jų nebuvo siejamas su tiriamuoju vaistu. Kraujospūdžio, širdies susitraukimų dažnio ir kitų EKG parametrų pokyčiai, palyginus su pradiniu vizitu metu išmatuotomis vertėmis, kliniškai reikšmingai nepakito ir grupėse pagal dažnį neišsiskyrė.

Apibendrinus tyrimo rezultatus įvairiuose pogrupiuose, pastebėta, kad santykinai retesni vidutinio sunkumo arba sunkūs LOPL paūmėjimai buvo BDP/FF/G grupėje, gydant lėtinio bronchito fenotipą turinčius LOPL sergančiuosius, kurių periferinio kraujo eozinofilų kiekis buvo > 2 proc. Šie rezultatai atitiktų keletą tikslinių ir aposteriorinių (angl. *post-hoc*) analizių duomenis, kai LOPL paūmėjimus retinantis iGK poveikis buvo geresnis asmenims, turintiems didesnę periferinio kraujo eozinofilų kiekį. TRIBUTE tyrimo metu ribinė eozinofilų vertė, pagal kurią skirstyta į pogrupius, buvo 200 ląstelių/μl, tačiau, nesant konkrečių rekomendacijų, koks turėtų būti eozinofilų ribinis kiekis, rezultatai turi būti interpretuojami neabsoliučiai. Reikalingi tęstiniai tyrimai. Gauti rezultatai galėtų prisidėti aiškinant tam tikrus nesėkmingo LOPL gydymo IVBA ir IVMA derinio aspektus, kai, pridėjus iGK, sėkmingiau valdomi ligos paūmėjimai.

Trigubos terapijos viename inhaliatoriuje nauda yra



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių (ml)	
	8 32 20 32 19 22
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas	
BDP/FF/G	761 754 737 718 694 688 757
IND/GLY	761 754 742 712 677 652 760



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių (ml)	
	-1,96 -1,75 -1,43 -1,62 -1,64 -1,68
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas	
BDP/FF/G	763 757 740 722 695 667 760
IND/GLY	768 744 744 716 679 657 763

3 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁ (A) ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo (B) pokytis lyginant su pradiniu vizitu

Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje. Paūmėjimų dažnis ir santykio rizika pateikiama 95 proc. pasikliautinojo intervalo ribose.

*p < 0,05 lyginant su IND/GLY; †p < 0,01 lyginant su IND/GLY; ‡p ≤ 0,001 lyginant su IND/GLY.

BDP/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironis; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); IND/GLY – indakaterolis ir glikopironis

ir tai, kad gerėja vaistų suvartojimas, kuris priklauso nuo naudojamų inhaliatorių kiekio. Ne mažiau svarbu prietaiso naudojimo paprastumas. Naudojant ≥2 inhaliatorius, didėja rizika suklysti inhaliavimo technikoje (skiriasi prietaisai, jų paruošimas, inhaliavimo technika).

APIBENDRINIMAS

Tai pirmasis tyrimas, tiesiogiai vertinęs trigubos ir dvigubos LOPL gydymo terapijos viename inhalia-

toriuje veiksmingumą retinant LOPL paūmėjimus. Tyrimo rezultatų duomenimis, ne lengvesnio kaip vidutinio sunkumo LOPL ($FEV_1 < 50$ proc.) gydymas triguba terapija su iGK, IVBA ir IVMA viename inhaliatoriuje, sukuriančiame itin smulkias įkvepiamas vaisto daleles, reikšmingai suretino vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnį (apie 15 proc.), palyginus su dviguba bronchodilatacine terapija. Gydomo metu pastebėta geresnė su sveikata susiju-

si gyvenimo kokybė, ventiliacinė plaučių funkcija. Saugumo skirtumų nenustatyta tiek vertinant visus nepageidaujamus reiškinius, tiek išskiriant pneumonijos atvejus. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad gydymas BDP/FF/G itin veiksmingas esant lėtinio bronchito LOPL fenotipui su padidėjusiu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu (>2 proc.). Toks gydymas turi perspektyvą kruopščiai atrinktų pacientų ilgalaikiam LOPL gydymui.

Parengta pagal: Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group. Randomised controlled trial. Lancet. 2018; 391(10125):1076–84.

Omalizumabas: sunkios alerginės astmos gydymo galimybės

OMALIZUMAB: SEVERE ALLERGIC ASTHMA TREATMENT OPTION

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Omalizumabas – tai monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie žmogaus imunoglobulino E (IgE) ir neleidžia jam prisijungti prie didelio ir mažo afiniteto IgE receptorių, esančių ląstelių – taikinių paviršiuje. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad omalizumabas pagerina astmos kontrolę, sumažina šios ligos paūmėjimų dažnį, gliukokortikoidų (GK) poreikį bei sulėtina kvėpavimo takų remodeliacijos vystymąsi. Be to, omalizumabas yra veiksmingas tiek esant dideliame, tiek mažam eozinofilų kiekiui kraujyje. Skirtingų tyrimų rezultatai ir klinikinė patirtis rodo, jog ilgalaikis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir saugus.

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

Summary. Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E (IgE) which prevents free IgE from interacting with the high and low affinity IgE receptors on effector cells. Results of various studies proved that omalizumab improves asthma control, reduces exacerbations, corticosteroids use and have the potential to reduce airway remodeling. Moreover, effectiveness of omalizumab is similar in high and low eosinophil subgroups. The clinical efficacy and safety of omalizumab are documented in many clinical trials.

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

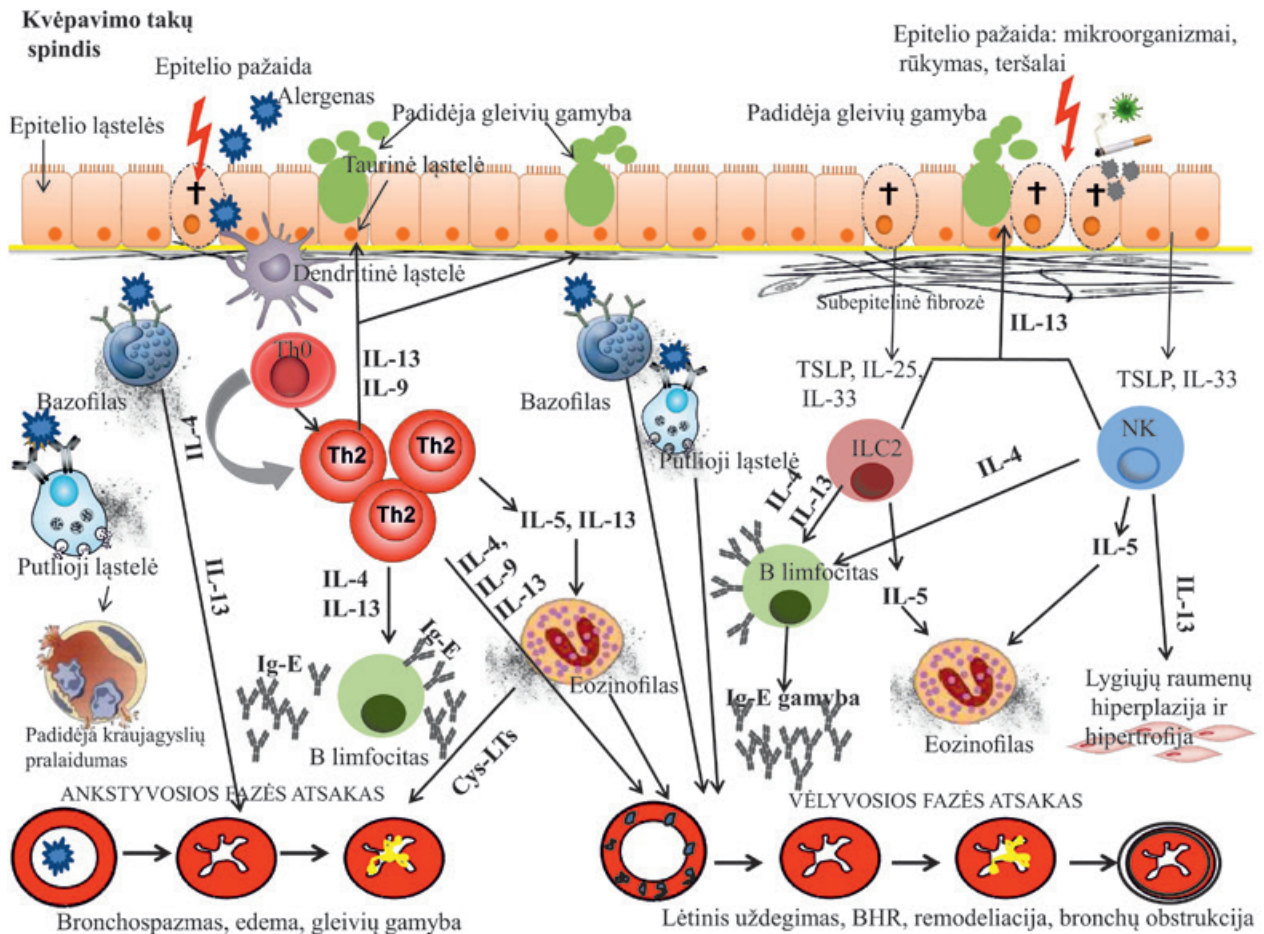
IVADAS

Sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai (GK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1]. Tai sudėtinga ir nevienalytė liga, kuriai būdingi skirtingi fenotipai, iš kurių dažniausi sunkios alerginės bei sunkios eozinofilinės astmos [2, 3]. Manoma, kad apie 70 proc. sergančiųjų astma yra alergiški [4]. Pastaraisiais metais ne tik keitėsi sunkios astmos samprata, tačiau į klinikinę praktiką įdiegti nauji vaistai sunkiai astmai gydyti. Omalizumabas (Xolair®) yra žmogui pritaikytas monokloninis imunoglobulino E (IgE) antikūnas (anti-IgE) ir sergantiesiems sunkia alergine astma skiriamas kaip pridedamasis vaistas.

