



Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2019 TOMAS 3 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnozės ir gydymo rekomendacijos
2019

Aplinkos veiksnių įtaka astmai bei kitoms alerginėms ligoms
pasireikšti

Alergenų specifinės imunoterapijos galimybės sergantiesiems
sunkia alergine astma

Astma ir gastroezofaginio reflukso liga

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2019 TOMAS 3 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 Miliauskas, dr. prof.
Valdonė Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. doc.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. doc.

Redakcija

UAB „Vitae Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas
Tel. 8 640 17599
El. paštas: zurnalas@bpg.lt
www.vitaelitera.lt

Kalbos redaktorės

Teresė Leskauskienė
Domantė Vaišvylaitė
Ieva Šelekaitė
Kristina Žiemytė

Dizainas

Inesa Muchinaitė
Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 4 Žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ įtrauktas į tarptautinę *Index Copernicus* duomenų bazę
- 5 Europos respiratologų draugijos sunkios astmos SHARP projektas Europoje ir Lietuvoje
- 6 Įspūdžiai iš XVII Tarptautinės plaučių mokslo konferencijos

Rekomendacijos

- 9 Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2019

Pulmonologija ir alergologija

- 20 Ne 2 tipo sunkios astmos diagnostikos ir gydymo galimybės
- 26 Aplinkos veiksnių įtaka astmai bei kitoms alerginėms ligoms pasireikšti
- 33 Alergenų specifinės imunoterapijos galimybės sergantiesiems sunkia alergine astma
- 37 Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas
- 41 Alergijos įtaka vėžiui vystytis
- 45 Astma ir gastroezofaginio reflukso liga
- 50 Vaikų lėtinio kvėpavimo nepakankamumo priežastys ir gydymas

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 59 Transbronchinės biopsijos ultragarsinio daviklio kontrolėje ir kriobiopsijos vertė diagnozuojant plaučių vėžį bei intersticines plaučių ligas: Kauno klinikų patirtis
- 64 Alergeno sukulto lokalaus ir sisteminio imuninio atsako žymenų bei gyvenimo kokybės sąsajų vertinimas sergant alerginiu rinitu
- 69 Eozinofilų adhezijos poveikis bronchų lygiųjų raumenų proliferacijai sergant astma
- 75 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 83 Benralizumabo veiksmingumas ir saugumas gydant sunkią nekontroliuojamą astmą
- 88 Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą
- 94 Trigubos terapijos nauda gydant sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga su nuolatiniiais simptomais ir pasikartojančiais paūmėjimais
- 102 PD-L1 inhibitorius atezolizumabas ▼, skirtas gydyti išplitusį NSLPV po anksčiau taikytos chemoterapijos

Informacija

- 109 Reikalavimai autoriams



Žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ įtrauktas į tarptautinę *Index Copernicus* duomenų bazę

Žurnalas „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“ periodiškai leidžiamas nuo 2007 m., o nuo 2017 m. žurnalo pavadinimas pakeistas į „Pulmonologija ir alergologija“. Didinant mokslinę vertę, leidinys buvo papildytas nauja recenzuojama skiltimi „Moksliniai darbai ir apžvalgos“. 2019 m. sausio mėn. žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ buvo įtrauktas į tarptautinės *Index Copernicus* recenzuojamų leidinių duomenų bazę su apskaičiuota aukšta 50.65 balų verte.

Kviečiame žurnale „Pulmonologija ir alergologija“ publikuoti mokslinių tyrimų rezultatus, mokslines apžvalgas nukreipiant pretenduoti į skiltį „Moksliniai darbai ir apžvalgos“. Šioje skiltyje spausdinami darbai tinkami bakalaurantų, magistrantų, rezidentų, doktorantų publikacijų sąrašui.

Vyr. redaktorius prof. Kęstutis Malakauskas

Europos respiratologų draugijos sunkios astmos SHARP projektas Europoje ir Lietuvoje

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Europos respiratologų draugijos (ERS) CRCs (angl. *Clinical Research Collaborations*) programa teikia paramą įvairioms kvėpavimo medicinos sritims, kad būtų sukurti ir veikti Europos daugiacentriai tyrėjų tinklai. Sunkios astmos ERS CRC vadinamas SHARP CRC (angl. *Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centred Clinical Research Collaboration*).

2019 m. vasario 22 d. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD) surengė jau antrą tradicija tampa Sunkios astmos konferenciją. Džiaugiamės, kad joje dalyvavo ERS SHARP projekto vadovas profesorius R. Djukanovic iš Sautamptono universiteto (Jungtinė Karalystė).

Šio projekto pagrindiniai tikslai: keisti sunkia astma sergančių pacientų gyvenimą, glaudžiai bendradarbiaujant pacientams, klinicistams, mokslininkams, farmacijos industrijai, palaiptui įsitraukiant ir politikams; harmonizuoti astma sergančių pacientų priežiūrą Europoje, paraleliai siekiant mokslo ir klinikinės praktikos sąveikos, greitinant mokslo pasiekimų diegimą į klinikinę praktiką. Pagal ERS SHARP viziją, dirbant kaip vieningai komandai, siekiama šių tikslų: 1) astmos kontrolei pasiekti nebebūtų naudojami geriamieji gliukokortikoidai; 2) visi sunkia astma sergantys pacientai patektų pas sunkios astmos specialistus; 3) gilinti žinias apie sunkios astmos mechanizmų heterogeniškumą; 4) siekti užkirsti kelią vystytis sunkiai astmai.

ERS CRC SHARP veiklos nukreiptos į pacientus, kurie yra lygiaverčiai projekto partneriai. Tai yra pirmas ERS CRC, kuriame tarp pirmininkaujančių yra pacientai, kurie dalyvauja ir bendradarbiauja visose ERS SHARP veiklose. Pacientai taip pat teikia pasiūlymus moksliniams tyrimams jiems rūpimais klausimais.

Vienas svarbiausių ERS SHARP projekto tikslų – pereiti nuo atskirų, skirtingų prie vieningo Europos sunkios astmos registro bei naujų registrų sukūrimo šalyse, kuriose jų dar nėra. Sunkios astmos registras sudarytų sąlygas turėti realios klinikinės praktikos, ilgalaikės stebėsenos, gydant biologine terapija, geros kokybės duomenis. ERS SHARP registro tikslai: 1) išsiaiškinti paūmėjimų mechanizmus pacientams, kuriems biologinė terapija neveiksminga; 2) numatyti, kuriems pacientams bus stebimas geras gydymo biologine terapija atsakas; 3) įvertinti turimus biožymenis (eozinofilų kiekis, azoto monoksido frakcija iškvėpiamame ore, FeNO) bei vystyti ir validuoti naujus; 4) sveikatos ekonomikos, susijusios su sunkia astma, gilesnės žinios leistų tinkamai planuoti lėšų paskirstymą.

ERS SHARP mokslinių tyrimų pagrindinės temos turėtų atsakyti į šiuos klausimus: 1. Kaip Europoje skiriasi sunkia astma sergančių pacientų charakteristikos ir gydymas? 2. Kokie yra sunkios astmos paūmėjimų mechanizmai, įskaitant jų priežastis ir pasekmes bei gydymą? 3. Koks geriausias būdas tirti pacientų, sergančių sunkia astma, rezultatus?

ERS SHARP projekto pagrindinė misija – tinkamas vaistas tinkamam pacientui tinkamu laiku.

Lietuva 2018 m. vasarį tapo šio projekto nare. ERS SHARP atstovė Lietuvai – Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos doc. K. Biekšienė. Įgyvendinant SHARP projektą Lietuvoje, įkurtas Kauno klinikų Sunkios astmos centras, parengtos Sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, įvyko jau dvi sunkios astmos kasmetinės konferencijos. Sudarytas ir įgyvendintas planas „žalioji koridorius“, skirtas sunkia astma sergantiems pacientams greičiau patekti pas III lygio pulmonologus, dir-

Aktualijos

bančius sunkios astmos centre, sukurta Sunkia astma sergančių pacientų, gydomų biologine terapija, priežiūros sistema. Taip pat vykdoma įvairi edukacinė, švietėjiška veikla, gerinant žinomumą, gilinant žinias apie sunkią astmą, Sunkios astmos centrą bei SHARP projektą. Tai pat vykdoma mokslinė veikla sunkios astmos srityje.

ERS SHARP projekto vadovas prof. R. Djukanovic apsilankė Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje, kur susitiko su klinikos vadovu prof. S. Miliausku, Kauno klinikų generaliniu direktoriumi prof. R. Jurkevičiumi. Taip pat dalyvavo moksliniame seminare, kurio metu buvo supažindintas su Sunkios astmos centro veikla. Pulmonologijos klinikos doktorantai, vadovaujami prof. K. Malakausko (V. Kalinauskaitė-Žukauskė, I. Janulaitytė bei A. Januškevičius), supa-

žindino profesorių su klinikoje vykdomais moksliniais tyrimais sunkios astmos srityje. Profesorius pateikė puikių patarimų jauniems mokslininkams, skatindamas juos toliau tobulėti ir tęsti savo mokslinę veiklą. Konferencijos metu susirinkę dalyviai išklausė prof. R. Djukanovic pranešimą apie sunkios astmos diagnostikos bei gydymo strategiją Europoje.

ERS SHARP projekto Lietuvoje perspektyvos yra sunkios astmos registro sukūrimas, remiantis vieninga SHARP platforma, pacientų įtraukimas į veiklą, susijusią su sunkia astma. Sieksime glaudesnio bendradarbiavimo su šeimos gydytojais, II lygio pulmonologais, atrenkant ir siunčiant sunkia astma sergančius pacientus į Sunkios astmos centrą, taip pat plėtojant mokslinę veiklą.

Įspūdžiai iš XVII Tarptautinės plaučių mokslo konferencijos

IEVA JANULAITYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos doktorantai Ieva Janulaitytė, Andrius Januškevičius ir Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė dalyvavo kasmetinėje XVII Europos respiratologų draugijos organizuojamoje Plaučių mokslo konferencijoje (angl. *17th ERS Lung Science Conference*), vykusioje kovo 7–10 dienomis Estorilyje, Portugalijoje. Konferencija skirta suvienyti plaučių ligų fundamentinius bei klinikiškus tyrimus, be to, yra esminis renginys jaunųjų mokslininkų karjerai, kurio metu bendraujama bei dalijamasi patirtimi su Europos lyderiaujančių tyrimų institutų, laboratorijų mokslininkais, formuojančiais naujas tyrimų kryptis. Renginys suteikia unikalią galimybę susipažinti ir užmegzti ryšius ne tik su bendraamžiais, tyrinėjančiais kvėpavimo takų ligų patogenezę arba ląstelių biologines savybes, bet ir su naujais bei pažangiausiais eksperimentiniais plaučių ligų tyrimais.

Šių metų Plaučių mokslo konferencijos tema „Kvėpavimo takų ligų paūmėjimo mechanizmai“ (angl. *Mechanisms of Acute Exacerbation of Respiratory Disease*), todėl didžiausias dėmesys skirtas astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, plaučių fibrozės paūmėjimo priežastims ir patogenezės mechanizmams. Mikrobiotos ir virusų įtakos tyrimai išlieka viena iš didžiausio susidomėjimo sulaukiančių temų vertinant minėtų ligų eigą bei sunkumą.

Konferencijos dalyviai pristatė naujausius mokslinių tyrimų rezultatus, dalyvavo mokslinėse diskusijose bei klausėsi kvietinių lektorių iš Jungtinės Karalystės, Belgijos, Vokietijos, Jungtinių Amerikos Valstijų, Prancūzijos, Šveicarijos, Nyderlandų, Graikijos, Švedijos, Australijos, Airijos. Ypač didelis dėmesys buvo skiriamas jauniems mokslininkams, kuriems skirtos specialios jaunųjų tyrėjų bei stendinių pranešimų sesijos. LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantai taip pat pristatė naujausius duo-



Akimirkos iš XVII Europos respiratologų draugijos organizuojamos Plaučių mokslo konferencijos (angl. *17th ERS Lung Science Conference*)

menis, gautus eksperimentinių tyrimų metu, vykdant doktorantūros studijas. Ieva Janulaitytė skaitė pranešimą: „Alergenų aktyvintų eozinofilų vaidmuo plaučių struktūrinių ląstelių aktyvumui sergant astma“ (angl. *The role of allergen-activated eosinophils in lung structural cells activation in asthma*); Andrius Januškevičius: „Eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių skatina jų gyvybingumą ūminės alerginės astmos metu“ (angl. *Adhesion to airway smooth muscle cells increase eosinophils viability in acute allergic asthma*); Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė: „IL-4, IL-8, IL-13, IL-17, IL-33 koncentracijų serume pokyčiai esant ūminei alerginei astmai“ (angl. *IL-4, IL-8, IL-13, IL-17, IL-33 serum levels changes in acute allergic asthma model*). Stendinių pranešimų sesija kaip ir kasmet sulaukė didelio susidomėjimo, vyko aktyvios diskusijos tarp komisijos narių ir konferencijos dalyvių tiek analizuojant pristatomus rezultatus, tiek planuojant tolesnius tyrimus arba tolesnes bendradarbiavimo galimybes.

Šio renginio metu dalyviai ne tik pristato naujausius tyrimus, tačiau dalyvaujama karjeros mentorių programoje. Šiomet LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantė Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė pakviesta į šią programą. Jos mentoriumi buvo prof. Philip Hansbro, lyderiaujantis mokslininkas iš Hunter medicinos tyrimų instituto (angl. *Hunter Medical Research Institute*), esančio Niukastle, Australijoje. Prof. P. Hansbro yra mikrobiologas ir imunologas. Jo atliekami tyrimai nukreipti į kvėpavimo takų ligų, tokių kaip, astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, vėžys, patogenezę bei šiuose procesuose dalyvaujančių imuninių ląstelių vaidmenį jų vystymuisi. Pietų pertraukos metu buvo aptariamoms karjeros perspektyvos sėkmingam mokslininko keliui.

Konferencijos metu vykusių diskusijų ir išklaustų paskaitų metu kilusios idėjos bus naudojamos formuojant mokslines idėjas bei plėtojant mokslinius projektus LSMU MA Pulmonologijos klinikoje.

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2019

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS 2019

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, LAIMA DOBROVOLSKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, LINA POŠKIENĖ³, VALDAS ŠARAUSKAS³, JURGITA ZAVECKIENĖ², MARIUS ŽEMAITIS¹

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

Santrauka. Tai papildytos idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Šiose rekomendacijose pateikiami nauji radiologiniai ir histopatologiniai IPF diagnostikos kriterijai, taip pat kai kurie nauji gydymo aspektai.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, diagnostika, gydymas.

Summary. This is updated recommendations for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The recommendations provide the new radiological and pathohistological diagnostic criteria for IPF as well some new aspects of management.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, management.

APIBŪDINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos kilmės lėtinės, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, pažeidžianti tik plaučius ir pasireiškianti vyresnio amžiaus žmonėms. IPF būdingi radiologiniai ir (arba) histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiai. Šios ligos tikimybė turėtų būti apsvarstyta visiems suaugusiems pacientams, kurie skundžiasi atsiradusiu neaiškios kilmės dusuliu krūvio metu, kosuliu, kuriems auskultuojant išklausoma krepitaciją abipus apatinėse plaučių dalyse ir (arba) pastebimi būgno lazdelių formos pirštai nesant kitų organų sistemų pažeidimo.

EPIDEMIOLOGIJA

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

sergamumo statistikos Lietuvoje nėra, per metus nustatoma apie 50 naujų IPF atvejų.

IPF dažniau serga vyrai ir retai pasitaiko jaunesniems nei 50 metų žmonėms (sergančiųjų IPF amžiaus mediana – maždaug 65 metai). Nors ligos eiga yra variabili ir neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios siekia tik 2–4 metus. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

PATOGENEZĖ

IPF patogenezė nepakankamai ištirta. Manoma, kad ligos vystymąsi sąlygoja genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Didžiausią įtaką turi senėjančio alveolių epitelio pasikartojančios lokalsios mikropazaidos. Šios mikropazaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio matrikso, kuris taip pat pasižymi ir pakitusių biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu. Tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšys tarp IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau ligos išsivystymui įtakos gali turėti rūkymas, metalo, medžio,

Rekomendacijos

akmens, silicio dulkės, virusai. Taip pat manoma, kad yra genetinė predispozicija sirgti IPF. Nustatytos genų, atsakingų už plaučių gynybines funkcijas (*MUC5B*, *ATP11A*, *TOLLIP*), telomerų palaikymą (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*), epitelio barjerinę funkciją (*DSP*, *DPP9*), polimorfizmo sąsajos su IPF išsivystymu.

DIAGNOSTIKA

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

IPF nustatoma laikantis šių diagnostinių principų:

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

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

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticinės pneumonijas bei žinomas kilmės plaučių ligas, kurias sukelia aplinkos arba profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, toksinis vaistų poveikis. Ieškant priežastinio ryšio su klinikiniais simptomais, labai svarbi išsami ligos anamnezė apie gyvenimo ir darbo aplinkos veiksnius, žalingus įpročius, vartotus vaistus. Tik atmetus galimas plaučių audinio pažeidimo priežastis, galima svarstyti IPF diagnozės patvirtinimą arba paneigimą.

Kartais IPF pirmą kartą gali pasireikšti kaip ligos paūmėjimas. Tuomet per kelias savaites atsiranda neaiškios kilmės dusulys, o krūtinės ląstos KT matomi nauji „matinio stiklo“ požymiai, esant plaučių fibrozinės ligos pokyčiams apatinėse skiltyse. Pacientams, jaunesniems nei 50 metų, IPF pasireiškia retai. Jiems plaučių pažeidimu gali prasidėti jungiamojo audinio liga ar pasireikšti šeiminė IPF.

IPF vyrai serga dažniau nei moterys, dauguma sergančiųjų yra rūkantys arba rūkę anksčiau. Kiti rizikos veiksniai, susiję su IPF, yra gastroezofaginio reflukso liga (GERL), lėtinės virusinės (pvz., Epstein Baro virusas) infekcijos, hepatitas C.

1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kai galima įtarti IPF

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

2 lentelė. Klinikinės būklės, pasireiškiančios įprastinės intersticinės pneumonijos požymiais

- Idiopatinė plaučių fibrozė
- Šeiminė plaučių fibrozė
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermija, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensyvinis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas, metotreksatas ir kt.)
- Hermanskio-Pudlako sindromas

Radiologinė diagnostika

IPF yra lėtinė progresuojanti intersticinė pneumonija, todėl radiologiniai požymiai ir jų deriniai gali skirtis priklausomai nuo ligos eigos ir morfologinio pažeidimo laipsnio. Kita vertus, radiologiniai IPF požymiai gali būti būdingi ir kitos etiologijos pažeidimui, sąlygojančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (aplinkos ir profesiniai veiksniai, toksinis vaistų poveikis, jungiamojo audinio ligos). *Rentgenografijos* jautrumas ir specifiškumas nepakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose galima nenustatyti jokių patologinių pokyčių. Pažengusiai ligai būdingi pokyčiai: abipus periferinėse, ypač apatinėse, plaučių dalyse išryškėjęs piešinio sutankėjimas, kilpėtumas, plaučių apimties sumažėjimas, diafragmos kupolų suplokštėjimas galima aukštesnė jos padėtis. Rentgenografija yra pasirinkimo metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (DSGKT) yra pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti gydymą, todėl, nenustačius patologinių pokyčių rentgenogramoje, tačiau esant klinikiniams simptomams ir IPF įtarimui, tikslinga atlikti DSGKT.

DSGKT metodika. Tiriant dėl IPF, atliekamas tūrinis skenavimas ir daugiaplokštuminės rekonstrukcijos. Tirama be intraveninio kontrastavimo, taikant dozės mažinimą užtikrinančias protokolo sąlygas (trumpiausias rotacijos laikas, mažinama vamzdžio įtampa ir ekspozicija), apžvalgos laukui apimant tik

3 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai kriterijai

Įprastinė intersticinė pneumonija	Tikėtina įprastinė intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprastinei intersticinei pneumonijai	Alternatyvi diagnozė
<ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas; išplitimas dažnai heterogeniškas (gali būti asimetriškas, kartais difuzinis) Korėtumas su arba be tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis 	<ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas; išplitimas dažnai heterogeniškas Tinklinis pažeidimas su periferinėmis tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis Galimas nevyraujantis „matinis stiklas“ 	<ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas Subtilus tinklinis pažeidimas; galimas neišreikštas „matinis stiklas“; deformacijos („ankstyva IIP“) KT požymiai ir (arba) plaučių fibrozės išplitimas nerodantys jokios specifinės etiologijos („tikrai neapibrėžta“) 	<ul style="list-style-type: none"> Radiniai, rodantys kitą diagnozę: KT požymiai: <ul style="list-style-type: none"> cistos mozaikinis pritemimas vyraujantis „matinis stiklas“ išplitę mikrožidiniai centrolobuliniai židiniai židiniai konsolidacija Vyraujantis išplitimas: <ul style="list-style-type: none"> peribronchovaskulinis perilimfatinis viršutinės ir vidurinės plaučių dalys Kita: <ul style="list-style-type: none"> pleurinės plokštelės (įtarti asbestozę) stemplės spindžio išsiplėtimas (sisteminė sklerodermija arba kitos jungiamojo audinio ligos) raktikaulių erozijos (įtarti reumatinę artritą) išreikšta limfadenopatija (tikėtina kita etiologija) skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas (įtarti jungiamojo audinio ligą, toksinį vaistų pažeidimą)

KT – kompiuterinė tomografija.

plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (<2 mm) taikant specialius (*sharp*) rekonstrukcinius algoritmus. Diferencinės diagnostikos tikslu gali būti atliekami papildomi tyrimo etapai. Antras skenavimas atliekamas pilnai iškvėpus tūrine ar atskirų pjūvių metodika. Trečias skenavimas, kurio tikslas – atskirti nuo padėties priklausančius tranzitorinius plaučių parenchimos pokyčius, atliekamas pacientui gulint ant pilvo. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami parenchimi-niame lange (C –500–(–800) HV; W 1300–1800 HV). Kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami taikant mažų arba ypač mažų dozių DSGKT (30 mAs).

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu bei išplitimo įvertinimu DSGKT vaizduose (3 lentelė).

IIP būdingi požymiai: architektonikos destrukciją rodantis plaučių korėtumas, tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, kurios gali pasireikšti kartu su „matinio stiklo“ požymiais ir tinkliniais intersticiumo pokyčiais. Pokyčiai vyrauja periferinėse plaučių dalyse, bazaliai. Subsolidinis intersticiumo pažeidimo tipas apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ po-

žymis neretai rodo intersticiumo pabrinkimą, audinio sutankėjimą, kurio fone diferencijuojamos antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. IIP labiau būdingas „matinio stiklo“ ir tinklinių pokyčių derinys, tuo tarpu grynas „matinis stiklas“ labiau būdingas ligos paūmėjimui. Plaučių audinio korėtumas (korio vaizdas) – dažniausiai subpleuraliai keliomis eilėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai prašviesėjimai aiškiais sienelėmis. Dažniausiai tai yra lemiamas diagnostinis požymis, jam esant DSGKT teigiama prognozė nustatant IIP siekia 90–100 proc. Retai cistelės gali būti iki 25 mm dydžio arba išsidėčiusios viena eile. Tais atvejais korį diferencijuoti nuo paraseptalinės emfizemos, subpleurinių cistų gali būti sudėtinga. Tempimo bronchektazės arba bronchiolektazės rodo parenchimos fibrozę ir dažniausiai randamos subpleuraliai arba periferinėse dalyse.

Apie 30 proc. IIP/IPF atvejų nustatomi netipiški DSGKT požymiai. Kartais nustatomi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, kurie neatitinka tipiško arba tikėtino IIP požymių derinio, tačiau aiškiai nerodo kitos alternatyvios diagnozės. Šiai grupei galima priskirti ir nedidelės apimties subpleurinės fibrozės „matinio stiklo“ zonas, tačiau jos turi būti diferencijuojamos nuo tranzitorinių pokyčių taikant papildomą skenavimą pacientui gulint ant pilvo.

Rekomendacijos

4 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

Įprastinė intersticinė pneumonija	Tikėtina įprastinė intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprastinei intersticinei pneumonijai	Alternatyvi diagnozė
<ul style="list-style-type: none"> Ryški fibrozė su architektūros iškreipymais (pvz., su arba be korio vaizdo) Subpleurinis ir (arba) paraseptalinis fibrozės pasiskirstymas Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė Fibroblastų židiniai Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę 	<ul style="list-style-type: none"> Yra kai kurie histopatologiniai požymiai iš 1 stulpelio, tačiau nepakankamai patvirtinantys IIP/IPF diagnozę IR Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę ARBA Yra tik korio vaizdas 	<ul style="list-style-type: none"> Plaučių parenchimos fibrozė su arba be architektūros pažeidimo, su požymiais, būdingesniais kitai patologijai nei IIP, arba IIP galima tik kaip antroji priežastis* Kai kurie histopatologiniai požymiai iš 1-jo stulpelio, tačiau kartu su kitais požymiais leidžia įtarti alternatyvią diagnozę** 	<ul style="list-style-type: none"> Visuose biopstatuose požymiai, būdingi kitoms idiopatinėms intersticinėms pneumonijoms (pvz., fibroblastų židinių nebuvimas arba neišreikšta fibrozė) Histopatologiniai radiniai, būdingi kitoms ligoms (pvz., hipersensityvinis pulmonitas, Langerhanso ląstelių histiocitozė, sarkoidozė, limfangioleiomatozė)

IIP – įprastinė intersticinė pneumonija, IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

* – granuliuotos, hialininės membranos (kitokios nei susijusios su ūminiu IPF paūmėjimu, kurios gali būti randamos kai kuriems pacientams), išreikšti kvėpavimo takų pokyčiai, zonose su intersticiniu uždegimu susijusios fibrozės nebuvimas, išreikštas lėtinis fibrozinis pleuritas, organizuojamoji pneumonija;

** – ląsteliniai uždegiminiai infiltratai, nutolę nuo korėto plaučio zonų; išreikšta limfoidinė hiperplazija, taip pat ir antriniuose germinaciniuose centruose; išskirtinis bronchiolų centrinio pažeidimo pobūdis, galintis būti kartu ir su išreikšta peribronchine metaplazija.

Atskirų aukščiau minėtų požymių derinius rekomenduojama skirti į keturias grupes: „IIP“ (angl. *usual interstitial pneumonia*), „tikėtina IIP“ (angl. *probable usual interstitial pneumonia*), „neapibrėžta IIP“ (angl. *indeterminate for usual interstitial pneumonia*) ir „alternatyvi diagnozė“ (angl. *alternative diagnosis*) (3 lentelė).

Neretai IIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retais atvejais limfmazgiai padidėja >15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniai pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, bet kitos etiologijos IIP atvejais.

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

IPF paūmėjimo radiologinė diagnostika. DSGKT matomi abipus fibrozės fone išplitę subsolidinio sutankėjimo – „matinio stiklo“ požymiai su ar (be) audinio konsolidacija nesant kitų priežasčių, galima įtarti IPF paūmėjimą. Šis požymių derinys, esant atitinkamiems klinikiniams duomenims, gali būti laikomas patvirtinančiu IPF paūmėjimo diagnozę.

Patologinė diagnostika

Visais atvejais, prieš nusprendžiant atlikti plaučių audinio biopsiją, reikia įvertinti paciento būklę, procedūros naudingumą ir riziką, tolesnio gydymo perspektyvas. Histologinės medžiagos ištyrimas rekomenduojamas tada, kai diagnostikai nepakanka klinikinių ir radiologi-

nių duomenų IPF diagnozei nustatyti, t. y. pagal DSGKT kriterijus yra tikėtina IIP, neapibrėžta IIP arba įtariama alternatyvi diagnozė. Biopsinės medžiagos paėmimo metodas (transbronchinė kriobiopsija, chirurginė plaučių biopsija) parenkamas įvertinus klinikinius ir radiologinius duomenis, procedūros naudą ir riziką.

Bronchoskopija su bronchų alveolinio lavažo (BAL) atlikimu neprivaloma diagnozuojant IPF. BAL skysčio citologinis tyrimas gali būti svarbus kai kurių kitų klinikinių būklių metu, pvz., įtariant sarkoidozę, eozinofilinę pneumoniją, kriptogeninę organizuojamąją pneumoniją.

Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo bioptato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija gali būti saugesnė alternatyva chirurginei plaučių audinio biopsijai centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo patirtį. Kriobiopsijos metu paimti plaučių audinio gabalėliai yra kelis kartus didesni nei žnyplinės biopsijos metu, taip pat didesnė kriobiopsijos diagnostinė vertė. Dažniausios transbronchinės kriobiopsijos komplikacijos yra kraujavimas (5,2 proc., sunkus kraujavimas – 0,7 proc.), pneumotoraksas (13,4 proc.), IPF paūmėjimas (1,2 proc.), respiracinė infekcija (0,7 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia tik 0,2 proc.

Chirurginė plaučių biopsija (vaizdo torakoskopija arba diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai yra kontraindikuotina arba neinformatyvi transbronchinė kriobiopsija, prieš tai įvertinus intervencijos riziką ir tikėtiną naudą. Dėl mažesnio invazyvumo pirmenybė teikiama vaizdo torakoskopijai. Dėl plaučių audinio pažeidimo heterogeniškumo rekomenduojama plaučių biopsiją imti iš dviejų arba trijų skilčių. Reikėtų vengti imti biopsiją iš korėto plau-

čio zonų. Dažniausios chirurginės plaučių biopsijos komplikacijos yra kraujavimas (0,8 proc., sunkus kraujavimas – 0,2 proc.), pneumotoraksas (5,9 proc.), IPF paūmėjimas (6,1 proc.), respiracinė infekcija (6,5 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia 1,7 proc.

Sergant IPF, bioplate nustatomi būdingi histopatologiniai IIP požymiai. Histologinis IIP vaizdas yra labai heterogeniškas, nustatoma saiki limfocitinė intersticinė infiltracija bei įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (plaučių architektūros pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių ištyrimas mažuoju padidiniu). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliuotos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija arba ryški limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais IIP kriterijais, pateikiami 4 lentelėje.

Kiti tyrimai

Plaučių funkcijos tyrimai neprivalomi IPF diagnozei nustatyti. Ankstyvosiose ligos stadijose plaučių funkcija (spirometrija, dujų difuzija) gali būti nesutrikusi arba pokyčiai yra nežymaus laipsnio. Dažniausiai nustatoma plaučių restrikcija, retai – bronchų obstrukcija. Esant IPF su emfizema, matomas normalus arba nežymiai sumažėjęs plaučių tūris bei ryškiai sutrikusi dujų difuzija.

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

Privaloma atlikti imunologinius kraujo tyrimus, norint paneigti arba patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali manifestuoti tik plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti C-reaktyviojo baltymo (CRB) kon-

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

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

SpO_2 – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

centraciją kraujo serume, eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), reumatoidinį faktorių (RF), antikūnus prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP). Kiti imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminiams jungiamojo audinio ligų klinikinėms prielaidoms arba esant netipinėms IPF charakteristikoms, pvz., moteris, amžius < 60 metų ir kt.

Genetinis tyrimas sergantiesiems IPF neatliekamas, išskyrus atvejus, jei įtariama šeiminė plaučių fibrozė.

Kraujo serumo biologiniai žymenys, pvz., chemokinas 18 (CCL-18), Krebs von den Lungen-6 (KL-6), matrikso metaloproteinazė 7 (MMP-7), surfaktanto baltymas D (SPD) nei ankstyvai IPF diagnostikai, nei ligos eigos arba atsako į gydymą prognozavimui nerekomenduojami klinikinėje praktikoje.

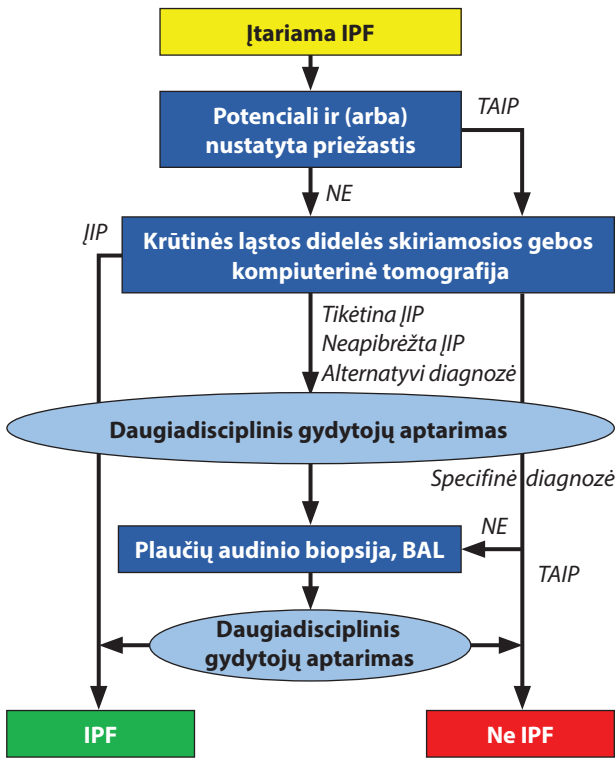
5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų būtina arba, esant indikacijų, tikslinga atlikti diagnozuojant IPF.

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

Įtariama IPF		Histopatologiniai požymiai			
		IIP	Tikėtina IIP	Neapibrėžta IIP	Alternatyvi diagnozė
Radiologiniai požymiai	IIP	IPF	IPF	IPF	Ne IPF
	Tikėtina IIP	IPF	IPF	Tikėtina IPF	Ne IPF
	Neapibrėžta IIP	IPF	Tikėtina IPF	Neapibrėžta	Ne IPF
	Alternatyvi diagnozė	Tikėtina IPF/ne IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF

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

Rekomendacijos



1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; BAL – bronchoalveolinis lavažas.

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

Rekomenduojama, kad IPF diagnozė būtų nustatoma daugiadisciplinio gydytojų aptarimo metu, kuriame privalo dalyvauti intersticinių plaučių ligų srityje patyrę gydytojai pulmonologai, radiologai ir patalogai. Pageidautina, kad, sprendžiant chirurginės plaučių biopsijos atlikimą bei renkant audinio paėmimo sritį, aptarime dalyvautų ir krūtinės chirurgas (1 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas).

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

Sergantiesiems IPF dažnai kartu diagnozuojama plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, išeminė širdies liga. Sergantiesiems IPF yra net penkis kartus didesnė rizika susirgti plaučių vėžiu.

DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

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

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

GYDYMAS

Rekomenduojama pacientą, kuriam įtariama IPF, nedelsiant siųsti konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę, kur atliekama IPF diagnostika ir teikiama medicininė pagalba: padedamas ligos eigą modifikuojamasis gydymas, vertinamas jo veiksmingumas, taikomas nefarmakologinis gydymas (gydymas deguonimi, dirbtinė plaučių ventilacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės, dažnai susijusios su IPF (plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL).

Šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomas gydymas IPF eigą modifikuojamaisiais priešfibroziniais vaistais (nintedanibu ir pirfenidonu). Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį augimo signalinių kelių, tokių kaip, fibroblastų augimo receptorių 1, 2 ir 3, trombocitų kilmės augimo veiksnio receptorių ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorių 1, 2 ir 3.

Pirfenidonas yra piridinas, pasižymintis priešuždegiminiu ir priešfibrotiniu poveikiu. Pirfenidonas slopina kolageno, transformuojančio augimo faktoriaus (TGF) β ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) α sintezę, silpnina fibroblastų proliferaciją.

Nintedanibas ir pirfenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, abu vaistai mažinta sergančiųjų mirštamumą. Todėl gydymas nintedanibu arba pirfenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustačius diagnozę, įvertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai šalutinį vaistų poveikį reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiais plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu bei senyvo amžiaus žmonėms, taip pat esant asimptominei IPF su nesutrikusia plaučių funkcija.

Nintedanibas dozavimas. Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg, kuri turi būti vartojama du kartus per parą. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja du kartus per parą vartojamos 150 mg dozės. Esant išreikštiems nepageidaujamiems nintedanibo poveikiams, galima sumažinti vaisto dozę arba laikinai nutraukti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas skiriant visą dozę (150 mg du kartus per parą) arba sumažintą dozę (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

Jei gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl aspartatamino transferazės (AST) arba alaninamino transferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo mažiau nei tris kartus nei yra viršutinė normos riba, tai, transaminazių vertėms grįžus į pradinį lygį, gydymą nintedanibu galima atnaujinti sumažinta doze (100 mg du kartus per parą), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (150 mg du kartus per parą).

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

- Nuo 1 iki 7 dienos – po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).
- Nuo 8 iki 14 dienos – po 534 mg tris kartus per parą (1602 mg per parą).
- Nuo 15 dienos – po 801 mg tris kartus per parą (2403 mg per parą).

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

Pacientams, kurie dėl šalutinio poveikio virškinamajam traktui vaisto netoleruoja, jį turi vartoti valgio metu. Simptomams neišnykus, pirfenidono dozę galima sumažinti iki 267–534 mg 2–3 kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, pacientams galima nurodyti gydymą nutraukti 1–2 savaitėms, kad simptomai išnyktų.

Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinio odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės priemones ir vengti tiesioginės saulės šviesos. Pirfenidono dozę galima sumažinti iki 801 mg per parą (per tris kartus). Jeigu per septynias dienas išbėrimas neišnyksta, gydymą pirfenidonu reikia nutraukti 15 dienų ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės taip pat kaip dozės didinimo laikotarpiu. Pacientams, kuriems pasireiškia sunki odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, preparato nereikia vartoti. Išbėrimui išnykus, galima vėl pradėti gydymą pirfenidonu ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

Reikšmingai padidėjus ALT ir (arba) AST aktyvumui reikia koreguoti pirfenidono dozę arba gydymą nutraukti.

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

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

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

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

8 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono koncentracijų pokyčiai vartojant kitus vaistus ir medžiagas

Nintedanibas	Didėja koncentracija	<ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazolas • Eritromicinas • Ciklosporinas
	Mažėja koncentracija	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicinas • Karbamazepinas • Fenitoinas • Paprastųjų jonažolių preparatai
Pirfenidonas	Didėja koncentracija	<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas • Ciprofloksacinas • Amiodoronas, propafenonas • Flukonazolas • Chloramfenikolis • Greipfrutų sultys
	Mažėja koncentracija	<ul style="list-style-type: none"> • Omeprozolis • Rifampicinas • Rūkymas

Nintedanibas ir pirfenidonas yra gerai toleruojami, saugūs vaistai, nes tik iki 20 proc. pacientų nutraukia gydymą dėl šalutinio vaistų poveikio arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduria-

Rekomendacijos

9 lentelė. Priešfibroziųjų vaistų pagrindiniai nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujamų poveikių dažnis	Nintedanibas	Pirfenidonas
Labai dažni (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none"> Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas 	<ul style="list-style-type: none"> Anoreksija Galvos skausmas Dispepsija, pykinimas, viduriavimas Odos įsijautrinimo šviesai reakcija Nuovargis
Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	<ul style="list-style-type: none"> Kūno svorio sumažėjimas Sumažėjęs apetitas Vėmimas ALT aktyvumo padidėjimas AST aktyvumo padidėjimas GGT aktyvumo padidėjimas 	<ul style="list-style-type: none"> Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas Nemiga, svaigulys, mieguistumas Disgeuzija Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas ALT padidėjęs aktyvumas AST padidėjęs aktyvumas GGT padidėjęs aktyvumas Niežulys, eritema, odos išsausėjimas Raumenų skausmas, sąnarių skausmas
Nedažni (nuo ≥1/1000 iki <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> Hipertenzija Hiperbilirubinemija ŠF aktyvumo padidėjimas kraujyje 	<ul style="list-style-type: none"> Angioedema

ALT – alaninaminotferazė, AST – aspartataminotferazė, GGT – gamagliutamiltferazė, ŠF – šarminė fosfatazė.

10 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono sukeliama dažniausi nepageidaujami poveikiai bei jų mažinimas

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	Dozavimo keitimas	Papildomas gydymas ir priemonės
Nintedanibas	Viduriavimas	Sumažinti dozę	<ul style="list-style-type: none"> Loperamidas
	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	<ul style="list-style-type: none"> Protonų siurblio inhibitorius Histamino H2 receptorių antagonistas
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.
Pirfenidonas	Pykinimas, vėmimas, anoreksija	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	<ul style="list-style-type: none"> Protonų siurblio inhibitorius Histamino H2 receptorių antagonistas Metoklopramidas
	Odos įsijautrinimo saulei reakcija išbėrimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	<ul style="list-style-type: none"> Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.

11 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai sergant idiopatine plaučių fibroze

Indikacijos siūsti konsultacijai dėl plaučių transplantacijos	<ul style="list-style-type: none"> Radiologiniai arba histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos FVC < 80 proc. arba D_{LCO} < 40 proc. normos Dusulys arba aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos Papildomo deguonies poreikis (ramybėje arba fizinio krūvio metu)
Indikacijos plaučių transplantacijai	<ul style="list-style-type: none"> Per 6 mėn. stebėsenos: <ul style="list-style-type: none"> FVC sumažėjo ≥ 10 proc. D_{LCO} sumažėjo ≥ 15 proc. 6 min. ėjimo testo metu nueitas > 50 m trumpesnis atstumas 6 min. ėjimo testo metu SpO_2 < 88 proc. arba nueitas atstumas < 250 m Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos arba dešinės širdies kateterizacijos metu Hospitalizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo arba pneumotorakso

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa, D_{LCO} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui, SpO_2 – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

vimą ir pykinimą; pifrenidonas: pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Šalutiniai vaisto poveikiai sušvelninami laikantis dietos, o viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas (10 lentelė). Pasireiškiant nuolatiniais nepageidaujantiems vaisto poveikiams, laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibo pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti bei įvertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF stebimi reguliariai, bet ne rečiau kaip kas 3–6 mėn., įvertinant klinikinius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Pacientams, kuriems skiriamas gydymas nintedanibu arba pifrenidonu, pradžioje – kas mėnesį, vėliau – kas 3 mėn. turi būti vertinama kepenų funkcija. Esant indikacijoms, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo dujų tyrimas, dešinėsios širdies kateterizavimas ir kt. Kompiuterinė tomografija atliekama įtariant IPF paūmėjimą, esant neaiškiam būklės pablogėjimui, įtariant plaučių vėžį, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos.

Gydymas nintedanibu ir pifrenidonu yra ilgalaikis. Kadangi nėra aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkiems šalutiniams poveikiams arba akivaizdiems ligos progresavimo požymiams. Dėl sunkių šalutinių poveikių, netoleruojant vieno iš priešfibrozinų vaistų, galima skirti kitą vaistą. Abiejų priešfibrozinų vaistų (nintedanibo ir pifrenidono) skyrimas kartu nerekomenduojamas.

Plaučių transplantacija

IPF yra nepagydoma ir progresuojanti liga, todėl kiekvienam pacientui, jaunesniam nei 65 metų, turi būti apsvarstoma plaučių transplantacijos galimybė. Plaučių transplantacija gali pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę, prailginti gyvenimo trukmę. Todėl svarbu, kad sergantieji IPF laiku būtų siunčiami į plaučių transplantacijos centrą siekiant įvertinti tinkamumą transplantacijai (11 lentelė).

Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

Reabilitacija

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

Gydymas deguonimi

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

Simptominis gydymas

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

IPF PAŪMĖJIMAS

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

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

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

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

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

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės hospitalizuojami, esant kvėpavi-

Rekomendacijos

mo nepakankamumui skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę plaučių ventiliaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė mechaninė plaučių ventiliacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės mechaninės ventiliacijos veiksmingumas geresnis, jei sunkią būklę sąlygoja koreguotinos priežastys, pvz., infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Gydymui paprastai skiriama gliukokortikoidų, nors patikimų jų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu po 0,5–1 g į veną, tris dienas, po to skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Gliukokortikoidai, priklausomai nuo poveikio, skiriami nuo keleto savaičių iki 1 mėn., kartais ilgiau.

Negalint atmesti infekcijos, skiriama plataus sveikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir atipinius sukėlėjus. Todėl, prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekreto, kraujo, šlapimo. Vėliau, antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Kadangi, esant IPF paūmėjimui, didėja plaučių embolijos rizika, tikslinga profilaktiškai skirti antikoagulantų.

Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų skaičiaus IPF paūmėjimo gydymas takrolimu, ciklosporinu, hemoperfuzijomis per polimiksinu B imobilizuotas kolonėles, rekombinantiniu žmogaus trombomodulinu, rituksimabu dar nerekomenduojami. Taip pat neįrodytas nintedanibo ir pirfenidono (vienų arba kartu su kitais vaistais) veiksmingumas gydant IPF paūmėjimą. Tačiau pacientams, vartojusiems priešfibrozinį vaistą iki IPF paūmėjimo, jo skyrimas tęsiamas nesant kontraindikacijų ir ligos paūmėjimo metu. Jei iki IPF paūmėjimo priešfibrozinis gydymas pacientui nebuvo taikomas, jį galima pradėti tik kupiravus IPF paūmėjimą.

LITERATŪRA

1. **Albera C, Fagan EA, Glassberg MK, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al.** Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016; 48(3):843–51.
2. **Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M, et al.** German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie.* 2018; 72(2):155–68.
3. **Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al.** Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265–75.
4. **Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al.** Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(2):178–85.
5. **Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al.** French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. *Rev Mal Respir.* 2017; 34(8):900–68.
6. **Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sködl CM, et al.** Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res.* 2018; 4(4):00084-2018.
7. **Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al.** Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(1):60–8.
8. **Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, Aggarwal AN, Goyal R, Guleria R, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy: An Indian association for bronchology position statement. *Lung India.* 2019; 36(1):48–59.
9. **Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Bendin C, Boehler A, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration.* 2017; 93(5):363–78.
10. **George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M.** Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3):271–82.
11. **Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al.** Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2018; 56(4):268–91.
12. **Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T.** Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Resp J.* 2015; 46(3):795–806.
13. **Jo HE, Prasad JD, Troy LK, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, et al.** Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Thoracic Society of Australia and New Zealand and Lung Foundation Australia position statements summary. *Med J Aust.* 2018; 208(2):82–8.
14. **Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.** Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(10):1828–38.
15. **King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2083–92.
16. **Lederer DJ, Martinez FJ.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(19):1811–23.
17. **Levy 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.
18. **Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al.** Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2):138–53.
19. **Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliuskas S, Šarauskas V, Zaveckienė J, ir kt.** Idiopatinių plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija.* 2017; 1(2):83–91.
20. **Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2016; 71(5):429–35.
21. **Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377(9779):1760–9.
22. **Noble PW, Bradford WZ, Costabel U, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016; 47(1):243–53.
23. **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.
24. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.;** for the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idi-

- opathic Pulmonary Fibrosis Study Group. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6):788–824.
25. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.** Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(5):e44–e68.
 26. **Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2):e3–19.
 27. **Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al.** Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(1):78–85.
 28. **Richeldi L, Bois du RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071–82.
 29. **Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al.** Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(12):1079–87.
 30. **Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campainha S, Clemente S, Figueiredo L, et al.** Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol.* 2016; 22(2):112–22.
 31. **Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M, Gudmundsson G, Sjöheim T, Hilberg O, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med.* 2017; 281(2):149–66.
 32. **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(4):821–9.
 33. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(7):745–52.
 34. **Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al.** Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(5):263–9.

Ne 2 tipo sunkios astmos diagnostikos ir gydymo galimybės

NON-TYPE 2 SEVERE ASTHMA DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įrodyta, jog 2 tipo astma bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas nustatomas dviem trečdaliams sergančių sunkia astma pacientų. Jam būdinga padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje, didesnė serumo imunoglobulino E (IgE) ir frakcinė iškvepiamo azoto oksido (FeNO) koncentracijos. Tačiau trečdaliui sergančiųjų sunkia astma vis dėlto stebimi ne 2 tipo astmai būdingi požymiai. Nepaisant to, kad klinikinėje praktikoje vartojami vis nauji vaistai sunkiai astmai gydyti ir dažnai pabrėžiama individualaus sunkios astmos gydymo parinkimo svarba, šiuo metu specifinis sunkios astmos gydymas biologiniais vaistais yra galimas tik esant 2 tipo astmai (eozinofiliniam fenotipui). Deja, ne 2 tipo astmai būdingiems fenotipams (neutrofilinei ir paucigranulocitinei astmai) patvirtinto veiksmingo medikamentinio gydymo kol kas nėra.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, ne 2 tipo uždegimas, bronchų hiperreaktyvumas.

Summary. It is known that type-2 inflammation-driven asthma, which includes the eosinophilic phenotype, is present in over two-thirds of patients with severe asthma and is typically characterized by elevated levels of type-2 inflammatory biomarkers, including blood eosinophils, serum IgE and fractional exhaled nitric oxide. Conversely, approximately one-third of patients with severe asthma do not present with increased type-2 inflammation. Most pharmaceutical therapies are for severe type-2 asthma (eosinophilic phenotype), including several biologics approved for use. Unfortunately, there are currently no approved treatments for severe asthma of non-2 type (for neutrophilic and paucigranulocytic).

Keywords: severe asthma, non type-2 inflammation, Th2 cells, airway hyperresponsiveness.

ĮVADAS

Astma yra viena seniausių žinomų ligų medicinos istorijoje ir viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje, sąlygojanti reikšmingas sveikatos priežiūros paslaugų išlaidas. Nors pirmą kartą astmos simptomai paminėti Egipto papirusuose prieš 3500 metų, didžiausi atradimai astmos srityje įvyko per pastaruosius tris dešimtmečius. Visame pasaulyje aktyviai vykdomi įvairūs tiek *in vitro*, tiek *in vivo* tyrimai, tačiau, deja, lieka dar neatsakytų klausimų apie astmos patogenezę. Pirmiausia vertėtų prisiminti, kas yra 2 tipo ir ne 2 tipo astma. Taip pat svarbu išsiaiškinti, ar egzistuoja ne 2 tipo uždegimas sergantiesiems sunkia astma.

UŽDEGIMINIAI ASTMOS POTIPIAI

1990–2000 m. atlikta daugybė tyrimų, kuriuose įrodytas teigiamas priešūždegiminių (įkvepiamųjų gliukokortikoidų, IGK) bei bronchus plečiamųjų vaistų veiksmingumas gydant astmą. Tuo pačiu laikotarpiu tyrimų su alerginės astmos pelių modelių rezultatai parodė, jog 2 tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2) vaidina pagrindinį vaidmenį kvėpavimo takuose vykstančiame alergeno sukeltame uždegime bei sąlygoja bronchų hiperreaktyvumą (BHR). Įrodyta, kad alerginės astmos metu alergenui patekus į kvėpavimo takus aktyvuojami Th2 limfocitai. Pastarieji išskiria įvairius citokinus, iš kurių svarbiausi: interleukinas (IL) 4, IL-5, IL-9 bei

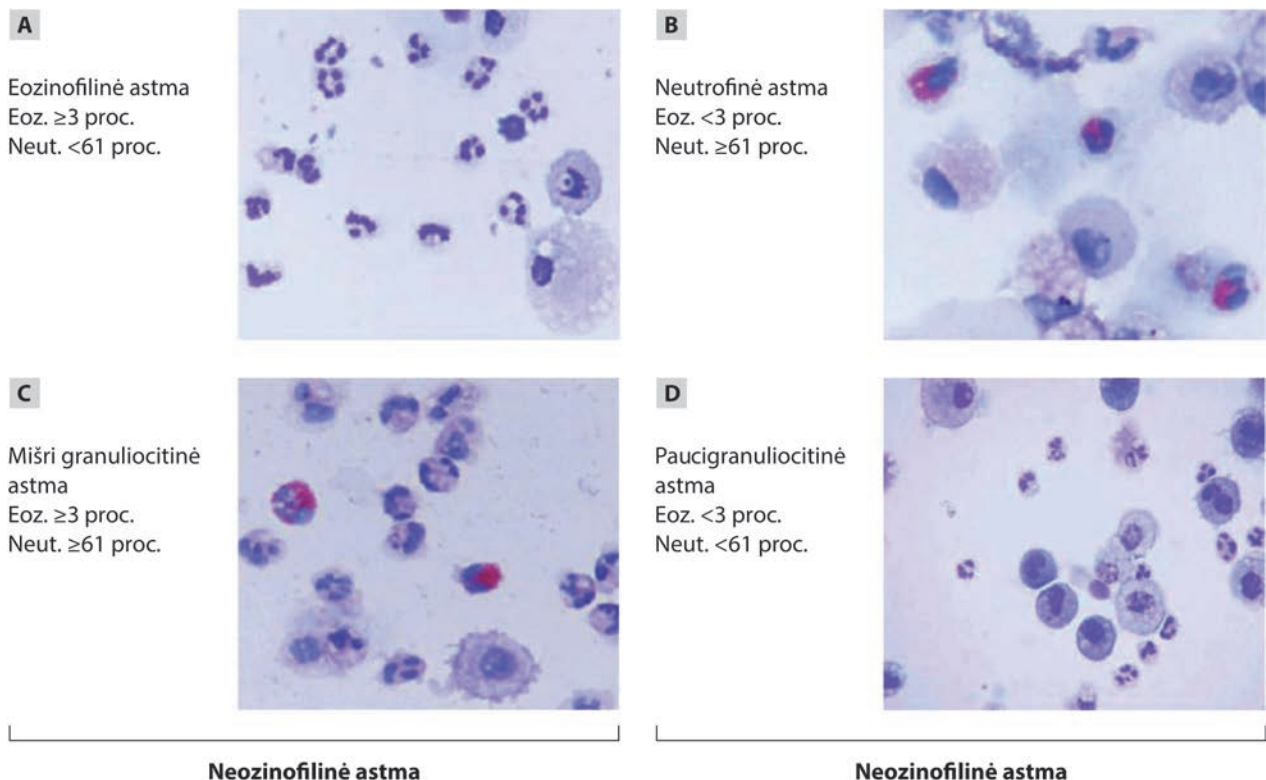
IL-13. Šie citokinai aktyvina eozinofilus ir palaiko eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą [1]. Vėliau šio uždegimo metu stimuliuojami B limfocitai, gaminami IgE klasės antikūnai, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, sąlygoja įvairių mediatorių išskyrimą ir gamybą, taip pat sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą. Taigi, eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas ilgainiui sąlygoja struktūrinius ir funkcinis astmai būdingus kvėpavimo takų pokyčius ir yra labai svarbus astmos patogenezėje. Tačiau eozinofilai yra reikšmingi ne vien tik alerginės astmos metu. Dažnai jie susiję ir su nealerginės astmos patogenezė. Sergant nealergine eozinofiline astma, oro teršalai, mikroorganizmai bei glikolipidai skatina kvėpavimo takų epitelio ląsteles išskirti IL-33, IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetiną (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP). Pastarieji prisijungia prie tam tikrų receptorių, esančių 2 tipo įgimtų limfoidinių ląstelių (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2s) paviršiuje ir jas aktyvina. Aktyvintos ILC2 ląstelės išskiria didelį kiekį IL-5 bei IL-13 ir taip sukelia eozinofilinį uždegimą, gleivių hipersekreciją ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumą nepriklausomai nuo Th2 limfocitų [2]. 2006 m. žurnale „*Respirology*“ J.L. Simpson su bendraautoriais vieni pirmųjų pasiūlė išskirti keturis astmos potipius, remiantis indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtimi [3]. Šiame tyrime dalyvavo 93 sergantieji lengva ir vidutinio sunkumo astma

ir 42 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Tyrimo metu didelis dėmesys skirtas tiek eozinofilinei, tiek neozinofilinei astmai. Nustatyti fenotipai (neutrofilinės, eozinofilinės, mišrios granulocitinės astmos, kai yra padidėję tiek eozinofilai, tiek neutrofilai, bei paucigranulocitinės astmos, kai randama itin mažai granulocitų) pateikiami 1 pav. Pacientai potipiuose kliniškai nesiskyrė, pastebėta tik tai, kad vyresnio amžiaus pacientų indukuotuose skrepliuose buvo didesnis kiekis neutrofilų (neutrofilinės bei mišrios granulocitinės astmos potipiai). Taigi, tyrimai parodė, kad lengva arba vidutinio sunkumo astma sergantiesiems skrepliuose būdingas ne vien tik eozinofilinis uždegimas. Vieno iš šių tyrimų rezultatai (tyrime dalyvavo 995 astma sergantys asmenys, iš kurių 645 buvo gydomi mažomis IGK dozėmis, o 350 asmenų nebuvo gydyti IGK bent dvi savaites iki pirmo indukuotų skreplių tyrimo) parodė, kad skreplių eozinofilija (>2 proc. eozinofilų) nustatyta tik 36 proc. tiriamųjų, nevartojusių IGK, ir tik 17 proc. astma sergančiųjų, gydytų IGK. Tyrimo metu (324 astma sergantiesiems) pakartotinai atliekant indukuotų skreplių tyrimą, tik 22 proc. IGK negydomiems astma sergantiesiems nustatyta nuolatinė skreplių eozinofilija, 31 proc. IGK nevartojusių pacientų daugiau nei 2 proc. eozinofilų skrepliuose stebėti bent vieną kartą (protarpinė eozinofilija), o 47 proc. astma sergančiųjų ir negydytų IGK (8 savaites ir daugiau) skreplių eozinofilija tyrimo metu nebuvo nustatyta

nė karto [4]. Dvi savaites skiriant priešūždegiminių gydymą IGK, užfiksuotas žymus FEV₁ pagerėjimas eozinofilinės atsmos grupėje, lyginant su neozinofilinės atsmos grupe. Tačiau atsakas į bronchų plečiamuosius vaistus (albuterolį) buvo vienodas abiejose grupėse. Tyrejai, apibendrę rezultatus padarė išvadą, kad apie pusei lengva ir vidutinio sunkumo astma sergančiųjų kvėpavimo takuose vis tik vyrauja neozinofilinis uždegimas ir jis, manoma, yra susijęs su blogesniu IGK gydymo atsaku. Vertinant astmos baigtis, didelė pažanga pasaulyje užfiksuota 1990–2000 m.: atsiradę nauji ir geriau prieinami astmai gydyti vaistai (IGK bei bronchus plečiamieji) bei astmos diagnostikos ir gydymo gairių optimizavimas sąlygojo žymiai mažesnę hospitalizacijų dėl astmos skaičių bei mažesnę astmos sąlygotą mirtingumą. Nepaisant naujausių mokslinių atradimų astmos patogenezėje bei atsiradusių naujų gydymo galimybių mirtingumas nuo astmos pastarąjį dešimtmetį išlieka panašus – nemažėja [5]. Tačiau 2017 m. šalies sveikatos profilio dokumento duomenimis, Lietuvoje pastaraisiais metais išvengiamų hospitalizacijų dėl astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos atvejų rodikliai dinamiškoje sumažėjo [6].

SUNKI ASTMA – KAS TAI?

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, Europoje astma nustatoma nuo 5 iki 15 proc. populiacijos. Europos Sąjungoje tiesioginės išlaidos



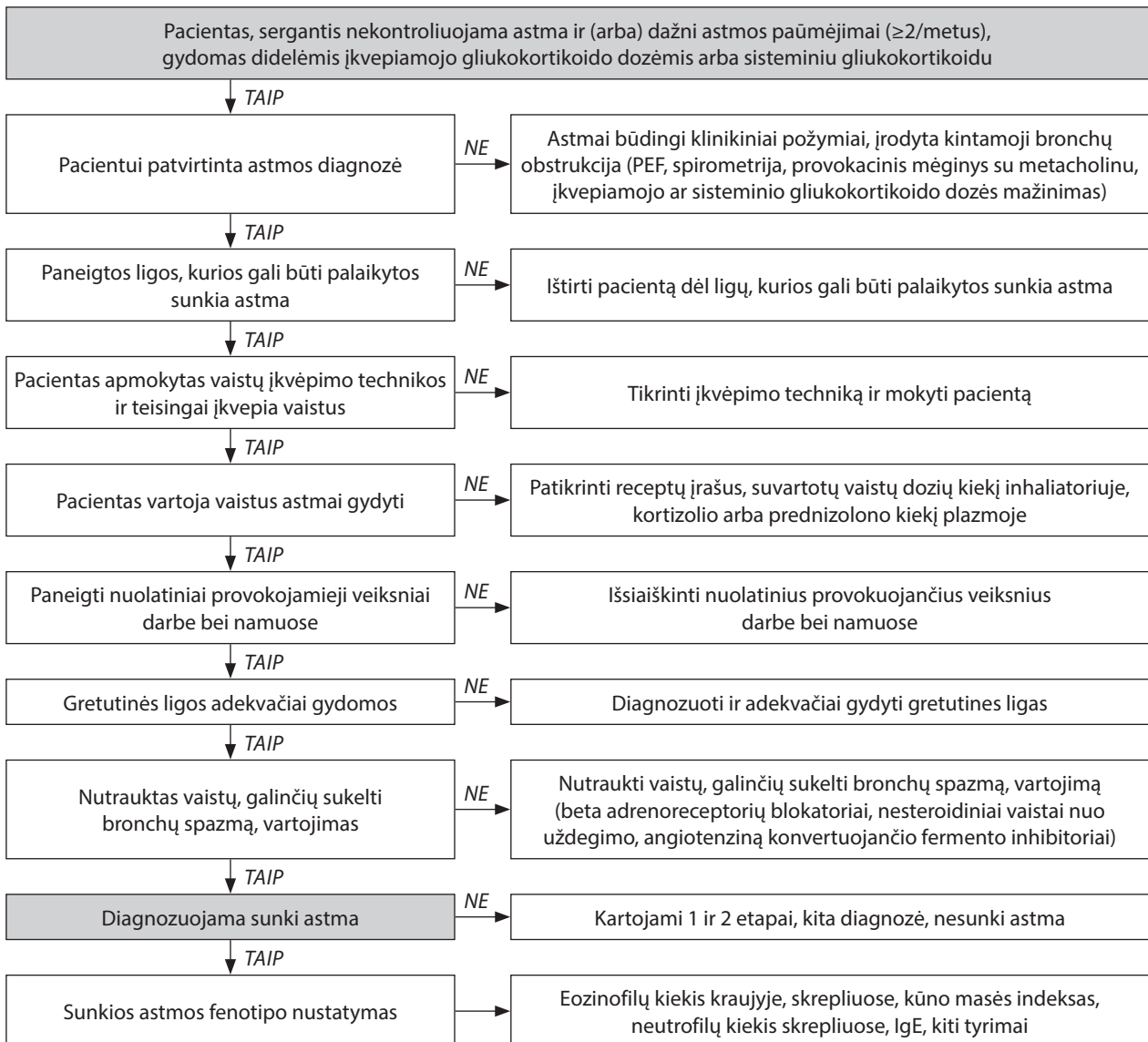
1 pav. Astmos potipiai, vertinant indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtį (parengta pagal Simpson JL irk t., 2006) [3]

Pulmonologija ir alergologija

kvėpavimo sistemos ligoms yra didelės ir sudaro apie 6 proc. viso sveikatos apsaugai skiriamo biudžeto, o su astma susijusios išlaidos siekia apie 17,7 milijardų eurų per metus. Pastaraisiais metais šiek tiek keitėsi astmos supratimas, o į klinikinę praktiką buvo įdiegti nauji vaistai sunkiai astmai gydyti. Sunki astma – tai didelė sveikatos problema visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje. Sergantiesiems sunkia astma būdingi dažni ligos paūmėjimai, laikinas arba ilgalaikis darbingumo praradimas, dažnesnės mirtys [7]. Nors sunkia, gydymui atsparia astma serga nedidelė dalis asmenų (iki 5–10 proc. visų astma sergančiųjų) [8, 9], tačiau jos gydymas paprastai sudaro didžiausias išlaidas. Sunkia astma laikoma tuomet, kai astmai gydyti per praėjusius metus buvo reikalinga skirti 4–5 gydymo pakopą (didelė IGK dozė kartu su ilgo veikimo β2 agonistu arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu) pagal Visuotinės astmos iniciatyvos gaires (angl. *Global Initiative for*

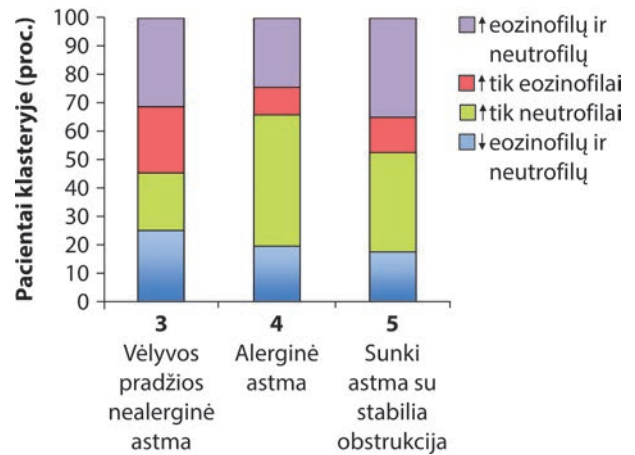
Asthma, GINA), arba per praėjusius metus ≥50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išlieka nekontroliuojama [7]. Būtina prisiminti, kad sunki astma apima sergančiuosius, kuriems astmos simptomai išlieka nekontroliuojami, nepaisant adekvataus astmos ir gretutinių ligų gydymo, reguliariai vartojamų astmos gydymui skirtų vaistų, o vaistų įkvėpimo technika gera bei kuomet vengiama astmą sukeliančių aplinkos veiksnių. Jei astmos simptomai išlieka dėl negydomų arba blogai gydomų gretutinių ligų, netinkamo vaistų vartojimo arba aplinkoje esant astmos simptomus sukeliančių išorinių veiksnių, vartojamas „sunkiai gydomos astmos“ (angl. *difficult-to-treat asthma*) terminas [7, 9].

Taigi, patvirtinus sunkios astmos diagnozę (po nuodugnaus paciento specializuoto tyrimo bei po pakankamos gydymo ir stebėsenos trukmės), nustatomas astmos



2 pav. Sunkios astmos diagnostikos algoritmas (parengta pagal Biekšienė K ir kt., 2018) [7]

fenotipas, leidžiantis parinkti optimalų individualų gydymą (2 pav.) [7]. Daugeliu tyrimų įrodyta, jog Th2 bei eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra astmos patogenezės pagrindas [1, 2]. Tačiau šis mechanizmas ne visuomet gali paaiškinti astmos metu esančio kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairovę, eigos savitumus ir net skirtingą atsaką į gydymą. Prieš dešimtmetį Europoje atliktas didelis tarptautinis projektas, siekiant atrasti nepriklausomus biožymenis, padedančius prognozuoti kvėpavimo sistemos ligų baigtis U-BIOPRED (angl. *Unbiased BIOMarkers for the Prediction of REspiratory Disease outcomes*), padėjo geriau suprasti astmos fenotipus remiantis indukuotų skreplių uždegiminių ląstelių sudėtimi. Amerikoje vykdytos sunkios astmos tyrimų programos SARP (angl. *Severe Asthma Research Program*) duomenys taip pat suteikė reikšmingų žinių apie astmos patogenezę bei praplėtė supratimą apie klinikinius astmos fenotipus [10]. Dviem trečdaliams sergančiųjų sunkia astma (geriamųjų gliukokortikoidų fone) kvėpavimo takuose vis tik vyrauja 2 tipo uždegimas (eozinofilinis fenotipas), kuriam būdinga padidėjęs eozinofilų kiekis kvėpavimo takuose ir kraujyje, didesnė IgE koncentracija kraujo serume bei didesnė FeNO koncentracija. Tačiau įdomu tai, kad apytiksliai vienam trečdaliui sergančiųjų sunkia astma 2 tipo uždegimas (geriamųjų gliukokortikoidų fone) buvo nebūdingas, tačiau tvirtai teigti, kad šie pacientai sergo ne 2 tipo sunkia astma, vis tik negalima. Geriamieji gliukokortikoidai slopina Th2 aktyvumą, uždegimą skatinančių mediatorių – IL-4, IL-5, IL-13 gamybą, aktyvina eozinofilų apoptozę, slopina cikloksigenazės 2 bei fosfolipazės A2 genų transkripciją. Gydant sunkią astmą šiais vaistais, paprastai stebimas mažesnis eozinofilų kiekis kraujyje bei skrepliuose ir galima imti galvoti, kad tai vis tik ne 2 tipo astma. Tačiau nutraukus geriamųjų gliukokortikoidų skyrimą – eozinofilija vėl paprastai padidėja ir tai dažniausiai siejama su 2 tipo astma. Kita vertus, skreplių bei kraujo ląstelinė sudėtis tam pačiam pacientui skiriasi dinamikoje, todėl sunku vienareikšmiškai pasakyti, ar egzistuoja ne 2 tipo sunki astma. SARP tyrimo metu išskirti penki astmos klasteriai, iš kurių tik trys būdingi sergantiesiems sunkia astma: trečiasis klasteris – vėlyvos pradžios nealerginės astmos, ketvirtasis klasteris – sunkios alerginės astmos, penktasis klasteris – sunki astma su stabilia bronchų obstrukcija (3 pav.). Nepaisant to, kad į klinikinę praktiką įdiegiami vis nauji vaistai sunkiai astmai gydyti ir dažnai pabrėžiama individualaus sunkios astmos gydymo parinkimo svarba, šiuo metu specifinis astmos gydymas galimas tik esant sunkiai eozinofilinei (2 tipo) astmai. Lietuvoje galimas gydymas šiais biologiniais vaistais: monokloniniu IgE antikūnu omalizumabu (tik sunki alerginė astma) bei monokloniniu IL-5 antikūnu mepolizumabu (sunki eozinofilinė astma). Pasaulyje sunkiai eozinofilinei astmai gydyti taip pat skiriami:



3 pav. Suaugusiųjų sunkios alerginės astmos klasteriai, SARP tyrimo duomenys (parengta pagal Fitzpatrick AM ir kt., 2018) [11]

monokloninis IL-5 antikūnas reslizumabas, monokloninis antikūnas prieš IL-5 receptoriaus alfa grandinę benralizumabas ir monokloninis antikūnas prieš IL-4 receptoriaus alfa grandinę – dupilumabas. Taip pat dar vyksta tyrimai su kitais sunkios astmos patogenezės grandis veikiančiais vaistais, kaip antai antikūnu prieš TSLP (anti-TSLP) tezepelumabu, anti-IL-33 (tiriamo vaisto pavadinimu RG6149), anti-IL-17 – brodalumabu bei anti-IL-13 tralokinumabu, antikūnais prieš prostaglandiną D2 – fevipiprantu, antikūnais prieš IL-33 receptorius (tiriamo vaisto pavadinimu GSK3772847) ir antikūnais prieš IL-4 receptorius (tiriamo vaisto pavadinimu MEDI9314). Deja, kitiems ne 2 tipo sunkios astmos fenotipams (neutrofilinei ir paucigranulocitinei astmai) veiksmingų specifinio gydymo galimybių kol kas nėra.

SUNKI ASTMA SU NUOLATINE BRONCHŲ OBSTRUKCIJA

Vienas klinikinių neeozinofilinės, ne 2 tipo sunkios astmos fenotipų – sunkios astmos su nuolatine bronchų obstrukcija fenotipas, kuriam būdinga intensyvūs ir varginantys astmos simptomai, dažnai perteklinis trumpo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų vartojimas. Deja, šio kaip ir kitų dviejų neeozinofilinės astmos fenotipų (sunkios nutukusiųjų bei sunkios neutrofilinės astmos) mechanizmas iki šio dar nepakankamai iširtas. Sunki astma su nuolatine bronchų obstrukcija dažniau nustatoma jauname amžiuje, atsvario neturintiems, nerūkantiems asmenims. Jos metu skrepliuose vyrauja paucigranulocitinis uždegimas. Specifinio gydymo šiam astmos fenotipui nėra. Labai svarbu mokytis sergantįjį tiek inhaliavimo technikos, tiek suteikti žinių apie perteklinio trumpo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų (TVBA) sukeltus šalutinius poveikius. Kaip žinia, kuo sunkesnės eigos astma pacientai serga, tuo dažniau jie linkę vartoti pirmosios pagalbos vaistus (trumpo veikimo įkvėpjamąjį β_2 -agonistą arba anti-

Pulmonologija ir alergologija

cholinerginį vaistą). Tačiau per didelis pasitikėjimas bronchus plečiamaisiais vaistais ligos eigą modifikuojamųjų vaistų sąskaita didina mirties nuo astmos riziką dėl nepakankamo uždegimo slopinimo. Beveik prieš du dešimtmečius atliktas tyrimas AIM (angl. *a cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists*) [13] parodė, kad mirties nuo astmos rizika žymiai padidėja tarp pacientų, vartojančių per daug TVBA [13]. Šiems pacientams rekomenduojama papildomai nuolatiniam astmos gydymui skirti ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus tiotropio bromido [7]. Tiesa, pastarojo vaisto veiksmingumas patvirtintas visiems sergantiesiems sunkia astma, kuriems nepavyko pasiekti pakankamos astmos simptomų kontrolės gydant didele IGK doze kartu su ilgo veikimo β_2 -agonistu. Kasdien įkvepiant 5 μ g tiotropio, galima pagerinti ligos kontrolę ir suretinti astmos paūmėjimus, sumažinti TVBA poreikį, išvengti IGK dozės didinimo arba geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo. Bronchų termoplastika – tai kitas alternatyvus nefarmakologinis šio astmos fenotipo gydymo būdas, kuris gali sumažinti ligos simptomus, pagerinti kvėpavimo funkcijos parametrus, sumažinti astmos paūmėjimų dažnį kai kuriems sergantiesiems astma su stabilia bronchų obstrukcija. Bronchų termoplastika atliekama bronchoskopijos metu specialaus radiodažnumines bangas skleidžiančio prietaiso pagalba. Taip sumažinama astmos metu padidėjusi bronchų lygiųjų raumenų masė. Ši procedūra pasaulyje populiarėja ir, atliekant patyrusiam specialistui, gana saugi [14]. Penkerių metų gydymo rezultatų apibendrinimas parodė, kad bronchų termoplastika per pusę sumažino sunkios astmos pacientų hospitalizacijų ir apsilankymų Skubiosios pagalbos skyriuose skaičių. Nors ši procedūra įvairiuose pasaulio Sunkios astmos centruose vis dažniau atliekama, tačiau dėl procedūros rizikos ir vidutinio ilgalaikio klinikinio veiksmingumo bronchų termoplastika atliekama tik itin kruopščiai atrinktiems pacientams specializuotuose astmos centruose. Lietuvoje šis sunkios astmos gydymo metodas dar netaikomas.

SUNKI NUTUKUSIŲ ASMENŲ ASTMA

Nutukimas yra astmos rizikos veiksnys. Žinoma, jog astma dažniau serga tiek antsvorio turintys suaugusieji, tiek vaikai (vaikų amžiuje dažniau astma pasireiškia nutukusiems berniukams nei mergaitėms). Nutukimas (kai kūno masės indeksas viršija 30 kg/m²) suaugusiesiems du kartus didina astmos riziką. Nutukę sergantieji astma dažnai apibūdinami kaip sergantys blogai kontroliuojama. Kai kuriems nutukusiems pacientams pasireiškia sunki, gydymui refrakteriška astma (dažnai skrepliuose randama mažai granulocitų ar dominuoja neutrofilai). Suaugę pacientai paprastai serga nealergine astma, o astmos kontrolei pasiekti neretai prireikia didesnių IGK dozių. Esant

nutukimui, organizme vyksta sisteminis uždegimas, sukkeliantis įvairias komplikacijas. Įrodyta, kad adipocitai gamina ir išskiria įvairius adipokinus (vieni pagrindinių jų yra leptinas ir adiponektinas), t. y. aktyvūs medžiagos, kurios skatina sisteminį uždegimą. Mokslininkai sutinka, kad leptinas ir adiponektinas prailgina eozinofilų išgyvenamumą, skatina eozinofilų adheziją, chemotaksį, migraciją iš riebalinio audinio į plaučius ir turi įtakos makrofagų aktyvumui plaučių audinyje [12]. Tuo pat metu didėja oksidacinis stresas, slopinama tam tikrų priešuždegiminių baltymų gamyba (pvz., mitogenų aktyvinama proteinkinazė fosfatazė-1, navikų nekrozės veiksnys- α ir kt.), aktyvinami Th1 limfocitai, kartu didėja atsparumas IGK. Pastebėta, kad turinti daug riebalų dieta skatina tiek sisteminį, tiek vietinį – vykstantį kvėpavimo takuose uždegimą. Kitos reikšmingos ligos: gastroezofaginio reflukso liga, obstrukcinė miego apnėja bei depresija dažnai nustatomos nutukusiems pacientams ir sunkina astmos simptomų kontrolę. Dėl pilvo riebalų paprastai mažėja plaučių tūris bei fizinis pajėgumas. Šiems pacientams svarbiausia sumažinti kūno svorį (dieta, sportas, skrandžio tūrį mažinamosios operacijos). Tyrimų rezultatai rodo, kad svoriui sumažėjus bent 10 proc., žymiai pagerėja astmos simptomų kontrolė, padidėja forsuota gyvybinė plaučių talpa, sumažėja BHR [15].

SUNKI NEUTROFILINĖ ASTMA

Sunki neutrofilinė astma paprastai pasireiškia vyresniame amžiuje, neretai ir rūkaliams. Šiam ne 2 tipo astmos fenotipui būdingas padidėjęs neutrofilų kiekis skrepliuose, nuolatinė bronchų obstrukcija, sumažėjęs FEV₁ bei atsparumas gliukokortikoidams. Neutrofilinės astmos patogenezė kol kas neaiški, tačiau viena žinoma tiksliai – neutrofilinė astma žymiai skiriasi nuo kitų astmos fenotipų.

Žinoma, kad, sergant neozinofiline astma, kraujo neutrofilai išskiria žymiai daugiau IL-8. Be to, skreplių IL-8 ir neutrofilų elastazės koncentracijos bei IL-8 ir IL-1 β genų ekspresija yra labiau išreikšta sergantiesiems neutrofiline astma. Tyrimai parodė, kad sergantiesiems neutrofiline astma taip pat nustatomas intensyvesnis sisteminis uždegiminis atsakas (padidėjusi serumo C reaktyviojo baltymo, IL-6 ir neutrofilų elastazės koncentracija). Neseniai atlikto tyrimo [16] rezultatai parodė, jog sergantiesiems neutrofiline astma būdinga mažiau įvairi mikrobiota. Šio tyrimo metu iširta 167 sergančiųjų astma skreplių mikrobiota panaudojant 16SrRNA genų raišką. Taip pat šio tyrimo rezultatai parodė, jog neutrofiline astma sergančiųjų skrepliuose rasta daugiau patogeninių bakterijų rūšių bei rečiau aptikta *Streptococcus*, *Gemella* ir *Porphoryomonas* bakterijų šeimų rūšių. Atlikus šio tyrimo rezultatų daugiamatę regresijos analizę, nustatyta, kad skreplių neutrofilija yra stipriai susijusi su skreplių mikrobiotos pokyčiais.

Mikrobiotos, randamos astma sergančiųjų skrepliuose, reikšmė nepakankamai iširta. Spėjama, kad skirtinga mikrobiota gali turėti įtakos antibakterinio bei gydymo gliukokortikoidais baigtims, taip pat gali sąlygoti bakterinės kilmės astmos paūmėjimus [16]. Šiems pacientams labai svarbu rekomenduoti mesti rūkyti. Įvairiuose straipsniuose diskutuojama ir apie didelių dozių IGK naudą gydant šį astmos fenotipą. Manoma, kad gydymas didelėmis IGK dozėmis didina pneumonijos riziką. Remiantis gairėmis, pacientams, kuriems išliko nekontroliuojami simptomai ir nuolatinė bronchų obstrukcija, nepaisant skiriamo gydymo, galima papildomai skirti ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių, leukotrienų receptorių antagonistą arba teofiliną. Nors mikrobiota yra reikšminga sergantiesiems neutrofiline astma ir keletas klinikinių tyrimų [17, 18] įrodė tam tikrą ilgalaikio makrolidų vartojimo veiksmingumą (tiek antimikrobinį, tiek priešuždegiminį) gydant sergančiuosius sunkia neutrofiline astma, tačiau klinikinėje praktikoje ilgalaikiam gydymui jie nerekomenduojami (stinga įrodymų apie veiksmingumą, išlieka opi vaistų rezistentiškumo ir kainos problema) [9].

APIBENDRINIMAS

Sunki astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais, gydomuoju poveikiu ir baigtimis. Nors paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo taikymas gali pagerinti astmos eigą bei sumažinti vaistų nepageidaujamą poveikį, ne visada tai lengva padaryti klinikinėje praktikoje. Sunkia astma sergantieji, kaip taisyklė, gydomi didelėmis IGK dozėmis, o neretai vartoja ir geriamuosius gliukokortikoidus. Visa tai sunkina eozinofilinės sunkios astmos ir ne 2 tipo (neozinofilinės) sunkios astmos diferencinę diagnostiką. Įtariant sunkią astmą, būtina įvertinti gretutines ligas ir jas koreguoti. Ne 2 tipo (geriamųjų gliukokortikoidų fone) sunki astma vis tik pasitaiko retai, jos specifinio veiksmingo gydymo kol kas nėra. Būtinai tęstiniai tyrimai, siekiant nuodugniau iširti astmos mechanizmus (tiriant kitų interleukinų, pvz., IL-9, inflamomų, genų raiškos vaidmenį ir BHR reikšmę).

LITERATŪRA

1. **Brusselle GG, Maes T, Bracke KR.** Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013; 19(8):977-9.
2. **Wenzel SE.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18(5):716-25.
3. **Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG.** Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1):54-61.
4. **McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al.** Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(6):612-9.
5. **Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GA, Bel A, Brusselle GG, et al.** After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391(10118):350-400.
6. **State of Health in the EU.** Country health profiles 2017. Available at: <https://ec.europa.eu/health/state/summary>
7. **Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2017. Prieiga per internetą: http://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=592
8. **Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH.** The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(4):896-902.
9. **Global initiative for asthma.** Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma. Revised 2018. Available at: <http://www.ginasthma.com>
10. **Carr TF, Zeki AA, Kraft M.** Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(1):22-37.
11. **Fitzpatrick AM, Moore WC.** Severe asthma phenotypes – how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(4):901-8.
12. **Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW.** Is There a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(3):189-95.
13. **Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, et al.** A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1):604-10.
14. **Bonta P, Chanez P, Annema JT, Shah PL, Niven R.** Bronchial thermoplasty in severe asthma: Best practice recommendations from an expert panel. *Respiration.* 2018; 95(5):289-300.
15. **Porsbjerg C, Menzies-Gow A.** Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22(4):651-61.
16. **Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang AI, Upham JW, et al.** Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1):94-103.e15.
17. **Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al.** Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68(4):322-9.
18. **Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG.** Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(2):148-55.

Aplinkos veiksnių įtaka astmai bei kitoms alerginėms ligoms pasireikšti

THE IMPACT OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN DEVELOPMENT OF ASTHMA AND OTHER ALLERGIC DISEASES

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ¹, LUKAS VAIDELYS²

¹LSMU MA Vaikų ligų klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Alerginės ligos – tai vienos labiausiai plintančių vaikų ligų Vakarų šalyse. Visiems gerai žinomi alergiją skatinamieji rizikos veiksniai (įvairūs alergenai, ksenobiotikai) bei veiksniai (mikrobai, dieta), kurie apsaugo nuo alergijos. Aplinkos tarša ir rūkymas tai pat turi įtakos minėtų veiksnių poveikiams ir kartu jie lemia genų ekspresijos pokyčius mūsų organizme. Aplinkos ir genų sąveiką nagrinėja epigenetikos mokslas. Remiantis naujausiais genomo bei epigenomo tyrimais, straipsnyje apžvelgiami svarbiausi duomenys apie epigenetinių modifikacijų įtaką alerginiam uždegimui ir astmos pasireiškimui. Siekiama įrodyti, kokią didžiulę įtaką epigenetiniai pokyčiai gali turėti klinikiniams alergijos pasireiškimams ir kokia tai galėtų būti gera ateities diagnostikos priemonė. Pateikiami įrodymai dėl netolimos ateities epigenetikos analizės galimybių, vertinant imunoterapijos sėkmę bei astmos gydymo veiksmingumą. Naujos technologijos taip pat atveria galimybes inovatyviems gydymo metodams, pvz., epigenetiniam redagavimui.

Reikšminiai žodžiai: astmos epigenetika, astmos genetika, alergijos patogenezė, aplinkos įtaka genų reguliacijai, DNR metilimas, histonų modifikacijos.

Summary. Allergic diseases – some of the most rapidly spreading pediatric illnesses in the western world. Allergy-inducing risk factors (various allergens, xenobiotics) and factors responsible for protection against allergies (microbes, diet) are well-known. Pollution and smoking also influence the effect said factors have and when all are combined, they determine gene expression alterations in our body. Epigenetics explains the interaction between genes and the environment. In this article, we review the most prominent facts regarding the influence epigenetic modifications have in the development of allergic inflammation and asthma based on the most recent studies in genome and epigenome research. We strive to reveal the significance epigenetic alterations may have on the clinical manifestation of allergies and to show their potential for diagnostics in the future. We provide evidence for how the analysis of epigenetics may be of service in the evaluation of the success of immunotherapy and the effectiveness of asthma treatment in the near future. New technologies also allow for innovation in the methods of treatment, such as epigenetic editing.