ALERGINĖS ASTMOS PATOGENEZĖ IR OMALIZUMABO VEIKIMO MECHANIZMAS

Padidėjusio jautrumo imuninė reakcija yra alerginės astmos patogenezės pagrindas. Ankstyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas, į įsijautrinusius kvėpavimo takus patekus alergenui, paprastai išsivysto per keletą minučių. Aktyvintos putliosios ląstelės ir bazofilai yra svarbiausi šios fazės uždegimo veiksniai. Įsijautrinusių asmenų minėtos ląstelės turi alergenui specifinių IgE

klasės antikūnų ir didelio afiniteto receptorių antikūno Fc fragmentui (FcεRI). Pakartotinai patekęs alergenas susijungia su IgE ir FcεRI molekulių kompleksu, aktyvina ląsteles ir sukelia jų degranuliaciją, mediatorių išsiskyrimą ir naujų aktyviųjų medžiagų gamybą, dėl to padidėja kraujagyslių sienelės pralaidumas ir į alergeno sukeltą uždegimo židinių kvėpavimo takuose priplūsta uždegiminių ląstelių. Taip pasireiškia vėlyvosios fazės uždegimo kvėpavimo takuose požymiai, kur pagrindinės ląstelės yra eozinofilai bei 2-o tipo T ląstelės pagalbininkės (Th2 limfocitai). Įrodyta, kad vėlyvosios fazės uždegimo metu Th2 limfocitų gaminamas interleukinas-4 (IL-4) skatina B limfocitus gaminti IgE klasės antikūnus, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, taip pat skatina mediatorių išsiskyrimą iš šių ląstelių ir sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą, tuo tarpu IL-5 sąlygoja eozinofilų ir bazofilų telkimąsi iš kraujo į kvėpavimo takus ir taip palaiko alergeno sukeltą uždegimą [5, 6]. Jei sąlytis su alergenu yra dažnas arba nuolatinis, vystosi lėtinis kvėpavimo takų uždegimas. Jo metu į kvėpavimo takus iš kraujo susitelkia daugybė įgimto ir įgyto imuniteto ląstelių. Alergeno sukulto lėtinio uždegimo metu pažeidžiami visi kvėpavimo takų sluoksniai: ilgainiui vystosi epitelio struktūriniai pokyčiai, subepitelinė fibrozė, padaugėja taurinių ląstelių, hipertrofuoja bronchų lygieji raumenys ir t. t. [6] (1 pav.).

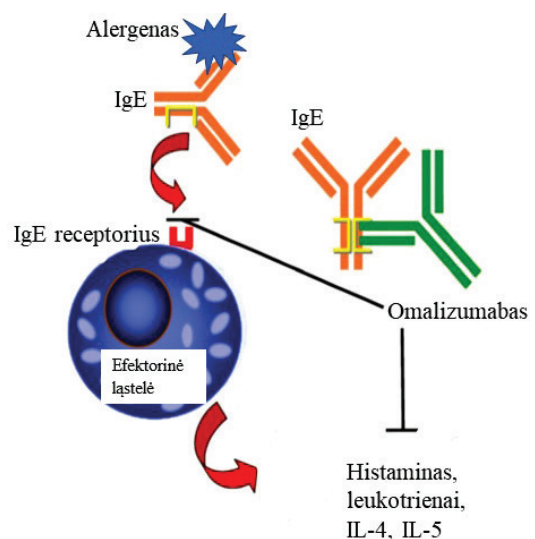


1 pav. Alerginės astmos vystymosi mechanizmai [5, 6]

Į kvėpavimo takus ne pirmą kartą patekęs alergenas susijungia su IgE ir FcεRI ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus, dėl to jos degranuliuoja, išsiskiria daug uždegimą skatinančių mediatorių, o tai sąlygoja bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą, padidėjusią gleivių sekreciją bei gleivinės paburkimą (ankstyvos fazės atsaką). Šie mediatoriai taip pat padidina kraujagyslių sienelės pralaidumą ir skatina uždegimo ląstelių priplūdimą į kvėpavimo takus (vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo pradžia). Aktyvuoti Th2 limfocitai kartu su ILC2 ląstelėmis išskiria IL-4, IL-5, IL-9 bei IL-13, kurie skatina IgE gamybą, eozinofilų bei kitų uždegimo ląstelių migraciją į alergeno sukeltą uždegimo vietą. Ilgainiui pažeidžiamas kvėpavimo takų epitelis, vystosi bronchų hiperreaktyvumas, hipersekrecija ir remodeliacija.

Satrumpos: Th – limfocitai pagalbininkai, TSLP – užkrūčio stromos limfopoetinas, IL – interleukinas, IgE – imunoglobulinas E, FcεRI – didelio afiniteto receptoriaus antikūno Fc fragmentui, Cys-LTs – cisteinil-leukotrienai, NK – natūralūs kiliai, ILC2 – antrojo tipo įgimtos limfoidinės ląstelės, BHR – bronchų hiperreaktyvumas.

Gydymas omalizumabu atvėrė individualizuoto sunkios astmos gydymo eros pradžią. Omalizumabas yra pirmas rekombinantinės DNR technologijos būdu gautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi su žmogaus IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto FcεRI receptoriais, esančiais putliųjų, dendritinių ląstelių, bazofilų, makrofagų, B limfocitų ir kitų ląstelių paviršiuje (2 pav.). Taip sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis ir IgE receptorių raiška bazofiluose bei alergine astma sergančių pacientų trachėjos ir bronchų pogleivio liaukinėse ląstelėse. Taip pat sumažėja IL-4 ir IL-5 gamyba Th2 limfocituose ir antrojo tipo įgimtose limfoidinėse ląstelėse (ang. *Innate Lymphoid Cells 2*, ILC2), nulemianti sumažėjusią eozinofilų migraciją ir išgyvenamumą. Astma sergančiųjų dendritinių ląstelių paviršiuje yra daugiau FcεRI palyginus su sveikais



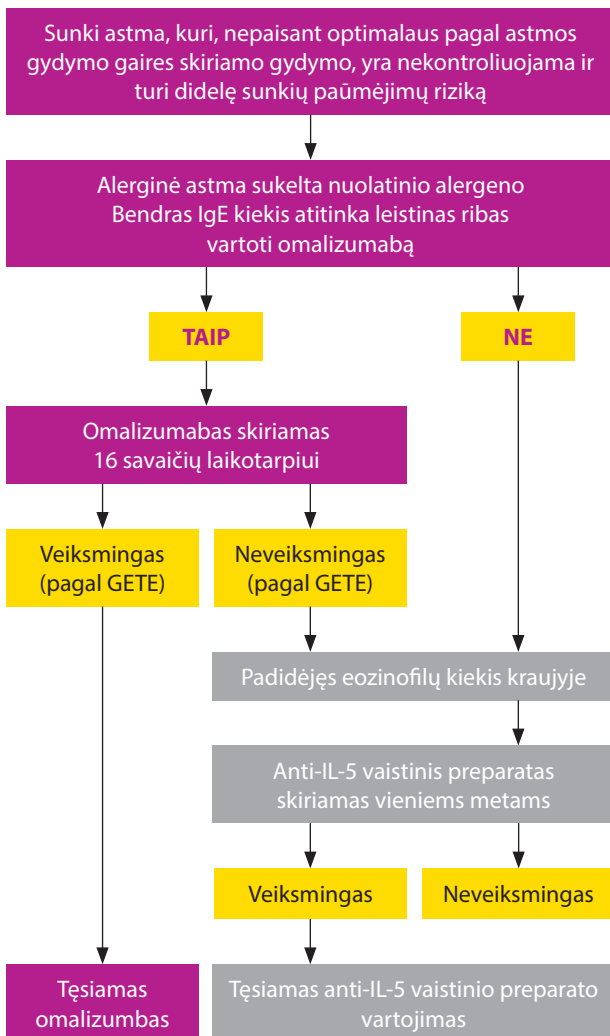
2 pav. Omalizumabo veikimo mechanizmas [7]

Farmakoterapija

žmonėms. Tokios dendritinės ląstelės, esant virusinei infekcijai, dažnai pilnai neapsaugo kvėpavimo takų, dėl to pasireiškia astmos paūmėjimas. Omalizumabas mažina sergančiųjų sunkia astma dendritinių ląstelių paviršiuje esančių FcεRI receptorių raišką ir taip pagerina imuninį atsaką į virusinę infekciją bei apsauguoja nuo astmos paūmėjimo [6]. Gydant omalizumabu, mažėja IgE, IL-4 ir IL-5, dėl to sumažėja B limfocitų, bazofilų, Th2 limfocitų bei eozinofilų aktyvumas. Tyrimais įrodyta, kad anti-IgE sąlygoja mažesnę putliųjų ląstelių aktyvumą, todėl, gydant omalizumabu, jau po 16 savaičių paprastai užblokuojamas tiek ankstyvosios, tiek vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas ir pagerinama simptomų kontrolė [7]. Taigi, užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių.

SUNKIOS ASTMOS GYDymo TIKSLAI IR GALIMYBĖS

Sunkia astma sergantys pacientai dažniausiai gydomi didelių dozių įkvepiamojo GK (IGK) ir ilgo veikimo



3 pav. Sunkios astmos gydymo biologiniais vaistais galimybės (adaptuota pagal Bousquet ir kt.) [12]

β2 agonisto deriniu. Šiems pacientams dažnai pririekia trumpalaikių geriamųjų GK (GKK) kursų arba jie gydomi papildomai skiriant mažas palaikomąsias GKK dozes. Sunkia astma sergančių pacientų liga dažnai išlieka nekontroliuojama nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo bei provokuojančių ir ligą sunkinančių veiksnių vengimo [1]. Manoma, kad sergančiojo sunkia astma priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo parinkimas pagerina astmos eigą bei sumažina vaistų nepageidaujamą poveikį. Pagrindinis tikslas, gydant tokią ligą, yra paūmėjimų ir skubių hospitalizacijų retinimas. Nauji moksliniai atradimai medicinoje leido papildyti suaugusiųjų sunkios astmos gydymą klinikinėje praktikoje biologiniais vaistais: omalizumabu (anti-IgE), mepolizumabu (monokloniniu IL-5 antikūnu (anti-IL-5), reslizumabu (anti-IL-5), benralizumabu (monokloniniu antikūnu prieš IL-5 receptoriaus alfa šaką (anti-IL-5Rα)) ir taip pagerinti sunkios astmos kontrolę bei sumažinti paūmėjimų dažnį. Tačiau klinikinėje praktikoje, gydant sunkia astma sergantį pacientą, neretai iškyla klausimas, kurį vaistą pasirinkti pirmiau? Remiantis Europos Respiratologų draugijos ir Lietuvos Suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [1, 2], pirmiausiai kiekvienu atveju būtina įvertinti, ar astma susijusi su alergenu, kokia yra bendra IgE koncentracija, paciento kūno svoris, eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje ir t. t. Apibendrinus mokslinius duomenis, pirmojo pasirinkimo vaistas, gydant sunkią alerginę astmą, vis tik turėtų būti anti-IgE. Jei pacientas yra alergiškas ir eozinofilų skaičius kraujyje didesnis nei 300/μL, tokiu atveju sunkios astmos gydymas turėtų būti pradamas taip pat skiriant omalizumabą [8, 9] (3 pav.). Nenustačius alergijos ir esant eozinofilų kiekiui kraujyje ≥300/μL, rekomenduojama sunkios astmos gydymą papildyti anti-IL5 arba anti-IL-5Rα [9].

OMALIZUMABO KLINIKINIS POVEIKIS

Omalizumabo klinikinis poveikis ištirtas tiek trumpos, tiek ilgos trukmės atsitiktinių imčių ir realaus gyvenimo sąlygomis vykusiuose klinikuose tyrimuose [11–20], tad šiuo metu omalizumabas yra bene plačiausiai ištirtas ir jo veiksmingumas bei saugumas yra geriausiai įrodyti palyginus su kitais sunkiai astmai gydyti skirtais biologiniais vaistais.

Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, omalizumabas efektyviai retina sunkios astmos paūmėjimus [11–20]. 28 savaičių trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame INNOVATE (angl. *IN*vestigatio*N* of *O*malizumab in *S*evere *A*sthma *T*reatment) klinikuose tyrimo dalyvavo 419 sunkia alergine astma sergančių pacientų. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabo grupėje pacientai patyrė 26,2 proc. mažiau kliniškai reikšmingų astmos paū-

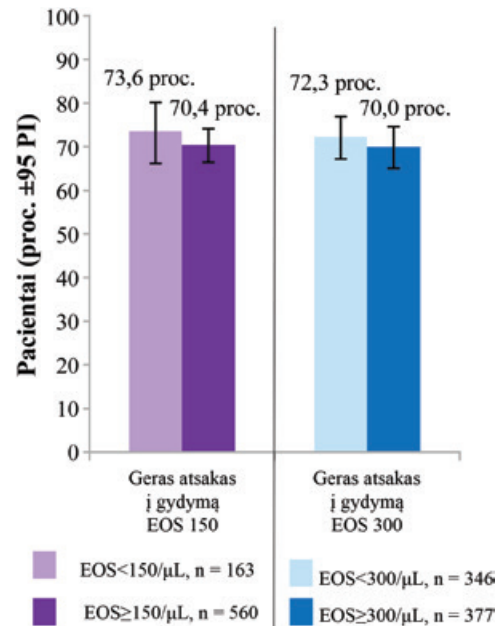
Farmakoterapija

mėjimų ($p = 0,042$) bei 50 proc. mažiau sunkių astmos paūmėjimų ($p = 0,002$) lyginant su placebo grupe [13]. EXTRA tyrime buvo vertintas ilgalaikis omalizumabo veiksmingumas ir saugumas. Jame dalyvavo 12–75 metų 850 sunkia persistuojančia astma sergančių pacientų. Šio tyrimo metu nustatyta, kad omalizumabas patikimai sumažino astmos paūmėjimų skaičių pacientams, kurių kraujyje nustatytas didelis eozinofilų skaičius, padidėjusi iškvėpto azoto monoksido frakcija ir serumo periostino koncentracija ($p = 0,005$) [11].

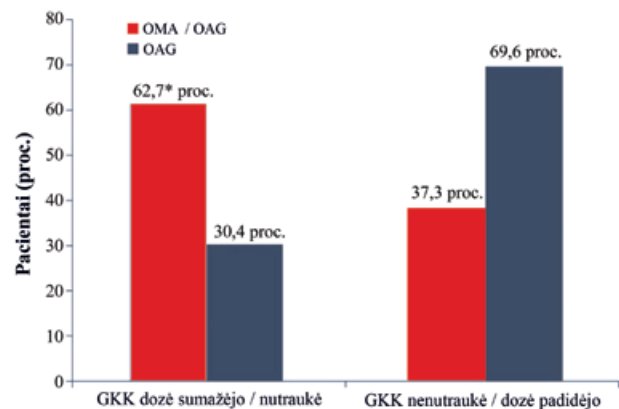
IGK dozė sergantiesiems astma yra individuali, tačiau sunkia astma sergantiems pacientams veiksmingos tik didelės šių vaistų dozės. Tam, kad pasiektų ir išlaikytų astmos kontrolę, sergantieji sunkia astma dažnai turi vartoti GKK. Pastarieji, kaip žinia, gali sukelti daug nepageidaujamų reiškinių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio prieaugį, cukrinį diabetą, arterinę hipertenziją. Svorio prieaugis ateityje gali taip pat sunkinti astmos kontrolės palaikymą. EXALT (angl. *Xolair for Asthma as Leading Treatment*) atsitiktinių imčių tyrimo pogrupių analizė leido įvertinti omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), poveikį GKK dozės pokyčiams. 32 savaites trukusiame tyrime 12–75 metų sergantieji sunkia nekontroliuojama alergine astma buvo gydomi omalizumabu ir OAG ($n = 59$) arba tik OAG ($n = 23$). Nustatyta, kad GKK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis omalizumabo ir OAG grupėje palyginus su OAG grupe ($p = 0,002$). Omalizumabo ir OAG grupėje 62,7 proc. pacientų pavyko sumažinti GKK dozę arba net nutraukti jų vartojimą, palyginus su 30,4 proc. pacientų, vartojusių tik OAG ($p = 0,013$) [21] (5 pav.). Kito placebo kontroliuojamo, dvigubai aklo tyrimo rezultatai parodė, kad gydant omalizumabu, vidutiniškai reikėjo mažesnės IGK dozės palyginti su placebo ($p < 0,001$). Į šį tyrimą įtraukti 525 sunkia alergine astma sergantys ir IGK gydomi pacientai, jo metu IGK visai nutraukė net 106 iš 268 omalizumabu gydytų pacientų ir tik 49 pacientai iš 257 placebo grupės ($p < 0,001$) [17].

OMALIZUMABO EFEKTYVUMAS ESANT SKIRTINGAM EOZINOFILŲ SKAIČIUI KRAUJYJE

Omalizumas netiesiogiai sumažina IL-5 kiekį, o tai gali būti susiję su mažesniu eozinofilų aktyvumu gydant šiuo vaistu. Neseniai paskelbta penkių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų analizė parodė, kad omalizumabas susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekio sumažėjimu [22]. Ankčiau minėtame didelės imties EXTRA tyrime buvo vertinamas periferinio kraujo eozinofilų skaičius, siekiant numatyti gydymo omalizumabu veiksmingumą. Paaiškėjo, kad omalizumabas patikimai sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis [11]. Naujausias realaus gyvenimo sąlygomis atliktas STELLAIR (angl. *Next Steps*



4 pav. Omalizumabas sumažino sunkios astmos paūmėjimus nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus [20]



* $p = 0,013$ (omalizumabas + OAG prieš OAG)

5 pav. Omalizumabas sumažino geriamųjų gliukokortikoidų poreikį sergantiesiems sunkia alergine astma [21]

Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe allergic asthma) klinikinis tyrimas vertino gydymo omalizumabu atsaką sergantiesiems sunkia astma, atsižvelgiant į eozinofilų skaičių prieš gydymą [20]. Tai buvo didelės imties, daugiacentrinis, retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, kurio rezultatai parodė, kad omalizumabas buvo vienodai veiksmingas gydant sunkią alerginę astmą nepriklausomai nuo kraujo eozinofilų skaičiaus (4 pav.) bei IgE koncentracijos [20].