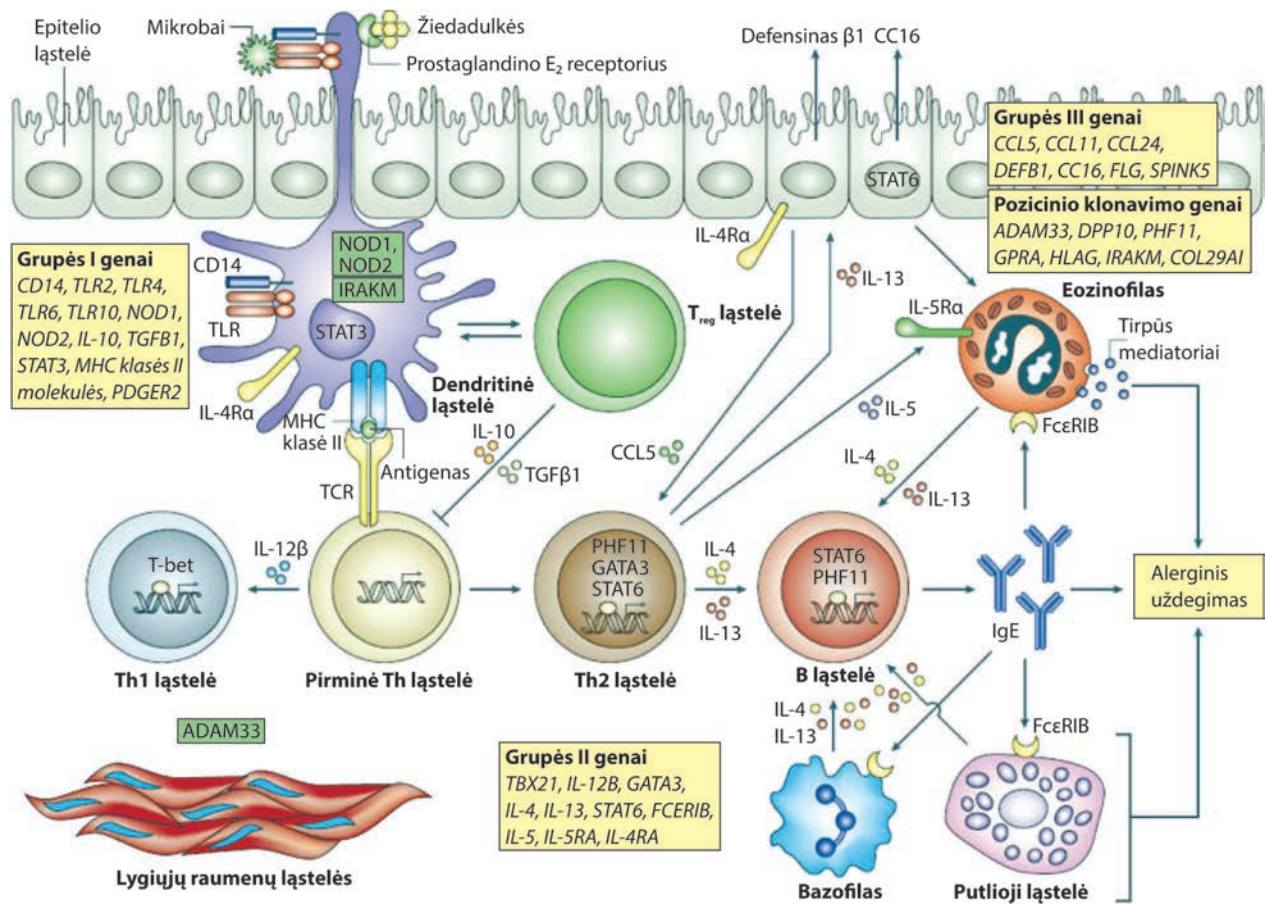
Keywords: epigenetics of asthma, asthma genetics, allergy pathogenesis, influence of environment on gene regulation, DNR methylation, histone modifications.

KAS SVARBIAU: PAVELDĖJIMAS AR APLINKA?

Alerginės ligos apima platų klinikinių būklių spektrą. Vaikams dauguma jų nulemtos imunoglobulino E (IgE) sąlygotų mechanizmų ir vadinamos atopinėmis ligomis. Palaipsnis jų pasireiškimas kūdikystėje bei vaikystėje vadinamas alergijos maršu, kuris prasideda odos barjero bei žarnyno gleivinės pažeidimais: atopiniu dermatitu ir maisto alergija, o vėliau pažeidžiami ir kiti barjerai, tokie kaip kvėpavimo takų epitelis, akių junginės. Tai pasireiškia astma, alerginiu rinitu, alerginiu konjungtyvitu. Kadangi pokyčiai sisteminiai, dažnai tam pačiam pacientui atsiranda kelių sistemų pažeidimų.

Daugumą alerginių ligų vaikystėje lemia IgE sąlygoti uždegiminiai mechanizmai. IgE nulemta maisto alergija Vakarų šalyse pasireiškia 3–5 proc. vaikų. Dažniausiai nustatoma alergija kiaušiniams ir karvės pienui [1]. Tačiau dermatitas arba astma, ypač suaugu-

siųjų amžiuje, gali būti nulemti ir ne IgE mechanizmu. Taigi, panašūs klinikiniai simptomai gali būti sąlygoti skirtingų uždegiminių mechanizmų, nors juose dažnai dalyvauja tie patys citokinai ir aktyvuojamos tos pačios putliosios ląstelės [2]. Daugybėje naujų tyrimų, analizuojančių epigenetines modifikacijas astmos metu, nenurodomas astmos fenotipas, todėl į tai reikia atsižvelgti vertinant tyrimų rezultatus. Vis dėlto, labiausiai ištyrinėtas yra atopinis sindromas, pasireiškiantis lėtiniu kvėpavimo takų uždegimu, atsiradusiu dėl aplinkos veiksnių ir organizmo sąveikos (1 pav.). Tokiame alerginiame uždegime dalyvauja įgimto imuniteto ląstelės, pristatančios antigeną (alergeną); T₀ limfocitai, turintys polinkį diferencijuotis Th2 linkme; Th2 limfocitai, pasižymintys vadinamųjų antrojo tipo (2 tipo) citokinų gamyba (interleukino (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-19). Th2 poveikyje B limfocitai skatinami gaminti IgE klasės antikūnus, kurie jungiasi prie aukšto



1 pav. Alerginio kvėpavimo takų uždegimo patogenezė ir už astmą atsakingi genai (pagal Donata Vercelli, *Nature Reviews Immunology* 8, 169-182, 2008)

(FceRI) ir žemo afiniteto (FceRII, CD23) receptorių, ekspresuojamų ant putliųjų ląstelių ir bazofilų [3]. Alergeno prisijungimas prie šių receptorių sukelia ląstelių degranuliaciją, mediatorių išsiskyrimą ir I tipo (greitojo tipo) alerginių reakcijų sukeltus simptomus. Visi šie procesai yra genetiškai predisponuoti ir turi poligenetinį pobūdį, t. y. jie nulemti daugybės genų, esančių beveik visose žmogaus chromosomose (lentelė). Atskiros genų sritys reguliuoja T ląstelių aktyvumą, B ląstelių vystymąsi, citokinus ir citokinų receptorių, chemokinus, augimo veiksmus, kvėpavimo takų remodeliacijos procesuose dalyvaujančius baltymus, gijimo ir atsistatymo mechanizmus, kvėpavimo takų epitelio savybes bei metabolizmą [4].

Deja, net poligenetinis pagrindas negali paaiškinti pastaraisiais dešimtmečiais taip išaugusio alergijos ir astmos paplitimo. Juk populiacijos genetinis profilis taip greitai nekinta.

Daugelis tyrimų pagrindė nuomonę, kad aplinkos veiksniai ir vakarietiškas gyvenimo būdas turi didelę reikšmę Th2 tipo uždegimo sukėlimui ir jo palaikymui genetinė predispozicija turinčiam individui [5]. Remiantis šiomis išvadomis, alerginės ligos, taip pat ir astma, vadinamos genų ir aplinkos sąveikos sąlygotomis būklėmis [6]. Prieš kelis dešimtmečius tyrėjai visą

dėmesį skyrė astmos rizikos veiksniams, esančioms aplinkoje, nustatymui. Įrodyta, kad alergenų koncentracija, pasyvus rūkymas, ozonas ir automobilių išmetamųjų dujų dalelės (SO₂, NO₂) yra pagrindiniai veiksniai, galintys sukelti alerginę astmą [7]. Taip pat įrodyta, kad virusai yra svarbūs ligos paūmėjimams, galbūt, ir vaikų astmos pradžiai. Bakterinės superinfekcijos (ypač *Staphylococcus aureus* endotoksinais) neabejotinai prisideda prie atopinio dermatito paūmėjimų [8]. Ne visi polinkį turintys individai susergera astma arba tampa alergiški. Dabar tyrėjai stengiasi atsakyti į šį klausimą, atrasdami nemažai veiksnių, apsaugančių nuo alergijos. Higienos hipotezė skelbia, kad nepakankamas kontaktas su infekciniais mikroorganizmais, bakterijų metabolitais aplinkoje ir maiste bei dažnas antibiotikų vartojimas yra svarbūs alergijos rizikos veiksniai [9]. Pavyzdžiui visuomet minimas Alpių kaimelis, tradicinė ferma, kurios aplinka pastebimai apsaugo nuo alergijos. Tyrimai rodo, kad tiesioginis kontaktas su naminių gyvulių, nepasterizuoto pieno vartojimas, ilgas kūdikių maitinimas motinos pienu, intrauterinis kontaktas su mikrobu metabolitais ore ir aplinkoje bei tiesioginės mikrobu inhaliacijos ankstyvojoje vaikystėje patikimai apsaugo vaikus nuo alergijos netgi vėlesniame amžiuje [6, 10]. Šios hipotezės

Pulmonologija ir alergologija

Lentelė. Genai, atsakingi už alergijos ir astmos išsivystymą (pagal Donata Vercelli Nature Reviews Immunology 8, 169-182, 2008)

Genas	Chromosoma	Funkcija ir patogenetiniai mechanizmai	Dažniausi variantai	Patvirtinančių studijų skaičius
<i>GSTM1</i>	1p13.3	Aplinka ir oksidacinis stresas – detoksikacija	+/neveikiantis	8
<i>FLG</i>	1q21.3	Epitelio berjero vientisumas	Arg510X,2282del4	7
<i>IL10</i>	1q31-q32	Imunoreguliacija	-1082A/G, -571C/A	13
<i>CTLA4</i>	2q33	T ląstelinio atsako inhibicija ir imunoreguliacija	-318C/T, 49A/G	9
<i>IL13</i>	5q31	Th2 efektorinės funkcijos	1112C/T, Arg130Gln	26
<i>IL4</i>	5q31.1	Th2 diferenciacija ir IgE indukcija	-589C/T, +33C/T	19
<i>CD14</i>	5q31.1	Igimtas imunitetas – mikrobų atpažinimas	-1721G/A, -260C/T	24
<i>SPINK5</i>	5q32	Epitelio serino proteazės inhibitorius	Glu420Lys	6
<i>ADRB2</i>	5q31-q32	Bronchų lygiųjų raumenų relaksacija	Arg16Gly, Gln27Glu	42
<i>HAVCR1</i>	5q33.2	T ląstelių atsako reguliacija – HAV receptoriai	5383_5397del	5
<i>LTC4S</i>	5q35	Cisteinil-leukotrienų biosintezė – uždegimas	-444A/C	6
<i>LTA</i>	6p21.3	Uždegimas	Ncol(intron 1)	11
<i>TNF</i>	6p21.3	Uždegimas	-308G/A, -857C/T	21
<i>HLA-DRB1</i>	6p21	Antigeno pristatymas	Multi-SNP aleliai	30
<i>HLA-DQB1</i>	6p21	Antigeno pristatymas	Multi-SNP aleliai	12
<i>HLA-DPB1</i>	6p21	Antigeno pristatymas	Multi-SNP aleliai	5
<i>GPRA</i>	7p14.3	Ląstelių augimo ir neuro mechanizmų reguliacija	Haplotipai	6
<i>NAT2</i>	8p22	Vaistų ir karcinogenų detoksikacija	Lėtas acetilimas SNP (vieno nukleotido polimorfizmai)	6
<i>FCER1B</i>	11q13	Aukšto afiniteto Fc receptoriai IgE	Ile181Leu, Gly237Glu	21
<i>CC16</i>	11q12.3-q13.1	Epitelio priešuždegiminiai baltymai	38A/G	9
<i>GSTP1</i>	11q13	Aplinka ir oksidacinis stresas – detoksikacija	Lle105Val	12
<i>IL18</i>	11q22.2-q22.3	IFN γ ir TNF indukcija	-656T/G, -137G/C	9
<i>STAT6</i>	12q13	IL-4 ir IL-13 signalinimas	2964G/A, (GT) n exon 1	13
<i>NOS1</i>	12q24.2-q24.31	NO sintezė – ląstelių komunikacija	3391C/T, 5266C/T	9
<i>CMA1</i>	14q11.2	Putliųjų ląstelių chimotriptino serino proteazės	BstX1, -1903G/A	5
<i>IL4R</i>	16p12.1-p12.2	IL-4 ir IL-13 recetorių alfa-grandinė	Lle50Val, Glu551Arg	30
<i>CCL11</i>	17q21.1-q21.2	Epitelio eozinofilų chemoatraktantai	Ala23Thr, -1328G/A	6
<i>CCL5</i>	17q11.2-q12	Monocit, T-ląstelių, eozinofilų chemoatraktantai	-403A/G, -28C/G	10
<i>ACE</i>	17q23.3	Uždegimo mediatorių inaktyvacija	In/del	5
<i>TBXA2R</i>	19p13.3	Lygiųjų raumenų kontrakcijos, uždegimas	924T/C, 795T/C	8
<i>TGFB1</i>	19p13.1	Imunoreguliacija, ląstelių proliferacija	-509C/T	9
<i>ADAM33</i>	20p13	Ląstelių tarpusavio sąveika	Daugybiniai SNP (vieno nukleotido polimorfizmai)	14
<i>5GSTT1</i>	22q11.23	Aplinka ir oksidacinis stresas – detoksikacija	A/neveikiantis	5

pagrindu dabar kuriamos naujos apsaugos nuo alergijos ir astmos strategijos ir akcentuojama, kaip svarbu suprasti aplinkos veiksnių įtakos organizmo ląstelių ir molekulių reguliacijai mechanizmus. Šiuo atveju gali būti naudingas genetikos mokslas ir epigenetikos tyrimai [5]. Būtent epigenetika gali paaiškinti tuos palyginti greitus pokyčius ir ligų išsivystymą, veikiant organizmą aplinkos veiksniams. Epigenetiniai mechanizmai reguliuoja genų ir aplinkos sąveiką ir gali būti biožymeniu, diagnozuojant ir gydant alergines ligas.

EPIGENETIKOS PAGRINDAI

Epigenetinės modifikacijos – tai biocheminiai chromatinio pokyčiai (DNR arba histonų), funkciškai vei-

kiantys genų ekspresiją, tačiau nekeičiantys nukleotidų sekos genome. Epigenetinės modifikacijos reguliuoja transkripcijos fermentų ekspresiją ir jų prieinamumą prie tam tikrų genomo sričių (2 pav.).

Specifinių genų sričių aktyvumas gali būti reguliuojamas bent trimis būdais.

1. **Histonų modifikacijos.** Gyvuose organizmuose DNR yra „supakuota“ chromosomose. Kad prasidėtų geno transkripcija (DNR nurašymas – pirmasis genų ekspresijos etapas), reikia atlaisvinti DNR grandinę. Tai vyksta nuolat modifikuojant histonus (rites, ant kurių susukta DNR chromosomoje). Histonų galai (uodegėlės) modifikuojami bent devyniomis biocheminėmis reakcijomis, iš

kurių geriausiai ištirtos ir alergijai svarbiausios – acetilinimas ir metilinimas. Modifikuojant histonus, reguliuojamas DNR atitinkamos geno srities aktyvumas. Žinoma, kad histonų acetilinimas skatina genų transkripciją ir transliaciją [12].

2. Pačios DNR aktyvumas taip pat reguliuojamas biocheminių reakcijų. **DNR metilinimas** – tai metilo grupės kovalentinis prijungimas prie citozino nukleotido CpG srityje, esančioje DNR grandinėje, kur po citozino (C) nukleotido seka guanino nukleotidas (G). CpG sričių sankaupos (salos) dažnai lokalizuojasi genų reguliaciniuose elementuose, aktyvuojančiuose arba slopinančiuose geno transkripciją [8, 11].

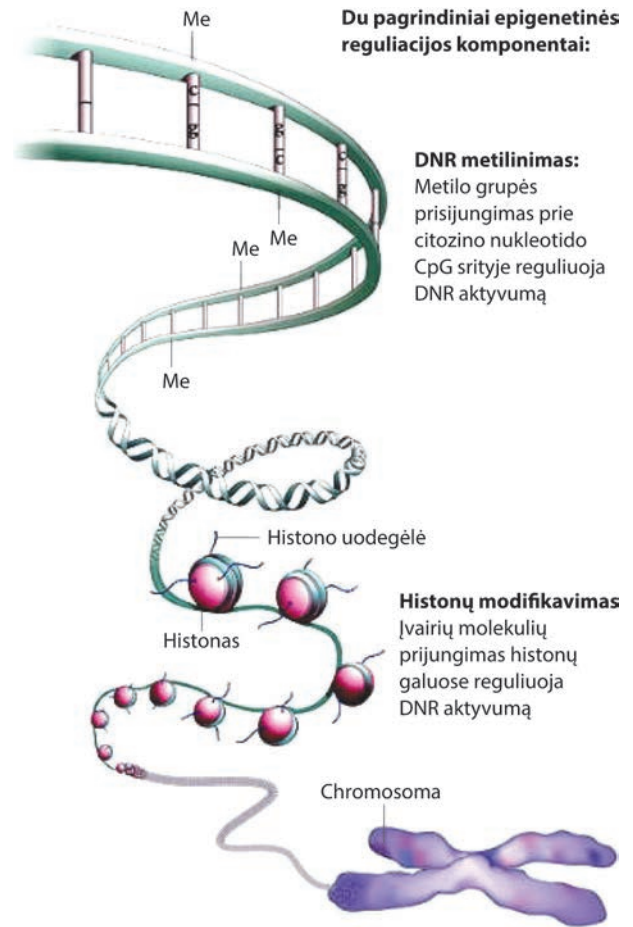
Citozinas CpG dinukleotiduose gali būti metilinamas ir sudaro 5-metilcitoziną. Žinduolių DNR 70–80 proc. CpG sričių citozinas yra metilintas. Metilinimas gali keisti genų ekspresiją. Žemas DNR metilinimas genų aktyvuojančioje srityje dažniausiai lemia didelį transkripcijos aktyvumą. Alergijos atveju tai reiškia stipresnį alerginį uždegimą.

DNR metilinimas ir histonų modifikavimas tarpusavyje sąveikauja. Šie du procesai vadinami klasikiniiais epigenetiniiais mechanizmais.

3. **mikro RNR** – tai svarbus potranskripcinis genų ekspresijos kontrolės reguliatorius. Ji veikia kaip buferis, kuris nuslopiną aplinkos įtakoje atsiradusius genų ekspresijos proveržius. Daugelis tyrimų įrodo, kad mRNR svarbi daugeliui patologijų, taip pat ir alergijos reguliacijos mechanizmuose [13, 14]. Todėl mRNR gali tapti labai svarbiu alergijos diagnostikos įrankiu [15, 16]. Mokslinėje literatūroje išsamiai aprašomas ir mRNR, ir klasikinių epigenetinių mechanizmų (DNR/histonų modifikavimo) tarpusavio ryšys [14].

EPIGENETINIS T LĄSTELIŲ REGULIAVIMAS ALERGINIO UŽDEGIMO METU

Tyrimai rodo, kad T ląstelių diferenciacija iš pradinių T_0 į Th1, Th2 (ir Th9), Treg bei Th17 yra griežtai reguliuojama epigenetinių mechanizmų. Minėta diferenciacija yra lemiama citokinų aplinkos (vieno arba grupės svarbiausių citokinų). Pavyzdžiui, Th1 vystymąsi iš pirminių CD4+ T ląstelių lemia IFN- γ (IFNG genas). Svarbiausia su alergija susijusi Th1 limfocitų funkcija yra diferenciacijos Th2 linkme inhibicija ir 2 tipo uždegimo slopinimas. Atvirkščiai – Th2 citokinai (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9) kritiškai svarbūs 2 tipo uždegimui, nes tiesiogiai stimuliuoja limfocitus diferencijuotis Th2 linkme, skatina B ląsteles gaminti IgE (IL-4), ilgina eozinofilų gyvavimo laiką (IL-5), didina kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, taurinių ląstelių hiperplaziją ir gleivių gamybą (IL-13) bei skatina putliųjų ląstelių proliferaciją (IL-9) [17]. Atskirų genų sričių, atsakingų už Th1 arba Th2 citokinų gamybą, metilinimas ir



2 pav. DNR epigenetinė reguliacija (pagal Krystal Barter, 2014)

demetilinimas lemia alerginio uždegimo intensyvumą ir išplitimą.

Epigenetiniiais veiksniais aiškinamas Vokietijų susijungimo fenomenas, po kurio praėjus 20 metų dramatiškai padaugėjo alerginių ligų Rytų Vokietijoje, nors populiacijos genetinis profilis nepakito [18]. Taip pat įrodyta, kad Higienos teorijoje nustatyta mikrobu *Acinetobacter lwoffii* F78, *Lactobacillus lactis* G121, *Staphylococcus sciuri* W620 įtaka Th1 poliarizacijai sąlygota INF- γ gamybos, nes *A. lwoffii* apsaugo H4 histonus nuo acetilinimo IFNG srityje [19].

Pateikiama nemažai įrodymų, kad mikroorganizmai skatina apsaugą nuo alergijos dar prenataliniu laikotarpiu. Tyrimų metu randama bakterijų DNR neišnešiotų naujagimių placentoje ir mekonijuje. Placentoje randamas skirtingas mRNR kiekis daugelyje su imunine sistema siejamų genų sričių, kuris priklauso nuo nėščiosios gyvenimo būdo, mitybos savitumų, kontakto su bakterijomis [20]. Tėvų kontaktas su bakterijomis, aplinkos teršalais, maisto medžiagomis, kurios keičia epigenetinį profilį, gali būti itin svarbus vaiko astmos ir alergijos išsivystymui [21]. Pavyzdžiui, geno srities FOXP3, atsakingos už Treg ląsteles (slopinančias imuninį atsaką), demetilinimas ir Treg

Pulmonologija ir alergologija

ląstelių aktyvacija nustatoma vartojant nepasterizuotą pieną [22].

Atvirkščiai, virusai ir virusinės infekcijos neapsaugo nuo alerginių ligų, bet sukelia astmos paūmėjimus, galbūt, išprovokuoja jos pradžią. Svarbiausi kvėpavimo takų uždegimo sukėlėjai yra žmogaus rinovirusai (RV) ir respiraciniai sincitiniai virusai (RSV). Jei RSV dažniau aptinkamas bronchiolitu sergantiems kūdikiams, tai RV yra dažniausias astmos paūmėjimų sukėlėjas visais vaikystės laikotarpiais [23]. Taip pat manoma, kad pasikartojančios kvėpavimo takų (ypač apatinių) virusinės infekcijos gali sąlygoti astmos išsivystymą ir persistavimą iki pat brandaus amžiaus. Šis poveikis ypač ryškus, jei kartu yra genetinis polinkis alergijai ir astmai. Tokiu atveju svarbus FcεRI receptorius koduojamasis genas, kurio vieno nukleotido polimorfizmas FCER1A srityje lemia šių receptorių jautrumą RV infekcijai [24]. Yra kontraversiškų tyrimų, įrodančių ir ne oru plintančių virusų (hepatito A) svarbą alergijos procesuose.

Patikimi žiedadulkių sezono tyrimai įrodė, kad žiedadulkės yra epigenetinius procesus stipriai veikiančios aplinkos veiksniai. DNR metilinimo ir genų ekspresijos tyrimai žiedadulkių sezono laikotarpiu parodė, kad sergančiųjų alerginiu rinitu ir astma DNR metilinimas CD4+ T ląstelėse labai skyrėsi nuo sveikųjų ir priklausė nuo žiedadulkių sezono bei ligos sunkumo [25].

Oro teršalai taip pat didina alerginių ligų riziką, o jų sukelti poveikiai bent iš dalies yra susiję su epigenetine reguliacija. Aukštos policiklinių aromatinių angliavandenilių koncentracijos siejamos su DNR hipermetilimu keliose CpG srityse FOXP3 lokuse, atsakingame už Treg ląstelių reakcijas. Šis procesas ypač ryškus astma sergantiems vaikams [26]. Nėščiosios kontaktas su aromatiniais angliavandeniliais įrodytas virkštelės kraujo tyrimais ir siejamas su DNR hipermetilimu IFNG skatinančioje geno srityje [27]. Kito tyrimo metu užfiksuotas silpnas DNR metilinimas astma sergančių vaikų kvėpavimo takų gleivinėje, atskiroje CpG srityje, kuri skatina TET1 geną. Taip pat žinoma, kad po kontakto su išmetamomis automobilių dujomis, DNR metilinimas suaktyvėja [28]. Be to, vaikai, kurių DNR metilinimas FOXP3 yra aukštesnis, turi didesnę ankstyvojo švokštimo, užsitęsusio švokštimo bei astmos riziką [29]. Tyrimais nustatytas ir didelis DNR metilinimo kiekis periferinio kraujo CpG saloje ADRB2 regione, atsakingame už beta 2 receptorius bei atsaką į beta 2 agonistus, kuris sąlygoja sunkią vaikų astmą [30]. Nustatyta, kad kontaktas su išmetamųjų automobilių dujų NO₂ koreliavo su sunkia astma vaikams, kurių ADRB2 metilinimas buvo aukštas [31].

Rūkymas turi didelę įtaką kūdikių metilinimo procesams ir plaučių funkcijai. Tyrimai rodo, kad tiek ikinatalinis, tiek postnatalinis kūdikio kontaktas su

tabako dūmais ir nikotinu didina astmos riziką [32, 33]. Aktyvus rūkymas daro įtaką ne tik motinos, bet ir vaisiaus periferinio kraujo DNR metilinimo procesams [35]. Dar daugiau: nėščiosios rūkymas veikia viso vaisiaus genomo metilinimo procesus, histonų modifikacijas ir genų ekspresiją. Motinos, netgi motiūtės rūkymas nėštumo laikotarpiu siejamas su vaikų, netgi vaikaičių astma [36].

Didelės imties epigenomo sąsajų tyrimų (*EWAS – Epigenome-wide association studies*), apimančių 15 900 individų kohortą ir 6700 naujagimių kohortą, metaanalizė parodė, kad motinų rūkymas nėštumo laikotarpiu veikia vaikų epigenetiką ne tik kūdikystėje, bet ir vėlesnėje vaikystėje. Metilinimo skirtumai rasti 6000 CpG sričių, iš jų 3000 CpGs priklauso daugiau nei 2000 genų, kurie iki šio tyrimo nebuvo siejami su rūkymu [37]. Netgi metus rūkyti, buvusių rūkalių organizme DNR metilinimo pokyčiai išlieka pakitę dar kelerius metus [36]. Be to, sergantiesiems astma dažnai nustatomas genetinis detoksikacinio geno fermento gliutinationo S-transferazės deficitas, todėl kai kurie pacientai dar labiau veikiami nikotino.

Pelėms tiesioginis cigarečių dūmų įkvėpimas labai greitai po ekspozicijos keičia DNR metilinimo procesus plaučių ląstelėse. Nikotinas tiesiogiai veikia histonų modifikacijas ir siejamas su blogesne plaučių funkcija net dviem naujagimių peliukų kartoms iš eilės bei prastesniu įgimtu imuniniu atsaku į RV infekciją [38]. Vaisiui, veikiamam pasyvaus rūkymo, sutrinka MAPK9 geną skatinamos srities metilinimas ir tai siejama su sutrikusia plaučių funkcija ankstyvojoje vaikystėje.

EPIGENETINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA GENETINIAM POLINKIUI SIRGTI ASTMA

Įrodyta, kad alergijos ir astmos pasireiškimą lemia aplinkos ir genų sąveika, genetinė ir epigenetinė analizė dažniausiai atliekamos kartu. Taigi, DNR metilinimas ir genotipavimas praplėtė mūsų žinias apie įvairiose chromosomose esančias sritis, susijusias su alergija ir astma, bei jų reguliaciją. Pavyzdžiui, daug žinoma apie chromosomos 17q21 lokusą, kuris genomo tyrimuose stipriausiai siejamas su vaikų astma. Su lytimi susiję DNR metilinimo pokyčiai patvirtino stipresnį berniukų polinkį sirgti astma [39]. Nustatyta RAD50 polimorfizmo sąsaja su IgE koncentracija kraujo serume. Kiti tyrinėjami su astma susiję genai – NPSR1, ALOX12, ADCYAP1R1 [40]. Pastaraisiais metais nustatyta MTRN1A polimorfizmas, kurio metilinimo skirtumai lemia astmą ir ją lydintį alerginį rinitą [41]. Didelės imties maisto alergijos genomo tyrimas patvirtino vaikų ir jų tėvų genetinius variantus HLA-DRB1 ir HLA-DQB1 lokusuose, kurių DNR metilinimo savitumai ir epigenetiniai pokyčiai sąlygoja alergiją riešutams [42].

KLINIKINIS EPIGENETINIŲ MECHANIZMŲ PANAUDOJIMAS

Šiandieniai alergijos biožymenys dažniausiai yra specifinių IgE (sIgE) tyrimai ir bazofilų aktyvacijos testai. Jie nėra jautrus numatant atopijos pradžią ir vertinant būsimo gydymo veiksmingumą. Epigenetinės modifikacijos, ypač DNR metilinimas, rodo „ląstelinę atmintį“ ir tai, kaip biožymenys plačiau taikomi autoimuninių ir onkologinių susirgimų atvejais [46]. Alerginių ligų diagnostikoje DNR metilinimo analizė naudojama vertinant alergijos rizikos ir apsauginius veiksnius bei jų įtaką. Tačiau viena svarbiausių šio proceso savybių yra tai, kad juo galima identifikuoti genetinį polinkį turinčius pacientus prieš atsirandant ligos simptomams. Taigi, atsiveria plačios ankstyvosios intervencijos ir prevencinių priemonių pritaikymo galimybės.

Diagnostinė 96 CpG sričių DNR metilinimo paletė jau naudojama alerginio maisto mėginio baigtims numatyti ir apsaugoti nuo anafilaksijos. Jos tikslumas – 79 proc. ir tai nepalyginamai tiksliau nei vertinant sIgE koncentracijas kraujo serume arba odos dūrio mėginius [34].

Epigenetiniai pokyčiai taikomi ir gydymo veiksmingumui vertinti. Pacientams, taikant įkvepiamiesiems alergenams specifinę imunoterapiją (ASIT), pasireiškia Treg ląstelėse ekspresuojamo geno FOXP3 TSDR srities demetilinimas. Tuo tarpu pacientų, kuriems 12 savaičių ASIT buvo neveiksminga, TSDR srities metilinimo lygiai išliko nepakitę. Todėl manoma, kad FOXP3 TSDR metilinimo lygis galėtų būti biožymuo ASIT veiksmingumui prognozuoti. Tie patys metilinimo pokyčiai koreliuoja ir su sIgE koncentracija kraujo serume, be to, gali būti informatyvūs nustatant anti-IgE antikūnų terapijos veiksmingumą [35, 36].

Keletas naujų tyrimų rodo naujo tyrimo – DNR metilinimo cirkuliuojančioje neląstelinėje DNR (ccfDNR), dar vadinama skystąja biopsija, naudą nustatant ir stebint autoimunines bei metaboles ligas. Tiriamos įvairių audinių ląstelių apoptozės metu iš ląstelių išsilaisvinusios DNR molekulės. Taip galima identifikuoti ne tik audiniams specifinę DNR, bet ir audinių ląstelių tipus arba potipius [47, 48]. Tiriant kraujo ląstelių tipams specifiskus DNR žymenis, taip pat galima įvertinti imuninių ląstelių tipus. Alerginio uždegimo atveju taip būtų galima įvertinti T ląstelių balansą arba audinių (pvz., plaučių) eozinofilinės infiltracijos lygį.

APIBENDRINIMAS IR ATEITIES PERSPEKTYVOS

Epigenetiniai mechanizmai labai svarbūs imuninei reguliacijai ir yra įtakojami daugybės aplinkos veiksnių. Epigenetikos tyrimai alerginių ligų atveju dar tik prasideda, todėl dar nėra pakankamai apibendrintų duomenų. Šiuo metu vykdomi dideli projektai PACE (angl. *Pregnancy And Childhood Epigenetics*, JAV) ir MeDALL (angl. *Mechanisms of the Development of*

Allergy, ES) pateiks patikimesnių duomenų apie epigenetinių mechanizmų svarbą alerginėms ligoms, taip pat ir astmos išsivystymui. Naujų technologijų pagalba, galima atlikti viso genomo DNR metilinimo analizę, naudojant išgrynintas, tam tikroms ligoms specifines ląsteles. Naujausi tyrimai prognozuoja didžiules galimybes, naudojant DNR metilinimo pokyčius, kaip biožymenis alergines ligas diagnozuojant bei vertinant gydymo veiksmingumą. Gali būti, kad ateityje šie tyrimai pilnai pakeis dabartinius diagnostikos metodus, leis parinkti tinkamiausius imunoterapijos protokolus ir taikyti pacientui iš tiesų individualų gydymą. Be to, atsiranda galimybė daryti įtaką epigenetiniams mechanizmomis ir taikyti epigenetinio redagavimo metodus, pavyzdžiui, Th ląstelių disbalanso reguliavimą alerginių ligų atveju. Epigenetiniai pokyčiai alerginių ligų metu yra viena svarbiausių šiuolaikinių tyrimų sričių, o tyrimų rezultatai turės didelės įtakos klinikinei praktikai artimiausioje ateityje.

LITERATŪRA

1. **Savage J, Sicherer S, Wood R.** The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(2):196-203.
2. **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al.** Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(2):161-75.
3. **Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD.** Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(1):35-50.
4. **Tamari M, Hirota T.** Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014; 41(3):213-20.
5. **Harb H, Alashkar Alhamwe B, Garn H, Renz H, Potaczek DP.** Recent developments in epigenetics of pediatric asthma. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(6):754-63.
6. **von Mutius E.** Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(1):3-11.
7. **Ong PY, Leung DY.** Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(3):329-37.
8. **Sorensen M, Wickman M, Sollid JU, Furberg AS, Klingenberg C.** Allergic disease and *Staphylococcus aureus* carriage in adolescents in the Arctic region of Norway. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(7):728-35.
9. **Pfefferle PI, Renz H.** Microbial exposure and onset of allergic diseases – potential prevention strategies? *Allergol Int.* 2014; 63(1):3-10.
10. **Kabesch M.** Early origins of asthma (and allergy). *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3(1):31. doi: 10.1186/s40348-016-0056-4.
11. **Schubeler D.** Function and information content of DNA methylation. *Nature.* 2015; 517(7534):321-6.
12. **Rothbart SB, Strahl BD.** Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1839(8):627-43.
13. **Liang Y, Chang C, Lu Q.** The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(3):315-28.
14. **Piletic K, Kunej T.** MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol.* 2016; 90(10):2405-19.
15. **Alipoor SD, Adcock IM, Garssen J, Mortaz E, Varahram M, Mirsaedi M, et al.** The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. *Eur J Pharmacol.* 2016; 791:395-404.
16. **Pattarayan D, Thimmulappa RK, Ravikummar V, Rajasekaran S.** Diagnostic potential of extracellular microRNA in respiratory diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54(3):480-92.
17. **Potaczek DP, Kabesch M.** Current concepts of IgE regulation and impact of genetic determinants. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(6):852-71.

18. **Kramer U, Schmitz R, Ring J, Behrendt H.** What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(1):94–107.
19. **Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AÖ, Tost J, et al.** Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(3):618–25.e1–7.
20. **Khan TK, Palmer DJ, Prescott SL.** In-utero exposures and the evolving epidemiology of paediatric allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15(5):402–8.
21. **Feil R, Fraga MF.** Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(2):97–109.
22. **Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al.** Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(4):774–82.e5.
23. **Jartti T, Gern JE.** Rhinovirus-associated wheeze during infancy and asthma development. *Curr Respir Med Rev.* 2011; 7(3):160–6.
24. **Sharma V, Michel S, Gaertner V, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, et al.** Fine-mapping of IgE-associated loci 1q23, 5q31, and 12q13 using 1000 Genomes Project data. *Allergy.* 2014; 69(8):1077–84.
25. **Nestor CE, Barrenäs F, Wang H, Lentini A, Zhang H, Bruhn S, et al.** DNA methylation changes separate allergic patients from healthy controls and may reflect altered CD4+ T-cell population structure. *PLoS Genet.* 2014; 10(1):e1004059.
26. **Hew KM, Walker AI, Kohli A, Garcia M, Syed A, McDonald-Hyman C, et al.** Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(1):238–48.
27. **Tang WY, Levin L, Talaska G, Cheung YY, Herbstman J, Tang D, et al.** Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5'-CpG methylation of interferon-gamma in cord white blood cells. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(8):1195–200.
28. **Somineni HK, Zhang X, Biagini Myers JM, Kovacic MB, Ulm A, Jurcak N, et al.** Ten-eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(3):797–805.e5.
29. **Brunst KJ, Leung YK, Ryan PH, Khurana Hershey GK, Levin L, Ji H, et al.** Forkhead box protein 3 (FOXP3) hypermethylation is associated with diesel exhaust exposure and risk for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2):592–4.e1–3.
30. **Reinartz MT, Wetzke M, Happle C, Kälble S, Scherer R, Kabisch M, et al.** Neutrophilic superoxide production can assess pharmacological and pharmacogenetic beta-adrenoreceptor effects. *Allergy.* 2016; 71(8):1223–7.
31. **Fu A, Leaderer BP, Gent JF, Leaderer D, Zhu Y.** An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(11):1575–81.
32. **Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al.** The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J.* 2016; 48(1):115–24.
33. **Tanaka K, Miyake Y, Furukawa S, Arakawa M.** Pre- and postnatal smoking exposure and risk of atopic eczema in young Japanese children: a prospective pre-birth cohort study. *Nicotine Tob Res.* 2017; 19(7):804–9.
34. **Fuchs O, Bahmer T, Rabe KE, von Mutius E.** Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(3):224–34.
35. **Breitling LP, Yang R, Korn B, Burwinkel B, Brenner H.** Tobacco-smoking-related differential DNA methylation: 27K discovery and replication. *Am J Hum Genet.* 2011; 88(4):450–7.
36. **Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thürmann L, Gu L, Bauer M, et al.** Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Mol Syst Biol.* 2016; 12(3):861. doi: 10.15252/msb.20156520.
37. **Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al.** DNA Methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(4):680–96.
38. **Rehan VK, Liu J, Naeem E, Tian J, Sakurai R, Kwong K, et al.** Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med.* 2012; 10:129. doi: 10.1186/1741-7015-10-129.
39. **Naumova AK, Al Tuwaijri A, Morin A, Vaillancourt VT, Madore AM, Berlivet S, et al.** Sex- and age-dependent DNA methylation at the 17q12-q21 locus associated with childhood asthma. *Hum Genet.* 2013; 132(7):811–22.
40. **Reinius LE, Gref A, Saaf A, Acevedo N, Joerink M, Kupczyk M, et al.** DNA methylation in the Neuropeptide S Receptor 1 (NPSR1) promoter in relation to asthma and environmental factors. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53877.
41. **Sarnowski C, Laprise C, Malerba G, Moffatt ME, Dizier MH, Morin A, et al.** DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNR1A) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(3):748–53.
42. **Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai HJ, Liu X, et al.** Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun.* 2015; 6:6304. doi: 10.1038/ncomms7304.
43. **Martino D, Dang T, Sexton-Oates A, Prescott S, Tang ML, Dharmage S, et al.** Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(5):1319–28.e1311–2.
44. **Liang L, Willis-Owen SA, Laprise C, Wong KCC, Davies GA, Hudson TJ, et al.** An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature.* 2015; 520(7549):670–4.
45. **Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al.** Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1(2):163–71.
46. **How Kit A, Nielsen HM, Tost J.** DNA methylation based biomarkers: practical considerations and applications. *Biochimie.* 2012; 94(11):2314–37.
47. **Sun K, Jiang P, Chan KC, Wong J, Cheng YK, Liang RH, et al.** Plasma DNA tissue mapping by genome-wide methylation sequencing for noninvasive prenatal, cancer, and transplantation assessments. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(40):E5503–12.
48. **Moran S, Martinez-Cardus A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-Gonzalez A, et al.** Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10):1386–95.

Alergenų specifinės imunoterapijos galimybės sergantiesiems sunkia alergine astma

POSSIBILITIES FOR ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Sunki astma yra retesnė nei kiti astmos fenotipai, tačiau ligos keliamos problemos yra daug didesnės nei kitų astmos formų atvejais. Įsijautrinimas alergenams gali turėti reikšmingą vaidmenį sunkios astmos patogenezėje. Alergenų specifinė imunoterapija yra vienintelis pagrįstas gydymas, kuris modifikuoja natūralią alerginės ligos eigą. Apžvalgoje aptariama alergenų specifinės imunoterapijos vieta gydant alerginę astmą, ypač sunkias astmos formas, pateikiant naujausių tyrimų duomenimis pagrįstus įrodymus.

Reikšminiai žodžiai: specifinė imunoterapija, alergenai, sunki astma.

Summary. Despite severe asthma is much less common than other phenotypes of asthma, the disease burden is much higher than that imposed by other forms. Allergy may play a significant role in majority cases of severe asthma. Allergen-specific immunotherapy is the only etiology-based treatment capable of allergic disease modification. This review focuses on current evidence for allergen-specific immunotherapy in allergic asthma, especially in cases with severe asthma forms.

Keywords: specific immunotherapy, allergens, severe asthma.

ĮVADAS

Astma, būdama viena labiausiai paplitusių lėtinių ligų, neskaičiuojant plačių šiuolaikinių gydymo galimybių, ir toliau išlieka sparčiai plintančia liga bei didėjančia socialine ir ekonomine našta [1, 2]. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) publikuotoje „Europos imunoterapijos deklaracijoje“ teigiama, kad vien astmai gydyti skirtiems vaistams Europoje išleidžiama 3,6 mlrd. eurų per metus, astma sergančiojo priežiūrai – 4,3 mlrd. eurų [3]. Ypač daug problemų kelia sunkios ligos formos. Nors sunki astma sudaro tik 5–10 proc. visų ligos atvejų, tačiau tiesioginės ir netiesioginės su ja susijusios išlaidos apima iki 50 proc. viso sergančiųjų astma sveikatos priežiūrai skiriamo biudžeto [4].

ALERGENAI – VIENA IŠ SUNKIOS ASTMOS PRIEŽASČIŲ

Daugelis pastebi, kad daugiau kaip 50 proc. asmenų, kurių astmos simptomai yra blogai kontroliuojami, serga alergine astma [5]. Šie tyrimai rodo, kad astma iš dalies yra alerginė liga [6]. Daugiau nei prieš 20 metų, atliekant tyrimus bei vertinant galimą alergenų įtaką sunkios astmos patogenezei, nustatyta, kad įsijautrinimas pelėsinų grybelių alergenams yra sunkios astmos rizikos veiksnys [7, 8]. Taip pat nustatytas reikšmingas

ryšys tarp sunkios ligos formos ir įsijautrinimo namų dulkių erkių (*Dermatophagoides pteronyssinus*), naminių gyvūnų, žiedadulkių alergenais [4, 7]. Tai rodo ir naujausi daugiacentriai sergančiųjų sunkia astma klinikiniai tyrimai, atlikti tiek Europos (58 proc. sergančiųjų yra įsijautrinę ≥ 1 alergenai), tiek Jungtinių Amerikos Valstijų (71 proc. įsijautrinę ≥ 1 alergenai) centruose [4].

Epidemiologiniai tyrimai, kurių metu vertintos sergančiųjų astma vizitų į Skubiosios pagalbos skyrių arba hospitalizacijos priežastys, parodė reikšmingą alergijos įtaką astmos paūmėjimams [6]. Be to, ankstyvas (jau vaikystėje) alerginės astmos pasireiškimas dažnai susijęs su sunkios astmos išsivystymu vyresniame amžiuje [6].

Alerginės astmos fenotipas įprastai susijęs su imunoglobulino (Ig) E klasės antikūnų padidėjimu, eozinofilija bei 2 tipo T limfocitų pagalbininkų (angl. *T helper*, Th) aktyvumo padidėjimu [5]. Th2 ląstelių išskiriami uždegimą skatinamieji mediatoriai paleidžia imuninių reakcijų kaskadą, sukeliančią lėtinį uždegimą. Įkvėpimo alergenų sukeltos imuninės reakcijos astmos metu yra tapčios reakcijoms, kylančioms alerginio rinito metu, nes viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai yra glaudžiai susiję tiek anatomiškai, tiek fiziologiškai. Alergeno sukeltos imuninės reakcijos moduluojantis gydymas – specifinė imunoterapija,

Pulmonologija ir alergologija

kuri plačiai taikoma alerginio rinito bei kai kurių kitų alerginių ligų atvejais, turi pagrįstą reikšmę ir alerginės astmos gydyme [1, 9].

LIGOS EIGĄ KEIČIANTI SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai imuninio atsako moduliavimas, pakartotinai skiriant tolygiai didėjančias alergenų dozes, siekiant sumažinti ligos simptomus ir klinikinius požymius mažinančių vaistų poreikį [1, 10, 11]. Kol kas ASIT yra vienas veiksmingiausių būdų, galinčių pakeisti natūralią alerginės ligos eigą. Mokslinėje literatūroje šis gydymo būdas kartais dar vadinamas desensibilizacija, hiposensibilizacija arba skiepais nuo alergijos. Gydant ASIT, skirtingai nei gydant įprastais tik alergijos simptomus mažinančiais vaistais, pavyksta pasiekti, kad organizmas ima toleruoti ligą sukėlusius alergenų (sukeliama imuninė tolerancija alergenams), daugeliu atveju ligos simptomų nebelyka, o tokio gydymo poveikis trunka ilgai, išlieka netgi jį baigus.

Šiuo metodu gydomi sergantieji alerginiu rinitu (rinoconjunktivitu), alergine astma, kurie yra įsijautrinę žiedadulkių alergenams, namų dulkių ir jose esančių erkučių alergenams, gyvūnų bei pelėsinų grybelių alergenams. ASIT veiksminga gydant ir alergiškus bičių arba kitų plėviasparnių vabzdžių įgėlimui (jų nuodams).

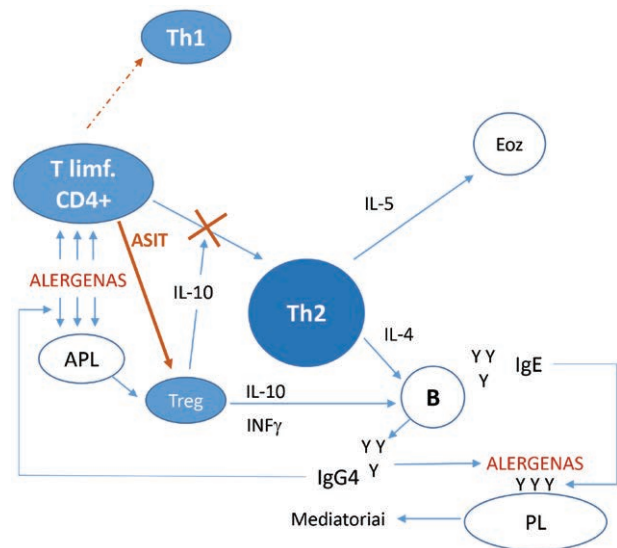
ASIT poveikis imuniniam atsakui pateikiamas 1 paveiksle. Pagrindiniai imunologiniai mechanizmai, kylantys taikant ASIT [12]:

1. Th2/Th1 pusiausvyros pokytis.
2. Poveikis Treg ląstelių populiacijai, interleukino (IL)-10 padidėjimas.
3. sIgG4 ir sIgG1, sIgA padidėjimas, specifinių IgE antikūnų sumažėjimas.

ASIT skirtina ir veiksminga tik tais atvejais, kai alergenų sukelta imuninė reakcija, sąlygojanti ligos vystymąsi, susijusi su IgE atsako mechanizmu. Pagrindinės sąlygos ASIT ir alergenų(-ų) preparatui parinkti:

1. Skiriamas alergenų yra įsijautrinimą (sensibilizaciją) sukėlus veiksnys ir svarbiausias etiologinis ligos veiksnys.
2. Klinikinės reakcijos į alergeną yra susijusios su IgE klasės antikūnais, t. y. I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos; tai patvirtinama atliekant alerginius odos dūrio mėginius (alergenų sukeltos papulės vidutinis dydis ≥ 3 mm) arba tiriant alergenų specifinius IgE klasės antikūnus kraujyje (sIgE $>0,35$ KU/l) [6].

Priimant sprendimą skirti ASIT astmai gydyti, būtina kompleksiskai įvertinti ligos simptomus, anamnezę, kvėpavimo funkcijos ir bronchų reaktyvumo tyrimų duomenis, atopijos išraišką, įsijautrinimo alergenams pobūdį. EAACI specialistų rekomenduojamas sergan-



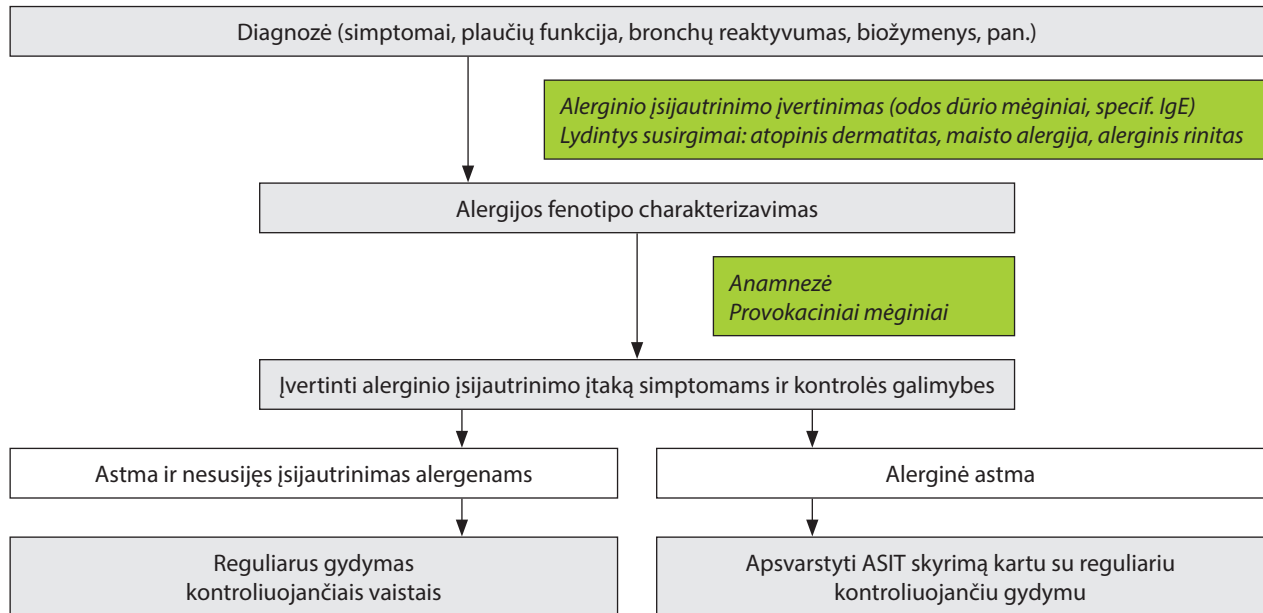
1 pav. Alergenų specifinės imunoterapijos poveikis imuniniam atsakui (adaptuota pagal Zhang W et al, 2018 [12])

Th – T limfocitas pagalbininkas (angl. *T helper, Th*), APL – antigeną pateikianti ląstelė, PL – putlioji ląstelė, Eos – eozinofilas, IL – interleukinas.

čiojo astma vertinimo algoritmas, prieš skiriant ASIT, pateikiamas 2 paveiksle.

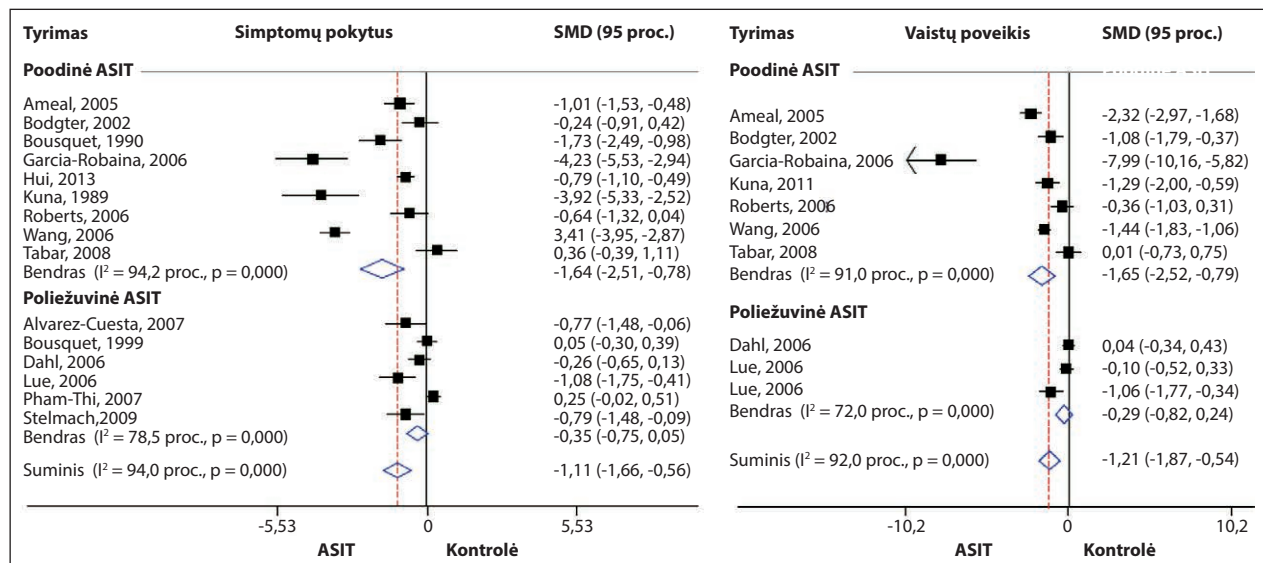
Gydant ASIT, galima parinkti vieną iš dviejų skyrimo būdų: poliežuvinį (vartojamas alergenų tirpalas, dozuojamas lašeliais arba tabletės) ir poodinį (alergenų tirpalo sušvirksčiama po oda). Šiuo metu Europoje apie 45 proc. pacientų, kuriems taikoma ASIT, vartoja poliežuvinę vaisto formą, tačiau formos pasirinkimas labai skiriasi tarp įvairių regionų, susijęs su ASIT skiriančių gydytojų patirtimi, pacientų įpročiais ir kt. [13].

Sisteminė duomenų analizė, kurios metu buvo vertinami astmai gydyti taikytos ASIT rezultatai (atrinkti 98 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 7413 tiriamųjų), parodė, kad ASIT yra veiksminga ir reikšmingai sumažina astmos simptomus (standartizuotas vidutinis skirtumas, angl. *standardized mean difference*, SMD -1,11 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) -1,66–(-0,56)) [1]. Atliekant ASIT poveikio vertinimą, atsižvelgiant į taikytą būdą (poodinė arba poliežuvinė forma), nustatyta, kad poodinė forma veiksminga esant SMD -1,64 (95 proc. PI -2,51–(-0,78)), o poliežuvinės (nepatvirtinta) SMD -0,35 (95 proc. PI -0,75–0,05); netiesioginis palyginimas parodė, kad poodinė forma buvo veiksmingesnė nei poliežuvinė mažinant astmos simptomus bei vaistų poreikį (3 pav.). Be to, įrodyta, kad poodinė ASIT sumažina alergenų specifinį bronchų hiperreaktyvumą, pagerina sergančiojo astma gyvenimo kokybę. Tačiau metaanalizės autoriai pabrėžė, kad reikalingi tolesni bei išsamesni tyrimai, vertinantys astmos kontrolės ir paūmėjimų pokytį, ypač baigus vartoti ASIT, vertinant poveikio ilgalaikiškumą, farmakoeconomines naudas. Skiriant ASIT astmos gydymui buvo dažniau registruojami nepageidaujami poveikiai



2 pav. EAACI rekomendacijos: priimant sprendimą skirti alergenu specifinę imunoterapiją astmos gydymui [1, 11]

ASIT – alergenu specifinė imunoterapija.



3 pav. EAACI rekomendacijos: priimant sprendimą skirti alergenu specifinę imunoterapiją astmos gydymui [1]

tiek poodinės, tiek poliežuvinės formos grupėse, tačiau sunkūs sisteminiai nepageidaujami reiškiniai buvo labai reti, dažniausiai susiję su poodine preparato skyrimo forma. Mirties atvejų, skiriant ASIT astmai gydyti, neužregistruota.

Egzistuoja ir tam tikros sąlygos, kada nerekomenduojama skirti ASIT (lentelė) [14]. Ilgus metus ASIT kontraindikacijos buvo gana griežtos, tačiau tobulėjant gydymui vartojamų alergenu preparatams, kurie paruošiami pritaikant šiuolaikines pažangias technologijas, įgyjant ilgametės patirties

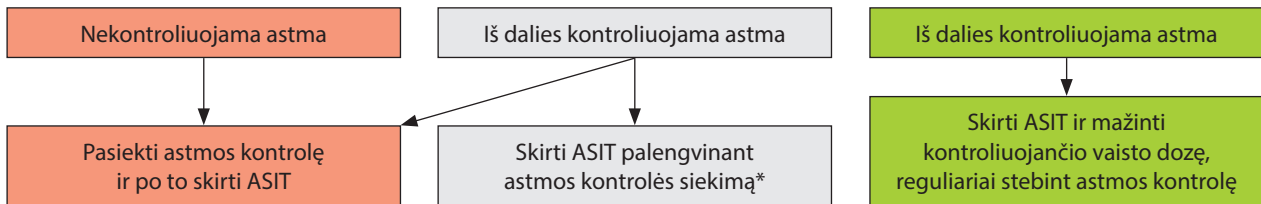
1 lentelė. Bendrosios kontraindikacijos alergenu specifinei imunoterapijai [13, 14]

- Nekontroliuojama ar sunki astma
- Aktyvi sisteminė autoimuninė liga (atspari gydymui)
- Progresuojanti navikinė liga
- ASIT pradžia nėštumo metu (tęsimas yra galimas)

- Iš dalies kontroliuojama astma
- Beta-blokatorių vartojimas (vietinių ar sisteminių)
- Sunki kardiovaskulinė liga
- Sisteminė autoimuninė liga remisijoje (ar organo-specifinė)
- Sunki psichikos liga
- Pirminis ar antrinis imunodeficitas
- Anamnezėje – sunkios sisteminės reakcijos skiriant SIT

ASIT gali būti skiriama, kai nauda viršija galimą riziką.

Pulmonologija ir alergologija



4 pav. Alergenų specifinės imunoterapijos rekomenduojama skyrimo taktika, gydant alerginę astmą [1, 11]

ASIT – alergenų specifinė imunoterapija. *Reikia daugiau duomenų apie saugumą. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai: FEV1 < 70 proc. (būtinio) ir sunkūs astmos paūmėjimai paskutiniiais metais

ir daugėjant informacijos apie skiriamo gydymo rezultatus, pagrindine kontraindikacija tampa sunki nekontroliuojama liga, tačiau, pasiekus tinkamą ligos kontrolę, atsiveria galimybės skirti ASIT. ASIT skyrimo alerginės astmos gydymui taktika, atsižvelgiant į ligos kontrolę pateikiama 4 paveiksle.

Sunkios astmos šiuolaikinės gydymo biologine terapija galimybės atvėrė platesnį ASIT pasirinkimo kelią, netgi sunkesniais alerginės astmos atvejais. Klinikiniai tyrimai parodė, kad sergantiesiems alergine astma, kurių liga kontroliuojama tik iš dalies, prieš ASIT paskyrus anti-IgE preparatą (omalizumabą) ir ASIT pradėjus taikyti paraleliai po įvadinio anti-IgE gydymo, ne tik geriau pasiekama ligos kontrolė, bet žymiai mažiau pasireiškia nepageidaujamų, su ASIT susijusių alerginių reiškinių anti-IgE grupėje, lyginant su tais, kuriems biologinė terapija prieš ASIT neskirta [15, 16].

APIBENDRINIMAS

Ilgametė ASIT taikymo patirtis ir rezultatai rodo, kad ASIT pagrįstai turi būti integruota į bendrąją alerginės astmos gydymo planą, siekiant pagrindinių astmos gydymo tikslų: sumažinti ligos simptomus, pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę, sumažinti astmos keliamą riziką (mažinant paūmėjimų dažnį, šalutines reakcijas į vaistus (steroidų ir β 2-agonistų nepageidaujamą poveikį) gerinant plaučių funkciją).

LITERATŪRA

1. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72(12):1825-45.
2. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA,

Angier E, Pfaar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28(8):728-45.

3. Chanez P, Humbert M. Asthma: still a promising future? *Eur Respir Rev*. 2014; 23(134):405-7.
4. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1):2.
5. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
6. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017; 72(2):207-20.
7. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(4):709-11.
8. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006; 27(3):615-26.
9. Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Curr Treat Options Allergy*. 2014; 1(2):213-9.
10. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3):612-9.
11. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018; 73(4):739-43.
12. Zhang W, Lin Ch, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018; 10(7):579-93.
13. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 28(8):CD011293.
14. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70(8):897-909.
15. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard E, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):383-9.
16. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(8):829-32.

Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

LOCALY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys – tai viena dažniausių onkologinių ligų pasaulyje, kasmet nustatoma apie 1,8 mln. atvejų. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pasirinkimą lemia ligos stadija. Imunoterapija – tai naujausias veiksmingas gydymo metodas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu plaučių vėžiu, tačiau yra duomenų, kad šis gydymo būdas gali būti veiksmingas ir sergantiesiems III stadijos plaučių vėžiu.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, imunoterapija, chemospindulinis gydymas, durvalumabas.

Summary. Lung cancer is the most common cancer worldwide, with 1,8 million new cases in 2012. The treatment recommendations for non-small cell lung cancer depend on correctly identifying stage. Immunotherapy is an existing area of cancer research and treatment, which is showing promising results for people with advanced lung cancers but very little progress has been made in the treatment of stage III lung cancer.

Keywords: lung cancer, immunotherapy, chemoradiotherapy, durvalumab.

IVADAS

Plaučių vėžys yra onkologinių ligų mirties priežastis pasaulyje. Kasmet diagnozuojama apie 1,8 mln. plaučių vėžio atvejų, t. y. apie 13 proc. visų naujų vėžio atvejų [1]. Nors rūkymas yra pagrindinis plaučių vėžio rizikos veiksnys, tačiau statistiniai duomenys rodo, kad 15 proc. vyrų ir 53 proc. moterų plaučių vėžio atvejų nepriklauso nuo rūkymo [2]. Plaučių vėžio simptomai pasireiškia vėlai, todėl dažniausiai liga nustatoma pažengusios stadijos ir ligos baigtis prognozuojama bloga. Kuo anksčiau diagnozavus ligą, galimi geresni gydymo rezultatai ir ilgesnis pacientų išgyvenamumas. Operacija yra standartinis ankstyvojo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo būdas, tačiau, diagnozavus pirmos stadijos vėžį, per penkerius metus trečdaliui ligonių nustatomas ligos atkrytis su atokiais metastazėmis. Sisteminiis plaučių vėžio gydymas gali būti derinamas su kitais gydymo metodais, tokiais kaip radioterapija arba chirurgija. Sisteminiis gydymas, skiriamas po radikalaus chirurginio gydymo, siekiant sunaikinti galimai po operacijos likusias navikines ląsteles, kad liga neatsinaujintų, vadinamas adjuvantiniu gydymu. Adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu ilgą laiką buvo pagrindinis gydymo metodas po radikalaus chirurginio IIA, IIB ir IIIA stadijos plaučių vėžio gydymo ir siejama su nors ir nedideliu, bet statistiškai reikšmingu išgyvenamumo pagerėjimu – maždaug 5 proc. per penkerius metus [3]. Nepaisant to, ar buvo skiriama adjuvantinė chemoterapija, ar ne, šių pacientų penkerių metų išgyvenamumas yra mažas. Pastaraisiais metais nustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*,

EGFR) geno mutacijas, anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokaciją arba programuotos ląstelių žūties baltymą (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1) bei programuotos ląstelių žūties baltymo ligandą (angl. *programmed cell death protein-1 ligand*, PD-L1) sergantiesiems plaučių vėžiu, atsiradus taikinių terapijos bei imunoterapijos galimybei, įvyko žymūs NSLPV gydymo pokyčiai, ne tik esant išplitusiai arba metastazavusiai ligai, bet prasiplėtė ir adjuvantinio bei lokaliai išplitusio plaučių vėžio gydymo galimybės.

CHEMOSPINDULINIS GYDYMAS

Atsižvelgiant į aštuntojo leidimo Plaučių vėžio TNM klasifikaciją ir Tarptautinę plaučių vėžio tyrimų grupės asociaciją (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*), lokaliai išplitusi, trečios stadijos plaučių vėžio grupė yra nevienalytė, kuri aprėpia tiek rezektabilų, tiek ir nerezektabilų plaučių vėžį (N2 arba N3) [4, 5]. Klinikinėje praktikoje pradėjus naudoti PET/KT (pozitronų emisijos tomografijos/kompiuterinės tomografijos) tyrimą, tobulėjant chirurginiam, spinduliniam, sisteminiam gydymui, Europos medicinos onkologų draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) rekomenduoja trečios stadijos plaučių vėžį skirstyti į rezektabilų, potencialiai rezektabilų ir nerezektabilų [6]. Siekiant užtikrinti lokalią ir sisteminę ligos kontrolę, pirmenybė teikiama daugialypei pagalbai ir kompleksiniam gydymui. Nerezektabilaus IIIA ir IIIB stadijos NSLPV standartinis gydymas yra sutampantis chemospindulinis gydymas, kuris yra veiksmingesnis nei vien tik spindulinis gydy-

Pulmonologija ir alergologija

mas [7, 8]. Stebėsenos tyrimai ir metaanalizės parodė, kad sutampantis chemospindulinis gydymas nors ir toksiškesnis, bet yra veiksmingesnis nei nuoseklus chemospindulinis gydymas [9, 10]. Bandymai suintensyvinti chemospindulinį gydymą, papildomai skiriant indukcinę chemoterapiją, buvo nesėkmingi. Indukcinė chemoterapija kartu su sutampančiu chemospinduliniu gydymu statistiškai reikšmingai nepagerino išgyvenamumo [11]. Kiti trečios fazės klinikiniai tyrimai, kurių metu bandyta papildyti sutampantį chemospindulinį gydymą kitu chemoterapiniu vaistu, taip pat buvo nesėkmingi [12]. Klinikinis tyrimas, kurio metu skirtas palaikomasis gydymas gefitinibu pacientams po chemospindulinio gydymo, nesant ligos progresavimo, nutrauktas po tarpinės analizės rezultatų paskelbimo [13]. Nesėkmingi buvo ir kiti tyrimai, kurių metu papildomai skirtas talidomidas, cetuksimabas arba bevacizumabas [14–16]. Atsižvelgiant į nuviliančius rezultatus, tačiau esant geriems išplitusio arba metastazavusio plaučių vėžio gydymo rezultatams skiriant imunoterapiją, dėmesys sutelktas į šio gydymo naudą sergantiesiems III stadijos plaučių vėžiu.

IMUNOMODULIACINIS CHEMOSPINDULINIO GYDymo POVEIKIS

Imuninio signalo kontrolės inhibitorių ir radioterapijos kumuliacinis poveikis nustatytas preklinikuose tyrimuose. Imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją, atpažindama ir sunaikindama vėžines ląsteles, taip užkirsdama kelią vėžiui vystytis ir augti. Navikinės ląstelės sukelia imunosupresinę aplinką, taip slopindamos priešvėžinį imuninį atsaką. Gebėjimas išvengti imuninio organizmo atsako yra nepaprastai svarbus veiksnys navikiniam procesui vystytis ir progresuoti [17]. Preklinikinių tyrimų duomenys parodė, kad radioterapija turi imunomoduliacinį poveikį, kurio metu galima atkuriamas priešnavikinis imuninis atsakas. Šio poveikio patogenetinis mechanizmas nepakankamai aiškus, tačiau manoma, kad radioterapija aktyvuoja T ląsteles, todėl sustiprinamas T ląstelių atsakas [18]. Duomenys, kad radioterapija gali stimuliuoti tolimąjį specifinį imuninį atsaką į naviką, pateikti viename preklinikuose tyrimo, kai, skyrus jonizuojamąją spinduliuotę į vieną iš dviejų identišku krūties karcinomos mazgų modelyje su pelėmis, gautas atsakas ne tik gydytame, bet ir negydytame mazge [19]. Jonizuojamoji spinduliuotė ir tam tikri citotoksiniai chemoterapiniai vaistai padidina kalretikulino ekspresiją navikinėse ląstelėse ir palengvina dendritinių ląstelių sukeltą fagocitozę bei skatina navikinių ląstelių antigenų išsiskyrimą [20]. Jonizuojamoji spinduliuotė pagerina antigenų gaminančių ląstelių funkciją [21], didindama baltymų irimą ant antigenų gaminančių ląstelių ir taip skatina citotoksines T ląsteles atpažinti antigeną [22], stiprina apoptozę navikinėse ląstelėse

[23], reguliuoja pirmojo apoptozės signalo (FAS) geno ekspresiją adenokarcinomos ląstelėse [24]. Citotoksinių spinduliuotės poveikis padidina citotoksinių T limfocitų aktyvumą [23]. Be to, yra mokslinių duomenų, kad radioterapija gali moduluoti T ląstelių infiltraciją į naviką [25], sutrikdyti PD-L1 reguliavimą navikinėse ląstelėse [26]. Citotoksinė chemoterapija taip pat pasižymi imunomoduliuojamuoju poveikiu, kuris panašus į radioterapijos sukeltus pokyčius, tačiau poveikio mechanizmai priklauso nuo skiriamo vaisto ir nuo vaisto dozės [27]. Remiantis preklinikinių tyrimų rezultatais, duomenys apie kompleksinį chemospindulinio gydymo ir imunoterapijos poveikį imuninei sistemai nėra visiškai aiškūs, tačiau intriguojantys. Manoma, kad sutrikdant signalinį kelią inhibuojant PD-L1, galima sumažinti jonizuojamosios spinduliuotės sukeltus imuninio slopinimo mechanizmus ir atkurti imuninės sistemos gebėjimą kontroliuoti navikų augimą bei plitimą organizme.

PALAIKOMASIS IMUNOTERAPIJOS GYDymas

Pirmas atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu įrodytas imunoterapijos veiksmingumas sergantiesiems III stadijos NSLPV po sutampančio chemospindulinio gydymo, buvo PACIFIC [28]. Į šį tyrimą įtraukta 713 pacientų (473 skirtas durvalumabas, 236 – placebo). Gydymui skirtas durvalumabas 10 mg/kg kas dvi savaites 12 mėn. Durvalumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 PD-L1 inhibitorius [29]. Šio III fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergantiesiems III stadijos NSLPV, kuriems po chemospindulinio gydymo, nesant ligos progresavimo, skiriant tolesnį gydymą durvalumabu, reikšmingai prailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginus su placebo grupės pacientais, kuriems po chemospindulinio gydymo tolesnis gydymas durvalumabu neskirtas. Pirminis PACIFIC tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas durvalumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 16,8 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 13,0–18,1 mėn.), o placebo grupės pacientų – 5,6 mėn. (95 proc. PI 4,6–7,8 mėn.) ($p < 0,001$). Bendrai visų penkių laipsnių nepageidaujamas poveikis pasireiškė 21 (4,4 proc.) pacientui, kuriam buvo skirtas gydymas durvalumabu, 13 (5,6 proc.) placebo grupės pacientų. Durvalumabo grupėje pneumonitas nustatytas dažniau, tačiau 3–4 laipsnio pneumonitas nustatytas 3,4 proc. durvalumabo grupės pacientų ir 2,6 proc. – placebo grupės pacientų, o sunkaus laipsnio pneumonito dažnis tarp grupių skyrėsi nereikšmingai. Remiantis šio tyrimo rezultatais, JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*) patvirtino durvalumabo skyrimą palaikomajam gydymui po neoperuoto radikalaus platinos pagrindu skirto chemospindulinio NSLPV

gydymo [29]. Antrinis PACIFIC klinikinio tyrimo tikslas – bendro išgyvenamumo trukmė. Iki 2018 m. kovo 22 d. stebėsenos mediana buvo 25,2 mėn., 24 mėn. bendrasis išgyvenamumas siekė 66,3 proc. (95 proc. PI 61,7–70,4 mėn.) durvalumabo grupėje, palyginus su 55,6 proc. placebo grupėje (95 proc. PI 48,9–61,8 mėn.) ($p=0,005$). Durvalumabas reikšmingai prailgino bendrąjį išgyvenamumą, lyginant su placebo grupe (mirties rizikos santykis 0,68; 99,73 proc. PI 0,47–0,997; $p=0,0025$). Taigi, sergantiesiems NSLPV, kuriems skirtas gydymas durvalumabu, reikšmingai prailgėjo bendrasis išgyvenamumas, palyginus su placebo grupės pacientais [30].

APIBENDRINIMAS

Imunoterapija – tai naujas ir daug vilčių teikiantis žingsnis gydant ne tik metastazavusį, bet ir lokaliai išplitusį NSLPV, kuriam jau buvo skirtas chemos-pindulinis gydymas. Tačiau ir toliau ieškoma naujų imunoterapijos poveikio galimybių, veiksmingesnių ne tik vaistų, bet ir gydymo metodų derinių bei mažiau nepageidaujamų reiškinų sukeliančių gydymo būdų.

LITERATŪRA

- Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer. Available at: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/.
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(10):778–90.
- Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. ESMO consensus guidelines: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2015; 26(8):1573–88.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1):39–51.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 2017; 151(1):193–203.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(4):iv1–21.
- Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18):2100–5.
- Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000; 117(2):358–64.
- Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenègre A, et al. Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25):5910–7.
- Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13):2181–90.
- Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13):1698–704.
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35):5755–60.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15):2450–6.
- Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Schiller JH, Mehta MP, Fitzgerald TJ, et al. Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: the ECOG 3598 study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(6):616–22.
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2):187–99.
- Wozniak AJ, Moon J, Thomas CR Jr, Kelly K, Mack PC, Gaspar LE, et al. A pilot trial of cisplatin/etoposide/radiotherapy followed by consolidation docetaxel and the combination of bevacizumab (NSC-704865) in patients with inoperable locally advanced stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0533. *Clin Lung Cancer*. 2015; 16(5):340–7.
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014; 27:16–25.
- Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2009; 10(7):718–26.
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(3):862–70.
- Obeid M, Panaretakis T, Joza N, Tufi R, Tesniere A, van Endert P, et al. Calreticulin exposure is required for the immunogenicity of gamma-irradiation and UVC light-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2007; 14(10):1848–50.
- Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*. 2007; 13(9):1050–9.
- Reits EA, Hodge JW, Herberths CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med*. 2006; 203(5):1259–71.
- Uno M, Otsuki T, Yata K, Fujii T, Sakaguchi H, Akisada T, et al. Participation of Fas-mediated apoptotic pathway in KB, a human head and neck squamous cell carcinoma cell line, after irradiation. *Int J Oncol*. 2002; 20(3):617–22.
- Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K, Liu K, Scott T, Coleman CN, et al. Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immuno-

Pulmonologija ir alergologija

- therapy. *J Immunol.* 2003; 170(12):6338–47.
25. **Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al.** Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS(+)/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell.* 2013; 24(5):589–602.
 26. **Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al.** Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014; 74(19):5458–68.
 27. **Kersten K, Salvagno C, de Visser KE.** Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2015; 6:516.
 28. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al.** Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20):1919–29.
 29. **Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al.** Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(9):1052–62.
 30. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al.** PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24):2342–50.

Alergijos įtaka vėžiui vystytis

THE ASSOCIATION BETWEEN ALLERGIES AND CANCER

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Visame pasaulyje plintant alerginėms bei onkologinėms ligoms, mokslininkų dėmesys krypsta į šių patologijų tarpusavio ryšio tyrimus. Keliama ne viena hipotezė, siejanti su imunoglobuliniu E (IgE) susijusios alergijos ir vėžio vystymąsi: pakitęs II tipo T limfocitų pagalbininkų imuninis atsakas, specifinių imunoglobulino E antikūnų citotoksiniis poveikis vėžinėms ląstelėms, ilgalaikio uždegimo metu susidarančių medžiagų onkogenezę skatinamasis poveikis. Straipsnyje aptariami įvairūs alergijos ir vėžio vystymosi mechanizmai tarpusavio ryšiai.

Reikšminiai žodžiai: humoralinis imunitetas, ląstelinis imunitetas, II tipo T limfocitai pagalbininkai, imunoglobulinas E, alergija, vėžys.

Summary. The worldwide prevalence of allergy and cancer are increasing and has been an interesting research topic over the years. There are various hypotheses regarding the impact of IgE-mediated allergies and the occurrence of cancer: inappropriate T-helper 2 immune skewing, immunoglobulin E antibody cytotoxic influence on cancer cells, prolonged chronic inflammation and the production factors which may augment oncogenesis. Different mechanisms of allergy and cancer development are discussed in this article.

Keywords: humoral immunity, cellular immunity, T helper 2 cells, immunoglobulin E, allergy, cancer.

EPIDEMIOLOGINIS ALERGIJOS IR VĖŽIO RYŠYS

Analizuojant epidemiologinių tyrimų duomenis, pastebėtas alergijos ir vėžio išsivystymo rizikos ryšys. Tėna pripažinti, kad dauguma šių tyrimų retrospektyviai vertino sergančiųjų vėžiu alergologinę anamnezę, tačiau juose nustatytas aiškus neigiamas ryšys tarp alergijos ir kai kurių vėžio formų, pvz., vaikų leukemijos, kasos vėžio. Šie pastebėjimai paskatino atidžiau pažvelgti į abiejų patologijų vystymosi mechanizmus. Dešimtmetį trukęs galvos smegenų naviku sergančiųjų tyrimas, kuriame dalyvavo 4,5 mln. vyrų, nustatė neigiamą šios ligos ir medicininuose išrašuose dokumentuotos alergijos/atopijos ryšį [1]. Imunoglobulino (Ig) E ir specifinių IgE neigiamas ryšys nustatytas sergantiesiems melanoma, moterų krūties vėžiu, glioma [2]. Aprašytas ir eozinofilijos ryšys su kolorektalinio vėžio išsivystymu. Atlikta nemažai alerginių, imunologinių ir genetinių žymenų tyrimų vėžiu sergantiems pacientams, vienaip arba kitaip bandant susieti šias ligas. Tačiau alergijos ir vėžio tarpusavio ryšio mechanizmai vis dar neaiškūs, stinga patikimų duomenų šiai teorijai pagrįsti.

HUMORALINIS IMUNITETAS IR VĖŽIO VYSTYMASIS

Vėžio mikroaplinka gali daryti įtaką įvairių imuninės sistemos grandžių funkcijų pokyčiams. Subrendusiuose B limfocituose, esančiuose periferiniuose imuninės sistemos organuose, antigeno stimuliuojamos vyksta imunoglobulinų genų somatinės hipermutacijos (angl. *Somatic hypermutation*, SHM), sąlygojančios didesnio afiniteto tam tikram antigenui imunoglobulino susi-

darymą. Šiame procese dalyvauja citidino deaminazė (angl. *activation-induced cytidine deaminase*, AID), vykdanči citidino deaminimą, pakeičiant jį uridinu. Šis fermentas taip pat yra svarbus vadinamajam klasės (izotipo) persijungimui (angl. *class (isotype-switching)* arba „switch“ rekombinacijai (angl. *class switch recombination*, CSR), sąlygojančiai didesnę imunoglobulinų klasių G, A ir E susidarymą antrinio imuninio atsako metu. Manoma, kad būtent šis procesas, vykstantis germinacinių centrų B limfocituose piktybinių procesų pažeistuose organuose, lemia vietinį humoralinį imuninį atsaką bei ligų vystymosi savitumus. B limfocitai gamina silpnėsių efektorinių funkcijų imunoglobulinų izotipus, tokius kaip IgG4.

II TIPO T LIMFOCITŲ PAGALBININKŲ IMUNINIS ATSAKAS IR VĖŽIO VYSTYMASIS

Padidėjęs bendrojo IgE kiekis nesergančių alergine liga asmenų kraujo serume gana dažnai randamas sergantiesiems vėžiu. Melanosos atveju jis susijęs su mažesniu ligos paplitimu bei ilgesne gyvenimo trukme [3]. Nustatyta, kad IgE antikūnai, esantys sergančiųjų kasos vėžiu serume, gali sukelti nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą [4]. Didelio afiniteto IgE receptoriai FcεRI yra putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiuje. Monocitų, makrofagų, dendritinių ląstelių, eozinofilų, trombocitų ir neutrofilų membranose kartu su šiais receptoriais yra ir mažo afiniteto receptoriai CD23/FcεRII. Tuo tarpu tirpūs mažo afiniteto IgE receptoriai, tokie kaip galektinas 3 ir 9, sintezuojami epitelinių bei įvairių kraujodaros ląstelių. Tyrimų duo-

Pulmonologija ir alergologija

menimis, būtent galektinas 3 yra susijęs su navikinių procesų plitimu, metastazių formavimusi. Tuo tarpu galektinas 9, manoma, turi apsauginį ir antiproliferacinį poveikį. Didelio afiniteto IgE receptoriai FcεRI rasti žarnyno epitelinėse ląstelėse sergantiesiems žarnyno uždegiminėmis ligos ir gaubtinės žarnos vėžiu [5].

Putliųjų ląstelėlių buvimas navike arba jo aplinkoje susijęs su bloga ligos baigtimi – susidaro imunosupresinė naviko mikroaplinka ir pažeidžiama apsauginė organizmo imuninės sistemos veikla [6]. Tačiau yra ir prieštarigų duomenų, rodančių, kad didelis putliųjų ląstelių kiekis navikiniame audinyje susijęs su palankia ligos eiga sergantiesiems tiesiosios žarnos vėžiu, mezotelioma, krūties vėžiu, nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu. Būtent aktyvios ir degranuluotos putliosios ląstelės, esančios greta žuvusių navikinių sergančiųjų krūties vėžiu audinyje, rodo putliųjų ląstelių citotoksinių poveikį [7]. Judėti į pažeidimo židinių putliąsias ląsteles skatina naviko išskiriami citokinai, pvz., kamieninių ląstelių veiksnys (angl. *stem cell factor*, SCF). Aktyvios putliosios ląstelės išskiria angiogenezę skatinamąsias medžiagas, taip pat matriksu metaloproteinazes (MMPs), kurios savo ruožtu skatina naviko vaskuliarizaciją bei invaziškumą. Be to, navikinį procesą skatinantis putliųjų ląstelių potencialas yra SCF sukeliamas putliųjų ląstelių degranuliacijos slopinimas ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) bei interleukino (IL)-10 išskyrimas. Kartu su VEGF iš putliųjų ląstelių išskiriamas fibroblastų augimo veiksnys (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) yra ryškiausias angiogeninis veiksnys. Putliosios ląstelės taip pat yra IL-17 bei citokino, susijusio su kraujotakos navike formavimosi procesu ir neigiamai susijusiu su išgyvenamumo prognoze sergant skrandžio vėžiu, pradininkas [8]. Imunosupresinę vėžio mikroaplinką puliosios ląstelės sudaro mobilizuojamos mieloidinės kilmės supresinės ląstelės (angl. *myeloid-derived suppressor cell*, MDSC) ir skatinamos jose IL-17 gamybą. Pastarasis skatina T reguliacinius limfocitus kauptis vėžio mikroaplinkoje, stimuliuoja jų slopinamąją funkciją. Be to, putliosios ląstelės ir jų mediatoriai dėl poveikio histamino receptoriams yra susiję su angiogenezės ir vėžio invazijos procesais, gali susilpninti priešvėžinį imuninį atsaką, dar labiau skatindami reguliacinių T limfocitų sukeltą imuninio atsako slopinimą naviko mikroaplinkoje.

Kraujyje ir audiniuose esanti eozinofilija, taip būdinga įvairioms alerginėms ligoms, gali būti geros arba blogos prognozės požymis sergant vėžiu. Tyrimai su ląselių kultūromis rodo, kad eozinofilai sukelia storosios žarnos vėžio ląstelių žūtį dėl TCRγδ/CD3 komplekso, TLR2 ir mediatorių, tokių kaip defenzinas α, tumoro nekrozės veiksnys (angl. *tumor necrosis factor*, TNF) α, granzimas A ir IL-18, poveikio. Eozin-

ofilų tumorocidinės savybės yra antigenui specifinės ir skirtingos atskiriems individams. Vėžio antigenams specifiniai IgE klasės antikūnai skatina eozinofilų medijuotos vėžinės ląstelės žūtį [9].

NESPECIFINIS IMUNITETAS IR VĖŽIO IŠSIVYSTYMAS

Makrofagai, svarbiausios fagocituojančios nespecifinio imuninio atsako grandies ląstelės, kaupiasi naviko aplinkoje dėl juos veikiančių prouždegiminių citokinų poveikio, tokių kaip C-C chemokino ligandas (CCL) 2, CCL3, CCL4, CCL5, taip pat VEGF, transformuojamasis augimo veiksnys (angl. *transforming growth factor*, TGF) β, granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojamieji veiksniai (angl. *colony stimulating factors*, GM-CSF ir M-CSF). Citokinų aplinka nulemia makrofagų fenotipą, kuris gali būti prouždegiminis M1 arba imunosupresinis/proangiogenezinis M2. Navikinio audinio ląstelės ir makrofagai pasižymi didele tam tikrų molekulių, pvz., CCL2, CCL5, IL-10, dektino-1, CD (angl. *cluster of differentiation* – leukocitų diferenciacijos antigenai) 81, VEGF-A, CD163, CD68, CD206, didžiojo audinių dermės komplekso (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) antros klasės molekulės, azoto oksido sintazės (angl. *nitric oxide synthase*, NOS) ekspresija [10]. Makrofagų kiekis bei jų funkcijos naviko audinyje gali skirtis priklausomai nuo naviko tipo, ligos stadijos, vietos navikiniame audinyje. M1/M2 navikinio audinio makrofagų fenotipų santykis ir jo nevienalytiškumas lemia blogą prognozę sergantiesiems glioma ir krūties vėžiu, o gerą prognozę sergantiesiems skrandžio ir storosios žarnos, prostatos ir nesmulkiąstelininiu plaučių vėžiu [10]. Naujų medikamentinio gydymo būdų paieška galėtų būti pagrįsta nespecifinio imuniteto grandžių moduliacija: M1 priešvėžinio ir M1-I tipo T citotoksinių limfocitų poveikio stiprinimu.