GYDymo OMALIZUMABU PATIRTIS

Omalizumabas bene vienintelis turi ne vieną trumpą (iki 52 savaičių) ir ilgą trukmę (daugiau nei dveji metai) jo klinikinį veiksmingumą įrodantį tyrimą. Tarptautinis „eXpeRIence“ registras prieš keletą metų

pateikė dvejus metus trukusio atviro klinikinio tyrimo rezultatus, kurie parodė, kad, gydant omalizumabu ilgiau nei metus, astmos paūmėjimų dažnis sumažėja [23]. Kitame didelės imties tyrime omalizumabo veiksmingumas ir saugumas vertintas sunkia astma sergančius pacientus gydant penkerius metus [24]. Šio tyrimo duomenys parodė, kad ilgą laiką gydant omalizumabu sunkia alergine astma sergančius pacientus sumažėja hospitalizacijų (80,7 proc.) ir vizitų į Skubiosios pagalbos skyrius (48,5 proc.) skaičius. Nustatyta, kad ilgalaikis papildomas gydymas omalizumabu užtikrina geresnę astmos kontrolę ($p < 0,0001$), žymiai sumažina FeNO kiekį iškvėptame ore ($p = 0,0067$) ir žymiai pagerina kvėpavimo funkciją. Be to, tyrimas parodė, jog 76,6 proc. omalizumabu gydytiems pacientams pavyko sumažinti GGK dozę, o pats vaistas buvo gerai toleruojamas ir saugus. Į kitą ilgą trukmės – 4 metų realaus gyvenimo sąlygomis Pietryčių Viduržemio jūros regione (Kipre ir Kretoje) atliktą tyrimą įtraukta 60 sergančiųjų sunkia alergine astma, kurių gydymui papildomai buvo skiriamas omalizumabas [25]. Tyrimo metu nustatyta, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu reikšmingai sumažino sunkios astmos paūmėjimų dažnį, pagerino astmos kontrolę ir plaučių funkciją (tiek forsuo to iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę, FEV₁, tiek forsuo to gyvybinę plaučių talpą, FVC) bei sumažino IGK dozę jau ketvirtą gydymo mėnesį.

APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra pirmojo pasirinkimo veiksmingas ir saugus pridėtinis biologinės terapijos vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus. Tad, gydant sunkią eozinofilinę alerginę astmą pirmojo pasirinkimo biologinės terapijos vaistas, turėtų būti taip pat anti-IgE. Užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių, todėl mažėja sunkios astmos paūmėjimų dažnis, gliukokortikoidų dozės ir gerėja astmos kontrolė bei gyvenimo kokybė.

Straipsnis remiamas SLA „Novartis Baltics“

Lietuvos filialo 04/2018

B11804816647

LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, red. Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Pulmonologija ir alergologija. 2017; 1(1):8-16. 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.
3. Reddel HK, Bateman E, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. Eur Respir J. 2015; 46(3):622-39.
4. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. Eur Respir J. 2016; 47(1): 304-19.
5. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. Drugs. 2017;77(16):1769-87.
6. Palomares O, Mübeccel A, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. Immunol Rev. 2017; 278(1):219-36.
7. Kopp M. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11(2):101-6.
8. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? Eur Clin Respir J. 2016; 3:31813.
9. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J. 2017; 50(6).pii:1701782.
10. Xolair® preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
11. Hanania NA, Wenzel S, Rosén 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.
12. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy. 2004; 59(7):709-17.
17. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary 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.
18. Soler 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.
19. Holgate ST, Chuchalin ST, Hebert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004; 34(4):632-8.
20. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018. In press. doi.org/10.1183/13993003.02523-2017.
21. 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.
22. 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.
23. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. XpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med. 2013; 107(8):1141-51.
24. 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.
25. Tzortzaki EG, Andreas K, Dimitrios L, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: The South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. Pulm Pharmacol Ther. 2011; (25):77-82.

Nintedanibo veiksmingumas ir saugumas, gydant idiopatinę plaučių fibrozę

EFFICACY AND SAFETY OF NINTEDANIB FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai lėtinė, nežinomos kilmės, fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma. IPF yra neišgydoma liga, tačiau dviem priešfibroziniams vaistais galima efektyviai sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą – tai pirfenidonas ir nintedanibas. Šioje apžvalgoje apibendrinami nintedanibo veiksmingumo ir saugumo duomenys iš klinikinių tyrimų INPULSIS, TOMORROW ir INPULSIS-ON. Vertinant jų rezultatus, nintedanibas lėtina ligos progresavimą bei mažina ligos paūmėjimų dažnį. Nintedanibas yra gerai toleruojamas ir saugus vartoti. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys, susijęs su nintedanibo vartojimu, yra viduriavimas.

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

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal form of progressive fibrosing interstitial pneumonia with limited treatment options. 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. These are two antifibrotic drugs: nintedanib and pirfenidone. In this article data from clinical studies INPULSIS, TOMORROW and INPULSIS-ON are reviewed. According to them, nintedanib slows down the progression of the disease at least up to 3 years and reduces the rate of exacerbations. Nintedanib is well-tolerated and safe to use. Diarrhea is the most frequent side effect, associated with the usage of nintedanib.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, efficacy, safety.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais bei išsivystančiu kvėpavimo nepakankamu. Ši liga dažniau pasireiškia suaugusiems vyrams ir pažeidžia tik plaučius. IPF etiologija neaiški, o prognozė bloga. Nors priežastinis ryšys nenustatytas, manoma, kad tam tikri rizikos veiksniai, pvz., rūkymas, gastroezofaginio reflukso liga (GERL), išoriniai aplinkos veiksniai, virusinės infekcijos gali turėti įtakos ligos išsivystymui. Vidutinė išgyvenamumo trukmė siekia 2–5 metus po IPF nustatymo. Sergamumas šia liga yra nuo trijų iki devynių atvejų per metus Europoje ir Šiaurės Amerikoje, kai paplitimas bendrojoje populiacijoje – nuo 2 iki 29 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Pagrindiniai klinikiniai IPF požymiai: nuolatinis dusulys krūvio metu, sausas kosulys, auskultuojant abipus, daugiau apatinėse dalyse, išklausoma krepitacija (smulkus traškesys įkvėpiant) bei būgno lazdelės formos pirštai. Nors liga neišgydoma, tačiau daug vilčių teikia priešfibroziniai vaistai, kurių tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą. Vienas iš jų – tai nintedanibas. Šis vaistas buvo patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *USA Food and Drug Administration*, FDA)

2014 m. spalio mėn., o Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*) – 2015 m. sausio mėn.

KLINIKINIAI TYRIMAI TOMORROW IR INPULSIS

Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį signalinių receptorių, dalyvaujančių IPF patogenezėje, pvz., fibroblastų, kraujagyslių entodelio, trombocitų kilmės augimo veiksnio. TOMORROW – tai pirmasis klinikinis tyrimas, įvertinęs IPF gydymo nintedanibu veiksmingumą. Tai daugiatautis, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, 52 savaitių, II fazės klinikinis tyrimas. Šiame tyrime pacientai buvo suskirstyti į penkias grupes: placebo grupė, grupė, kurioje nintedanibas buvo vartotas po 50 mg vieną kartą per parą ir grupės, kuriose nintedanibas vartotas po 50, 100 ir 150 mg du kartus per parą. IPF gydymas, skiriant nintedanibą po 150 mg du kartus per parą, parodė ryškų forsutos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) kritimo mažėjimą: apytiksliai – 68 proc. nuo 190 ml per metus placebo grupėje (95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) 0,26–0,12) ir 6 ml nintedanibo grupėje (95 proc. PI 0,14–0,03; p=0,06). Reikšmingas skirtumas tiriamųjų grupėse rodo, kad nintedanibas lėtina IPF progresavimą. Pacientams, kuriems buvo skirtas

Farmakoterapija

nintedanibas, nustatyti retesni ligos paūmėjimai ir gesnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Šio tyrimo rezultatai padarė įžangą INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 klinikinių tyrimų modeliui – tai du pakartotiniai, dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami, 52 savaičių trukmės, III fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose dalyvavo 1061 pacientas iš 24 šalių. Kaip ir TOMORROW tyrime, nintedanibas reikšmingai sumažino metinį FVC kritimą (abiejų tyrimų rezultatai – skirtumas tarp grupių 109,9 ml per metus; 95 proc. PI 75,9–144,0; $p < 0,001$) (1 pav.).

ILGALAIKIS NINTEDANIBO POVEIKIS – INPULSIS-ON KLINIKINIS TYRIMAS

Ilgalaikis nintedanibo poveikis buvo aprašytas atviraime tęstiniame klinikiniame tyrime INPULSIS-ON, kuriame dalyvavo ir pacientai iš INPULSIS tyrimų, tęsiantys nintedanibo vartojimą. Iš viso 734 pacientai (91 proc. dalyvavusių INPULSIS tyrimuose) buvo įtraukti į INPULSIS-ON tyrimą (430 pacientų nintedanibo vartojimą pratęsė, o 304 – pradėjo jį vartoti pirmą kartą). Tyrimas truko ir duomenys rinkti 144 savaites. Vidutinis nintedanibo vartojimo laikas pacientų, kurie pirmą kartą pradėjo jį vartoti INPULSIS-ON tyrime, buvo 28,8 mėn. Šių pacientų FVC mažėjimas per 144 savaičių laikotarpį buvo panašus į pacientų, dalyvavusių INPULSIS tyrime (grupėje, kurioje pacientai tęsė nintedanibo vartojimą – FVC sumažėjo 142,6 ml, o grupėje, kurio nintedanibas buvo pradėtas vartoti pirmą kartą – 112,4 ml; INPULSIS tyrime FVC sumažėjo 113,6 ml nintedanibo grupėje, o placebo – 223,5 ml per metus). Vidutinis nintedanibo vartojimo laikas INPULSIS ir INPULSIS-ON tyrimuose buvo 40,7 mėn., kai ilgiausiai vaistas buvo vartotas 63,1 mėn. Šie tyrimai rodo, kad nintedanibas efektyviai mažina FVC kritimą bent trejus metus.

Nintedanibo veiksmingumas įrodytas ir klinikinėje praktikoje. Prieš nintedanibo patvirtinimą Vokietijoje, pacientai, kuriems netiko gydymas pifrenidonu, buvo įtraukti į nintedanibo skyrimo programą. Lyginant su INPULSIS tyrimo dalyviais, šios programos dalyviai buvo vyresni (duomenys pateikiami kaip amžiaus vidurkis ± standartinė paklaida (SP)): 71 ± 8 metai lyginant su 67 ± 8 metai; jų pradinis FVC buvo mažesnis (FVC vidurkis proc. nuo būtinąjo dydžio ± SP): 64 ± 17 proc. ir $79,6 \pm 17,8$ proc., o IPF diagnozė nustatyta ilgesnį laiką (metai po diagnozės ± SP): $5,8 \pm 2,4$ metų lyginant su $1,6 \pm 1,3$ metų. Kaip ir TOMORROW bei INPULSIS tyrimuose, nintedanibas daugumai pacientų sulėtino ligos progresavimą. Po 6 mėn. gydymo nintedanibu 63 proc. pacientų ($n=30$ iš 48), FVC kritimas sumažėjo 5 proc. nuo pradinio ir, manoma, stabilizavo ligą. Šios studijos autoriai pastebėjo, kad gydymas nintedanibu stabilizavo ligos progresavimą 62 proc. pacientams ($n=13$ iš 21), kuriems nebuvo atsako į gydymą pifrenidonu per paskutinius 6 mėn.

Šiems pacientams iki gydymo nintedanibu FVC vidutiniškai sumažėjo $17,3 \pm 6$ proc., po 6 mėn. gydymo nintedanibu FVC vidutiniškai pakito $2 \pm 1,8$ proc. Likusiems pacientams ($n=8$ iš 21), IPF progresavo (FVC sumažėjo $15,7 \pm 4$ proc. prieš pradėdant vartoti nintedanibą, lyginant su 18 ± 11 proc. sumažėjimu po gydymo). Nors reikalingi išsamesni tęstiniai tyrimai, šie rezultatai rodo, kad nintedanibas gali būti veiksmingas pacientams, kuriems netinka gydymas pifrenidonu arba nėra gydymo atsako į jį.

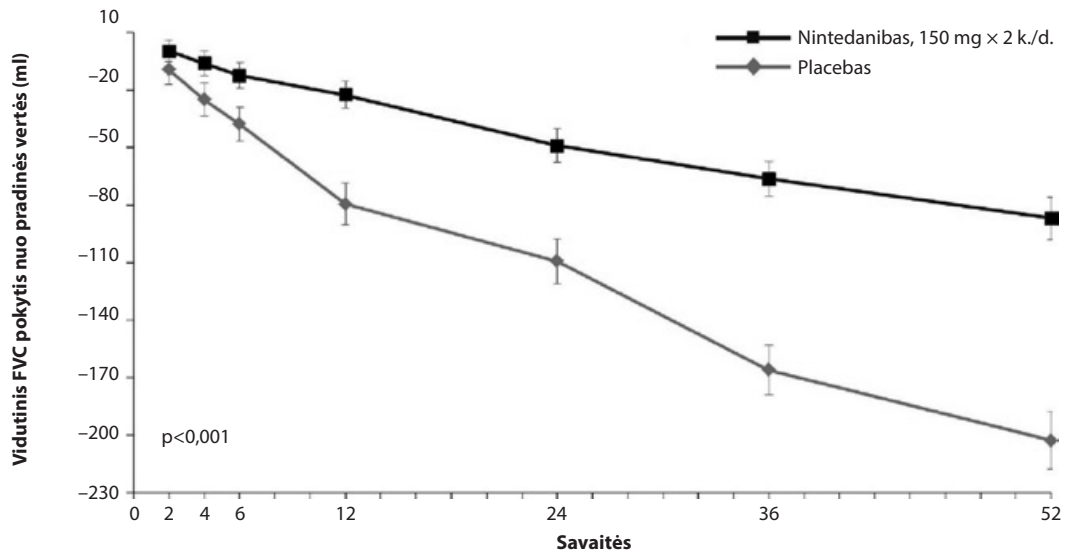
NINTEDANIBAS MAŽINA IPF PAŪMĖJIMŲ DAŽNĮ

TOMORROW ir INPULSIS tyrimuose nagrinėti ir IPF paūmėjimai, apibrėžiami kaip 1 mėn. laikotarpiu atsiradęs ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, kurio negalima paaiškinti kitomis žinomomis ligomis, pvz., pneumonija, plaučių embolija, pneumotoraksu arba širdies nepakankamumu. Paūmėjimai yra susiję su padidėjusia mirties rizika, todėl laikotarpis iki pirmo ligos paūmėjimo yra kliniškai reikšmingas rodiklis. TOMORROW ir INPULSIS klinikiniai tyrimai pateikė įvairius nintedanibo rezultatus paūmėjimų metu. INPULSIS-1 klinikiniame tyrime, pacientai nintedanibo ir placebo grupėse pirmo paūmėjimo metu nesiskyrė (rizikos santykis (RS) 1,15; 95 proc. PI 0,54–2,42; $p=0,67$). INPULSIS-2 tyrime – priešingai: nintedanibas reikšmingai prailgino laikotarpį iki pirmo paūmėjimo (RS 0,38; 95 proc. PI 0,19 – 0,77; $p=0,005$) ir sumažino paūmėjimo dažnį TOMORROW tyrime lyginant su placebo grupe (TOMORROW tyrime 2,4 atvejo, placebo grupėje 15,7 atvejo 100 pacientų per metus, $p=0,02$).

Jungtinio TOMORROW ir INPULSIS tyrimo metu lyginti pacientų, vartojusių nintedanibą po 150 mg per dieną, duomenys. Trijų tyrimų duomenys parodė, kad nintedanibo grupėje mažiau pacientų patyrė ligos paūmėjimą per 52 savaičių laikotarpį (4,6 proc.), lyginant su pacientais placebo grupėje (8,7 proc.). Gydymas nintedanibu 47 proc. sumažino pirmo dokumentuoto IPF paūmėjimo riziką (RS 0,53 proc.; 95 proc. PI 0,34–0,83; $p=0,0047$). Ligos paūmėjimas fiksuotas kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys 3,6 proc. pacientų nintedanibo grupėje, 6,1 proc. – placebo grupėje.

INPULSIS-ON tyrimo duomenys kaip TOMORROW bei INPULSIS tyrimų rezultatai, parodė, kad nintedanibas yra veiksmingas mažinant paūmėjimų dažnį mažiausiai trejus metus. Paūmėjimų dažnis INPULSIS-ON tyrime per 144 savaites (5,3 atvejų tęsiantiems nintedanibo vartojimą ir 5,2 atvejo pirmą kartą jį pradėjus vartoti 100 pacientų per metus) buvo panašus kaip ir INPULSIS tyrimuose (5,2 atvejo 100 pacientų per metus) ir mažesnis nei paūmėjimų dažnis placebo grupėje (8 atvejai 100 pacientų per metus).