LAŠTELINIS IMUNITETAS IR VĖŽYS

Dendritinės ląstelės dalyvauja pateikiant antigeną ir pradeda citotoksinių T limfocito efektorinį priešvėžinį atsaką. Eksperimentiniuose dendritinių ląstelių vakcinacijos tyrimuose pastebėtas IgE medijuotas tirpių vėžio antigenų pateikimas citotoksiniams T limfocitams ir sukeliamas atminties ląstelių susidarymas [11]. Citotoksiniai T limfocitai ir I tipo T limfocitai pripažinti pagrindinius priešvėžinio imuniteto mediatoriais. I tipo T limfocitai pagalbininkai gamina interferoną (IFN) γ, kuris priešvėžinį imunitetą medijuoja keletu būdų: aktyvuoja makrofagus ir antigeno pateikimą, inhibuoja angiogenezę. Th2 limfocitų vertė, sergant vėžiu, yra prieštaringa. Kai kuriais atvejais, sergant krūties, skrandžio, kasos vėžiu, Th2 limfocitai ir jų citokinai IL-4, IL-13, užkrūčio liaukos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) yra susiję su vėžio

progresavimu. Be to, IL-4 svarbus storosios žarnos vėžio patogenezeje, todėl IL-4 ir IL-13 receptoriai yra perspektyvūs priešvėžiniai taikiniai. Kita vertus, Th2 limfocitai ir jų citokinai veikia kaip apsauga nuo vėžio. Sergant Hodžkino limfoma, didesnis Th2 limfocitų kiekis susijęs su ilgesniu išgyvenamumu. Dendritinės ląstelės su IgE klasės antikūnu prieš prostatos specifinį antigeną (angl. *prostate-specific antigen*, PSA) arba HER2/neu, susijungusios su antigenu, sukelia CD4+ ir CD8+ T ląstelių aktyvaciją *in vitro*, lyginant su kompleksu, kurio sudaryme dalyvauja IgG1 klasės antikūnai [12].

IMUNOMODULIACINĖ VĖŽIO TERAPIJA

Tyrimuose *in vitro* pastebėta, jog eozinofilai, monocitai ir makrofagai gali būti efektorinėmis ląstelėmis nuo IgE priklausomose ląstelių citotoksiškumo arba fagocitozės reakcijose. Šie procesai kartu su dendritinių ląstelių antigeno pateikimu ir putliųjų ląstelių degranuliacija yra pagrindiniai taip vadinamojo su IgE susijusio priešvėžinio imuniteto dalyviai. Trastuzumabas, humanizuotas IgG1 antikūnas prieš žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių 2 (HER2/neu), yra pagrindinis monokloninis antikūnas, vartojamas klinikinėje praktikoje, leidžiantis pasiekti ilgesnį pacienčių, sergančių krūties vėžiu (teigiamų HER2/neu), išgyvenamumą. Šio preparato priešvėžinis poveikis yra nevienalytis, o pagrindinis jo veikimo mechanizmas – nuo antikūnų priklausomo ir ląstelių medijuoto citotoksiškumo skatinimas. Šiuo metu vėžio terapijai planuojami naudoti ir intensyviai tiriama rekombinantiniai humanizuoti chimeriniai anti-HER2/neu bei anti-EGFR IgG1 IgE antikūnai. Iki klinikiniai tyrimai rodo, jog monokloninio antikūno trastuzumabo IgE veikimas paremtas, kaip minėta, nuo antikūnų priklausomu ląstelių citotoksiškumu, taip pat nuo antikūnų priklausoma fagocitoze. Trastuzumabas IgE, inkubuotas kartu su putliosiomis ir vėžinėmis ląstelėmis, ekspresuojančiomis HER2/neu, sukelia putliųjų ląstelių degranuliaciją ir į uždegimo židinį pritraukia kitas uždegimo ląsteles [13]. Kitas vėžio gydymui sėkmingai naudojamas epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) monokloninis antikūnas yra cetuksimabas. Žinant, kad IgE, lyginant su IgG, gali dalyvauti naikinant vėžines ląsteles keletu alternatyvių efektorinių mechanizmų pagalba, iki klinikiniuose tyrimuose intensyviai tyrinėjamas rekombinantinis anti-EGFR IgE [14]. Ekperimentiniuose tyrimuose *in vitro* nuo antikūnų priklausomas eozinofilų medijuotas citotoksiškumas įrodytas sukurtu anti-CD20 IgE antikūnu prieš OCI-Ly8 limfomos ląsteles. Tyrimai parodė, kad trastuzumabas IgE, cetuksimabas IgE, anti-PSA IgE, MOv18 IgE aktyvina žiurkių bazofilinės leukemijos ląsteles RBL-SX-38, kuomet su anti IgE antikūnais yra sujungtas multimerinis antigenas

arba didele vėžinių antigenų ekspresija pasižyminčios ląstelės, tuo tarpu tirpūs vėžiniai antigenai ląstelių degranuliacijos nesukelia [15].

ALERGIJA PRIŠVĖŽINIAMS VAISTAMS

Alerginės reakcijos yra dažnos priešvėžinio gydymo komplikacijų priežastys. Alerginių reakcijų atsiranda gydant platinos darinių preparatais, taksanais, monokloniniais antikūnais. Didėjant monokloninių antikūnų naudojimui gydyti vėžį, visame pasaulyje dramatiškai didėja alerginių reakcijų dažnis. Nereti ir kitos kilmės šalutiniai poveikiai, kurių simptomai gali priminti alergiją, sukeliama tiesioginio vaistinio preparato poveikio ląstelėms arba dėl medžiagų apykaitos pokyčių, išvengiami arba susilpninami premedikuojant sisteminiiais gliukokortikoidais. Alerginės ligos, sukeltos priešvėžinių vaistų, gydomos įprastai – antihistamininiais vaistais, gliukokortikoidais, kitais simptominiiais vaistais, infuzoterapija. Desensibilizacija reikalinga tuomet, kai nėra galimybės pakeisti gydymo schemą ir nutraukti gydymą alergiją sukėlusiu preparatu. Alerginės reakcijos gali būti lengvos ir vidutinės, retais atvejais – sunkios, sukeliančios pavojų paciento sveikatai arba gyvybei. Viena jų – anafilaksija, atsirandanti dėl IgE/putliųjų ląstelių/bazofilų veikimo per pirmą valandą nuo vaistų infuzijos pradžios. Ligos simptomai yra susiję su iš šių ląstelių išsiskiriančia triptaze, taip pat kitų mediatorių, tokių, kaip histaminas, leukotrienai, prostaglandinai veikimu. Tai kvėpavimo, virškinamojo trakto, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai. Kiti pokyčiai, tokie kaip, karščiavimas atsiranda dėl IL-1, IL-6 išsiskyrimo ir poveikio. Galimi ir atipiniai, tam tikriems vaistams būdingi šalutiniai poveikiai, pvz., skausmas gydant taksanais arba monokloniniais antikūnais. Dauguma pacientų, patyrusių anafilaksines reakcijas, yra gydymo desensibilizacija kandidatai, išskyrus tokias sunkias alergines ligas, kaip *Steven-Johnson* sindomas, toksinė epidermio nekrolizė, vaistų sukelta eozinofilija, pažeidžianti organus, generalizuota ūminė egzematozinė pustuliozė. Alergija platinos preparatams (karboplatinai, cisplatinai, oksaliplatinai), taksanamams (paklitakseliui, docetakseliui), monokloniniams antikūnams (retuksimabui, trastuzumabui, cetuksimabui) sėkmingai gydomi desensibilizacija. Klinikiniame tyrime 370 alergiškų asmenų buvo gydyti atliekant 2177 sėkmingas desensibilizacijos procedūras 15 medikamentų: 93 proc. procedūrų buvo atliktos be šalutinių reiškinių arba jie buvo lengvi, 7 proc. šalutiniai reiškiniai buvo vidutinio sunkumo ir sunkūs, tačiau gydymas dėl jų nebuvo nutrauktas nė vienam pacientui [17]. Šis tyrimas, ekspertų nuomonė bei kasdienio darbo patirtis rodo, kad pacientai, patyrę greitojo ir lėtojo tipo alergines reakcijas priešvėžiniams vaistams ir gydyti specifine alergenų imunoterapija, gali būti saugiai gydomi tais pačiais medikamentais.

APIBENDRINIMAS

Egzistuoja akivaizdus ryšys tarp imuninio atsako sergant alergija ir vėžiu, turint omenyje epidemiologų pastebėjimus, eksperimentinių tyrimų duomenis bei gydymo rezultatus. Tačiau iki šiol nėra vieningos nuomonės, galinčios paaiškinti egzistuojantį šių ligų tarpusavio ryšį. Imuninės sistemos komponentai, susiję su padidėjusio jautrumo imuninių reakcijų išsivystimu, gali skatinti arba slopinti vėžio vystymąsi, kartu jų poveikis gali priklausyti nuo vėžinių ląstelių tipo ar būklės. Tikimės, kad alergijos ir vėžio tarpusavio ryšio mechanizmų tyrimai pasiūlys sprendimą dėl ankstyvos vėžio profilaktikos, diagnostikos ir gydymo.

LITERATŪRA

1. Cahoon EK, Inskip PD, Gridley G, Brenner AV. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J Cancer*. 2014; 110 (7):1825–33.
2. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Karagiannis S, Ahlstedt S, Malmstrom H, et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncol Immunology*. 2016; 5(6):e1154250.
3. Matta GM, Battaglio S, Dibello C, Napoli P, Baldi C, Ciccone G, et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(18 Pt 1):5348–54.
4. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153(3):401–9.
5. Untersmayr E, Bises G, Starkl P, Bevins CL, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. The high affinity IgE receptor Fc epsilonRI is expressed by human intestinal epithelial cells. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9023.
6. Marichal T, Tsai M, Galli SJ. Mast cells: potential positive and negative roles in tumor biology. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1(5):269–79.
7. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107(2):249–57.
8. Liu X, Jin H, Zhang G, Lin X, Chen C, Sun J, et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106834.
9. Karagiannis SN, Bracher MG, Hunt J, McCloskey N, Bevil RL, Bevil AJ, et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J Immunol*. 2007; 179(5):2832–43.
10. Erreni M, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated Macrophages (TAM) and Inflammation in Colorectal Cancer. *Cancer Microenviron*. 2011; 4(2):141–54.
11. Platzer B, Stout M, Fiebiger E. Functions of dendritic-cell-bound IgE in allergy. *Mol Immunol*. 2015; 68(2 Pt A):116–9.
12. Daniels-Wells TR, Helguera G, Leuchter RK, Quintero R, Kozman M, Rodriguez JA, et al. A novel IgE antibody targeting the prostate-specific antigen as a potential prostate cancer therapy. *BMC Cancer*. 2013; 13:195.
13. Karagiannis P, Singer J, Hunt J, Gan SK, Rudman SM, Mechtcheriakova D, et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58(6):915–30.
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(3):497–504.
15. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, Capron M, Corrigan C, Castells M, et al. AllergoOncology - The impact of Allergy in Oncology. *EAACI Position Paper. Allergy*. 2017; 72(6):866–87.
16. Spillner E, Plum M, Blank S, Mieke M, Singer J, Braren I. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61(9):1565–73.

Astma ir gastroezofaginio reflukso liga

ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

EGIDIJUS MORKŪNAS, LAIMAS VIRGINIJUS JONAITIS
LSMU MA Gastroenterologijos klinika

Santrauka. Žinoma, kad egzistuoja ryšys tarp gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) ir astmos. Respiracinių simptomų, susijusių su astma, dažnis yra didesnis GERL sergantiems pacientams. Sergantiems astma GERL nustatoma dukart dažniau nei nesergantiems astma. Priežastinį ryšį tarp GERL ir astmos sudėtinga įvertinti, nes abi būklės skatina viena kitą. Išskiriami trys pagrindiniai mechanizmai, kaip patologinis gastroezofaginis refluksas gali sąlygoti paryškėjusių kvėpavimo takų obstrukciją astma sergantiems pacientams: *nervus vagus* dirginimas, padidėjęs bronchų reaktyvumas ir mikroaspiracija. Svarbiausi GERL diagnostikos aspektai sergantiems astma: anamnezė, tipinė ir netipinė GERL simptomatika, endoskopija, 24 val. impedanso-pH-metrija, empirinis gydymas protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (gydymo PSI testas). Sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir jaučiantiems GERL simptomus, ypač besiskundžiantiems atpylimu arba nakties metu pasireiškiančiais astmos simptomais, rekomenduojama skirti empirinį gydymą PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę 3 mėn. Gydytojo gastroenterologo konsultacija ir endoskopinis tyrimas rekomenduojami tada, kai GERL simptomai neregusuoja gydymo PSI metu arba pacientas skundžiasi kitais, perspėjamaisiais simptomais. Bendro susitarimo dėl chirurginio priešrefliuksinio gydymo sergantiems astma, susijusia su GERL, nepriimta.

Reikšminiai žodžiai: astma, gastroezofaginio reflukso liga, GERL.

Summary. It is well known that asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) are related. Respiratory symptoms, associated with asthma, are more frequent among patients with GERD. GERD is diagnosed twice more often for asthmatic patients than patients without asthma. It is difficult to evaluate the pathogenesis of these two co-existing diseases. There are three main mechanisms how gastroesophageal reflux may exacerbate airflow obstruction in asthmatics: increased vagal tone, heightened bronchial reactivity, and microaspiration. The main GERD diagnostic aspects for asthmatics are anamnesis, typical and atypical GERD symptoms, upper gastrointestinal tract endoscopy, oesophageal pH testing, empiric therapy with a proton pump inhibitor (PPI) (PPI test). For patients with moderate to severe asthma and symptoms of gastroesophageal reflux, particularly those with regurgitation symptoms or nocturnal asthma, empiric therapy with a PPI taken twice daily, 30 minutes before breakfast and dinner for three months, should be recommended. Referral to a gastroenterologist is indicated if GERD symptoms are not controlled on PPI therapy or if the patient has alarming symptoms. Consensus has not been yet achieved on the role of surgery in patients with asthma-associated GERD.

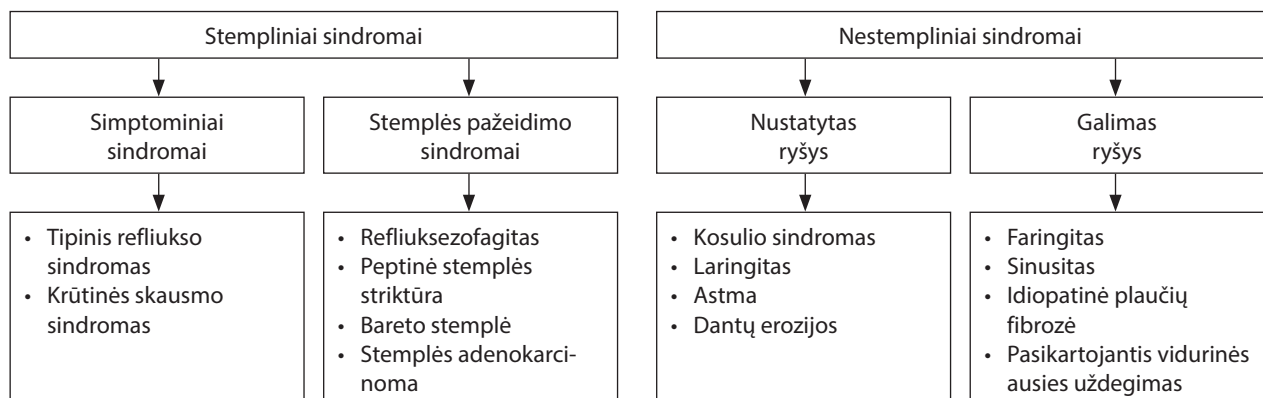
Keywords: asthma, gastroesophageal reflux disease, GERD.

ĮVADAS

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) – tai būklė, kai skrandžio turinio refluksas sukelia varginančius simptomus ir (arba) komplikacijas. GERL apibūdina Monrealio klasifikacija, apimanti stemplinius (tiek

simptominius, tiek morfologinius, nustatomus endoskopiškai) ir nestemplinius sindromus, kurių ryšys patvirtintas arba įtariamas (pav.).

Žinoma, kad egzistuoja GERL ir astmos ryšys. Respiracinių simptomų, susijusių su astma, pvz., kosulio,



Pav. Monrealio (angl. Montreal) GERL klasifikacija [1]

Pulmonologija ir alergologija

dusulio, švokštimo, krūtinės veržimo arba tempimo dažnis yra didesnis GERL sergantiesiems, o sergantiesiems astma GERL nustatoma dukart dažniau nei nesergantiems astma. GERL simptomai yra dažni nusiskundimai, varginantys 30–90 proc. astma sergančių pacientų [2–4].

PATOGENEZĖ

Priežastinį ryšį tarp GERL ir astmos sudėtinga įvertinti, nes viena būklė skatina kitą, ir atvirkščiai. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, išskiriami trys pagrindiniai mechanizmai, kaip patologinis gastroezofaginis (GE) refluksas gali sąlygoti paryškėjusią kvėpavimo takų obstrukciją astma sergantiems pacientams:

- Skrandžio rūgštims veikiant stemplės gleivinę, dirginamas *nervus vagus*, kurio tonusas padidėja, o tai sukelia bronchokonstrikciją [5].
- GE refluksas gali sąlygoti padidėjusį bronchų reaktyvumą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad kvėpavimo takų rezistentiškumas reikšmingai didesnis tiems astma sergantiems pacientams, kuriuos vargina ir GE reflukso simptomai [6].
- Mikroaspiracija – astmos ir GERL ryšio mechanizmas, kai įkvepiamas nedidelis rūgštaus skrandžio turinio kiekis ir sukeliamas refleksinė bronchokonstrikcija, atsiranda mikroskopinių kvėpavimo takų epitelio pažeidimų [7].

Numanomi keli mechanizmai, kaip astma sukelia GERL vystymąsi – tai mechaninės priežastys: neigiamas slėgis krūtinės ląstoje (ypač astmos paūmėjimo metu), plaučių hiperinfliacija, dėl kurios ištempinama diafragma (blogėja jos antirefliuksinė funkcija) bei sutrumpėja apatinis stemplės raukas, kuris yra esminis antirefliuksinis barjeras. Apatinio stemplės rauko tonusą gali mažinti ir astmai gydyti vartojami vaistai, pvz., teofilinas, sisteminiai arba inhaliuojamieji β_2 receptorių agonistai [8]. Kai kurie vaistai, pvz., geriamieji gliukokortikoidai, galimai prailgina stemplės gleivinės ir skrandžio rūgšties kontakto laiką ir sąlygoja GE reflukso simptomus [9].

DIAGNOSTIKA

Kol kas nėra visiškai patikimų diagnostikos metodų ar biožymenų, kurie patvirtintų, kad astma tikrai susijusi su GERL. Svarbiausi diagnostikos aspektai: anamnezė, tipinė ir netipinė GERL simptomatika, endoskopija, 24 val. impedanso-pH-metrija, empirinis gydymas protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (gydymo PSI testas).

KLINIKINIAI YPATUMAI

Astma sergantiems pacientams pasireiškiantys GERL simptomai, ypač atpylimas rūgščiu skrandžio turiniu (regurgitacija), astmos simptomai, sustiprė-

jantys naktį, po gausnesnio valgymo arba atsigulus po valgio, rodo, kad galima tikėtis astmos palengvėjimo, taikant GERL gydymą [10]. Todėl labai svarbu įvertinti galimus GERL simptomus (tiek ezofaginius, tiek ekstraefozofaginius).

Kiti anamnezės duomenys, galimai rodantys astmos ryšį su GERL:

- Astmos simptomai nesusiję su alergija arba infekcija.
- Astma nustatoma suaugusiems asmenims.
- GERL simptomai buvę iki astmos diagnozės nustatymo.
- Nėra tipinių GERL simptomų.
- Astmos gydymas įprastais vaistais nepakankamai veiksmingas.

Kruopštus anamnezės surinkimas svarbus dėl to, kad astma sergantys pacientai dažnai gali nesuprasti, kad pasireiškiantys simptomai susiję su GERL, o ne su astma. Kai kurie astmai būdingi simptomai gali būti sąlygoti GERL, pvz., krūtinės veržimas gali būti palaikytas astmos požymiu, kai iš tikrųjų yra nulėmtas GERL, sausas kosulys gali būti sukeltas GERL ir nesergantiems astma. Klinikinėje praktikoje pasitaiko atvejų, kai pacientai vartoja inhaliuojamuosius vaistus GERL simptomams malšinti. Kartais pacientai klaidingai nurodo, kad astmos simptomai atsiranda arba pasunkėja pavalgius riebaus arba kitokio maisto (pvz., šokolado, kavos, alkoholio), kuris mažina apatinio stemplės rauko tonusą ir taip sukelia GE reflukso epizodą [11].

GYDYMAS

Klinikiniais simptomais nepasireiškianti GERL nustatoma 24–62 proc. astma sergančių pacientų. Remiantis kelių klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams, sergantiems sunkia arba sunkiai kontroliuojama astma, GERL gydymas gerina astmos kontrolę. Vis dėlto naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad astma sergančiųjų, kuriems nėra GERL simptomatikos, empirinis gydymas PSI astmos baigčių nepagerina, todėl šiems pacientams GERL gydymas neindikuotinas [12].

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir jaučiantiems GERL simptomus, ypač besiskundžiantiems atpylimu arba nakties metu pasireiškiančiais astmos simptomais, rekomenduojama skirti empirinį gydymą PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę, 3 mėn. Tai vadinamasis gydymo PSI testas.

PSI rekomenduojami todėl, kad slopina skrandžio rūgšties sekreciją efektyviau nei H_2 receptorių blokatoriai. Rekomenduojamas gydymas du kartus per dieną, nes tokia gydymo schema taikoma daugelio klinikinių tyrimų metu, o PSI skiriant vieną kartą per dieną, 27 proc. astma sergančių pacientų GERL simptomų kontrolė nepasiekama [10].

Visiems pacientams turi būti nurodoma laikytis

tinkamų mitybos ir gyvenimo būdo įpročių, t. y. mesti svorį turintiems antsvorio ir nutukusiems, laikyti pakeltą lovos galvūgalį miegant, ypač jei vargina naktiniai arba laringiniai simptomai (pvz., kosulys, balso prikimimas). Visiškas galimai refluksogeninio maisto (riebaus, rūgštaus arba aštraus maisto, kofeino, šokolado, gazuotų gėrimų, mėtų, alkoholio) atsisakymas GERL gydymui nerekomenduojamas [13].

Astmos sunkumo laipsnio sumažėjimas arba sėkminga jos kontrolė, vartojant rekomenduojamą empirinį gydymą PSI ir laikantis gyvenimo būdo korekcijos nurodymų, patvirtina astmos ir GERL ryšį.

Gydymo kursas PSI sėkmingas, jei:

- Maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF) padidėja 20 proc.
- Palengvėja astmos simptomai.
- 20 proc. sumažėja skiriamų geriamųjų gliukokortikoidų dozė [10].

Taigi, jei empirinio gydymo PSI kursas sėkmingas, dažniausiai rekomenduojama tęsti gydymą ilgą laiką, PSI dozę sumažinant iki vieno karto per dieną. Jei, tęsiant gydymą mažesne doze, GERL simptomai atsinaujina, rekomenduojama didinti PSI dozę iki dviejų kartų per dieną. Skiriamos PSI dozės mažinimas arba gydymo nutraukimas nuolat turi būti derinamas su astmos gydymo eiga ir jos kontrole. Nežinoma, ar PSI pakeitus į H_2 receptorių blokatorius, su GERL susiję astmos simptomai būtų valdomi taip pat efektyviai. Jei astma sergantiems pacientams skiriamas empirinis gydymas PSI palengvina GERL simptomus, bet neturi jokio poveikio astmos eigai, toliau rekomenduojama vadovautis GERL gydymo gairėmis, neatsižvelgiant į astmos gydymą.

Galimos dvi nesėkmingo empirinio gydymo PSI (nėra astmos simptomų pagerėjimo, PEF padidėjimo arba sisteminių gliukokortikoidų poreikio sumažėjimo) priežastys: arba astma nesusijusi su GERL ir GERL gydymas gali būti nutraukiamas, arba GERL gydymas nepakankamas. Šių dviejų nesėkmingo gydymo priežasčių diferenciacijai gali būti atliekama 24 val. stemplės impedanso-pH-metrija, pacientui tęsiant gydymą PSI. Šio tyrimo rezultatų analizė rodo, kokią paros dalį stemplės pH yra mažesnis nei 4. Tai leidžia atskirti fiziologinį GE refliuksą nuo patologinio. 24 val. impedanso-pH-metrija laikomas standartiniu tyrimo metodu GE refliuksui nustatyti, jo jautrumas – 93 proc., specifiskumas – 95 proc. Šio tyrimo duomenys taip pat leidžia nustatyti astmos simptomų sustiprėjimo ir GE refliuksos ryšį. Impedanso-pH-metrijos trūkumai: neįmanoma nustatyti ilgalaikės GE refliuksos įtakos astmos eigai, galimi klaidingai neigiami rezultatai [14].

Gydytojo gastroenterologo konsultacija tikslinga tada, kai GERL simptomai neregresuoja PSI gydymo du kartus per dieną kurso metu arba pacientas skundžiasi kitais, perspėjamaisiais simptomais, pvz., rijimu

nutrikimu, skausmingu rijimu, svorio kritimu, vėmimu su krauju priemaiša arba užsitęsusiu vėmimu, melena, anemija. Paprastai ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) nėra indikuotina astma sergantiems pacientams, kuriuos vargina GE refliuksos simptomai, išskyrus atvejus, kai pasireiškia anksčiau minėti perspėjamieji arba atsinaujinantys GERL simptomai [15]. Kita vertus, daugelis gastroenterologų rekomenduoja atlikti EGDS pacientams, kuriems numatomas ilgalaikis gydymas PSI tam, kad būtų atmesta Bareto (angl. *Barrett*) stemplės diagnozė, ypač vyresniems nei 50 metų pacientams, kuriuos GERL simptomai vargina daugiau nei 10 metų. Astma sergantiems pacientams, kuriems įtariama netipiniais simptomais pasireiškianti GERL, 20–30 proc. atvejų endoskopiškai nustatomas erozinis ezofagitas, daugiau nei 70 proc. atvejų – neerozinė GERL forma, kai endoskopinių pokyčių nenustatoma.

Bendro susitarimo dėl chirurginio antirefluksinio gydymo (pvz., gastrofundoplikacijos) vaidmens pacientams, sergantiems astma, susijusia su GERL, nepriimta.

Pagrindinės chirurginio antirefluksinio gydymo indikacijos:

- GERL gydymas PSI veiksmingas, tačiau pacientas negali arba nenori ilgą laiką vartoti PSI.
- GERL gydymas neveiksmingas arba nepakankamai veiksmingas, kai GERL diagnozė patvirtinta ir neabejotina.
- GERL komplikacijos: Bareto stemplė, peptinė stemplės striktūra.
- Atipinė GERL, kai GERL diagnozė įrodyta tyrimais.
- GERL susijusi su didelio laipsnio diafragmos išvarža.

Nepaisant chirurginio gydymo, daugeliui pacientų išlieka tolesnio ilgalaikio medikamentinio GERL gydymo poreikis [16].

APIBENDRINIMAS

Tarp astmos ir GERL egzistuoja glaudus ryšys. GERL yra dažna būklė astma sergantiems pacientams, o respiracinių simptomų, susijusių su astma, dažnis yra didesnis GERL sergantiems pacientams. Manoma, kad šios dvi būklės turi didelę įtaką viena kitos patogenezėje. Nustatant GERL diagnozę astma sergantiems pacientams, svarbiausia – išsami anamnezė ir gydymo PSI testas. 24 val. impedanso-pH-metrija svarbi nustatant arba atmetant GERL diagnozę, kai gydymo PSI kursas neveiksmingas. Endoskopinis tyrimas ypač svarbus, kai pacientą vargina perspėjamieji arba atsinaujinantys simptomai, taip pat vyresniems nei 50 metų pacientams, kuriuos GERL simptomai vargina daugiau nei 10 metų. Rekomenduojamas empirinis GERL gydymas astma sergantiems pacientams – PSI du kartus per dieną, 30 min. prieš pusryčius ir vakarienę, 3 mėn.

Pulmonologija ir alergologija

Gydymo PSI kursas yra sėkmingas, jei PEF padidėja 20 proc., palengvėja astmos simptomai arba 20 proc. sumažėja skiriamų geriamųjų gliukokortikoidų dozė. Chirurginis antirefliuksinis gydymas gali būti taikomas tam tikrais atvejais, tačiau bendro susitarimo kol kas nepriimta.

LITERATŪRA

1. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group.** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8):1900-20.
2. **Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al.** The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest.* 2006; 129(4):1051-6.
3. **Harding SM.** Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25(1):131-48.
4. **Kiljander TO, Laitinen JO.** The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest.* 2004; 126(5):1490-4.
5. **Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N.** The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy.* 1981; 47(6):431-4.
6. **Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, Merrouche M, Geronimi A, Pradalier A, et al.** Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10(10):2255-9.
7. **Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al.** Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology.* 1984; 87(4):872-81.
8. **Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC.** The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest.* 2001; 120(4):1184-9.
9. **Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LE, Bradley LA.** Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest.* 2002; 121(2):625-34.
10. **Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA.** Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med.* 1996; 100(4):395-405.
11. **Sontag SJ, Harding SM.** Gastroesophageal reflux and asthma. In: Goyal RK, Shaker R, editors. *Goyal and Shaker's GI Motility Online.* New York: Nature Publishing Group; 2006.
12. **American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al.** Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360(15):1487-99.
13. **Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J.** Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(2):175-82.
14. **Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.** ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(3):668-85.
15. **Dyspepsia and GERD.** Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2004. Available at: www.icsi.org.
16. **Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM.** Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg.* 2017; 41(10):2566-71.

Vaikų lėtinio kvėpavimo nepakankamumo priežastys ir gydymas

CAUSES AND MANAGEMENT OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE IN CHILDREN

VALDONĖ MISEVIČIENĖ¹, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ¹, VAIDOTAS GURSKIS¹, GODA MISEVIČIŪTĖ², MARTYNAS ŽEMAITIS¹

¹LSMU MA Vaikų ligų klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Vaikų lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (LKN) – tai reta, tačiau vis dažniau pasitaikanti problema. Medicinos pasiekimai ir tobulėjanti sveikatos priežiūra lemia didesnę vaikų išgyvenamumą per anksti gimus ar sergant įvairiomis sunkiomis ligomis, kurios sukelia kvėpavimo sutrikimus ir LKN. LKN sutrikimo priežastimis gali būti prasta kvėpavimo mechanika, pakitęs kvėpavimo takų praeinamumas, sutrikusi kvėpavimo reguliacija, plaučių parenchimos bei kraujotakos ligos. Tarp kitų įvairių priežasčių, vaikams svarbiausios yra nervų raumenų ir lėtinės pūlinės plaučių ligos. Vaikams skirtingai nei suaugusiems LKN dažnai gali būti ilgainiui praeinanti būklė, o ne progresuojanti liga, todėl labai svarbu laiku pastebėti ir diagnozuoti šią būklę, o nustačius LKN priežastis bei numačius prognozę, adekvačiai gydyti. LKN gydymo sėkmė šiuolaikinėje medicinoje labiausiai priklauso nuo ilgalaikės multidisciplininės paciento priežiūros, darniai ir veiksmingai veikiančios visose sveikatos priežiūros grandyse. Tikslas – panaikinti priežastį arba sumažinti pagrindinės priežasties, sukėlusios LKN, padarinius ir pagerinti vaiko bei jį globojančių asmenų gyvenimo kokybę. Svarbiausi gydymo uždaviniai: pagrindinės ligos gydymas ir ilgalaikės deguonies terapijos, ir (arba) dirbtinės plaučių ventilacijos pritaikymas namuose. Straipsnyje išsamiau aptariamos vaikų LKN priežastys, svarbiausių diagnostikos metodų ypatumai vaikams, taip pat konservatyvus vaikų gydymo rekomendacijos, atsižvelgiant į teisinį šių paslaugų reguliavimą šalyje.

Reikšminiai žodžiai: vaikai, lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, deguonies terapija, invazinė ventilacija, neinvazinė ventilacija.
Summary. Chronic respiratory failure (CRF) is a rare childhood condition but due to better diagnosis and medical care more children survive and the number of such children is increasing all over the world. All conditions leading to CRF could be categorized as those that affect the respiratory pump, those that affect respiratory drive, extrathoracic and central airway lesions and pulmonary parenchymal and vascular abnormalities. The main causes in children are neuromuscular and suppurative lung diseases. Sometimes CRF in children could be rather as transitory condition than a progressive disease; therefore early accurate diagnosis, identification of the cause of respiratory failure and appropriate treatment on time are of great importance. Multidisciplinary care is the most recommended approach to the current management of CRF. The main goals of the treatment include reversing or ameliorating the cause of respiratory compromise, extending life, improving quality of life and reducing morbidity. Long term oxygen therapy and/or ventilatory support are usually prescribed for such children. More detailed information about the causes, diagnosis and management of pediatric CRF are presented further in the article.

Keywords: children, chronic respiratory failure, long-term oxygen therapy, invasive ventilation, non-invasive ventilation.

IVADAS

Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (LKN) – tai būklė, dažniausiai lydinti kitas pagrindines ligas, atsirandanti per neapibrėžtą laikotarpį ir nustatoma tada, kai kvėpavimo metu organizmas nuolat arba didelę paros dalį nepakankamai aprūpinamas deguonimi ir (arba) iš jo nepašalinamas anglies dvideginis [1]. Vaikų LKN yra reta, tačiau vis dažniau pasitaikanti problema. Medicinos pasiekimai ir gerėjanti sveikatos priežiūra sąlygoja vaikų išgyvenamumą per anksti gimus arba sergant įvairiomis sunkiomis ligomis, kurios sukelia kvėpavimo sutrikimus ir LKN. Vaikams, skirtingai nei suaugusiems asmenims, LKN gali būti ilgainiui praeinanti būklė (pvz., būklė po bronchopulmoninės displazijos, lėtinė naujagimių plaučių liga ir kt.), todėl labai svarbu laiku pastebėti ir diagnozuoti šią būklę

bei, nustačius LKN priežastis ir numačius prognozę, adekvačiai gydyti [1–2].

LKN paplitimas tarp vaikų tiksliai nežinomas, nes ši būklė dažniausiai yra kitų pagrindinių ligų pasekmė. Sergamumas, ligotumas, medicininės pagalbos apimtys bei LKN prognozė įvairiose šalyse taip pat labai skirtingi. Tai lemia etniniai, genetiniai, medicininiai, socialiniai ir kiti veiksniai. Dėl anatominių ir fiziologinių ypatumų bei ankstyvo gimimo LKN mažiems vaikams nustatomas kur kas dažniau nei vyresnio amžiaus vaikams. Dažnai naujagimių patirti įvykiai išsprendžiami arba praeina savaime, todėl jiems LKN gali būti labiau tranzitorinė būseną nei progresuojanti liga [3].

Lietuvoje per pastaruosius penkerius metus kelis kartus padaugėjo vaikų, kuriems dėl LKN pripažinta negalia. Padaugėjo ir kiekvienais metais auga skaičius

vaikų, kuriems šiuo metu taikoma ilgalaikė dirbtinė plaučių ventilacija (DPV) namuose. Iki šiol toks gydymo metodas pritaikytas 26 šalies vaikams ir tai yra beveik 5 atvejai iš 100 000 vaikų.

LĒTINIO KVĖPAVIMO NEPAKANKAMUMO TIPAI

Priklausomai nuo kraujo dujų pokyčių, LKN skirstomas į oksigenacinį (I tipo) ir hiperkapninį (II tipo). Kai kuriais atvejais galimas abiejų LKN tipų derinys.

Pirmas tipas labiau susijęs su pulmoniniu nepakankamumu ir sutrikusia kraujo dujų difuzija plaučiuose. Jis atsiranda dėl kraujotakos ir įvairių plaučių ligų. Pagrindiniai šio LKN mechanizmai yra ventilacijos – perfuzijos neatitikimas, šuntinė kraujo srovė, dujų difuzijos sutrikimas plaučiuose arba alveolinė hipoventiliacija. Jei yra ventilacijos – perfuzijos neatitikimas, hipoksemija gali normalizuotis tiekiant deguonį. Esant šuntinei kraujo srovei, papildomo deguonies įtaka hipoksemijai yra nereikšminga [1].

Oksigenacinio LKN laikotarpiu parcialinis anglies dvideginio slėgis ($p\text{CO}_2$) dažniausiai būna nepakitęs arba dėl hiperventiliacijos sumažėjęs. Progresuojant pagrindinei ligai, kai kvėpavimo pastangos mažėja dėl nuovargio ir nusilpimo, šis rodmuo didėja. Lėtinė hipoksemija ilgainiui gali būti policitemijos, plautinės hipertenzijos ir *cor pulmonale* priežastis. Nors nežinoma, koks hipoksijos laipsnis ir trukmė lemia plautinės hipertenzijos atsiradimą, manoma, kad rizika didesnė, kai kraujo įsotinimas deguonimi (SpO_2) yra mažiau nei 88–90 proc., ir mažesnė, kai SpO_2 yra daugiau 94–95 proc. Kūdikiams, kuriems yra lėtinė naujagimių plaučių liga, blogiau miega, gresia staigios mirties sindromas, jei jų ilgalaikis SpO_2 yra mažesnis arba lygus 90 proc. [1, 2].

Antras tipas – hipoventiliacinis LKN, susijęs su kvėpavimo takų praeinamumu ir ventiliaciniu pajėgumu. Jis atsiranda sutrikus kvėpavimo reguliavimui, esant blogesniai kvėpavimo takų praeinamumui ir (arba) nepakankamai kvėpavimo judesių mechanikai. Dėl šių priežasčių sumažėja plaučių ventilacija, todėl dažnai šis tipas vadinamas hipoventiliaciniu. Jam būdinga hiperkapnija, dažniausiai lydima hipoksemijos ir metabolinės alkalozės, kuri atsiranda esant kompensacinei inkstų veiklai ir padidėjusiai hidrokarbonato (HCO_3) gamybai. Kraujo dujų pH dažniausiai yra normalus [1, 2].

DAŽNIAUSIOS VAIKŲ LĒTINIO KVĖPAVIMO NEPAKANKAMUMO PRIEŽASTYS

Dažniausiai LKN yra palaiptiesniui progresuojančios pagrindinės ligos pasekmė. Tarp kitų įvairių priežasčių vaikams svarbiausios yra nervų-raumenų ir lėtinės pūlinės plaučių ligos. Pagal vyraujančią sutrikimą LKN priežastis galima skirstyti į keturias grupes:

- Prasta kvėpavimo mechanika (nervų-raumenų ligos, stuburo smegenų ir raumenų pažeidimas,

krūtinės ląstos deformacijos).

- Pakitęs kvėpavimo takų praeinamumas (obstrukcinė miego apnėja (OMA) ir hipoventiliacija, laryngo-tracheo-bronchomalacija, galvos ir veido malformacijos).
- Sutrikusi kvėpavimo reguliacija (įgimta centrinės kilmės hipoventiliacija arba Undinėlės sindromas, įgimti ir įgyti centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimai: navikas, encefalitas, kraujavimas, degeneracinės ligos, Arnold-Chiari sindromas, metabolinės ligos).
- Plaučių parenchimos bei kraujotakos ligos (bronchopulmoninė displazija ir lėtinė naujagimių plaučių liga, plaučių hipoplazija, cistinė fibrozė ir kitos fibrozuojančios plaučių ligos, bronchektazės, būklė po ūminio respiracinio distreso sindromo, įgimtos širdies ir kraujagyslių ligos [1, 2].

SVARBIAUSI VAIKŲ LĒTINIO KVĖPAVIMO NEPAKANKAMUMO KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Klinikiniai simptomai priklauso nuo pagrindinės ligos, sukėlusios LKN, ir vyraujančio kvėpavimo nepakankamumo tipo. Pabrėžtina, jog akivaizdus dusulys nėra pagrindinis LKN simptomus. Dažnai LKN simptomus slepia pagrindinės ligos simptomai, o palengva sunkėjanti paciento būklė ne visada sukelia įtarimą nuolat jį prižiūrinčiam gydytojui [2].

Svarbu įvertinti bendrąją būklę ir fizinę raidą, pagrindinės ligos simptomus, pakitusį kvėpavimo dažnį (tachipnėja/bradipnėja/neregularus kvėpavimas), papildomus garsus ir pastangas kvėpuojant (padidėjusios/sumažėjusios/svarstyklinis kvėpavimas), širdies darbą, fizinio krūvio netoleravimą, miego sutrikimus, nuotaikos pokyčius. Simptomai pablogėja karščiavimo ir ūminių respiracinių infekcijų metu [3].

Pagrindiniai oksigenacinio LKN požymiai:

- Daugiau akivaizdžių respiracinių simptomų.
- Būgno lazdelių formos pirštai.
- Prasta fizinė raida.
- Cianozė.
- Kardiomegalija, plautinė hipertenzija.
- Eritrocitozė (policitemija).

Pagrindiniai hipoventiliacinio LKN požymiai:

- Miego sutrikimai.
- Galvos skausmai rytais.
- Mieguistumas dieną.
- Apsunkinta protinė veikla.
- Nuovargis, baimė.
- Depresija/sujaudinimas/asmenybės pokyčiai.
- Prakaitavimas.
- Dusulys.
- Tachikardija.
- Periferinė vazokonstrikcija arba vazodilatacija.

Pulmonologija ir alergologija

DIAGNOSTIKA

LKN diagnostika grindžiama remiantis klinikiniais simptomais bei objektyviais tyrimų duomenimis. Klinikiniai simptomai gali būti labai įvairūs ir nespecifiniai, juos dažnai maskuoja pagrindinės ligos simptomai, kurie kartais atsideria didžiausio dėmesio centre. Svarbu nustatyti vyraujančią patofiziologinį mechanizmą (hipokseminis arba hiperkapninis LKN), nes klinikiniai požymiai ir gydymas yra skirtingi [1, 4].

Diagnostikai naudojami šie pagrindiniai tyrimo metodai:

- Kraujo dujų tyrimas.
- Pulsoksimetrija.
- Oksikapnometrija.
- Poligrafinis tyrimas.
- Polisomnografija.
- Kvėpavimo funkcijos ir raumenų jėgos bei kosulio tyrimai.