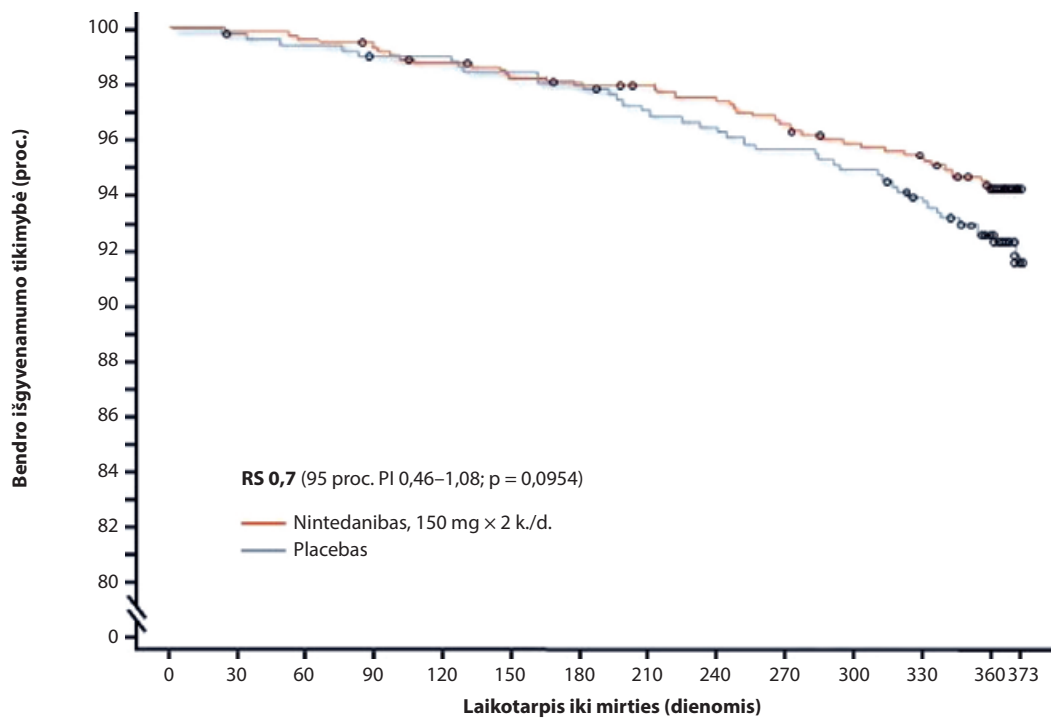
TOMORROW ir INPULSIS tyrimų analizė parodė, kad nintedanibas 43 proc. sumažina mirštamumą gydymo metu (nintedanibo grupėje mirė 3,5 proc., placebo grupėje – 6,7 proc. pacientų; RS 0,57; 95 proc.



Pacientai (n)	0	2	4	6	12	24	36	52
Nintedanibas	709	699	695	685	664	639	580	
Placebas	497	490	490	484	475	460	408	

1 pav. Vidutinis FVC pokytis (ml) nuo pradinio lygio INPULSIS ir TOMORROW klinikiniuose tyrimuose

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*)



Pacientai (n)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	373
Nintedanibas	723	722	720	717	712	707	704	702	698	692	685	680	660	562
Placebas	508	506	504	501	501	498	496	490	487	483	479	471	453	375

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo tikimybė TOMORROW ir INPULSIS klinikiniuose tyrimuose (rezultatai pateikiami procentais, Kaplan-Mejerio kreivė, laikotarpis iki mirties per 52 sav.) (p=0,0954).

PI 0,34–0,97; p=0,0274). Nors statistiškai nereikšmingi, tačiau panašūs nintedanibo poveikio rezultatai buvo nustatyti bendrajam mirtingumui (8,3 proc. – nintedanibo ir 5,8 proc. – placebo grupėse; RS 0,7; PI

0,46–1,08; p=0,0954) (2 pav.) ir mirtingumui, susijusiam su kvėpavimo sistemos ligomis (nintedanibo grupėje – 3,6 proc. mirusiųjų, placebo – 5,7 proc.; RS 0,62; 95 proc. PI 0,37–1,06; p=0,0779).

Farmakoterapija

Kitas svarbus rodiklis, susijęs su mirtingumu, yra plaučių funkcijos prastėjimas. FVC sumažėjimas daugiau nei 10 proc. būtinojo dydžio per 6 mėn. siejamas su padidėjusia mirštamumo rizika (RS 2,8; 95 proc. PI 1,5–5,06; $p < 0,001$). INPULSIS tyrimas taip pat apskaičiavo FVC kitimą per 52 savaitių laikotarpį. Lyginant su placebo grupe, nintedanibo grupėje didesniai skaičiui pacientų FVC nekito (30 proc. – nintedanibo grupėje ir 15 proc. – placebo grupėje; šansų santykis (ŠS) 2,5; 95 proc. PI 1,9 – 3,5; $p < 0,001$).

Apibendrinus galima teigti, kad nintedanibas mažina FVC kritimą ir paūmėjimų dažnį, taip lėtindamas ligos progresavimą bei mažindamas IPF sergančių pacientų mirštamumą.

NINTEDANIBO SAUGUMAS

Nintedanibas yra gerai toleruojamas daugelio pacientų, o dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra lengvi arba vidutinio sunkumo. Dažniausia nepageidaujama nintedanibo reakcija yra viduriavimas. Duomenys iš TOMORROW ir INPULSIS tyrimų parodė, kad 61,5 proc. pacientų, vartojusių nintedanibą, viduriavo, o placebo grupėje viduriavimas užfiksuotas 17,9 proc. atvejų. Dėl nepageidaujimų reiškinų gydymas nintedanibu buvo laikinai sustabdytas 20,6 proc. pacientų (dėl viduriavimo – 5,3 proc. atvejų), o placebo grupėje – 15 proc. atvejų.

Kiti nepageidaujami reiškiniai yra kraujavimas ir kepenų fermentų padidėjimas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl gali didinti kraujavimo riziką. INPULSIS tyrimuose kraujavimo epizodai nintedanibo grupėje nustatyti 10 proc. atvejų, placebo – 7 proc. atvejų. 14 proc. pacientų, gydomų nintedanibu, buvo nustatytas kepenų fermentų kiekio padidėjimas, tuo tarpu placebo grupėje – tik 3 proc. pacientų. Laikinais gydymą nutraukus arba sumažinus vaisto dozę, kepenų fermentų kiekis normalizuojasi, tačiau rekomenduojama ištirti kepenų funkciją prieš skiriant gydymą, o po to periodiškai tikrinti ir gydymo metu.

INPULSIS-ON tyrimų duomenys taip pat patvirtina nintedanibo saugumą ir toleravimą. Viduriavimu skundėsi mažiau INPULSIS-ON tyrimo pacientų (62,5 atvejo 100 pacientų per metus, tęsiančių nintedanibą, ir 73,7 atvejo 100 pacientų per metus, pradėjusių vartoti nintedanibą) nei pacientai INPULSIS tyrimuose (112,6 atvejų 100 pacientų per metus). Gydymo nutraukimo dažnis dėl viduriavimo INPULSIS-ON tyrime (atitinkamai 4,4 ir 10, 5 atvejo 100 pacientų per metus

tęsiančių ir naujai pradėjusių vartoti nintedanibą) buvo toks pats kaip ir INPULSIS tyrimuose (4,4 atvejo 100 pacientų per metus). Šie duomenys iš INPULSIS-ON tyrimo, trukusio 63 mėn., patvirtina gydymo nintedanibu saugumą ir toleravimą.

Nintedanibo saugumas ir toleravimas buvo įvertinti ir realioje klinikinėje praktikoje. Nepageidaujimų reiškinų dažnis atitinka klinikinių tyrimų duomenis: viduriavimas buvo dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys tyrime JAV (63 proc. vartojusių nintedanibą), į kurių buvo įtraukti 6758 pacientai, gydyti nintedanibu (duomenys per vienerių metų laikotarpį po vaisto patekimo į rinką). Vidutinė nintedanibo vartojimo trukmė – 113 dienų (vartojimo intervalas – 6–390 dienų). Iš 4062 nepageidaujimų reiškinų, 322 atvejai buvo mirtini (iš jų 27 mirtys siejamos su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų komplikacijoms, 8 atvejai – nuo miokardo infarkto, 3 atvejai – nuo insulto ir 2 – nuo nukraujavimo).

IŠVADOS

Klinikinių tyrimų analizės parodė, kad nintedanibas veiksmingas tarp skirtingų IPF sergančių pacientų, nepriklausomai nuo jų amžiaus, lyties ir plaučių funkcijos. Nintedanibas yra veiksmingas pacientams ir ligos pradžioje, ir esant pažengusiai ligai, nes lėtina IPF progresavimą ir mažina paūmėjimų dažnį. Gydymas nintedanibu yra saugus. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija – viduriavimas, dėl kurio gydymas nintedanibu laikinai nutraukiamas arba sumažinama jo dozė tik mažai daliai pacientų. Realios klinikinės praktikos duomenys sutampa su klinikinių tyrimų duomenimis, tad nintedanibas yra veiksmingas, gerai toleruojamas ir saugus gydyti pacientus, sergančius IPF.

LT/OFE/0418/00020

LITERATŪRA

1. **Rodriguez-Portal JA.** Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D.* 2018; 18(1):19–25.
2. **Richeldi L, 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.
3. **Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al.** Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax.* 2017; pii: thoraxjnl-2016-209701. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/early/2017/10/09/thoraxjnl-2016-209701.full.pdf>
4. **Richeldi L, Cottin V, Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al.** Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med.* 2016; 113:74–9.

Tiotropis ir olodaterolis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų prevencijai: DYNAGITO tyrimo duomenys

TIOTROPIUM AND OLODATEROL IN THE PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS: DYNAGITO STUDY DATA

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantys pacientai dažnai patiria ligos paūmėjimus. Siekiant sumažinti paūmėjimų dažnį, rekomenduojami ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai. Neaišku, ar dešrinant ilgo veikimo β_2 agonistą olodaterolį su ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi tiotropiu daugiau sumažinamas paūmėjimų dažnis, palyginus tik su tiotropiu. DYNAGITO tyrimas yra pirmas tyrimas, siekiant nustatyti, ar tiotropio ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinys yra veiksmingesnis retinant LOPL paūmėjimus lyginant su monoterapija tiotropiu. Tyrime dalyvavo 9009 pacientai iš 818 centrų 51 šalyje. Nustatyta, kad vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo mažesnis tiotropio-olodaterolio grupėje nei vien tiotropio (dažnio santykis (DS) – 0,93, 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p=0,498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui patvirtinti.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimas, bronchus plečiamieji vaistai, ilgo veikimo β_2 agonistas, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius.

Summary. Symptomatic exacerbations are frequently reported by patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Combinations of long-acting bronchodilators are recommended to reduce the rate of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. It is unclear whether combining olodaterol, a long-acting beta-agonist (LABA), with tiotropium, a long-acting anti-muscarinic (LAMA), reduces the rate of exacerbations compared with tiotropium alone. DYNAGITO trial is the first of its kind to address the question of whether adding a LABA to tiotropium can offer further benefits in terms of reducing exacerbations in patients with COPD.

Overall, 9009 patients were screened from 818 centres in 51 countries. The rate of moderate and severe exacerbations was lower with tiotropium-olodaterol than tiotropium (rate ratio (RR) 0,93, 99% CI 0,85–1,02; $p=0,0498$), not meeting the targeted 0,01 significance level to approve superiority.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, bronchodilator, long-acting beta2-agonist, long-acting antimuscarinic.

ĮVADAS

Simptomų paūmėjimas, sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ne tik blogina bendrą sveikatos būklę, bet padidina gydymo išlaidas (ypač esant stacionarinio gydymo poreikiui), mirties riziką. Remiantis Pasauline lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), parenkant tinkamiausią LOPL gydymą, svarbu įvertinti ligos paūmėjimų dažnį. Paūmėjimus retina ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai, įkvepiami gliukokortikoidai, antibiotikai arba gleivių klampumą mažinamieji vaistai (mukolitikai). Pastaraisiais metais, siekiant mažinti LOPL paūmėjimų dažnį arba jų išvengti, kaip pirmojo pasirinkimo vaistai siūlomi ilgo veikimo β_2 agonistų ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių deriniai. Tačiau stinga

tai patvirtinančių įrodymų. Iki šiol neatlikta tyrimų, kurių metu būtų lygintas tiotropio bei tiotropio ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinio poveikis LOPL paūmėjimų prevencijai. Atsižvelgiant į ankstesnius tyrimus, kurie parodė, kad tiotropis sumažina paūmėjimų riziką lyginant su placebo, DYNAGITO tyrimas turi didelę klinikinę reikšmę.

DYNAGITO TYRIMAS

Atliktas 52 savaitių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, kontroliuojamasis, paralelinių grupių tyrimas. Tiriamieji – LOPL sergantys pacientai, atsitiktine tvarka (1:1) priskirti vienai iš dviejų tyrimo grupių. Vieniems jų skirtas tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys, kitiems – tik tiotropis 5 μg . Tiriamieji vaistus įkvėpė vieną kartą per parą (ryte) po du įpurškimus

Farmakoterapija

per Respimat® inhaliatorių. Tyrėjai, tiriamieji ir tie, kurie dalyvavo analizuojant duomenis, nežinojo, koks gydymas skiriamas. Pacientai, iki tyrimo pradžios vartoję įkvepiamuosius gliukokortikoidus, šį gydymą tęsė ir tyrimo metu. Tiems, kurie vartojo įkvepiamuosius gliukokortikoidus fiksuotų dozių deriniu su ilgo veikimo β2 agonistais, gydymas pakeistas lygiaverčiais įkvepiamaisiais gliukokortikoidais monoterapija. Salbutamolis skirtas vartoti pagal poreikį. Kiti trumpo veikimo β2 agonistai, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, ilgo veikimo β2 agonistai (išskyrus tiriamuosius vaistus) buvo draudžiami.

Tyrimo dalyvavo ne jaunesni kaip 40 metų LOPL sergantys asmenys, turintys ilgesnį kaip 10 pakmečių rūkymo stažą, kuriems nustatyta stabili bronchų obstrukcija, kurių podilatacinis forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) buvo mažesnis kaip 60 proc., FEV₁ ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (FVC) santykis >0,7, o per praėjusius metus užregistruotas bent vienas vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas, kai prireikė gydymo sisteminiais gliukokortikoidais, antibiotikais arba abiem vaistais, su (arba be) hospitalizavimo poreikiu.

Į tyrimą neįtraukti asmenys, sergantys astma, tireotoksikoze, cistine fibroze, tuberkulioze, turintys gyvybei pavojingas širdies aritmijas, nustatytas bronchektazės arba emfizemą, dėl kurios per paskutinius 6 mėn. buvo atliktos endobronchinės intervencijos, taip pat penkerių metų laikotarpiu iki atrankos vizito esant diagnozuotiems piktybiniais navikams (išskyrus bazalinių ląstelių karcinomą arba plokščiųjų ląstelių vėžį), sergant kitomis ligomis, galinčiomis įtakoti tyrimo rezultatus. Tyrimo nedalyvavo nėščios moterys, pacientai, kuriems atlikta torakotomija su plaučių rezekcija, turintys alkoholizmo arba narkotikų vartojimo anamnezę, kurie per paskutinius 6 mėnesius persirgę miokardo infarktu, gydomi sisteminiais gliu-

kokortikoidais ir antibiotikais, vartojantys tiriamuosius vaistus arba jeigu šiems vaistams nustatytas padidėjęs jautrumas.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai nuo pirmos vaisto dozės skyrimo iki pirmos dienos po paskutinės tiriamojo vaisto dozės. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo gydymo tiriamaisiais vaistais laikotarpiu. Kitos antrinės vertinamosios baigtys – bendras paūmėjimų dažnis, kai prireikė gydymo ligoninėje, laikas iki pirmo ligos paūmėjimo, dėl kurio tiriamasis buvo hospitalizuotas, ir laikas iki mirties (dėl visų priežasčių). Kitos vertinamosios baigtys – LOPL paūmėjimų dažnis, kurių gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai, antibiotikai arba abu vaistai kartu.

LOPL paūmėjimas apibrėžtas kaip simptomų sustiprėjimas arba bent dviejų iš šių simptomų: dusulys, skrepliavimas, skreplių spalvos pokyčiai, kosulys, švokštimas arba veržimo jausmas krūtinėje, atsiradimas ir ne trumpesnė kaip trijų dienų jų trukmė. Ligos paūmėjimas, kai prireikė gydymo sisteminiais gliukokortikoidais, antibiotikais arba abiem vaistais kartu, buvo traktuojamas kaip vidutinio sunkumo. Jeigu dėl paūmėjimo pacientas gydytas ligoninėje arba kreipėsi į Skubiosios pagalbos skyrių, toks paūmėjimas vertintas kaip sunkus. Nepageidaujami reiškiniai buvo registruojami viso gydymo laikotarpiu ir 21 dieną po paskutinės dozės suvartojimo. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 95 proc. reikšmingumo lygmuo, išskyrus vertinant vidutinį metinį paūmėjimų dažnį, kai reikšmingumo lygmuo – 99 proc.

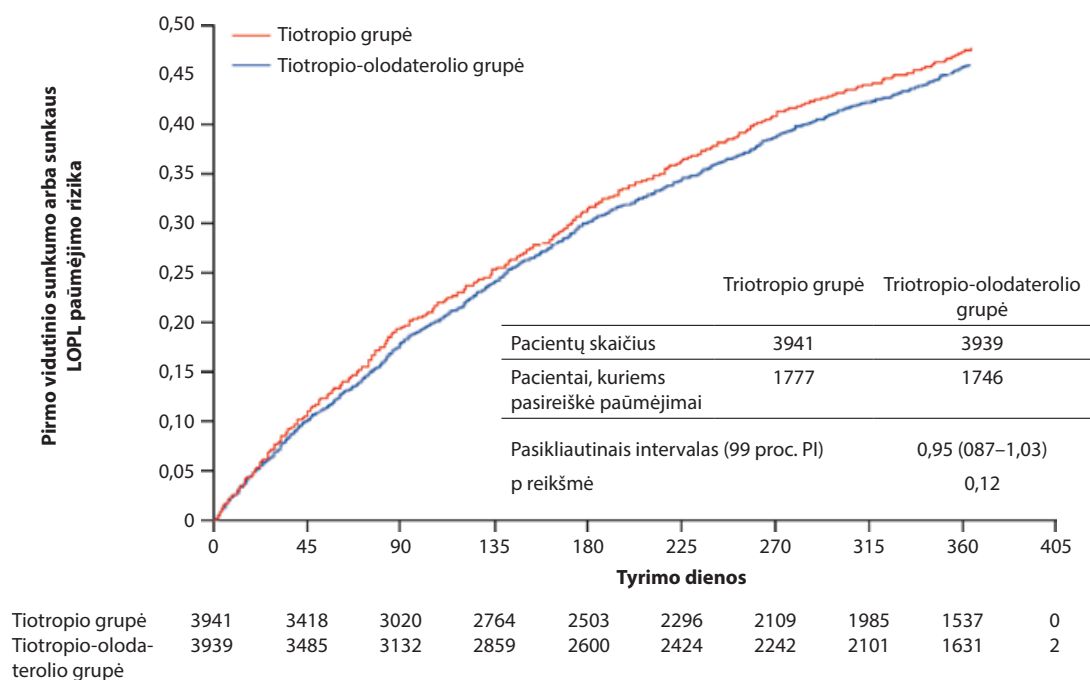
DYNAGITO tyrimas vyko 818 centrų, 51 šalyje. Atrankos vizite dalyvavo 9009 asmenys, iš jų į tyrimą įtraukti 7903, gydymas tiriamaisiais vaistais pradėtas 7880 asmenų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66,4 metų (standartinis nuokrypis (SN) 8,5 metų). 71 proc. sudarė