Taip pat gali būti naudingi:

- Bendrasis kraujo tyrimas.
- Radiologiniai plaučių ir krūtinės ląstos tyrimai.
- Bronchoskopija.
- Mikrobiologiniai tyrimai.
- Elektrokardiograma (EKG).
- Širdies echoskopija.
- Genetiniai tyrimai.

Arterinio kraujo dujų tyrimas yra auksinis standartas, kurio pagalba diagnozuojamas LKN ir nustatomas jo tipas. Kūdikams ir vaikams rekomenduojama tirti kapiliarinį kraują, kuris prilyginamas arterinio kraujo duomenims, jei mėginys paimtas iš šiltos galūnės, ji nespaudžiama ir neveržiama, kraujas teka lengvai. Svarbu žinoti, kad arterinio ir kapiliarinio kraujo duose geriausiai koreliuoja pH ir pCO_2 . Veninio kraujo pCO_2 yra kiek didesnis nei arterinio, o arterinio ir kapiliarinio bei veninio kraujo parcialinis deguonies slėgis (pO_2) koreliuoja blogiausiai, ypač tais atvejais, kai kraujo paimama netiksliai [3–4].

Lietuvoje pagal naujausias galiojančias nuostatas LKN diagnozuojamas tada, kai pacientui, kvėpuojančiam aplinkos oru, ligos remisijos laikotarpiu arteriniame kraujyje nustatoma $pO_2 < 60$ mm Hg arba $pCO_2 > 50$ mm Hg.

Pagrindiniai kvėpavimo nepakankamumo rodikliai pagal Lietuvos kodavimo standartus pateikiami lentelėje.

Pastaraisiais metais vaikų kraujo dujų stebėsenai dažniausiai rekomenduojami neinvaziniai metodai: pulsoksimetrija, kapnometrija, oksikapnometrija. Kraujo dujų pokyčius galima registruoti šiais prietaisais

Lentelė. Kvėpavimo nepakankamumo rodikliai (<http://ebook.vlk.lt/e.vadovas>)

Arterinio kraujo dujų tyrimas Kodai	PaO ₂	PaCO ₂	pH	Pastabos
J96.10 Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, I tipas [hipokseminis]	<60	<50		Turi atitikti abu rodiklius
J96.11 Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, II tipas [hiperkapninis]		>50	7,35–7,45	Turi atitikti abu rodiklius
J96.19 Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, nepatikslingas tipas	<60			
J96.90 Kvėpavimo nepakankamumas, nepatikslingas, I tipas [hipokseminis]	<60	<50		Turi atitikti abu rodiklius
J96.91 Kvėpavimo nepakankamumas, nepatikslingas, II tipas [hiperkapninis]	<60	>50		Turi atitikti abu rodiklius
J96.99 Kvėpavimo nepakankamumas, nepatikslingas, nepatikslingas tipas	<60	>50		Turi atitikti bent vieną rodiklį

PaCO₂ – parcialinis anglies dvideguonio slėgis, PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis.

momentiškai arba monitoruoti tam tikrą laikotarpį dieną ir (arba) naktį.

Polisomnografija – tai auksinis standartas miego sutrikimų diagnostikai ir naktinei ventiliacijai įvertinti, taip pat ventiliacijos parametrų nutitravimui. Tačiau šis tyrimas yra brangus, atliekamas tik stacionaro sąlygomis bei reikalauja daug patirties analizuojant gautus duomenis [4–5].

Kvėpavimo funkcijos ir raumenų jėgos bei kosulio tyrimai dažniau atliekami vyresniems nei penkerių metų vaikams, kurie sugeba bendradarbiauti. Svarbu registruoti ir stebėti dinamikoje gyvybinę plaučių talpą, maksimalias įkvėpimo ir iškvėpimo talpas, maksimalų iškvėpimo arba kosulio srovės greitį, neigiamą įkvėpimo slėgį, raumenų jėgą bei dujų difuzijos sutrikimus. Kol kas kūdikių ir mažų vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimai atliekami rečiau ir ne visur. Kosulį galima įvertinti matuojant maksimalų kosulio srovės greitį (MKS) (angl. *peak cough flow, PCF*). Tyrimas atliekamas naudojant veido kaukę arba kandiklį, prijungtą prie pikmetro – maksimalaus iškvėpimo srovės greičio matuoklio, į kurį vaikas po gilaus įkvėpimo maksimaliai stipriai bando kosėti. Sveikų paauglių ir suaugusiųjų MKS yra ≥ 400 l/min. [5]

GYDYMAS

Svarbiausia LKN gydymo procese – veiksminga multidisciplininė priežiūra. Vaikai, kuriems diagnozuotas LKN, turi būti stebimi ir gydomi specializuotuose centruose arba universitetinėse ligoninėse, kur yra visi reikalingi specialistai tokių ligonių gydymui ir ilgalaikiai stebėsenai [6–7].

Specialistų komanda, teikianti paslaugas vaikams, kuriems diagnozuotas LKN:

- Gydytojas vaikų pulmonologas.
- Vaikų intensyviosios terapijos gydytojas.

- Gydytojas vaikų kardiologas.
- Gydytojas vaikų gastroenterologas ir dietologas.
- Gydytojas vaikų neurologas.
- Gydytojas vaikų chirurgas ir kitų sričių specialistai pagal poreikį.
- Kineziterapeutas.
- Psichologas.
- Socialinis darbuotojas.
- Slaugytoja.

Šios komandos svarbiausi tikslai turėtų būti:

- Panaikinti priežastį arba sumažinti pagrindinės priežasties, sukėlusios LKN, pasekmes.
- Pagerinti vaiko augimą, protinį vystymąsi ir gyvenimo kokybę.
- Prailginti gyvenimo trukmę.
- Sumažinti ligų ir paūmėjimų, gydymų stacionare, skaičių.

Gydymo uždaviniai:

- Pagrindinės ligos gydymas.
- Adekvacijos deguonies terapijos ir ventiliacijos užtikrinimas.

Pagrindinės ligos gydymas gali būti konservatyvus, chirurginis ir paliatyvus. Jei pagrindinė liga progresuoja, pasireiškia LKN, skiriamas gydymas deguonies ir (arba) DPV aparatais (-u) namuose. Jei yra hipokseminis LKN (I tipas), skiriama ilgalaikė deguonies terapija (IDT), jei hypoventiliacinis LKN (II tipas) – pritaikomas vienas iš DPV būdų. Kartais taikomi abu išvardyti metodai [6–8].

Ūminės respiracinės infekcijos visada pablogina lėtinėmis ligomis sergančių pacientų būklę, todėl aktyvi stebėseną ir adekvati gydymo korekcija tuo metu labai svarbus uždavinys [8].

Ilgalaikė deguonies terapija

Lietuvoje IDT vaikams skiriama ir kompensuojama, kai, kvėpuojant aplinkos oru, SpO_2 yra ≤ 92 proc. ir (arba) ilgiau kaip 5 proc. matavimo laiko išlieka mažesnė nei 90 proc., o PaO_2 , nustatytas kapiliarinio arba arterinio kraujo dujų sudėties tyrimu, yra mažesnis nei 65 mm Hg, jei nėra ligos paūmėjimo [9].

Dažniausiai IDT skiriama pacientams, kuriems yra bronchopulmoninė displazija ir lėtinė naujagimių plaučių liga, progresuojančios intersticinės plaučių ligos, obliteruojantis bronchiolitas, įgimtos širdies ligos su plautine hipertenzija bei antrinė plautinė hipertenzija, sukeliama plaučių ligos [2, 7, 8].

IDT skiria gydytojų konsiliumas, kuriame turi dalyvauti bent vienas gydytojas vaikų pulmonologas. Svabu įvertinti taikytą kvėpavimo nepakankamumo ir gretutinių ligų gydymą bei skiriamo koncentruoto deguonies srauto kiekį ir jo vartojimo trukmę. Pacientą prižiūri pirminės grandies gydytojai, slaugytojai bei suaugusieji, besirūpinantys vaiku, taip pat kiti specialistai pagal poreikį skubių arba planinių konsultacijų

metu [8, 10].

Prieš pradėdant taikyti IDT, būtina aptarti šį gydymo metodą su vaiką slaugančiais tėvais ir (arba) globėjais bei su pačiais vaikais, priklausomai nuo jų amžiaus ir gebėjimo priimti informaciją. Reikėtų paaiškinti, kodėl reikalinga IDT, kokių būdu, kaip ilgai ir kokių režimu ji bus taikoma, kokia tikėtina gydymo nauda bei galima rizika ir nepageidaujami reiškiniai. Jei IDT poreikis ligoninėje trunka ilgiau nei tris savaites, tačiau paciento būklė yra stabili, rekomenduojama spręsti dėl IDT namuose, prieš tai įvertinus sąlygas namuose ir galimybes taikyti šį gydymo metodą. Tėvai privalo žinoti, kokios priemonės bus reikalingos namuose, kaip jomis naudotis, taip pat kaip vertinti vaiko būklę ir atpažinti pablogėjusios sveikatos požymius. Būtinai nuolatinis jų mokymas bei žinių tikrinimas [7, 10].

Taikant IDT, turi būti parenkamas mažiausias reikalingas deguonies srautas (dažniausiai užtenka 1–4 l/min.) ir skiriamas trumpiausią reikalingą laikotarpį. Daugumai pacientų užtenka palaikyti SpO_2 iki 90–95 proc., o atskirais atvejais gali pakakti ir mažesnių rodiklių, ypač „mėlynųjų“ širdies ydų arba hypoventiliacijos atvejais, atitinkamai – 75–85 proc. ir 88–92 proc. [8–11].

Optimalus būdas teikti IDT namuose yra nosies kaniulės ir deguonies koncentratoriai. Taip pat gali būti naudojama įprastinė veido kaukė arba speciali kaukė su oro iškvėpimo anga, skirta tiekti deguonį per tracheostomą. Ligoninėje gali būti naudojamos ir kitos priemonės: kaukės su rezervuaru, šalmai, gaubtai, kaukės su Venturi tipo vožtuvu ir kt. Tiekiant deguonį per tracheostomą arba didesniu srautu per kaukę, reikalingas įkvepiamo oro drėkinimas [10].

Vaikams, kuriems yra hypoventiliacinis LKN, vien deguonies terapija nerekomenduojama, nes gali sumažėti ventiliacijos poreikis ir dar labiau padidėti pCO_2 . Tokiu atveju ligoniui atsiras mieguistumas, vangumas, gali sutrikti sąmonė, sustoti kvėpavimas [8,10].

Svarbi yra pacientų priežiūra jiems išvykus iš stacionaro. Prieš išvykstant iš ligoninės į namus, būtina patikrinti pCO_2 ir atlikti EKG, siekiant atmesti aki-vaizdžią hypoventiliaciją ir plautinę hipertenziją. Taip pat reikėtų informuoti pirminės sveikatos priežiūros specialistus apie naują pacientą, kuriam pradėta taikyti IDT. Pirma apžiūra namuose turėtų būti per 24 val. po išvykimo iš ligoninės. Apžiūrą turėtų atlikti slaugytoja. Būtina užregistruoti ir patikrinti pulsoksimetrijos duomenis praėjus savaitei nuo išvykimo iš ligoninės, vėliau – kas 3–4 savaites. Jei IDT taikoma stabiliems pacientams ir nėra lėtinės naujagimių plaučių ligos, pulsoksimetrija gali būti registruojama rečiau [11].

Nuolatinė deguonies terapija gali būti nutraukta iš karto arba palaipsniui, pereinant tik į nakties metu arba epizodiškai teikiamą deguonies terapiją, jei SpO_2 ilgam išlieka daugiau arba lygi 93 proc. ir (arba) deguonies

Pulmonologija ir alergologija

poreikis yra tik 0,5–1,0 l/min. Nutraukus deguonies terapiją, aparatūrą rekomenduojama palikti dar bent 3 mėn. Jei dėl lėtinės naujagimių plaučių ligos deguonies poreikis išlieka ilgiau nei metus, būtinas nuodugnus pulmonologinis ištyrimas. Rekomenduojama vertinti kvėpavimo dažnį, pagalbinių kvėpavimo raumenų darbą, švokštimą/bronchų obstrukciją, stridorą, nosies sparnelių judėjimą/dejavimą kvėpuojant, odos spalvos pokyčius (pvz., cianozę), kapiliarų prisipildymo laiką, sąmonę, pulsoksimetriją (namuose tik tuomet, jei buvo skirta gydytojo). Jei didėja deguonies poreikis arba blogėja paciento būklė, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją [10, 11].

IDT privalumai, kai yra LKN:

- Sumažėja dusulys.
- Pagerėja plaučių hemodinamika.
- Pagerėja psichomotorinis vystymasis ir kognityvinės vaiko funkcijos.
- Pagerėja miegas, fizinio krūvio toleravimas, psichologinė pacientų būklė ir gyvenimo kokybė.
- Mažėja tikimybė atsirasti antrinei plautinei hipertenzijai.
- Naujagimiams sumažėja netikėtos mirties pavojus.

Galimos nepageidaujamos deguonies terapijos pasekmės:

- Hiperkapnijos padidėjimas ir respiracinės acidozės vystymasis, jei deguonies terapija skiriama vaikui, kuriam yra lėtinė hiperkapnija arba hipoventiliacinis nepakankamumas (pvz., nervų – raumenų ligos, krūtinės ląstos deformacijos, cistinė fibrozė, nutukimas, lėtinė naujagimių plaučių liga).
- Nosies ir burnos gleivinės išsausėjimas.
- Odos sudirgimas.
- Atelektazės.
- Toksinis deguonies poveikis (didelėmis koncentracijomis, ypač naujagimiams) [10].

Dirbtinė plaučių ventilacija namuose

Tais atvejais, kai vyrauja II tipo LKN, numatomos indikacijos pagalbinėms priemonėms adekvačiai plaučių ventilacijai namuose užtikrinti. Tai gali būti pastovus teigiamas slėgis kvėpavimo takuose (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP), neinvazinė plaučių ventilacija (NIV) arba invazinė plaučių ventilacija (IPV), taikoma per tracheostomą [11, 12].

Pagalbinių priemonių, palaikančių kvėpavimo mechaniką, tikslai yra gydyti OMA, naktinę ir (arba) dieninę hipoventiliaciją, sumažinti hospitalizavimo dėl kvėpavimo takų infekcijų dažnį ir hospitalinių infekcijų riziką, pagerinti vaiko ir šeimos gyvenimo kokybę, vaiko augimą, socialinę integraciją bei prailginti gyvenimo trukmę [13].

Pagalbinė ventilacija vaikams gali būti taikoma visą parą, tik naktį arba tik tam tikrą paros laiko dalį.

Namuose ilgalaikė DPV gali būti taikoma, kai:

- Diagnozuotos LKN ir IPV atveju reikalinga DPV >6 val. per parą, >21 dienos stacionare.
- Stabili kitų sistemų būklė.
- Nusistovėję DPV parametrai, įkvėpimo deguonies frakcija (FiO_2) <0,4, priimtini arterinio kraujo dujų tyrimo rodikliai, stabilūs metaboliniai, šarmų ir rūgščių rodikliai.
- Nėra ūminės infekcijos, karščiavimo.
- Teigiama svorio priaugimo/palaikymo ir augimo dinamika.
- Tinkama socialinė aplinka.
- Paciento artimieji sutinka, yra parengti pagal atitinkamą mokymo programą ir išmokyti pradinio gaivinimo.
- Paciento priežiūrai turėtų būti apmokyti bent du suaugusieji šeimoje.
- Pacientas aprūpinamas visomis DPV namuose reikalingomis priemonėmis.

Pagalbinės ventilacijos namuose taikyti negalima, kai:

- Paciento būklė nestabili ($FiO_2 > 0,4$ (santykinė kontraindikacija), teigiamas slėgis iškvėpimo gale (angl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP) >10 cm H₂O, reikalingas nuolatinis invazinis monitoravimas, naujai suformuota tracheostoma (<1 mėn.), kintami ventilacijos parametrai, kintamas kvėpavimo takų pasipriešinimas.
- Nėra tinkamų sąlygų arba išteklių.
- Pacientas ir (arba) jo artimieji atsisako gydymo [13].

Medicininiai prietaisai ir priemonės, adaptuojamos kiekvienam pacientui individualiai. Naudojamos priemonės turėtų būti pripažintos Lietuvos Respublikos teisės aktų nustatyta tvarka ir atitikti Lietuvos Respublikos teisės aktų, reglamentuojančių medicinos prietaisų įdiegimo, naudojimo ir priežiūros tvarką, reikalavimus [9].

Pirmenybę vienam arba kitam pagalbinės ventilacijos metodui, atsižvelgiant į pagrindinę patologiją, sąlygojusią LKN, ligos eigą, gebėjimą savarankiškai kvėpuoti, aspiracijos riziką, viršutinių kvėpavimo takų praeinamumą ir sekreto evakuaciją iš kvėpavimo takų, nustato universitetinių ligoninių, teikiančių tretines gydymo paslaugas, gydytojų konsiliumas, dalyvaujant gydytojui vaikų pulmonologui ir (arba) vaikų intensyviosios terapijos gydytojui. Šie gydytojai atsakingi už aparatų parinkimą, pritaikymą, ventilacijos parametrų nustatymą ir korekciją. Kartu su multidisciplininės komandos nariais jie vykdo pacientų ir jų šeimos narių konsultavimą bei mokymą [14].

Pritaikius ventilacijos aparatą, kuris bus naudojamas namuose, raštu dokumentuojami ventilacijos režimai ir parametrai, nurodoma tracheostomos, jei tokia yra, dydis, keitimo data, informacija apie artimųjų gebėjimą namuose slaugyti ventiliuojamą vaiką, taip pat kita svarbi

su gydymu susijusi informacija. Prieš išvykstant ligoniui iš ligoninės, būtina įvertinti sąlygas namuose, pasitelkiant ligoninės ir vietoje dirbančius socialinius darbuotojus, ir (arba) medicinos personalą, informuoti šeimos gydytoją apie pacientą, kuris grįžta namo su pritaikytu ventiliacijos aparatu ir kitais specialiais poreikiais. Pakartotinai būklė turėtų būti vertinama po 1 mėn., o vėliau – kas 6–12 mėn. arba pagal poreikį [13, 14].

Vaikų ventiliacijos ypatumai:

- Dažniausiai naudojami slėgiu kontroliuojami ventiliatoriai.
- Ventiliatoriaus parinkimas sudėtingas.
- Ne visi aparatai yra tinkami mažiems vaikams, nes neturi jautrių trigerių ir mažo kvėpuojamojo tūrio galimybes.
- Sunku išvengti nuosrūvių, parinkti tinkamas kaukes, atsižvelgiant į vaiko augimą ir individualias veido bei žandikaulių savybes.
- Vaikai kvėpuoja nereguliariai ir nevienodu intensyvumu, todėl ventiliacijos poreikis dažnai kinta, priklausomai nuo būdravimo laikotarpio, miego fazės, kvėpavimo takų infekcijos, karščiavimo.

Galimos dirbtinės plaučių ventiliacijos namuose komplikacijos:

- Ventiliacijos sukeltos: hipokapnija, respiracinė alkalozė, hiperkapnija, respiracinė acidozė, hipoksemija, barotrauma, sąmonės sutrikimas, hemodinamikos nestabilumas, aspiracija skrandžio turiniu.
- Ventiliacijos priemonių sukeltos problemos (dėl jų gedimo) arba nelaimingas atsijungimas nuo ventiliatoriaus, ar tracheostominio vamzdelio iškritimas, elektros tiekimo nutrūkimas; netinkamas tiekiamų dujų šildymas ir drėkinimas, netyčinis atsitiktinis parametrų pakeitimas.
- Kvėpavimo takų arba plaučių infekcija (tracheo-bronchitas, pneumonija).
- Sukeltos ventiliacinės kaukės: veido ir (arba) nosies paraudimas, erozijos, opos, akių sausumas, konjunktyvitas, nosies užgulimas, sinusitas, kraujavimas iš nosies, burnos sausumas, klausotrofobija, alergija.
- Trachėjos ir kvėpavimo takų komplikacijos: trachėjos nekrozė, granuliacijos, stenozė, perforacija, kraujavimas, trachėjos ir stemplės jungtis, trachėjos stomos arba trachėjos infekcija, balso pokyčiai, kvėpavimo takų užsikimšimas sekretu, bronchospazmas;
- Psichosocialinės: depresija, nerimas, resursų praradimas (priežiūros arba finansų) [15].

Neinvazinė plaučių ventiliacija

NIV skiriama kaip savarankiškas metodas arba kaip tarpinis sprendimas po ekstubacijos daugelio lėtinių ligų atvejais. Dažniausiai tai yra nervų-raumenų li-

gos, kai reikalinga tik naktinė NIV. Metodas gali būti taikomas ir ilgesniems periodams, jei ventiliacijos yra didesnis daugiau nei 16–20 val. per parą, taikyti NIV gali būti sudėtinga dėl daugelio išskylančių problemų, susijusių su maitinimu, kvėpavimo takų priežiūra, veido deformacijomis [6].

Gali būti taikoma CPAP terapija, dviejų lygių teigiamo slėgio (angl. *bilevel positive airway pressure*, BiPAP) terapija bei sinchronizuota intermituojanti (pertraukiama) priverstinė ventiliacija (angl. *Synchronized Intermittent-Mandatory Ventilation*, SIMV) arba ventiliacija kitokiu asistuojančiu režimu per nosies kaniules, nosies arba veido kaukes, priklausomai nuo naudojamo metodo ir paciento poreikių [5, 6].

Indikacijos NIV:

- Naktinei NIV (*I rekomendacijų klasė*):

1. Yra naktinei hipoventiliacijai būdingų simptomų (miego sutrikimai, mieguistumas ir nuovargis dieną, rytiniai galvos skausmai, dėmesio koncentracijos sutrikimai, prabudimai su dusuliu ir tachikardija, naktiniai košmarai).
2. Miego tyrimų metu nustatoma:
 - a) anglies dvideginio slėgis oro iškvėpimo pabaigoje ($p_{et}CO_2$) arba transkutaninis anglies dvideginio slėgis ($p_{tc}CO_2$) >50 mm Hg trunka ≥ 2 proc. miego laiko;
 - b) $p_{et}CO_2$ arba $p_{tc}CO_2$ miego metu padidėja 10 mm Hg, lyginant su dienos metu, ir trunka ≥ 2 proc. miego laiko;
 - c) $SpO_2 \leq 88$ proc. trunka ≥ 2 proc. miego laiko arba tęsiasi 5 min. nepertraukiamai;
 - d) apnėjų-hipopnėjų indeksas (AHI) >5 atv./val.
3. Dienos metu didžiąją laiko dalį arterinio, veninio arba kapiliarinio kraujo $pCO_2 > 45$ mm Hg arba $p_{et}CO_2, p_{tc}CO_2 > 45$ mm Hg, $SpO_2 < 95$ proc.
4. Forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) < 50 proc. numatyto dydžio ir (arba) maksimalus įkvėpimo slėgis (PI_{max}) < 60 cm H_2O [7].

- Dieninei NIV (*I rekomendacijų klasė*):

1. Jei, nepaisant taikomos naktinės NIV, dienos metu išlieka kvėpavimo sutrikimai ir hipoventiliacijai būdingi simptomai.
2. Jei, nepaisant taikomos naktinės NIV, dieną išlieka hiperkapnija > 45 mm Hg, $SpO_2 < 95$ proc. [6, 7].

- Trumpalaikiai NIV (*I rekomendacijų klasė*):

1. Po ūminio kvėpavimo nepakankamumo ir trumpalaikės intubacijos, kai ruošiamasi pacientą ekstubuoti. Kosulio asistavimas pagal reikalą.
2. Per ir (arba) po įvairių procedūrų, kai reikalinga anestezija, sedacija.
3. Kai ūminių respiracinių infekcijų metu (pneumonija, atelektazė) yra hipoksemija ir (arba) hiperkapnija. Tuo metu taikyti ir kosulio asistavimą [15].

Pulmonologija ir alergologija

CPAP terapija dažniausiai taikoma tik miego metu. Per kaukę suslėgtas kambario oras pučiamas į kvėpavimo takus ir taip oro srovė neleidžia viršutiniams kvėpavimo takams susiaurėti. Pacientas gali kvėpuoti įprastu greičiu, išnyksta deguonies kiekio svyravimai kraujyje, prabudinimai, miegas tampa kokybiškesniu. Dėl to išnyksta mieguistumas bei kiti ligos simptomai.

Galimi skirtingi CPAP aparatai: fiksuoto slėgio CPAP aparatas, vadinamas tiesiog CPAP aparatu, automatinis nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *automatic continuous positive airway pressure*, autoCPAP (APAP)) ir dviejų lygių teigiamo slėgio (BiPAP, BiLevel)) aparatas [10, 11].

CPAP arba BiPAP terapija yra veiksmingiausi OMA ir hipoventiliacinio sindromo gydymo būdai, kai kitos priemonės neveiksmingos. Antsvorį turintiems pacientams, kai yra sunki OMA, CPAP terapija padeda ne tik atkurti fiziologinį miegą, mažina padidėjusį arterinį kraujo spaudimą, bet stimuliuoja metabolizmą bei padeda mažinti kūno svorį. Šis metodas taip pat veiksmingas, kai yra liekamoji OMA po taikyto chirurginio gydymo. Pacientams, kurie netoleruoja gydymo CPAP aparatais, turi būti parinktas kitas gydymo metodas.

NIV negalima taikyti, jei pacientas pats nekvėpuoja arba yra viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija, veido deformacijų arba nedrenuotas pneumotoraksas. Jei pacientui taikoma ventilacija SIMV režimu, pacientui paliekama galimybė kvėpuoti pačiam savo dažniu, prieš tai nustatčius minimalų kvėpavimo dažnį, kurį ventilatorius užtikrins. Toks režimas tausoja kvėpavimo raumenis, sumažina hiperventiliacijos ir barotraumos riziką, padeda atprasti nuo ventilacijos, jei metodas buvo takomas tik tam tikrą laikotarpį [12].

Tracheostomija ir invazinė plaučių ventilacija

NIV turėtų būti teikiama pirmenybė, tačiau kai ji negalima, reikia spręsti tracheostomos suformavimo ir IPV klausimus.

Dėl tracheostomos suformavimo kiekvienu atveju sprendžiama individualiai, įvertinus paciento klinikinę būklę, jo ir (arba) tėvų/globėjų nuomonę, gydytojų specialistų įgūdžius, vietinius medicinos praktikos ypatumus bei galimybes slaugyti pacientą ir teikti medicininę pagalbą namuose (pvz., slaugytojo pagalba dieną ir naktį).

Pagrindinės IPV indikacijos (*I rekomendacijų klasė*):

1. Sunki bulbarinė disfunkcija, kai nepavyksta hipersekrecijos ir aspiracijos seilėmis suvaldyti su kosulio asistentu.
2. Nepavykusi ekstubacija tris kartus, nepaisant NIV ir kosulio asistento naudojimo po ekstubacijos.
3. Išliekanti hipoksemija arba hiperkapnija, taikant NIV.

4. Sunki veido vidurinės dalies hipoplazija, neįmanoma pritaikyti NIV kaukės.

5. Pacientas ir (arba) artimieji teikia pirmenybę tracheostomai [13].

Svarbu tinkamai parinkti tracheostomos dydį, kad ją įstačius tracheostomos galas būtų trachėjos spindžio centre ir nesiremtų į trachėjos sienelę. Būtinai nuosrūvis vaiko kalbos vystymuisi, todėl rekomenduojama tracheostoma be manžetės. Tracheostomą su manžete reikėtų naudoti tada, kai yra didžiulė sekrecija ir aspiracijos rizika. Po tracheostomos suformavimo tracheostominis vamzdelis turėtų būti pakeistas po 1 mėn., o vėliau – kas 3 mėn. arba esant poreikiui ir dažniau (pvz., kas 1 mėn.) [14, 15].

Tracheostomijos pranašumai prieš kitus metodus:

- Lieka atviras veidas, tampa lengvesnis maitinimas ir bendravimas.
- Lieka atviras kelias sekreto atsiurbimui iš kvėpavimo takų.

Galimos nepageidaujamos pasekmės:

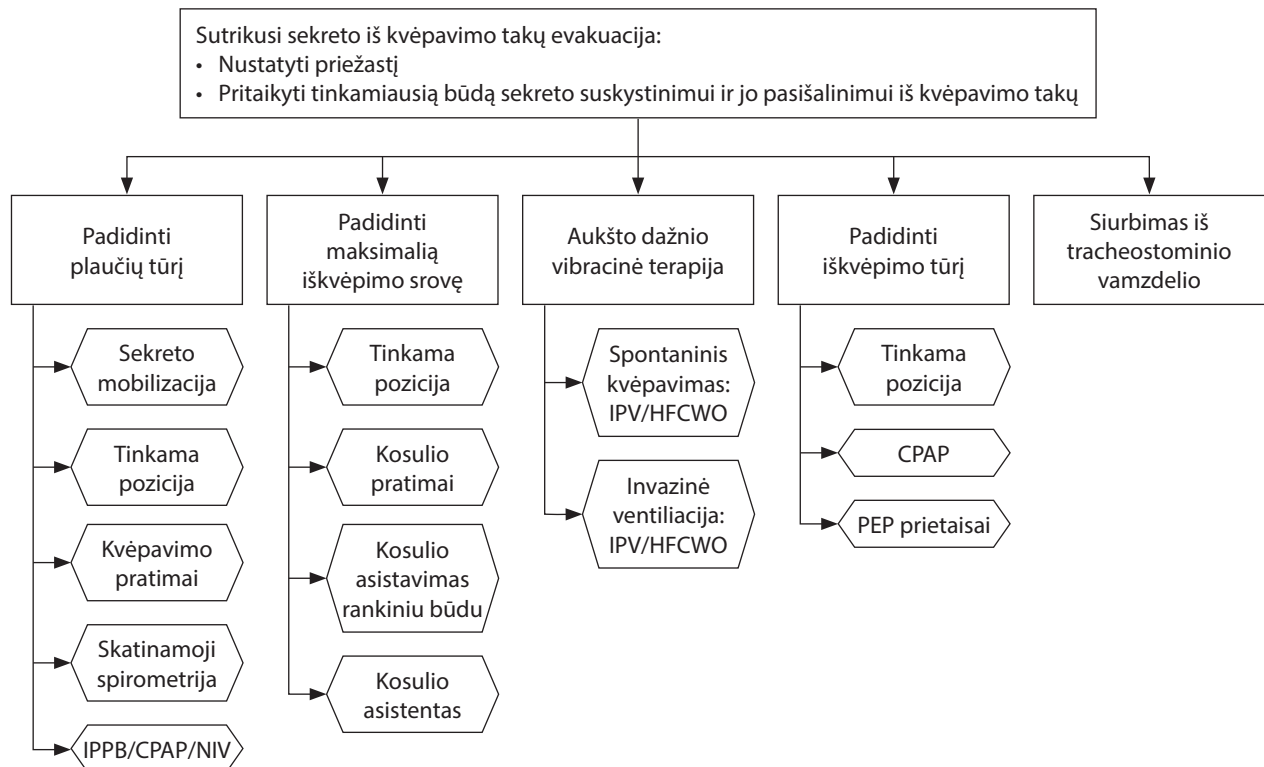
- Suformavus tracheostomą mažiems vaikams, kuriems ryškus raumenų silpnumas, jie gali nustoti savarankiškai kvėpuoti, nes išnyksta gerklų funkcija ir netenkama galimybės palaikyti veiksmingą funkcinių liekamąjį tūrį. Labai silpni vaikai su tracheostomomis kalbėti pradeda rečiau nei taikant NIV.
- Dėl pagausėjusios sekrecijos iš kvėpavimo takų yra didesnė respiracinių infekcijų tikimybė.
- Tracheostomos užsiteršimo, užsikimšimo ir iškritimo rizika.
- Galima disfagija bei granuliomų formavimasis ir tracheoarterinės fistulės su gyvybei grėsmingu kraujavimu [14].

KVĖPAVIMO TAKŲ PRIEŽIŪRA

Pacientai, kuriems yra LKN, dažnai sunkiau atsikosti, todėl jų kvėpavimo takai gali užsikimšti sekretu, yra aspiracijos ir pasikartojančių bakterinių infekcijų rizika. Yra du pagrindiniai būdai, dėl kurių galima pagerinti mukociliarinį klirensą – tai kvėpavimo takų sekreto suskystinimas ir mobilizacija bei priemonės, padedančios pašalinti sekretą iš kvėpavimo takų [2, 4, 16, 17].

Priemonių parinkimas priklauso nuo pagrindinės ligos, paciento individualių poreikių ir toleravimo. Dažniausi kvėpavimo takų priežiūros būdai: įprastinė kineziterapija, forsuoto iškvėpimo ir priverstinio kosulio metodika, kvėpavimo pastangas ir plaučių tūrį didinančios priemonės, kosulio asistentas arba aukšto dažnio krūtinės ląstos osciliacijos (pav.).

Kosulio asistentas yra vienintelė įrodymais pagrįsta mechaninė priemonė, kuri veisinga ir būtina pacientams, kai jų FVC tampa mažesnis nei 50 proc., MKS <270 l/min., maksimalus iškvėpimo slėgis (PE_{max}) <60 cm H₂O (*A įrodymų lygis; I rekomendacijų klasė*) [17].



Pav. Svarbiausi mukociliarinio klirenso gerinimo būdai

CPAP – pastovus teigiamas slėgis kvėpavimo takuose, HFCWO – aukšto dažnio krūtinės vibracijas sukeltantis prietaisas, IPPB – kvėpavimas intermituojančiu teigiamu slėgiu, IPV – intrapulmoninė perkusinė ventiliacija, NIV – neinvazinė plaučių ventiliacija; PEP – teigiamas iškvėpimo slėgis.

Ligos, kuriomis sergant būna didžiausias kosulio asistento poreikis:

- Nervų-raumenų ligos, kai kosėjama.
- Pacientai, kuriems yra kvėpavimo raumenų paralyžius, sukeltas aukšto stuburo smegenų pažeidimo.
- Pacientai, kurie kosėja dėl lėtinės plaučių ligos sukkelto kvėpavimo raumenų silpnumo.

SOCIALINIO DARBUOTOJO VAIDMUO VAIKŲ LĒTINIO KVĒPAVIMO NEPAKANKAMUMO GYDYME

Socialinio darbuotojo vaidmuo ypač svarbus multidisciplininės komandos darbe. Svarbiausias šių specialistų uždavinys – sustiprinti ir sveikatos priežiūros įstaigų atvykusio arba joje gydomo asmens prisitaikymo prie aplinkos gebėjimus, atnaujinti ryšius su bendruomene, padėti jam integruotis į visuomenę ir skatinti visavertį asmens socialinį funkcionavimą. Socialiniai darbuotojai tarpininkauja tarp sveikatos priežiūros specialistų ir paciento, padeda gauti reikiamą informaciją ir įvairius pagalbos būdus pagal poreikį, sprendžia klausimus, susijusius su saugia vaiko aplinka, geresne psichine ir emocine sveikata. Labai svarbu, kad socialinė pagalba būtų teikiama pastoviai, t. y. ne tik ligoninėje, bet ir grįžus į namus pagal gyvenamąją vietą [6, 12, 13].

ILGALAIKĒS STEBĒSENOS ORGANIZAVIMAS

Vaikų LKN lėtai pasireiškianti ir lėtai progresuojanti vaiko būklė, todėl labai svarbu, kad pirminėje grandyje dirbantys gydytojai laiku įtartų blogėjančią vaiko kvėpavimo funkciją ir nedelsdami siųstų konsultuoti specialistui. Patvirtinus LKN, sudaromas ilgalaikės sveikatos priežiūros planas, skiriamas geriausias gydymas bei parenkamos reikalingos priemonės namuose [2, 4, 6, 15].

Esminis veiksnys pacientų, kuriems yra LKN, priežiūroje yra ilgalaikė ir pastovi stebėseną visuose grandyse: namuose, stacionare, pirminės sveikatos priežiūros ir (arba) rehabilitacijos įstaigose. Ne dirbtinės plaučių ventiliacijos klausimais nuolatine priežiūrą vykdo šeimos gydytojas ir bendrosios praktikos slaugytojas, specializuotus klausimus, susijusius su kvėpavimo funkcijos stebėseną ir LKN gydymu, sprendžia trečio lygio paslaugas teikiančių ligoninių specialistai, dažniausiai gydytojai vaikų pulmonologai ir (arba) vaikų intensyviosios terapijos gydytojai bei kiti multidisciplininės komandos nariai. Vaikai, kuriems diagnozuotas LKN, turi būti paskiepyti pneumokokine vakcina, kasmet – gripo vakcina [6, 9, 18].

Techninę prietaisų priežiūrą 24 val. per parą vykdo medicininės aparatūros tiekėjo serviso įmonė [9, 18].

Pulmonologija ir alergologija

Svarbu anksčiau pastebėti galimas komplikacijas, jas sustabdyti ir gydyti.

Būklės, dėl kurių pacientas turėtų būti siunčiamas į universitetinių ligoninių centrus, kur teikiamos namuose taikomos DPV priežiūros paslaugos [6, 12, 13]:

- Ventilacijos komplikacijos, kai reikia gydymo ligoninėje.
- Naujų gydymo priemonių papildymas ir pritaikymas.
- Gydymo korekcija dėl pagrindinės ligos progresavimo arba esant jos paūmėjimui.
- Multidisciplininė konsultacija ir paciento bendros būklės įvertinimas pagal ilgalaikės stebėsenos iš anksto sudarytą planą.

APIBENDRINIMAS

Vaikai, kuriems yra LKN, pastaraisiais metais gyvena ilgiau ir kokybiškiau, o jų būklės prognozė labiausiai priklauso nuo pagrindinės ligos ir jos gydymo, taip pat nuo šalyje teikiamų sveikatos paslaugų galimybių ir kokybės.

LITERATŪRA

1. **Roussos C, Koutsoukou A.** Respiratory failure. *Eur Respir J.* 2003; 22(47):3–14.
2. **Windischa W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, on behalf of the Guideline Commission.** German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition. 2017 – Part 1. *Respiration.* 2018; 96(1):66–97.
3. **Balfour-Lynn IM, Primhak RA, Shaw BNJ.** Home oxygen for children: who, how and when? *Thorax.* 2005; 60(1):76–81.
4. **Windischa W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, on behalf of the Guideline Commission.** German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 – Part 2. *Respiration* 2018; 96(2):171–203.
5. **Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, et al.; on behalf of the Italian SMA Family Association.** 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I–III, Rome, Italy 2015. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25(12):979–89.
6. **Windisch W, Walterspacher S, Siemon K, Geiseler J, Sitter H; German Society for Pneumology.** Guidelines for Non-Invasive and Invasive Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure. *Pneumologie.* 2010; 64(10):640–52.
7. **The BTS Standards of Care Committee.** BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax.* 2009; 64(Suppl II):1–26.
8. **Thoracic Society of Australia and New Zealand, Fitzgerald DA, Massie RJ, Nixon GM, Jaffe A, Wilson A, et al.** Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. *Med Just Aust.* 2008; 189(10):578–82.
9. **LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA.** Dėl ambulatorinio gydymo deguonies ir dirbtinės plaučių ventilacijos aparatais skyrimo ir šių medicinos priemonių (prietaisų) nuomos išlaidų kompensavimo tvarkos aprašo patvirtinimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2018 m. balandžio 25 d. įsakymas Nr. V-515. [interaktyvus] [žiūrėta 2019-04-30]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.308114/KxHpUFdUIT>
10. **Bedi PK, Castro-Codesal ML, Featherstone R, AlBalawi MM, Alkhaledi B, Kozyrskij AL, et al.** Long-term non-invasive ventilation in infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2018; 6:13.
11. **Adde FV, Alvarezb AE, Barbisanc BN, Guimaraes BR.** Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(1):6–17.
12. **Simonds AK.** Home mechanical ventilation: an overview. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13(11):2035–44.
13. **King AC.** Long-term home mechanical ventilation in the United States. *Respir Care.* 2012; 57(6):921–32.
14. **Sterni LM, Collaco JM, Baker CD, Carroll JL, Sharma GD, Brozek JL, et al.** An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Pediatric Chronic Home Invasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(8):e16–35.
15. **World Health Organization.** Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204584>
16. **Hornick DN.** Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care.* 2007; 52(10):1296–305.
17. **Zampoli MB, van Aswegen M, Argent H.** Mechanical insufflation-exsufflation for people with neuromuscular disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (12):CD010044.
18. **LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA.** Dėl gydytojo specialisto ir slaugytojo konsultacijų pacientams, kuriems namuose atliekama dirbtinė plaučių ventilacija, teikimo reikalavimų ir šių paslaugų išlaidų apmokėjimo tvarkos aprašo ir dienos stacionaro paslaugų pacientams, kuriems namuose atliekama dirbtinė plaučių ventilacija, teikimo reikalavimų ir šių paslaugų išlaidų apmokėjimo tvarkos aprašo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2018 m. vasario 8 d. įsakymas Nr. V-149. [interaktyvus] [žiūrėta 2019-04-30]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/b1db13a00d8b1e88a05839ea3846d8enqYEQESHHC>

Transbronchinės biopsijos ultragarsinio daviklio kontrolėje ir kriobiopsijos vertė diagnozuojant plaučių vėžį bei intersticines plaučių ligas: Kauno klinikų patirtis

DIAGNOSTIC YIELD OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND GUIDED TRANSBRONCHIAL LUNG BIOPSY AND CRYBIOPSY IN DIAGNOSIS OF LUNG CANCER AND INTERSTITIAL LUNG DISEASES: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, VYTIS BAJORIŪNAS², SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Širdies, kraujagyslių ir krūtinės chirurgijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas – nustatyti intervencinių plaučių tyrimų vertę diagnozuojant plaučių vėžį ir intersticines plaučių ligas. **Tyrimo metodika.** Atlikta retrospektyvioji 117 pacientų, kuriems nustatytas periferinis plaučių darinys arba įtarta intersticinė plaučių liga, o diagnozei patvirtinti atlikta transbronchinė biopsija (TBB) kontroliuojant rentgenu ir ultragarsiniu davikliu (TBB-EBUG-RD), kriobiopsija bei vaizdo torakoskopinė (VTS) biopsija, duomenų analizė. **Rezultatai.** TBB diagnostinė vertė – 46 proc. (24/52), tuo tarpu atliekant procedūrą su TBB-EBUG-RD, diagnostinė vertė papildomai išauga iki 67 proc. (35/52) ($p=0,03$). Esant radialinio daviklio centrinei padėčiai plaučių darinio atžvilgiu, TBB-EBUG-RD diagnostinė vertė reikšmingai didesnė (67 proc. (8/12)), lyginant su ekscentrine daviklio padėtimi (21 proc. (3/14) ($p=0,02$)). Kriobiopsijos diagnostinė vertė (73,3 proc. (11/15)) reikšmingai nesiskiria nuo VTS diagnostinės vertės (87,5 proc. (21/24) ($p>0,05$)). VTS metu 100 proc. (24/24) atvejų sukeliamas pneumotoraksas, reikalaujantis pooperacinio pleuros drenavimo, tuo tarpu kriobiopsijos metu nustatytas tik vienas pneumotorakso atvejis (6,7 proc. (1/15) ($p<0,001$)). Kitų infekcinių komplikacijų dažnis pacientams, kuriems buvo atlikta kriobiopsija, taip pat buvo mažesnis, lyginant su pacientais, kuriems atlikta VTS (0 proc., palyginus su 16,6 proc. (3/24) ($p=0,09$))). **Išvados.** Transbronchinė biopsija, kontroliuojant endobronchinio ultragarsiniu davikliu, padidina bendrą plaučių vėžio transbronchinės biopsijos diagnostinę vertę nuo 42,3 iki 67 proc., ypač davikliui esant centriniėje padėtyje darinio atžvilgiu. Diagnozuojant intersticines plaučių ligas, kriobiopsijos vertė artima auksiniam diagnostikos standartui – VTS, be to, sukelia mažiau komplikacijų. **Reikšminiai žodžiai:** kriobiopsija, transbronchinė plaučių biopsija, VTS, plaučių vėžys, intersticines plaučių ligos, diagnostinė vertė.