Lentelė. LOPL paūmėjimų dažnis skirtingose tiriamųjų grupėse

Vertinamoji baigtis	Tiotropio ir olodaterolio grupė	Tiotropio grupė	Dažnio santykis (95 proc. PI)
Vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai	0,90 (0,84–0,96)*	0,97 (0,90–1,03)*	0,93 (0,85–1,02*)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti antibiotikais	0,27 (0,25–0,29)	0,25 (0,23–0,27)	1,07 (0,96–1,2)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti gliukokortikoidais	0,14 (0,12–0,15)	0,17 (0,15–0,19)	0,80 (0,68–0,94)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti antibiotikais ir gliukokortikoidais	0,48 (0,45–0,52)	0,53 (0,5–0,57)	0,91 (0,83–1,00)
Sunkūs paūmėjimai	0,24 (0,22–0,27)	0,27 (0,25–0,30)	0,89 (0,78–1,02)
Paūmėjimai, kai prireikė stacionarinio gydymo	0,18 (0,16–0,20)	0,20 (0,18–0,22)	0,89 (0,78–1,03)

Nustatytas reikšmingumo lygmuo 95 proc., išskyrus pažymėtus * – 99 proc.; PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija



Pav. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo

vyrai, 29 proc. – moterys (atitinkamai 5626 ir 2254 tiriamieji). Tiotropio ir olodaterolio derinys skirtas 3939, tiotropis – 3941 asmenims. Tyrimo metu užregistruota 5912 vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų. Vartojusių tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnio santykis (DS) buvo 0,93 (99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p=0,0498$). Tikslinis reikšmingumo lygmuo nebuvo pasiektas, nes $p>0,01$. Laiko iki pirmo LOPL paūmėjimo, vartojant tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį, nustatytas DS buvo 0,95 (99 proc. PI 0,87–1,03; $p=0,12$) (pav.). Laiko iki pirmo LOPL paūmėjimo, dėl kurio teko hospitalizuoti, vartojant tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį, DS 0,93 (95 proc. PI 0,82–1,06, $p=0,28$). Laiko iki sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant abi tiriamųjų grupes, DS 0,89 (95 proc. PI 0,78–1,02; $p=0,09$), dėl kurių teko hospitalizuoti, DS 0,89 (95 proc. PI 0,76–1,03; $p=0,13$) (1 lentelė).

974 (16 proc.) LOPL paūmėjimai buvo gydomi sisteminiais gliukokortikoidais, 1734 (29 proc.) – antibiotikais, 3193 (54 proc.) – sisteminiais gliukokortikoidais ir antibiotikais. Tiotropio ir olodaterolio derinys statistiškai reikšmingai sumažino paūmėjimų, kurių gydymui buvo skiriami sisteminiai gliukokortikoidai ir gliukokortikoidai kartu su antibiotikais, dažnį palyginus su tiotropiu (atitinkamai – DS 0,8, 95 proc. PI 0,68–0,94; $p=0,0068$ ir DS 0,91, 95 proc. PI 0,83–1,00; $p=0,045$) (lentelė). Tiotropio ir olodaterolio ir tik tiotropio grupėse, kuriems LOPL paūmėjimų gydymui buvo skiriami tik antibiotikai, nenustatyta statistiškai reikšmingo LOPL paūmėjimų dažnio skirtumo (DS 1,07, 95 proc. PI 0,96–1,2; $p=0,13$).

Apie nepageidaujamus reiškinius pranešė 810 pacientų (21 proc.), kuriems buvo skiriamas tiotropis ir olodaterolis ir 862 (22 proc.), kurie LOPL gydymui vartojo tik tiotropį. Nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti tyrimą, buvo retesni tiotropio ir olodaterolio grupėje, lyginant gydytais tiotropiu (atitinkamai – 219 (6 proc.) iš 3939 pacientų ir 302 (8 proc.) iš 3941).

Taip pat tiotropio ir olodaterolio grupėje užregistruota mažiau mirčių (107 (3 proc.) iš 3939 pacientų), palyginus su vartojusiais tik tiotropį (121 (3 proc.) iš 3941), o mirtingumas nuo įvairių priežasčių tarp abiejų grupių išliko panašus (rizikos santykis (RS) 0,88, 95 proc. PI 0,68–1,15).

DISKUSIJA

DYNAGITO tyrimas – tai pirmas tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti, ar ilgo veikimo β_2 agonisto derinys su tiotropiu yra veiksmingesnis, retinant LOPL paūmėjimus lyginant su monoterapija tiotropiu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis.

Tyrimui buvo iškelti labai aukšti tikslai – numatytas patikimumo intervalas siekė 99 proc., p reikšmė privalėjo būti mažesnė nei 0,01 ($p<0,01$). Toks patikimumo koeficientas būtinas vaistų derinio pranašumui įrodyti, vaistinio preparato aprašo atnaujinimui (registracijos sąlygų keitimui), tačiau nėra būtinas vertinant klininius aspektus.

Tyrimo duomenimis, vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, palyginus vien su tiotropiu, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo

(DS 0,93; 99 proc. PI 0,85–1,02; $p=0,0498$), tačiau pasiekti numatyto reikšmingumo lygmens ($p<0,01$) nepavyko. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygmenį, nustatytas statistiškai reikšmingas LOPL paūmėjimų retėjimas. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių, lyginant laiką iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo, nebuvo, tačiau pacientams, tyrimo metu vartojusiems įkvepiamuosius gliukokortikoidus, ir tiems, kurių paūmėjimų gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai su antibiotikais ar be jų, nustatyta dvigubo bronchus plečiamojo vaisto nauda. Pabrėžtina, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropis ir olodaterolis, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL (atitiko GOLD 2017 C ir D pogrupius). Galimas tyrimo trūkumas tai, kad 40 proc. pacientų iki tyrimo jau buvo gydomi ilgo veikimo β_2 agonisto, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir įkvepiamo

gliukokortikoido deriniu, todėl atsitiktine tvarka (1:1) pacientus suskirsčius į dvi tiriamųjų grupes, vieni iš jų tęsė trigubą gydymą, kitiems ilgo veikimo β_2 agonisto skyrimas nutrauktas ir tęstas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir įkvepiamo gliukokortikoido derinys.

Abu tyrime dalyvaujančius vaistus pacientai gerai toleravo, o pranešusiųjų apie nepageidaujamą vaistų poveikį skaičius buvo panašus. Jokių naujų netikėtų saugumo atvejų nenustatyta.

APIBENDRINIMAS

DYNAGITO tyrimo duomenys patvirtino, kad prie vartojamo tiotropio papildomai skyrus dar vieną bronchus plečiamąjį vaistą – ilgo veikimo β_2 agonistą olodaterolį – pavyko suretinti LOPL paūmėjimus. Taip pat, vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, pasiektas reikšmingas sveikatos būklės pagerėjimas, išlaikytas saugumo profilis.

Parengta pagal: Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. Lancet Respir Med. 2018; pii: S2213-2600(18)30102-4. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600\(18\)30102-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600(18)30102-4).

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 bei 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 skelbtus kaip 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 skaičiaus apribojimams netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant studiją, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant studiją (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantį konkretios temos klausimais.
- 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 rašymo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

1.6. Straipsniuose pateikti 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, kalbos redaktorių, maketuojamas ir prieš spausdinimą persiunčiamas autoriaus peržiūrai. Autorius atsakingas už spausdinimo klaidų suradimą, teksto pakeitimus, papildymus. Korektūros turi būti gražintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus išspausdintas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami**. Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra atitikmens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis įspėja vyriausiąją redaktorių laiške, atsiųstame kartu su straipsniu.

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spaus-

dinama atsiuntus originalų knygos egzempliorių, kuris negražinamas.

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 nei 10 literatūros šaltiniais.

2.2. Rankraštis turi būti pateikiamas elektroniniu paštu kaip tekstinis *Word* dokumentas, eilutes spausdinant per 6 mm (1,5 intervalo), *Times New Roman* 12 pt. dydžio šriftu, lygiavimas – iš abiejų pusių, reikia palikti 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 straipsnį spausdinti:
 - 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 platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių. „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 yra iki 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

2.4. **Reikalavimai moksliniam straipsniui (recenzuojami):**

- *Įvadas.* Jame įvardijama tyrimo problema, jos ištirtumo 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, apra-

šomas gydymas arba intervencijos, naudoti statistinės analizės metodai. Jei taikomi tyrimo metodai nelabai paplitę arba 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, nurodomas 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 paskelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų tapatumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvados / 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 parašyti 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 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 2.10 punkte.

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

Tekstas turi būti parašytas laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti struktūrinę 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 rašymo stilius. Svoriumi, matmenimis, 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 % vartojamas 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 minimi sutrumpinimai turi būti paaiškinti. 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. Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t.

2.10. Padėka. Padėka rašoma 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 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 paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąrašė pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose 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.“.

Literatūros sąrašo pavyzdžiai

- **Straipsnis iš žurnalo**
Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197(9):3445–53.
- **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, LLC: 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 einamųjų metų kovo 1 d. arba rugpjūčio 1 d., kiti straipsniai – iki kovo 15 d. arba rugpjūčio 1 d.

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