Summary. Objective. To evaluate the diagnostic yield of interventional lung tests in diagnosis of lung cancer and interstitial lung diseases. **Methods.** A retrospective data analysis of 117 patients, who diagnosed peripheral lung lesions or suspected interstitial lung disease and confirmation of diagnosis was performed TBB, TBB-EBUS-RP, cryobiopsy and VATS as well. **Results.** TBB diagnostic yield – 46% (24/52), on the other hand, if we performed procedure with TBB-EBUS-RP the main diagnostic yield increase to 67% (35/52) ($p=0.03$). In the central position of the radial probe in relation to the lesion, the diagnostic yield of TBB-EBUS-RP was significantly higher (67% (8/12)) compared to the eccentric radial probe position (21% (3/14) ($p=0.02$)). The diagnostic yield of cryobiopsy (73.3% (11/15)) was no significant difference in diagnostic yield of VATS (87.5% (21/24) ($p>0.05$)). In all cases of VATS was made pneumothorax (100% (24/24)), which needed *postoperative drainage*, and only one case of pneumothorax was made after cryobiopsy (6.7% (1/15) ($p<0.001$)). The ratio of infectious complications was also lower in patients where cryobiopsy was performed compared to patients with VATS (0% vs. 16.6% (3/24)) ($p=0.09$). **Conclusions.** Transbronchial biopsy guided EBUS-RP increase diagnostic yield from 42.3% to 67% in diagnosis of lung cancer, especially in the central position of the radial probe in relation to the lesion. The diagnostic yield of cryobiopsy in diagnosis of interstitial lung diseases is close to the gold diagnostic standard – VATS, however ratio of complications was lower in cryobiopsy.

Keywords: cryobiopsy, transbronchial lung biopsy, VATS, lung cancer, interstitial lung diseases, diagnostic yield.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sąlygojančių onkologinių ligų Europoje, Azijoje ir Amerikoje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2015 m. nuo plaučių

vėžio visame pasaulyje mirė 1,69 mln. gyventojų, iš jų 300 tūkst. gyventojų Europoje [1–3]. Lietuvoje 2016 m. nuo trachėjos, bronchų ir plaučių vėžio mirė beveik 1300 asmenų [4]. Dėl to svarbus dėmesys tenka ankstyvai diagnostikai. Periferinio plaučių darinio

Moksliniai darbai ir apžvalgos

atveju histologinei verifikacijai dažniausiai atliekama žnyplelinė transbronchinė biopsija kontroliuojant rentgenu (TBB), tačiau dėl anatominų savitumų, darinio lokalizacijos, dydžio arba kitų veiksnių biopsija ne visada būna informatyvi. Tobulėjant modernioms ir inovatyvioms šiuolaikinėms technologijoms, klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti naujas tyrimo metodas – žnyplelinė transbronchinė biopsija, kontroliuojama endobronchinio ultragarsiniu radialiniu davikliu (TBB-EBUG-RD), kartu dažnai atliekant ir rentgenoskopiją. Šio tyrimo nauda neabejotina, nes padidėja tyrimo diagnostinė vertė, greičiau patvirtinamas plaučių vėžio morfologinis variantas, sutrumpėja laikas nuo diagnozės įtarimo iki patvirtinimo, nustatoma ankstyvesnė vėžio stadija. Tai leidžia greičiau taikyti radikalesnę gydymą.

Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai heterogeniška plaučių ligų grupė, apimanti daugiau kaip 200 skirtingų ligos formų, tarpusavyje pasireiškiančių gana panašiais, bet kartu ir skirtingais klinikiniais, radiologiniais, fiziologiniais ir pataloginiais pokyčiais. Sergamumas IPL pasaulyje labai varijuoja: tarp vyrų – 26,1–80,9 atvejų 100 000 gyventojų, tarp moterų – 31,5–67,2 atvejų 1 000 000 gyventojų [5]. Daugumos IPL diagnostika yra komplikuoata ir sudėtinga, tačiau venas pagrindinių diagnozės nustatymo būdų – histologinė verifikacija. VTS klinikinėje praktikoje taikoma jau keletą dešimtmečių ir laikoma šių ligų diagnostikos standartu [6]. VTS pasižymi didele diagnostine verte, tačiau komplikacijų dažnis, lyginant su kitomis intervencinėmis procedūromis, taip pat yra didesnis. Plaučių audinio kriobiopsija – tai naujas tyrimo metodas IPL diagnostikoje. Mokslinės literatūros duomenimis, kriobiopsijos diagnostinė vertė artima VTS, tačiau komplikacijos žymiai retesnės, o jų raiška mažiau grėsminga [7, 8].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti naujų intervencinių plaučių tyrimų: TBB-EBUG-RD ir kriobiopsijos vertę, diagnozuojant plaučių vėžį ir intersticines plaučių ligas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikos).

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji 117 pacientų, tirtų ir gydytų Kauno klinikų Pulmonologijos ir Krūtinės chirurgijos skyriuose nuo 2013 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d., duomenų analizė. Išanalizuotos dvi pacientų grupės: pirma grupė (78 pacientai), kuriems krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimo metu nustatytas periferinis plaučių darinys, o histologinei verifikacijai atlikta TBB arba TBB-EBUG-RD. Beveik visais atvejais esant neinformatyviam biopsijos atsakymui TBB procedūros metu (n=26) tyrimas kartotas atliekant TBB-EBUG-RD. Atliekant TBB-EBUG-RD, vertinta radialinio daviklio padėtis darinio atžvilgiu: kai radialinis daviklis patekdavo į darinio vidų – centri-

nė padėtis, kai radialinis daviklis būdavo šalia darinio – ekscentrinė padėtis. Biopsija laikyta informatyvia, kai histologiniu tyrimu patvirtinta specifinė diagnozė; jei atsakyme vyravo uždegimas, nekrozė, fibrozė arba nepakitusios struktūros audinys – medžiaga laikyta neinformatyvia [11]; antra grupė (39 pacientai) – tai pacientai, kuriems pagal krūtinės ląstos KT duomenis įtarta IPL, o verifikacijai atlikta VTS biopsija arba kriobiopsija. Kriobiopsija atlikta bendrosios anestezijos sąlygomis, taikant intubaciją rigidiniu bronchoskopu ir dirbtinę plaučių ventiliaciją. Biopsijai atlikti naudotas suslėgtas šaldomųjų dujų mišinys ir 1,9 mm arba 2,4 mm diametro kriozondas. Biopsija laikyta informatyvia, kai pagal morfologinius kriterijus ją buvo galima priskirti IPL grupei, kitu atveju medžiaga laikyta neinformatyvia [10].

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Socialinių mokslų statistinio paketo (angl. *Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS) 23.0 versiją. Dydžiai, pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis (SN). Kintamųjų skirtumui tarp dviejų priklausomų grupių įvertinti taikant porinį Studento (t) testą. Skirtumai tarp dviejų nepriklausomų grupių, kai dydžiai pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinti taikant Studento (t) kriterijų. Požymių nepriklausomumui ir homogeniškumui vertinti naudotas nparametrinis Chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Statistines hipotezes tikrinti pasirinktas kriterijaus reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Dauguma tiriamųjų buvo vyresnio amžiaus vyrai. Plaučių vėžio grupėje dauguma tiriamųjų buvo rūkaliai su didesniu rūkymo stažu, tuo tarpu IPL grupėje dauguma pacientų buvo nerūkantys ir jaunesnio amžiaus. Apie pusę pacientų IPL grupėje turėjo kontaktą su kenksmingomis medžiagomis (1 lentelė).

Plaučių vėžio pacientų grupėje, siekiant darinio histologinės verifikacijos, atliktos 72 biopsijos – 52 TBB ir 26 TBB-EBUG-RD. Nustatyta TBB diagnostinė vertė – 46 proc. (24/52). Esant neinformatyviam TBB rezultatui, 26 pacientams procedūra kartota atliekant TBB-EBUG-RD. Nustatyta TBB-EBUG-RD diagnostinė vertė – 42,3 proc. (11/26). Bendroji diagnostinė vertė, pacientui papildomai atliekant TBB-EBUG-RD, išauga iki 67 proc. (35/52) ($p=0,03$). Svarbu paminėti, kad periferinio plaučių darinio dydis pacientams, kuriems atlikta TBB-EBUG-RD, buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($3,16 \pm 1,40$ cm), lyginant su pacientais, kuriems atlikta TBB ($4,02 \pm 2,40$ cm) ($p < 0,05$). Atsižvelgiant į radialinio daviklio padėtį periferinio plaučių darinio atžvilgiu, 46,2 proc. (12/26) atvejų nustatyta centrinė, 53,8 proc. (14/26) atvejų – ekscentrinė daviklio padėtis. Nustatyta, kad, esant radialinio daviklio centrinei padėčiai plaučių darinio atžvilgiu, TBB-EBUG-RD diagnostinė

vertė reikšmingai didesnė (67 proc. (8/12)), lyginant su ekscentrine daviklio padėtimi (21 proc. (3/14)) ($p=0,02$). Įvertinus TBB ir TBB-EBUG-RD diagnostinę vertę, atsižvelgiant į darinio dydį, plaučių pusę arba skiltis, iš kurių imta biopsija, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta galimai dėl mažos tiriamųjų imties (2 lentelė). Komplikacijų dažnis, atliekant TBB ar TBB-EBUG-RD, nesiskyrė (3,58 proc. (1/26)), lyginant su 3,58 proc. (2/52). Įvertinus biopsijos rezultatus, didžiąją plaučių vėžio dalį sudarė nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, dažniausias morfolginis tipas – adenokarcinoma (3 lentelė).

IPL grupėje, siekiant histologinės verifikacijos, atliktos 39 biopsijos, iš jų 15 kriobiopsijų ir 24 VTS biopsijos. Pacientų amžius kriobiopsijos ir VTS grupėse nesiskyrė (atitinkamai $60,66 \pm 11,16$ ir $59,43 \pm 12,03$ metų). Nustatyta, kad kriobiopsijos diagnostinė vertė (73,3 proc. (11/15)) reikšmingai nesiskyrė nuo VTS diagnostinės vertės (87,5 proc. (21/24)) ($p>0,05$). Nors kriobiopsijos diagnostinė vertė buvo didesnė atliekant procedūrą su 2,4 mm dydžio kriozondu arba atliekant daugiau biopsijų, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų priklausomai nuo biopsijos vietos arba segmentų skaičiaus (4 lentelė).

VTS procedūros metu 100 proc. (24/24) atvejų sukliamas pneumotoraksas, reikalaujantis operacinio pleuros drenavimo, tuo tarpu kriobiopsijos metu nustatytas tik vienas pneumotorakso atvejis (6,7 proc. (1/15)) ($p<0,001$). Kitų infekcinių komplikacijų dažnis pacientams, kuriems atlikta kriobiopsija, taip pat buvo mažesnis, lyginant su pacientais, kuriems atlikta VTS (0 proc., palyginus su 16,6 proc. (3/24)) ($p=0,09$).

Atliekant VTS, dažniausiai nustatyta įprastinė intersticinė pneumonija ir nenekrotizuojantis granuliozinis susirgimas. Kriobiopsijos metu dažniausiai nustatyta nespecifinė intersticinė pneumonija ir įprastinė intersticinė pneumonija (5 lentelė).

DISKUSIJA

Mokslinės literatūros duomenimis, žnyplelinės TBB diagnostinė vertė siekia apie 40 proc. [11]. Tyrimo diagnostinė vertė išauga, kai procedūra papildomai atlieka-

1 lentelė. Pacientų demografiniai, rizikos ir klinikiniai veiksniai

Duomenys	Plaučių vėžio pacientų grupė (n=78)	Intersticinių plaučių ligų pacientų grupė (n=39)
Lytis: Vyrai, n (proc.) Moterys, n (proc.)	52 (66,7) 26 (33,3)	22 (56,4) 17 (43,6)
Amžius, metai (vidurkis \pm SN)	67,09 \pm 10,50*	59,43 \pm 12,30
Rūkymas: Nerūkantys, n (proc.) Rūkantys, n (proc.) Metę rūkyti, n (proc.) Nežinoma, n (proc.)	29 (37,2) 39 (50,0) 10 (12,8) 0 (0)	23 (59,0) 6 (15,4) 6 (15,4) 4 (10,3)
Rūkymo stažas, pakmečiais (vidurkis \pm SN)	31,28 \pm 16,63*	24,45 \pm 19,66
Darinio dydis, cm (vidurkis \pm SN)	3,72 \pm 2,13*	–
Rizikos veiksniai: Dulkėta aplinka, n (proc.) Kontaktas su amoniaku, n (proc.) Kontaktas su suvirinimo dujomis, n (proc.) Kontaktas su plastiko garais, n (proc.) Kontaktas su sieros ir azoto junginiais, n (proc.) Nežinoma, n (proc.) Nėra, n (proc.)	Nėra duomenų	6 (15,4) 1 (2,53) 3 (7,7) 1 (2,53) 1 (2,53) 9 (23,1) 18 (46,2)

* duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p<0,05$. SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. TBB ir TBB-EBUG-RD diagnostinė vertė priklausomai nuo demografinių ir klinikinų požymių

Duomenys	TBB (n=52)	TBB-EBUG-RD (n=26)
	Diagnostinė vertė, proc. (n)	
Lytis: Vyras Moteris	50 (18/36) 38 (6/16)	50 (8/16) 30 (3/10)
Darinio dydis: <20 mm >20 mm	30 (3/10)** 44 (16/36)	36 (4/11) 47 (7/15)
Plaučių pusė: Kairiajame plautyje Dešiniajame plautyje	39,1 (9/23) 51,7 (15/29)	30,8 (4/13) 53,8 (7/13)
Plaučių skiltys: Viršutinė Vidurinė Apatinė	45,5 (10/22) 75 (3/4) 38 (10/26)	33,3 (4/12) 33,3 (1/3) 54,5 (6/11)
Daviklio padėtis skenuojant: Centrinė Ekscentrinė	–	67 (8/12)* 21 (3/14)*

* duomenys statistiškai reikšmingi, kai $p<0,05$; ** stinga pacientų duomenų (n=6).

ma su EBUG-RD. Moksliniuose šaltiniuose pateikiama TBB-EBUG-RD diagnostinė vertė yra didesnė nei TBB (atitinkamai 79 proc. ir 55 proc.). Esant mažesnam

Moksliniai darbai ir apžvalgos

3 lentelė. Plaučių darinio histologijos rezultatai

Histologinio tyrimo išvada	TBB (n=52), n (proc.)	TBB-EBUG-RD (n=26), n (proc.)
Adenokarcinoma	12 (23,1)	5 (19,2)
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	8 (15,4)	0 (0)
Smulkiųjų ląstelių karcinoma	3 (5,8)	3 (11,55)
Sarkomatoidinė karcinoma	0(0)	1 (3,85)
Atipinis karcinoidas	0 (0)	1 (3,85)
Metastazė	0 (0)	1 (3,85)
Didelių neuroendokrinių ląstelių karcinoma	1 (1,9)	0 (0)
Navikinių ląstelių nerasta	28 (53,8)	13 (50)
Piktybinio proceso įtarimas	0 (0)	2 (7,7)

kaip 20 mm darinio dydžiui, diagnostinė tyrimo vertė skiriasi dar labiau (TBB-EBUG-RD 71 proc., palyginus su TBB 23 proc.) [12–13]. Mūsų atlikto tyrimo TBB diagnostinė vertė siekia 46 proc., tačiau, tyrimą atliekant su TBB-EBUG-RD, ji padidėja dar 21 proc. ir sudaro 67 proc. A. Chen su bendraautorais [13] įvertino TBB-EBUG-RD diagnostinę vertę priklausomai nuo endobronchinio ultragarsinio daviklio padėties. EBUG-RD padėtis vertinta pagal periferinio darinio santykį su radialiniu davikliu. Tyrimo metu nustatyta, kad 96 proc. atvejų plaučių darinys buvo vizualizuotas radialiniu davikliu, identifikuota centrinė arba ekscentrinė daviklio padėtis ir atlikta darinio biopsija. Nustatyta didesnė tyrimo diagnostinė vertė, kai EBUG-RD darinio atžvilgiu buvo centrinėje padėtyje ir siekė 84 proc., tuo tarpu ekscentrinėje padėtyje diagnostinė tyrimo vertė buvo tik 48 proc. ($p < 0,0001$) [13]. Nors mūsų tiriamųjų imtis nedidelė, tačiau pastebėta tendencija, kad TBB-EBUG-RD centrinėje padėtyje padidina bendrąją diagnostinę vertę iki 67 proc. Manoma, kad didesnę diagnostinę vertę, kai EBUG-RD yra centrinėje padėtyje darinio atžvilgiu, lemia tai, kad skenuojant radialinis daviklis yra darinyje ir dėl to biopsija paimama tiesiai iš jo. Pastebėjome iki 36 proc. išaugusią diagnostinę tyrimo vertę, kai TBB-EBUG-RD atliekama iš nedidelių (<20 mm) periferinių darinių, tačiau bendra diagnostinė vertė šioje grupėje buvo kiek mažesnė nei literatūroje pateikiami duomenys [13]. Manoma, kad mažesnius rodiklius galėjo sąlygoti tai, kad tyrimas buvo ne atsiktinių imčių, o atliekamų procedūrų imtis palyginti maža. Kitų požymių įtakos diagnostinei tyrimo vertei nerasta. Anksčiau atliktų tyrimų [14] rezultatai panašūs į šio tyrimo – nustatėme, kad dažniausia TBB/TBB-EBUG-RD komplikacija – pneumotoraksas – 3,85 proc., o letalių komplikacijų nenustatyta.

C. Ravaglia su kolegomis palygino kriobiopsijos diagnostinę vertę tarp skirtingų tyrimo technikų. Didelis dėmesys skirtas demografiniams ir morfologiniams

4 lentelė. Kriobiopsijos ir VTS diagnostinė vertė priklausomai nuo demografinių ir klinikinių požymių

Duomenys	Kriobiopsija (n=15)	VTS (n=24)
	Diagnostinė vertė, proc. (n)	
Lytis: Vyras Moteris	63 (5/8) 86 (6/7)	92,9 (13/14) 80 (8/10)
Kriozondo diametras: 1,9 mm 2,4 mm	67 (4/6) 78 (7/9)	Nėra duomenų
Biopuotų segmentų skaičius: Vienas Du ir daugiau	80 (4/5) 70 (7/10)	
Biopuotų skaičius: ≤2 ≥3	64 (7/11) 100 (4/4)	
Plaučių pusė: Kairiajame plautyje Dešiniajame plautyje	100 (5/5) 60 (6/10)	85,7 (6/7) 88,2 (15/17)
Plaučių skiltys: Viršutinė Vidurinė Apatinė	100 (3/3) 50 (1/2) 80 (8/10)	100 (7/7) 66,7 (2/3) 85,7 (12/14)

5 lentelė. Dažniausi intersticinių plaučių ligų morfologiniai variantai

Histologinio tyrimo išvada	Kriobiopsija (n=15), n (proc.)	VTS (n=24), n (proc.)
Įprastinė intersticinė pneumonija	3 (20,0)	9 (37,5)
Nespecifinė intersticinė pneumonija	4 (26,7)	3 (12,5)
Nenekrotizuojantis granulomatinis susirgimas	0 (0)	5 (20,8)
Deskvamacinė intersticinė pneumonija	0 (0)	1 (4,2)
Lėtinis hipersensityvinis pneumonitas	1 (6,7)	0 (0)
Alveolitas	1 (6,7)	1 (4,2)
Uždegimas su plaučių audinio fibroze	2 (13,3)	0 (0)
Pokyčiai neprieštarautų intersticinės plaučių ligos diagnozei	1 (6,7)	2 (8,4)
Medžiaga neinformatyvi	1 (6,7)	2 (8,4)
Normali plaučių audinio morfologija	2 (13,3)	1 (4,2)

VTS – vaizdo torakoskopinė biopsija.

požymiams. Bendroji kriobiopsijos diagnostinė vertė siekė net 88 proc. Nepaisant to, kad VTS diagnostinis jautrumas yra didesnis (58–93 proc.), lyginant su kriobiopsija (57–87 proc.), tačiau VTS procedūra susijusi su didesne komplikacijų rizika. Autorių duomenimis, pooperacinis VTS mirtingumas siekia beveik 4 proc., tuo tarpu letalių baigčių dažnis kriobiopsijos metu mažesnis nei 0,4 proc. Pažymėtina, kad letalios komplikacijos labiau susijusios ne su atlikta kriobiopsija, bet su sunkia gretutine patologija [9, 15, 18]. Mūsų duomenų analizės netiesioginiai palyginimai rodo, kad kriobiopsijos diagnostinė vertė (73 proc.) artima auksiniam plaučių ligų diagnostikos standartui – VTS (87,5 proc.). Tyrime išlaikyta tendencija, kad didesnė komplikacijų rizika susijusi su intervencinės procedūros apimtimi. VTS procedūros metu 100 proc. atvejų sukeltas pneumotoraksas, reikalaujantis pooperacinio pleuros drenavimo, tuo tarpu kriobiopsijos metu nustatytas tik vienas pneumotorakso atvejis (6,7 proc.). Mokslinėje literatūroje pneumotoraksas aprašomas kaip dažniausia komplikacija ir, skirtingų autorių duomenimis, gali būti nustatomas nuo 1 iki 30 proc. atvejų [9, 15, 16].

Atliekant kriobiopsiją iš daugiau kaip dviejų segmentų, diagnostinė tyrimo vertė išauga net iki 93,4 proc. Diagnostinė vertė tarp kriozondo dydžio nežymiai skyrėsi, galimai todėl, kad daugiau kaip 90 proc. biopsijų atliktos su 2,4 mm dydžio kriozondu [17–18]. Nustatyta, kad kriobiopsijos diagnostika naudingiausia ją atliekant iš daugiau plaučių segmentų (100 proc.) arba su didesnio dydžio kriozondu (78 proc.), tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta galimai dėl mažų tyrimiamųjų imčių. Manoma, kad 2,4 mm kriozondu paimamas didesnis medžiagos tūris, tai sąlygoja geresnę diagnostinę vertę. Statistiškai reikšmingų demografinių ir morfologinių požymių, galėjusių turėti įtakos kriobiopsijos diagnostinei vertei, nerasta. Atsižvelgiant į morfologinius pokyčius tiriamojoje medžiagoje, mūsų atlikto tyrimo duomenys panašūs į kitų tyrimų duomenis – pasitelkiant kriobiopsiją dažniausiai nustatyta įprastinė intersticinė pneumonija ir nespecifinė intersticinė pneumonija, o VTS – įprastinė intersticinė pneumonija ir nenekrotizuojantis granulomatinis susirgimas [18–20].

IŠVADOS

Transbronchinė biopsija, kontroliuojant endobronchinio ultragarsiniu davikliu, padidina bendrąją plaučių vėžio transbronchinės biopsijos diagnostinę vertę nuo 42,3 iki 67 proc., ypač esant radialiniam davikliui centriniėje padėtyje darinio atžvilgiu. Diagnozuojant intersticines plaučių ligas, kriobiopsijos vertė artima auksiniam diagnostikos standartui – VTS, be to, sukelia mažiau komplikacijų.

*Gauta 2019 03 01
Priimta 2019 04 10*

LITERATŪRA

1. **Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J.** Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016; 4(8):150.
2. **Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al.** European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women. *Ann Oncol.* 2015; 26(4):779–86.
3. **Eurostat.** Causes of death statistics. Available at: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/lt
4. Lietuvos Sveikatos apsaugos ministerija. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Lietuvos sveikatos statistika 2016. Prieiga per internetą: http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la2016.pdf
5. **Vece TJ, Young LR.** Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. *Chest.* 2016; 149(3):836–45.
6. **Begum S, Hansen HJ, Papagiannopoulos K.** VATS anatomic lung resections—the European experience. *J Thorac Dis.* 2014; 6(Suppl 2):S203–10.
7. **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.
8. **Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI.** Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(7):1197–211.
9. **Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al.** Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014;9(2):e86716.
10. **Eberhardt R, Ernst A, Herth FJ.** Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur Respir J.* 2009; 34(6):1284–7.
11. **Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al.** Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest.* 2007; 132(2):603–8.
12. **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.
13. **Chen A, Chenna P, Loissele 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.
14. **Zhang L, Wu H, Wang G.** Endobronchial ultrasonography using a guide sheath technique for diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Endosc Ultrasound.* 2017; 6(5):292–9.
15. **Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR.** Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology.* 2016; 21(2):259–68.
16. **O'Donovan JP, Khan KA, Burkle L, Murphy D, Plant B, Henry M, et al.** Bronchoscopic cryobiopsy: initial experience in an interstitial lung disease centre. *Irish J Med Sci.* 2014; 183(1):S515–6.
17. **Sharp C, McCabe M, Adamali H.** Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM.* 2017; 110(4):207–14.
18. **Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S.** Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1):16.
19. **Decaluwe H, Petersen HR, Hansen H.** Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(4):588–98.
20. **Morris D, Zamvar V.** The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9:45.

Alergeno sukkelto lokalaus ir sisteminio imuninio atsako žymenų bei gyvenimo kokybės sąsajų vertinimas sergant alerginiu rinitu

THE RELATION BETWEEN ALLERGEN-INDUCED LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

AUGUSTĖ RAGELYTĖ¹, RUSNĖ GLINSKYTĖ¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ², EDITA GASIŪNIENĖ²

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

Santrauka. Alerginis rinitas (AR) – tai dažna alerginė liga, sutrikdanti sergančiųjų gyvenimo kokybę. Klinikinėje praktikoje sergantiesiems AR dažnai atliekami imuninio atsako tyrimai (bendrojo imunoglobulino E (IgE) kiekio kraujyje, eozinofilų kiekio kraujyje ir nosies sekrete nustatymas), bet jų ryšys su pacientų gyvenimo kokybe plačiau nebuvo tirtas. **Tyrimo tikslas.** Nustatyti sergančiųjų AR vietinio ir sisteminio imuninio atsako savitumus bei sąsajas su jų gyvenimo kokybe. **Metodai.** Ištirti 52 pacientai, sergantys AR, kurie buvo konsultuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Imunologijos ir alergologijos klinikoje ir užpildė gyvenimo kokybės klausimyną (RQLQ(S)), taip pat iš medicininių dokumentų rinkti duomenys apie tiriamųjų amžių, lytį, alerginio rinito tipą, eozinofilų kiekį nosies sekrete bei kraujyje, bendrojo IgE kiekį, įsijautrinimą aplinkos alergenams. **Rezultatai.** Sergančiųjų AR amžiaus vidurkis – 30,52±11,98 metų, bendros gyvenimo kokybės mediana – 1,57 (0–4,64); nenustatyta sąsajų tarp bendros gyvenimo kokybės ir eozinofilų kiekio nosies sekrete ($r = 0,111$, $p = 0,449$), eozinofilų kraujyje, proc. ($r = 0,210$, $p = 0,162$), kraujo eozinofilų, $\times 10^9/l$ ($r = 0,219$, $p = 0,143$), bendrojo IgE ($r = 0,206$, $p = 0,165$). Gyvenimo kokybės klausimyno rezultatai, vertinti atsižvelgiant į lytį, nesiskyrė, išskyrus praktines problemas, kurios labiau vargino moteris (2 (0–5,67), palyginus su 0,67 (0–4), $p = 0,033$). Tiriamųjų, įsijautrinusių naminių gyvūnų alergenams, miego kokybė buvo blogesnė (1,5 (0–6), palyginus su 0,33 (0–3,33), $p = 0,036$), o įsijautrinusių maisto alergenams – didesni bendrojo IgE rezultatai (398,65 (42,4–1382,7), palyginus su 127,55 (3–1899,3), $p = 0,019$). **Išvados.** Gyvenimo kokybė nepriklausė nei nuo vietinio arba sisteminio imuninio atsako raiškos, nei nuo AR tipo. Praktinės problemos, susijusios su AR, labiau vargino moteris nei vyrus. Tiriamiesiems, kurie buvo įsijautrinę naminių gyvūnų alergenams, labiau sutriko miego kokybė, įsijautrinusiems maisto produktams, sisteminė imuninio atsako raiška buvo didesnė.

Reikšminiai žodžiai: alerginis rinitas, gyvenimo kokybė.

Summary. Allergic rhinitis (AR) is a common allergic disease. It strongly affects the patients' life quality. Although laboratory tests evaluating immune response are often performed for patients with AR in clinical practice, there is no much data analyzing their link to the quality of life. **Objective.** To evaluate the local and systemic immune response and its correlation with the quality of life in patients with AR. **Methods.** 52 randomly selected AR patients who were treated at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos filled in Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ(S)) and additional data was collected (eosinophils in nasal smear and peripheral blood, total serum immunoglobulin E (IgE), allergens, sex, age, AR type). **Results.** 38.5% were men and 61.5% – women. Average patients' age was 30.52±11.98 years. Total life quality median was 1.57 (0–4.64). There was no significant correlation between total quality of life and the number of eosinophiles in nasal smear ($r = 0.111$, $p = 0.449$), peripheral blood, % ($r=0.210$, $p=0.162$), peripheral blood, $\times 10^9/l$ ($r = 0.219$, $p = 0.143$), total serum IgE ($r = 0.206$, $p = 0.165$). The life quality was the same for men and women, except for the practical problems that were more exhausting for the women (2 (0–5.67) vs. 0.67 (0–4), $p = 0.033$). Sensitivity to pets' allergens was related to poorer quality of sleep (1.5 (0–6) vs. 0.33 (0–3.33), $p = 0.036$); sensitivity to food allergens was associated with higher serum total IgE (398.65 (42.4–1382.7) vs. 127.55 (3–1899.3), $p = 0.019$). **Conclusion.** The life quality was not related to the local and systemic immune response or AR type. AR-induced practical problems were more frequent in women than in men. The quality of sleep was lower in patients sensitive to pets' allergens, and total serum IgE was higher for those with sensitivity to food allergens.

Keywords: allergic rhinitis, quality of life.

IVADAS

Alerginis rinitas (AR) – tai viena dažniausių alerginių ligų [1]. Tai didelė sveikatos problema, paplitusi visame pasaulyje. Sergamumas šia liga išsivysčiusiose šalyse (JAV, Vakarų Europos šalyse ir kt.) siekia nuo 10 iki 30 proc. [1]. AR būdingi čiaudulio, rinorėjos ir nosies užburkimo epizodai, dažnai kartu gali pasireikšti akių, nosies ir gomurio niežulys, ašarojimas arba akių deginimas [2]. Nepaisant plataus gydymo galimybių pasirinkimo, pacientus neretai vargina pablogėjęs gyvenimo kokybė, AR simptomai, kurie pasireiškia nepakankamai arba netinkamai gydant [3]. Pastebėta, kad AR simptomai neigiamai veikia kasdienę žmogaus veiklą: sumažina darbingumą, sunkina mokymosi procesą, trukdo laisvalaikiui, poilsiui. Neretai pacientai patiria miego sutrikimų, tampa emociškai labilūs (pasireiškia nerimas, depresija), sumažėja seksualinis aktyvumas [4]. Nosies užgulimas ypač susijęs su miego sutrikimais – sergantieji AR žymiai dažniau skundžiasi pablogėjusiu miegu (60–75 proc.) nei sveiki (8–18 proc.) asmenys, todėl sutrinka mokymasis, dėmesio koncentracija, prastėja psichinė sveikata [5–8]. Atliktos apklausos duomenimis, vidutiniškai 20 proc. sergančiųjų AR teigė, kad AR simptomai daro neigiamą įtaką darbo produktyvumui [9]. Lyginamieji tyrimai parodė, kad AR simptomai mažina darbo našumą labiau nei arterinė hipertenzija ir 2 tipo cukrinis diabetas [10]. Todėl, siekiant gerinti sergančiųjų AR gyvenimo kokybę, aktualūs išlieka šių pacientų gyvenimo kokybę nagrinėjantys moksliniai tyrimai. Žinoma, kad laboratorinių tyrimų, rodančių sisteminę, alergeno sukeltą imuninę reakciją, duomenys nėra labai svarbūs AR diagnostikai bei AR sunkumui įvertinti [11], tačiau šie tyrimai klinikinėje praktikoje atliekami dažnai, o jų ryšys su pacientų gyvenimo kokybe plačiai netyrinėtas.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti sergančiųjų AR vietinio ir sisteminio imuninio atsako savitumus bei sąsajas su pacientų gyvenimo kokybe.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 metų asmenys, sergantys AR (AR diagnozuotas remiantis pacientų išsakytais simptomais, tokiais kaip priepuolinis čiaudulys, rinorėja, užsikimšusi nosis, niežtinti nosis, nosies sekreto tekėjimas į gerklę, akių simptomai, bei atliktais odos dūrio mėginiais), kurie pirmą kartą kreipėsi į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Imunologijos ir alergologijos kliniką. Tiriamųjų anketinė apklausa vykdyta nuo 2017 10 01 iki 2018 05 01. Tyrimo dalyviai atrinkti atsitiktine tvarka. Tyrimui vykdyti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-MF-31. Tyrimas vykdytas tik informavus pacientą ir gavus raštišką jo sutikimą.

Tiriamieji pildė standartizuotą, Lietuvai pritaikytą AR sergančiojo gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ(S)) lietuvių kalba. Leidimas naudoti šį klausimyną ir jo naudojimo metodikos gautos iš klausimyno autorės profesorės Elizabeth F. Juniper (McMaster universitetas, Kanada). Klausimyno validavimas atliktas 2013 m. Daivos Dijokevičienės (MAPI institute). Klausimyną sudarė 28 klausimai, suskirstyti į septynias sritis (veiklos rūšis, miegas, bendrieji simptomai, praktinės problemos, nosies simptomai, akių simptomai, emocijos). Siekta išsiaiškinti AR simptomų intensyvumą bei įvertinti sergančiųjų gyvenimo kokybę. Pacientų buvo prašoma atsakyti į visus klausimus, apibraukiant tą skaičių, kuris geriausiai apibūdina, kaip intensyviai praėjusią savaitę juos vargino minėti simptomai, vertinant 7 balų skalėje (0 – simptomai nevargino, 1 – beveik nevargino, 2 – šiek tiek vargino, 3 – vidutiniškai vargino, 4 – gerokai vargino, 5 – labai vargino, 6 – ypač vargino). Bendrasis gyvenimo kokybės balas įvertintas apskaičiuavus visos anketos atsakymų vidurkį. Siekiant įvertinti imuninio atsako raišką, analizuoti tiriamiesiems įprastai ambulatorinėje praktikoje atliekami tyrimai: bendrasis kraujo tyrimas bei nosies sekreto citologinis tyrimas eozinofilų kiekiui įvertinti, imunoglobulino (Ig) E kiekis kraujo serume. Kartu buvo renkami duomenys apie tiriamųjų įsijautrinimą aplinkos alergenams (pagal odos dūrio mėginio ir specifinių IgE kraujyje tyrimo rezultatus), kita informacija (demografiniai duomenys: lytis, amžius, AR tipas, kt.). Tiriamieji suskirstyti į grupes pagal AR tipą (remiantis Amerikos alergijos, astmos ir imunologijos akademijos (angl. *American Academy of Allergy Asthma and Immunology*, AAAAI) rekomendacijomis): sergantieji nuolatinio AR (55,8 proc.) ir epizodiniu AR (32,7 proc.).

Gauti duomenys susisteminti ir analizuoti naudojant *Microsoft Excel 2007* ir *SPSS 22.0* programinius paketus. Dažnis pateikiamas absoliučiaisiais skaičiais (n) ir procentais (proc.). Kiekybiniai duomenys pateikiami kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis bei mediana ir minimumo-maksimumo (min.-maks.) reikšmėmis. Normaliojo skirstinio grupės tarpusavyje lygintos naudojant Studento (t) kriterijų nepriklausomoms imtims. Dviejų kiekybinių dydžių koreliacijai vertinti, kai duomenys tenkino normalumo sąlygą, taikytas Pirsono koreliacijos koeficientas, o kai jos netenkino – Spirmeno koreliacijos koeficientas. Vertinant požymio pasiskirstymo populiacijose skirtumus (duomenims netenkinant normalumo sąlygos), taikytas Kruskalio-Voliso kriterijus nepriklausomoms imtims. Kelių nepriklausomų imčių, atitinkančių normalųjį skirstinį, vidurkiai lyginti naudojant vienfaktorinę dispersinę analizę ANOVA. Duomenys vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

REZULTATAI

Iš 52 tyrime dalyvavusių sergančiųjų AR 20 (38,5 proc.) buvo vyrai ir 32 (61,5 proc.) moterys. Pacientų amžiaus vidurkis – 30,52±11,98 metų. 55,8 proc. tyrimo dalyvių sirgo nuolatiniu AR, 32,7 proc. – sezoniniu, likusiems 11,5 proc. AR tipas tyrimo metu nebuvo patikslintas. Įvertinus įsijautrinimą alergenams (1 lentelė) ir ryšį su gyvenimo kokybe, nustatyta, kad įsijautrinusieji naminių gyvūnų alergenams nurodė prastesnę miego kokybę nei neįsijautrinusieji (1,5 (0–6), palyginus su 0,33 (0–3,33), $p = 0,036$). Kitų reikšmingų sąsajų nerasta.

Vertinant sąsajas tarp alergenų, kuriems nustatytas įsijautrinimas, ir imuninio atsako žymenų, nustatyta, kad pacientams, kurie buvo įsijautrinę maisto alergenams, sisteminė imuninio atsako raiška (vertinant bendrąjį IgE) buvo didesnė (398,65 (42,4–1382,7), palyginti su 127,55 (3–1899,3), $p = 0,019$). Analizuotų laboratorinių tyrimų rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

Vertinant pacientų gyvenimo kokybę pagal RQLQ(S) anketos autorių rekomendacijas [12], apskaičiuotos tiriamųjų pažymėtų balų vidutinės reikšmės kiekvienoje iš anketos dalių (3 lentelė). Taip pat tyrimo dalyviai suskirstyti į grupes pagal lytį bei lyginti RQLQ(S) rezultatai šiose grupėse.

Reikšmingų sąsajų tarp bendrojo gyvenimo kokybės balo ir eozinofilų kiekio nosies sekrete ($r = 0,111$, $p = 0,449$), eozinofilų kiekio kraujyje, proc. ($r = 0,210$, $p = 0,162$), eozinofilų kiekio kraujyje, vertinant absoliučiais skaičiais $\times 10^9/l$ ($r = 0,219$, $p = 0,143$), bendrojo IgE kiekio kraujyje ($r = 0,206$, $p = 0,165$) nerasta. Analizuota ir skirtingų gyvenimo kokybės klausimyno dalių rezultatų koreliacija su minėtais rodikliais. Analizės duomenys pateikiami 4 lentelėje. Vertinta sergančiųjų AR gyvenimo kokybė atsižvelgiant į AR tipą (5 lentelė).

REZULTATŲ APITARIMAS

Šis tyrimas parodė, kad objektyvi alergeno sukulto imuninio atsako raiška nėra esminis veiksnys, lemiantis sergančiųjų AR gyvenimo kokybę. Taip pat nenustatyta sąsajų tarp gyvenimo kokybės ir rinito tipo. Simptomų bei jų įtakos gyvenimo kokybei vertinimas yra subjektyvus ir priklauso nuo įvairių veiksnių, ne vien nuo ligos sunkumo, todėl sergančiųjų AR gydymas turi būti individualizuotas ir pritaikytas vadovaujantis ne tiek tyrimų rezultatais, kiek paciento skundais, pasitelkiant ir gyvenimo kokybės klausimynus.

RQLQ(S) yra vienas iš klausimynų, naudojamų ser-

1 lentelė. Tiriamųjų įsijautrinimo įvairiems alergenams pasiskirstymas

Alergenai	Dažnis, n (proc.)
Namų dulkių erkių	29 (55,8)
Naminių gyvūnų	30 (57,7)
Žiedadulkių	49 (94,2)
Medžių	22 (42,3)
Žolių	20 (38,4)
Piktžolių	7 (13,5)
Maisto	16 (30,8)

2 lentelė. Sergančiųjų alerginiu rinitu kraujo ir nosies sekreto citologinio tyrimo rezultatai

	Mediana (min.–maks.)
Eozinofilų skaičius nosies sekrete, proc.	0 (0–90)
Eozinofilų skaičius kraujyje, $\times 10^9/l$	0,26 (0,04–0,8)
Eozinofilų skaičius kraujyje, proc.	4 (0,6–11,2)
IgE kraujo serume, kU/l	211,1 (3–1899,3)

3 lentelė. Sergančiųjų alerginiu rinitu gyvenimo kokybės įvertinimas pagal RQLQ(S) rezultatus

	Mediana (min.–maks.)	Moteryų rezultatų mediana (min.–maks.)	Vyrų rezultatų mediana (min.–maks.)	p reikšmė
Įvairi veikla	2 (0–5,33)	2,33 (0–5,33)	1,83 (0–3,33)	0,151
Miegas	1,33 (0–6)	1,5 (0–6)	1 (0–5)	0,441
Bendrieji simptomai	1,29 (0–4)	1,21 (0–4)	1,5 (0–3,71)	0,295
Praktinės problemos	1,67 (0–5,67)	2 (0–5,67)	0,67 (0–4)	0,033
Nosies simptomai	2 (0–4,5)	1,88 (0–4,5)	2 (0,25–3,75)	0,992
Akių simptomai	0,63 (0–5,25)	0,88 (0–5,25)	0,38 (0–2,75)	0,273
Emocijos	1,63 (0–5)	1,63 (0–5)	1,75 (0–4,25)	0,857
Bendroji gyvenimo kokybė	1,57 (0–4,64)	1,57 (0–4,64)	1,37 (0,18–2,82)	0,579

4 lentelė. Sergančiųjų alerginiu rinitu gyvenimo kokybės ir imuninio atsako žymenų ryšio vertinimas

	Eozinofilai (proc.) nosies sekrete	Eozinofilai (proc.) kraujyje	Eozinofilai ($\times 10^9/l$) kraujyje	IgE kraujo serume (kU/l)
Įvairi veikla	r = 0,026 p = 0,858	r = 0,169 p = 0,262	r = 0,204 p = 0,175	r = -0,110 p = 0,461
Miegas	r = 0,010 p = 0,946	r = 0,153 p = 0,311	r = -0,017 p = 0,910	r = -0,220 p = 0,137
Bendrieji simptomai	r = -0,099 p = 0,496	r = 0,190 p = 0,206	r = 0,267 p = 0,072	r = -0,235 p = 0,111
Praktinės problemos	r = -0,048 p = 0,746	r = 0,156 p = 0,302	r = 0,085 p = 0,574	r = -0,240 p = 0,149
Nosies simptomai	r = -0,019 p = 0,895	r = 0,100 p = 0,508	r = 0,152 p = 0,314	r = -0,217 p = 0,143
Akių simptomai	r = 0,041 p = 0,782	r = 0,229 p = 0,126	r = 0,265 p = 0,076	r = -0,006 p = 0,967
Emocijos	r = -0,214 p = 0,139	r = 0,084 p = 0,577	r = 0,109 p = 0,469	r = -0,263 p = 0,074

5 lentelė. Gyvenimo kokybės savitumų palyginimas skirtingiems alerginiu rinitu tipams

	Nuolatinis AR Mediana (min.-maks.)	Sezoninis AR Mediana (min.-maks.)	Nepatikslintas AR Mediana (min.-maks.)	p reikšmė
Įvairi veikla	2 (0–5,33)	2 (0–3,67)	2,17 (0,67–4,33)	0,660
Miegas	1,67 (0–6)	0,33 (0–3,67)	1,5 (0,67–3,33)	0,219
Bendrieji simptomai	1,29 (0–4)	1,29 (0–2,86)	2,07 (0–3,57)	0,347
Praktinės problemos	2 (0–5,67)	1 (0–4,33)	0,83 (0–4)	0,537
Nosies simptomai	2,25 (0,25–4,5)	1,5 (0–4)	1,38 (0,5–2)	0,230
Akių simptomai	0,75 (0–5,25)	0,25 (0–4,5)	0,63 (0–2)	0,866
Emocijos	1,75 (0–5)	0,5 (0–4,25)	1,75 (0–4,5)	0,666
Bendroji gyvenimo kokybė	1,61 (0,04–4,64)	1,14 (0–3,18)	1,64 (0,54–2,96)	0,730

AR – alerginis rinitas.

gančiųjų AR gyvenimo kokybei įvertinti. Pasak autorių, klinikinėje praktikoje šio klausimyno rezultatai turėtų būti interpretuojami lyginant atsakymų rezultatus skirtingų konsultacijų metu: įrodyta, jog reikšmingas yra 0,5 balo pokytis, kuriam esant, AR gydymas turėtų būti atitinkamai koreguojamas [12]. Taip pat RQLQ(S) plačiai naudojamas įvairiuose klinikiniuose tyrimuose.

Pasitelkę RQLQ(S), Axelsson su bendraautoriais nustatė, kad gyvenimo kokybė, sergant AR, skiriasi tarp vyrų ir moterų, taip pat reikšmingos yra asmenybės savybės [13]. Mūsų atlikto tyrimo dalyvių gyvenimo kokybės analizė pagal lytį parodė, kad tik praktinės problemos (nepatogumas, kad reikia nuolat nešiotis popierinių servetėlių, poreikis nuolat trinti akis/nosį, poreikis nuolat pūsti nosį) labiau vargina moteris nei vyrus. Tiriamųjų buvo klausama, kaip labai juos vargina minėtos problemos, o ne kaip dažnai jos pasireiškė,

todėl galima daryti prielaidą, kad vyrai dėl asmeninių savybių šias problemas subjektyviai vertina kaip mažiau reikšmingas.

Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad sergančiųjų AR gyvenimo kokybė priklauso nuo įsijautrinimo įvairiems alergenams, pvz., Li ir bendraautoriai nustatė, jog asmenų, įsijautrinusių žiedadulkių ir namų dulkių erkių alergenams, gyvenimo kokybė prastesnė [14]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, įsijautrinusių naminių gyvūnų alergenams, miego kokybė buvo žymiai blogesnė. Žinoma, kad miego sutrikimai, sergant AR, yra labai reikšmingi: Meltzer ir kiti nustatė, kad jie lemia darbo produktyvumo mažėjimą, Koinis-Mitchell su bendraautoriais pabrėžė šių sutrikimų gydymo reikšmę gerinant pacientų savijautą ir gyvenimo kokybę [15, 16]. Taigi, sergantiesiems AR ir įsijautrinusiems naminių gyvūnų alergenams, ypač svarbu paaiškinti

Moksliniai darbai ir apžvalgos

apie alergenų vengimo svarbą, išsiaiškinti miego sutrikimus bei skirti veiksmingą gydymą.

Vertinant atlikto tyrimo rezultatus, reikia atsižvelgti į kai kuriuos apribojimus. Dėl ribotų išteklių tiriamųjų imtis gana maža. Be to, gyvenimo kokybės vertinimas, netgi pildant standartizuotus klausimynus, išlieka subjektyvus: rezultatai galėjo būti veikiami tokių veiksnių, kaip tiriamųjų gretutinės ligos, vartojami vaistai, išsilavinimas ir kt. Taip pat vertinti standartinių tyrimų imuninio atsako žymenų rezultatai. Yra duomenų apie kitus žymenis, rodančius alergeno sukeltos imuninės reakcijos intensyvumą, pvz., Izuhara su bendraautorais įrodė, jog, sergant alergenėmis ligomis, padidėjo periostino koncentracija ir kad jis galėtų būti naudojamas kaip diagnostinis žymuo [17]. Sha su bendraautorais nustatė, jog sergančiųjų AR β -endorfino koncentracija yra mažesnė nei sveikų savanorių, o mažėjant β -endorfino koncentracijai, blogėja ir gyvenimo kokybė [18]. Wang ir kiti aptiko padidėjusią sergančiųjų AR kraujo IL-19 koncentraciją bei ryšį su gyvenimo kokybe [19]. Taigi, siekiant įvertinti alergeno sukeltos imuninio atsako raišką ir sąsają su pacientų gyvenimo kokybe, sergant AR, reikia atlikti didesnės imties bei platesnį imuninio atsako žymenų spektrą analizuojančius tyrimus.

IŠVADOS

Pacientų, sergančių AR, gyvenimo kokybė nepriklausė nuo vietinio arba sisteminio imuninio atsako žymenų ir nuo AR tipo. Praktinės problemos, susijusios su AR, labiau vargino moteris nei vyrus. Tiriamiesiems, kurie buvo įsijautrinę naminių gyvūnų alergenams, labiau nei įsijautrinusiems kitiems alergenams, sutriko gyvenimo kokybė, susijusi su miegu. Tyrimo dalyviams, įsijautrinusiems maisto alergenams, nustatyta didesnė IgE koncentracija kraujyje.

Gauta: 2019 03 01

Priimta: 2019 04 10

LITERATŪRA

1. **Ozdoganoglu T, Songu M, Inancli HM.** Quality of life in allergic rhinitis. *Ther Adv Respir Dis.* 2012; 6(1):25–39.
2. **Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al.** The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(Suppl 2):S1–84.
3. **Wallace DV, Dykewicz MS.** Seasonal allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17(4):286–94.
4. **Novakova SM, Staevska MT, Novakova PI, Yoncheva MD, Bratoycheva MS, Musurlieva NM, et al.** Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15(1):189.
5. **Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarria K, Cardenas-Escalante P, Jimenez-Feijoo R, Blasco-Lozano J, et al.** Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(5):438–45.
6. **Camelo-Nunes IC, Solé D.** Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(1):124–33.
7. **Hoehle LP, Speth MM, Phillips KM, Gaudin RA, Caradonna DS, Gray ST, et al.** Association between Symptoms of Allergic Rhinitis with Decreased General Health-Related Quality of Life. *Am J Rhinol Allergy.* 2017; 31(4):235–9.
8. **Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A.** Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15(5):457–65.
9. **Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW.** Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract.* 2012; 61(2):S5–10.
10. **de la Hoz Caballer B, Rodríguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolín-Amérigo D, Colás C.** Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to Evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy.* 2012; 26(5):390–4.
11. **Tschopp JM, Sistik D, Schindler C, Leuenberger P, Peruchoud AP, Wüthrich B, et al.** Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy.* 1998; 53(6):608–13.
12. **Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ.** Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98(4):843–5.
13. **Axelsson M, Brink E, Lötvall J.** A personality and gender perspective on adherence and health-related quality of life in people with asthma and/or allergic rhinitis. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014; 26(1):32–9.
14. **Li L, Guan K.** [Quality of life in 164 allergic rhinitis patients caused by different aeroallergens]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015; 29(3):226–9.
15. **Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh W-S, et al.** Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy asthma Proc.* 2009; 30(3):244–54.
16. **Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB.** Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6):1275–81.
17. **Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Ono J, Mitamura Y, et al.** Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(23):4293–303.
18. **Sha J, Meng C, Li L, Cui N, Xiu Q, Zhu D.** Correlation of Serum β -Endorphin and the Quality of Life in Allergic Rhinitis. *Dis Markers.* 2016; 2016:2025418.
19. **Wang X, Hu G, Kang H, Ke X, Hong S.** [Increased IL-19 level in peripheral blood of patients with allergic rhinitis is related with clinical severity]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2015; 31(11):1537–40, 1543.
20. **American Academy of Allergy Asthma and Immunology.** Rhinitis (hay fever) overview. Revised 2019. Available at: <https://www.aaaai.org>

Eozinofilų adhezijos poveikis bronchų lygiųjų raumenų proliferacijai sergant astma

EFFECT OF EOSINOPHILS ADHESION TO AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS PROLIFERATION IN ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², AIRIDAS RIMKŪNAS¹, BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Įvadas. Eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas – svarbus astmos patogenezės komponentas. Eozinofilai yra gebančios adhezuoti ląstelės, nes turi pagrindinius adhezijos receptorius – integrinus, kurie ne tik atlieka prisitvirtinimo funkciją, bet gali elgtis kaip signalo perdavėjai abipus komunikuojančių ląstelių. Manoma, kad ne visi eozinofilai pasižymi vienodomis adhezinėmis savybėmis ir priklausomai nuo to gali skirtis savo atliekamomis funkcijomis. Taip pat dėl adhezijos per paviršiaus integrinus eozinofilai yra ne tik užlaikomi plaučių audiniuose greta struktūrinių ląstelių, bet gali pakisti ir jų aktyvumas. Geresnis supratimas apie eozinofilų adhezių savybių svarbą padėtų pritaikyti integrinų arba jų ligandų blokavimą specifiniais antikūnais ir taip valdyti poveikį kvėpavimo takų struktūriniais pokyčiams sergantiesiems astma. **Tyrimo tikslas** – įvertinti eozinofilų adhezių savybių svarbą bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelių proliferacijai sergantiesiems astma. **Tyrimo metodai.** Į tyrimą įtraukti septyni naujai diagnozuota astma sergantys pacientai, kurie dar negydyti gliukokortikoidais, ir šeši nerūkantys sveiki asmenys. Eozinofilai iš tiriamųjų periferinio kraujo buvo išskiriami naudojant centrifugavimą aukšto tankio Ficoll gradiente ir magnetinę separaciją. Buvo sudaromos individualiosios kombinuotos kultūros tarp nemirtingos žmogaus BLR ląstelių linijos ir išskirtų eozinofilų, pritaikant ląstelių santykį atitinkamai – 1:6, 1:3 bei 1:1,5 (37 500 BLR ląstelių bei 6 250, 12 500 ir 25 000 eozinofilų). Eozinofilų adhezinės savybės įvertintos matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą kombinuotose kultūrose. BLR ląstelių proliferacija vertinta praėjus 72 val. po kombinuotos kultūros sudarymo naudojant Alamaro mėlio metodą. **Rezultatai.** Taikant BLR ląstelių ir sergančiųjų astma eozinofilų santykį kombinuotoje kultūroje 1:6 ir 1:3, buvo gauta panaši prisitvirtinusių eozinofilų proporcija: 63,0±6,2 proc. ir 70,9±4,6 proc. nuo visų įpiltų eozinofilų. Padidinus įpiltų sergančiųjų astma eozinofilų skaičių iki santykio 1:1,5, nustatytas patikimas prisitvirtinusių eozinofilų proporcijos sumažėjimas iki 48,9±5,1 proc. (p<0,05), galimai dėl per mažo prisitvirtinimui tinkamų vietų skaičiaus. Tuo tarpu matuojant sveikų asmenų eozinofilų adheziją, rezultatai visais atvejais išliko panašūs, atitinkamai – 45,0±4,1 proc., 48,7±5,7 proc. ir 49,5±3,4 proc. Panaši tendencija pastebėta vertinant ir eozinofilų poveikį BLR ląstelių proliferacijai. Sergančiųjų astma grupėje taikant santykį 1:6 ir 1:3, absoliutūs prisitvirtinusių eozinofilų skaičius kito, tačiau poveikis BLR proliferacijai išliko panašus (atitinkamai 13,0±4,1 proc. ir 14,4±2,2 proc. padidėjimas, p<0,05), lyginant su kontrolinių BLR ląstelių proliferacija be eozinofilų poveikio. Tuo tarpu padidinus eozinofilų kiekį iki santykio – 1:1,5, statistškai patikimo poveikio proliferacijai nenustatyta. Sveikų asmenų grupėje, taikant santykį – 1:6 ir 1:3, patikimos įtakos BLR ląstelių proliferacijai nerasta, tačiau padidinus eozinofilų skaičių iki santykio 1:1,5, nustatytas patikimas 8,5±3,4 proc. proliferacijos sumažėjimas (p<0,05). **Išvados.** Gebančių adhezuoti eozinofilų santykis periferiniame kraujyje yra pastovus, o eozinofilų aktyvumas bei įtaka BLR ląstelių proliferacijai galimai priklauso nuo jų adhezių savybių.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilai, adhezija, bronchų lygieji raumenys, proliferacija, astma.

Summary. Introduction. Eosinophilic airway inflammation is an important feature in asthma pathogenesis. Eosinophils are adhesive cells, because they have the main adhesion receptors – integrins, that are responsible not only for eosinophils attachment, but also can act as signal-transducers between communicating cells. It is believed that not all eosinophils are characterized by the same adhesive properties and depending on it can have a different functions. Based on it, better understanding of eosinophils adhesion could be adapted on integrins or their ligands blocking with specific antibodies, reducing eosinophils effect to airway structural changes in asthma. **Aim** – to evaluate the importance of eosinophils adhesion to airway smooth muscle (ASM) cells proliferation in asthma. **Methods.** 7 steroids-free asthmatic patients and 6 non-smoking healthy subjects were included into the study. Peripheral blood eosinophils were isolated by using high density Ficoll centrifugation and magnetic separation. An individual combined cell cultured between immortalised airway smooth muscle (ASM) cells and isolated eosinophils was made, by using different ratio (37,500 and 6,250, 12,500 and 25,000 eosinophils respectively). Eosinophils adhesion was evaluated by measuring eosinophils peroxidase activity in combined cell cultures. ASM cells proliferation after 72 h of making combined cell cultures by Alamar blue assay. **Results.** By using the ratio of ASM cells and asthmatic eosinophils 1:6 and 1:3 was received similar attached eosinophils proportion – respectively 63.0±6.2% and 70.9±4.6% from whole added eosinophils. Increasing

Moksliniai darbai ir apžvalgos

added asthmatic eosinophils count to the ratio 1:1.5 was received significantly reduced proportion of attached eosinophils to 48.9 ± 5.1 ($p < 0.05$), probably due to not enough specific adhesive sites. Meanwhile measuring healthy eosinophils adhesion in all cases results maintain similar, respectively 45.0 ± 4.1 , 48.7 ± 5.7 and 49.5 ± 3.4 . Similar tendency noticed measuring eosinophils effect to ASM proliferation. Although in asthmatic patients group after using ratios 1:6 and 1:3 absolute number of attached eosinophils was different, their effect to ASM cells remains the same (respectively increase in 13.0 ± 4.1 and $14.4 \pm 2.2\%$, $p < 0.05$) comparing with proliferation of control ASM cells, without incubation with eosinophils. Whereas after increasing added asthmatic eosinophils count to the ratio 1:1.5 statistically significant effect to cells proliferation was not received. In healthy eosinophils group after using ratios 1:6 and 1:3 significant effect to ASM cells proliferation was not determined, however, after increasing added asthmatic eosinophils count to the ratio 1:1.5 was received significantly reduced ASM cells proliferation by $8.5 \pm 3.4\%$ ($p < 0.05$). **Conclusion.** Adhesive eosinophils ratio in peripheral blood remains stable and eosinophils activity and effect to ASM cells proliferation depends by eosinophils adhesive properties.

Keywords: eosinophils, adhesion, airway smooth muscle, proliferation, asthma.

IVADAS

Eozinofilija kvėpavimo takuose – vienas iš astmą charakterizuojančių požymių. Pastaraisiais metais daugėja publikacijų, kuriose siekiama geriau suprasti procesus, lemiančius jų skaičiaus plaučiuose padidėjimą bei poveikį audiniams. Eozinofilų infiltracija į plaučių audinį yra pagrindinis uždegiminių procesų veiksnys sergant astma. Toks eozinofilų judėjimas iš kraujotakos sistemos yra dinaminis, daugiapakopis procesas, kuris apima ląstelių sukibimo bei riedėjimo kraujagyslių endotelio paviršiumi procesus, pirminę aktyvaciją bei adheziją, galiausiai transendotelinę ir subendotelinę migraciją [1]. Pirminė eozinofilų funkcija yra kovoti su patogenais, suskaidant juos citotoksinių katijoninių baltymų pagalba, kurie saugomi viduląstelinėse granulėse. Nors žinoma, kad dėl šių baltymų eozinofilai gali būti toksiški daugeliui audinių [2], jie taip pat yra svarbus uždegiminių citokinų, chemokininų, augimo veiksnių bei fermentų šaltinis [3], kurių kiekybiniai ir kokybiniai pokyčiai gali sutrikdyti kvėpavimo takų homeostazę bei skatinti remodeliacijos vystymąsi. Dėl šių funkcijų pasiskirstymo eozinofilai gali būti skirstomi į skatinamuosius ardymo procesus arba remodeliacijos vystymąsi.

Eozinofilai yra galinčios adhezuoti ląstelės, nes jų paviršiuje yra ekspresuojami adhezijos receptoriai, kurių pagalba jie prisitvirtina prie užląstelinio užpildo baltymų arba kitos ląstelės paviršiaus bei leidžia eozinofilams atpažinti juos supančią aplinką ir greitai į ją reaguoti. Integrinai yra gausiausi eozinofilų paviršiuje ekspresuojami adhezijos receptoriai [4], o nuo jų aktyvacijos priklauso, ar eozinofilai prisitvirtins prie kraujagyslių endotelio, o taip pat ir transmigracija į plaučius. Integrinai – tai specifinių ląstelės paviršiaus adhezijos receptorių superšeima, kurie prisijungia prie ląstelės paviršiaus adhezijos molekulių, užląstelinio užpildo baltymų arba tirpių ligandų [5, 6]. Tai transmembraniniai $\alpha\beta$ heterodimerai, kuriuos sudaro mažiausiai 18α ir 8β subvienetai, kartu formuojantys 24 skirtingus jų darinius. Prisijungdami užląstelinius ligandus, integrinai perduoda signalą į ląstelės vidų ir atvirkščiai – jų

veikla gali būti reguliuojama iš ląstelės vidaus gautų signalų [5]. Integrinai sudaro tarpmembraninę jungtį tarp užląstelinio ligando (kitos ląstelės arba užpildo baltymų) ir ląstelės citoskeleto aktino mikrofilamentų. Daug skirtingų baltymų citoplazminėje dalyje, tokių kaip talinas, vinkulinas, moezinas ir kiti aktiną prisijungiantys baltymai, tai yra jungtys tarp citoplazminio integrinų domeno ir citoskeleto lemiant kompleksines sąveikas. Užląstelinio ligando prisijungimas sužadina įvairius signalo perdavimo kelius ir valdo ląstelės elgseną, įskaitant adheziją, proliferaciją, išgyvenamumą, apoptozę, formą, poliškumą, migraciją, genų raišką ir diferenciaciją [5, 7, 8].

Migravę per kraujagyslių endotelį eozinofilai patenka į kvėpavimo takus greta BLR sluoksnio arba jungiamojo audinio. Plaučių struktūrinės ląstelės, tokios kaip BLR, fibroblastai, epitelio arba endotelio ląstelės, savo paviršiuje ekspresuoja specifines adhezijos molekules: ICAM-1 ir VCAM-1. Šios molekulės gali atstovauti kaip substratai eozinofilų paviršiaus integrinams $\alpha 4\beta 1$ ir $\alpha M\beta 2$, nuo kurių priklauso eozinofilų perėjimas į aktyviąją stadiją astmos metu [9]. Periferinio kraujo eozinofilai turi sąlyginai trumpą gyvenimo pusperiodį – nuo 8 iki 18 val., tuo tarpu migravusių į atinkamus organus eozinofilų gyvybingumas prailgėja iki šešių dienų [10]. Gyvybingumo prailgėjimas gali būti grindžiamas egzistuojančia sąveikia tarp eozinofilų ir struktūrinių ląstelių arba užląstelinio užpildo baltymų, kuri būdinga tik migravusiems į audinius eozinofilams.

Sergant astma, patikimai padidėja eozinofilų infiltracija į kvėpavimo takus [11]. Tačiau kvėpavimo takų remodeliacija, kurios vystymąsi skatina eozinofilai, priklauso ne tik nuo jų skaičiaus kvėpavimo takuose, bet ir nuo adhezijos bei gyvybingumo, kurie tiesiogiai susiję su jų užlaikymu plaučių audiniuose prieš išmigruojant į bronchų spindį. Šio tyrimo tikslas – išsiaiškinti, ar tiesioginis kontaktas tarp eozinofilų ir BLR ląstelių turi įtakos jų proliferacijai sergant astma, ar tai priklauso nuo gebančių adhezuoti eozinofilų proporcijos bei specifinių sukibimo vietų skaičiaus kombinuotoje kultūroje.

METODAI IR MEDŽIAGOS

Tiriamųjų kontingentas

Bendras tyrimo protokolas patvirtintas Regioninio Biomedicinos tyrimų Etikos komiteto (leidimo Nr. BE-2-13). Visi tiriamieji pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą. Į tyrimą įtraukti septyni pacientai, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje naujai diagnozuota alerginė astma ir dar negydyti gliukokortikoidais, bei šeši sveiki nerūkantys asmenys (kontrolinė grupė). Alerginė astma buvo diagnozuota remiantis klinikiniais simptomais, ligos anamneze, teigiamais odos dūrio mėginiais prieš dažniausiai pasitaikančius įkvepiamus alergenų bei teigiamu bronchų provokaciniu mėginiu su metacholinu. Sveiki asmenys nesirgo jokiais ligomis ir neturėjo alergijos. Išsamesni tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami lentelėje.

Kraujo eozinofilų išskyrimas

Punktuojuant periferinę veną, tiriamųjų kraujas buvo surenkamas į mėgintuvėlius su antikoagulantu EDTA (3×8 ml) ir nedelsiant naudotas eozinofilų išskyrimui.

Eozinofilų išskyrimui buvo pritaikomi centrifugavimo aukšto tankio gradientu (Ficoll, GE Healthcare, Suomija) bei magnetinės separacijos (Miltenyi Biotec, JAV) metodai. Į keturis 15 ml centrifuginio tipo mėgintuvėlius buvo išpilstytas Ficoll gradientas, užpilant kraujo, praskiesto izotoniniu ir netoksišku fosfatinio buferio druskų tirpalu (PBS) (Lonza, Bio Whittaker, Verier, Belgija). Centrifuguota 600 g 30 min. kambario temperatūroje. Po centrifugavimo susidarę viršutiniai vandeningi sluoksniai buvo pašalinti, o apatiniame mėgintuvėlio sluoksnyje susikaupę eritrocitai su granulocitais. Siekiant atskirti granulocitus nuo eritrocitų, buvo atliekama hipotoninė eritrocitų lizė su distiliuotu vandeniu.

Granulocitai resuspenduoti su šaltu MACS buferiu (PBS pH 7,2; 0,5 proc. jaučio serumo albumino (BSA) ir 2 mM EDTA), žymėti biotinu konjuguotais monokloniniais antikūnais prieš CD2, CD14, CD16, CD19, CD56, CD123 ir CD235A (angl. *Biotin-Antibody Cocktail*) 10 min. kambario temperatūroje bei su magnetine žyme konjuoguotais antikūnais prieš biotiną (angl. *Anti-Biotin MicroBeads*) 15 min. kambario temperatūroje. Po inkubacijos granulocitai buvo centrifuguoti bei frakcionuoti magnetinėse kolonėlėse. Eozinofilai atskirti neigiamos selekcijos būdu. Gyvybingumas vertintas naudojant automatinį ląstelių skaičiuotuvą ADAM (Witec AB, Vokietija) pagal gamintojų protokolą.

Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės

Eksperimentams naudota sveikų stabiliai telomerezės atvirkštinę transkriptazę ekspresuojančių žmogaus

1 lentelė. Klinikiniai ir demografiniai tiriamųjų duomenys

	Sergantieji astma	Sveiki asmenys
Skaicius	7	6
Lytis (vyrai/moterys)	4/3	6/0
Amžius (metais)	26 ± 3	32 ± 4
FEV ₁ (l)	3,78 ± 0,34	3,70 ± 0,12
FEV ₁ (proc. būtinojo dydžio)	88,86 ± 3,36*	114,20 ± 5,56
PD ₂₀ (µg)	0,12 ± 0,03	–
Kraujo eozinofilų skaičius, ×10 ⁹ /l	0,36 ± 0,08*	0,2 ± 0,05
FeNO, ppb	60,73±11,48*	11,53±2,11
IgE, IU/ml	147,70 ± 19,50*	23,17 ± 9,32

Duomenys pateikiami apskaičiuavus vidurkį ± standartinės paklaidos vidurkį; *p<0,05, lyginant su sveikų asmenų grupe; FEV₁ – iškvėpamo oro tūris per 1 sek.; PD₂₀ – provokacinė metacholino dozė, sukelianti 20 proc. FEV₁ sumažėjimą; FeNO – azoto monoksido frakcija iškvėpamame ore; IgE – imunoglobulinas E.

BLR ląstelių linija [12]. Visiems eksperimentams naudotos ląstelės, po jų atšildymo persėtos ne daugiau nei šešis kartus, siekiant išvengti galimų aktyvumo pokyčių dėl ląstelių senėjimo proceso. Ląstelės auginamos 75 cm² ploto auginimo lėkštelėse (Falcon®; Corning) CO₂ 5 proc. koncentracijos bei 37 °C temperatūroje, keičiant mitybos terpę kas tris dienas. Eksperimentams ląstelės auginamos 24 šulinėlių polkštelėse (CytoOne®; StarLab) naudojant Dulbeko modifikuotą Eagle mitybos terpę (DMEM) (GIBCO®; Life Technologies, Peislis), papildytą streptomycinu/penicilinu (2 proc. v/v; GIBCO®; Life Technologies), amfotericinu B (1 proc. v/v; GIBCO®; Life Technologies) ir karščiu inaktyvuotu jaučio serumu (FBS) (10 proc. v/v; GIBCO®; Life Technologies). Eksperimentų dieną mitybos terpė pakeista į DMEM be FBS, tačiau su antibiotikų mišiniu bei insulino, transferino, seleno (ITS) reagentu (GIBCO®; Life Technologies).

Kombinuotų kultūrų auginimas

Visiems eksperimentams buvo sudarytos individualios kombinuotos kultūros tarp išskirtų eozinofilų ir BLR ląstelių. Remiantis gamintojų rekomendacijomis bei eksperimentiniu planu, 24 šulinėlių plokštelėse eksperimentų dieną būna užaugę apie 37500 BLR ląstelių. Eksperimentai buvo suskirstyti į tris dalis, kuriose buvo naudojamas skirtingas gyvybingų eozinofilų/BLR ląstelių santykis – 1:6 (į šulinėlį pridedant 6 250 eozinofilų), 1:3 (pridedant 12 500 eozinofilų), 1:1,5 (pridedant 25 000 eozinofilų). Kombinuotos kultūros auginamos mitybinėje DMEM terpėje be FBS.

Eozinofilų adhezijos vertinimas

Eozinofilų adhezija buvo vertinta praėjus 1 val. nuo kombinuotų kultūrų su BLR ląstelėmis sudarymo, pašalinus neprikibusius eozinofilus juos nusiurbiant bei praplaunant šulinėlių su šiltu PBS tirpalu. Eozinofilų adhezija buvo paremta jų viduląstelinės peroksidazės (EPO) aktyvumo matavimais kombinuotose kultūrose [13], naudojant specifinį EPO substratą (1 mM H₂O₂, 1 mM *o*-fenilendiaminas, 0,1 proc. Tritonas X-100, ruošiant Tris buferį; pH 8.0). Didesnis prisitvirtinusių eozinofilų skaičius lemia suminį EPO aktyvumo padidėjimą bei intensyvesnę *o*-fenilendiamino oksidaciją. Šviesos absorbcija matuota praėjus 0,5 val. nuo EPO substrato panaudojimo kombinuotoje kultūroje, reakciją sustabdžius 4 M H₂SO₄ tirpalu. Vertinta esant 490 nm bangos ilgiui naudojant šviesos spektrofotometrą. Rezultatai išreikšti adhezavusių eozinofilų skaičiumi procentais nuo visų į lėkštelę įpiltų eozinofilų, pritaikant tiesinę kalibracinės kreivės lygtį (visų įpiltų eozinofilų EPO substrato oksidacijos reikšmės).

Proliferacijos vertinimas Alamaro mėlio metodu

BLR ląstelių proliferacija vertinta praėjus 72 val. nuo kombinuotų ląstelių kultūrų su eozinofilais sudarymo. Proliferacija vertinta naudojant Alamaro mėlio reagentą (10 proc. v/v; Invitrogen™; Life Technologies), praskiestą Hanco balansuotame druskų tirpale (GIBCO®; Life Technologies). Alamaro mėlis gali būti redukuojamas metabolinio ląstelių aktyvumo metu išsiskiriančių redukuojančių agentų. Redukcijos intensyvumas vertintas matuojant šviesos absorbciją šviesos spektrofotometru esant 570 nm ir 600 nm bangos ilgiui. Rezultatai pateikti BLR ląstelių skaičiaus padidėjimu (proliferacija) kombinuotoje kultūroje, remiantis Alamaro mėlio virsmo iš oksiduotos formos į redukuotą intensyvumu. Kontrolė – BLR ląstelės be sąveikos su eozinofilais.

Statistinės analizės metodai

Statistinė analizė atlikta naudojant *GraphPad Prism 6*, skirtą *Windows* operacinei sistemai (versija 6.05, 2014, programinė priemonė Graphpad, Sandiegos, JAV). Duomenys pateikti apskaičiuotus vidurkius ± standartinės paklaidos vidurki. Duomenys tarp astmos ir sveikų asmenų grupių laikyti tarpusavyje nesusijusiais, kuriems vertinti taikytas Mann-Whitney U-testas. Duomenys, gauti naudojant to paties tiriamojo asmens periferinio kraujo eozinofilus, bet skirtingu santykiu su BLR ląstelėmis, laikyti tarpusavyje susijusiais, kurių vertinimui naudotas Wilkoxsono suderintos poros testas. Duomenys statistiškai patikimi, kurių *p* reikšmė buvo mažesnė kaip 0,05.

REZULTATAI

Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

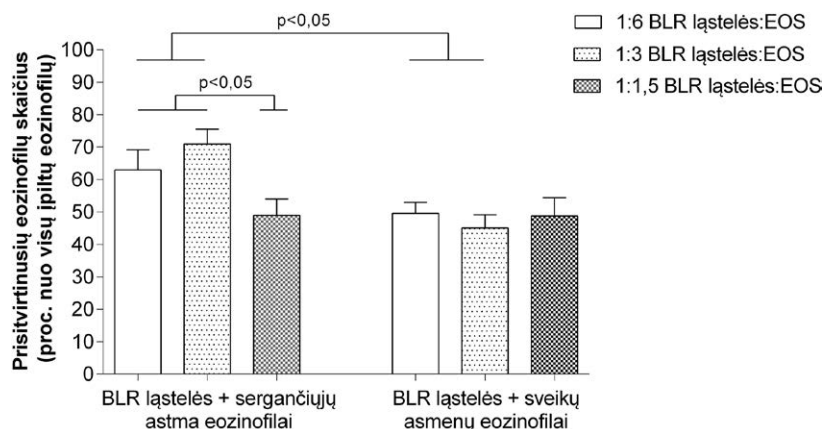
Į tyrimą buvo įtraukta 13 tiriamųjų – septyni sergantieji naujai diagnozuota alergine astma bei 6 sveiki nerūkantys asmenys. Sveikų asmenų grupę sudarė tik moterys, tačiau literatūrinių duomenų apie nuo lyties priklausomus eozinofilų aktyvumo pokyčius nėra. Sergančiųjų astma grupėje buvo nustatyta patikimai mažesnė FEV₁ reikšmė – 114,2 ± 5,6 proc. būtinojo dydžio sveikų asmenų grupėje ir 88,9 ± 3,4 proc. būtinojo dydžio sergančiųjų astma grupėje. Nustatytas atitinkamai didesnis kraujo eozinofilų skaičius (0,36 ± 0,08 × 10⁹/l, lyginant su 0,2 ± 0,05 × 10⁹/l), FeNO koncentracija (60,73 ± 11,48 ppb, lyginant su 11,53 ± 2,11 ppb) ir IgE koncentracija (147,70 ± 19,50 IU/ml, lyginant su 23,17 ± 9,32 IU/ml) (1 lentelė).

Eozinofilų adhezijos vertinimas

Eksperimentai buvo atliekami taikant skirtingą BLR ląstelių ir eozinofilų santykį kombinuotoje kultūroje, atitinkamai – 1:6, 1:3 ir 1:1,5 kaip nurodyta metodinėje dalyje. Naudojant santykį kombinuotoje kultūroje 1:6 ir 1:3, gautas panašus prisitvirtinusių eozinofilų skaičius, atitinkamai – 63,0 ± 6,2 proc. ir 70,9 ± 4,6 proc. nuo visų įpiltų eozinofilų. Padidinus sergančiųjų astma eozinofilų skaičių iki santykio 1:1,5 nustatytas patikimas prisitvirtinusių eozinofilų skaičiaus sumažėjimas iki 48,9 ± 5,1 proc. (*p* < 0,05). Tuo tarpu matuojant sveikų asmenų eozinofilų adheziją, rezultatai visais atvejais išliko panašūs, atitinkamai – 45,0 ± 4,1 proc., 48,7 ± 5,7 proc. ir 49,5 ± 3,4 proc. (*p* > 0,05) (1 pav.).

Eozinofilų įtakos bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai vertinimas

Sergančiųjų astma grupėje, naudojant santykį 1:6 ir 1:3, proliferacija padidėjo atitinkamai – 13,0 ± 4,1 proc.



1 pav. Nuo integrinų priklausomo eozinofilų prisitvirtinimo kombinuotoje kultūroje intensyvumas naudojant skirtingą ląstelių santykį

Rezultatai pateikiami apskaičiuotus vidurkius ± standartinės paklaidos vidurki. Sergančiųjų naujai diagnozuota alergine astma n=7, sveikų asmenų n=6. Rezultatai vertinti praėjus 1 val. nuo kombinuotos kultūros augimo pradžios. BLR – bronchų lygieji raumenys. Statistinis patikimumas *p* < 0,05. EOS – eozinofilai.

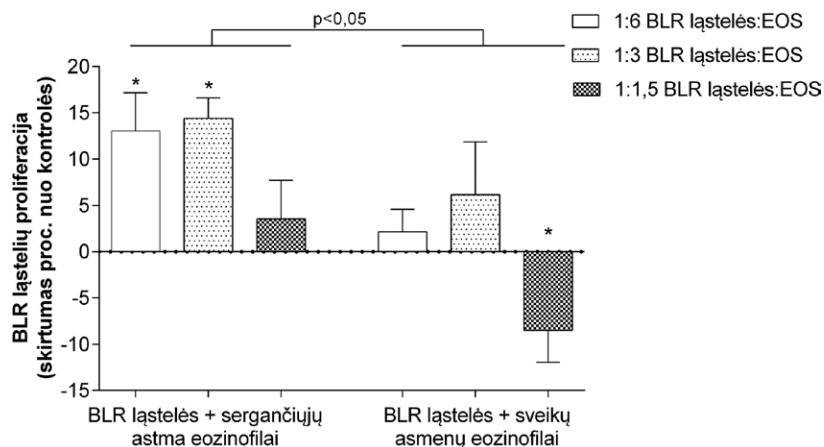
ir $14,4 \pm 2,2$ proc. ($p < 0,05$), lyginant su BLR ląstelių proliferacija be eozinofilų poveikio. Tuo tarpu padidinus eozinofilų kiekį iki santykio 1:1,5, statistškai patikimo poveikio nenustatyta. Sveikų asmenų grupėje, naudojant santykį 1:6 ir 1:3, patikimos įtakos BLR ląstelių proliferacijai nenustatyta, tačiau, padidinus eozinofilų skaičių iki santykio 1:1,5, nustatytas patikimas $8,5 \pm 3,4$ proc. proliferacijos sumažėjimas ($p < 0,05$) (2 pav.).

REZULTATŲ APTARIMAS

Šio tyrimo tikslas – nustatyti, kokią įtaką BLR remodeliacijai gali turėti pakitusi sergančiųjų astma eozinofilų adhezija bei jų aktyvumas, siejamas su intensyvesne infiltracija į kvėpavimo takus. Šiam tikslui įgyvendinti ištyrėme eozinofilų adheziją prie BLR ląstelių, naudojant skirtingus šių dviejų ląstelių tipų santykio modelius, bei įvertinome BLR ląstelių proliferacijos pokyčius šiose kombinuotose kultūrose, rodančius BLR hiperplaziją kvėpavimo takuose sergant astma. Nustatėme, kad gebančių adhezuoti eozinofilų santykis periferiniame kraujyje yra pastovus, o eozinofilų aktyvumas bei įtaka BLR ląstelių proliferacijai galimai priklauso nuo jų adheziinių savybių.

Astmos heterogeniškumas bei fenotipų gausa lemia nuolatinį poreikį gerinti jai skirtų terapinių priemonių veiksmingumą bei atrasti naujus, labiau specifiskus gydymo būdus. Vis dažniau gydymas nukreipiamas į ligos simptomų atsiradimo priežastis, viena jų – vyraujantis eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas. Siekiant suprasti jų įtaką kvėpavimo takų remodeliacijos vystymuisi, naudotas unikalus kombinuotų kultūrų modelis tarp sergančiųjų astma periferinio kraujo eozinofilų bei sveikų BLR ląstelių, kuomet galime stebėti tiesioginės sąveikos įtaką abiejų ląstelių fiziologinio aktyvumo pokyčiams. Pirmą kartą tokio tipo eksperimentus atliko Hughes su komanda [14], įrodydami, kad eozinofilai gali prisitvirtinti prie BLR ląstelių adhezijos molekulių ICAM-1 ir VCAM-1, tačiau išsamesni tyrimai nebuvo atlikti. Šio tyrimo metu siekėme išsiaiškinti ne tik tai, kaip pakinta eozinofilų ir BLR ląstelių aktyvumas po tiesioginės jų sąveikos, tačiau įvertinti ir laisvų adhezijai tinkamų vietų skaičiaus įtaką bei gebančių adhezuoti kraujo eozinofilų santykį.

Eozinofilai gali veikti dvejopai: būti ardančiosios efektorinės ląstelės ir ardyti kitas struktūras per išskiriamus citotoksinius katijoninius baltymus, arba dalyvauti uždegiminiuose procesuose, išskiriant remodeliacijos vystymąsi skatinamuosius mediatorius [15, 16]. Pastaroji jų funkcija laikoma svarbiausia



2 pav. Eozinofilų poveikis BLR ląstelių proliferacijai naudojant skirtingą ląstelių santykį kombinuotose kultūrose

Rezultatai pateikiami apskaičiuavus vidurkį \pm standartinės paklaidos vidurkį. Sergančiųjų naujai diagnozuota alergine astma $n=7$, sveikų asmenų $n=6$. Rezultatai vertinti praėjus 72 val. nuo kombinuotos kultūros augimo pradžios. BLR – bronchų lygieji raumenys; kontrolė – BLR ląstelės be sąveikos su eozinofilais. EOS – eozinofilai. *Statistinis patikimumas $p < 0,05$ lyginant su kontrole.

astmos patogenezėi. Žinoma, kad astmos metu eozinofilų aktyvumas kinta [17] ir didesnė jų dalis migruoja iš kraujo į sergančiųjų astma kvėpavimo takus [18]. Tam, kad eozinofilai galėtų prisitvirtinti prie kraujagyslių endotelio bei migruoti į plaučių audinius, dalis jų paviršiaus integrinų turi būti dalinai arba pilnai aktyvioje konformacijoje, tam, kad atsilaisvintų aktyvusis integrinų centras. Atliktais eksperimentais įrodyta, kad sergančiųjų astma eozinofilų adhezija yra intensyvesnė, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais (1 pav.) [19]. Nors tai susiję ir su intensyvesne jų paviršiaus integrinų ekspresija [20], tačiau tikėtina, kad dėl chemoatraktantų, tokių kaip eotaksinas, veikimo daugiau paviršiaus integrinų yra aktyviojoje konformacijoje. Integrinai yra sudaryti ir dviejų grandinių – α ir β , kurių suartėjimas ir susijungimas plazminėje eozinofilų membranoje lemia dimerų susidarymą, o galiausiai specifinių vietų atsipalaidavimą, prie kurių gali jungtis ligandai. Ligandus gali atstoti užląstelinio užpildo baltymų, pagrindė fibronektino, specifiniai Arg-Gly-Asp (RGD) aminorūgščių motyvai, arba ląstelių ICAM-1 ir VCAM-1 adhezijos molekulės [21]. Tiek mūsų naudotoje kombinuotoje kultūroje *in vitro*, tiek plaučių audiniuose *in vivo*, struktūrinės ląstelės, pvz., BLR ląstelės arba plaučių fibroblastai, pasižymi minėtų adhezijos molekulių ekspresija bei patys išskiria užląstelinio užpildo baltymus, užtikrinant visas sąlygas eozinofilų adhezijai. Vertindami adheziją *in vitro* modelyje, pastebėjome iki šiol mokslininkų neaptartą tendenciją, kad išlaikant pastovias sąlygas, eozinofilų adhezija priklauso nuo jų įpilamo kiekio į kombinuotą kultūrą. Tai reiškia, kad, nesant pakankamam laisvų adhezijos vietų skaičiaus, aktyvintas eozinofilas negalėtų prisitvirtinti plaučių audinyje. Tai rodo naują galimą tyrimų kryptį, vertinant plaučių struktūrinių

Moksliniai darbai ir apžvalgos

ląstelių adhezijos molekulių ekspresijos pokyčius bei užląstelinio užpildo baltymų remodeliaciją sergant astma, nes nustatytas padidėjęs eozinofilų kiekis plaučių audiniuose signalizuoja ir galimus pokyčius šiose srityse.

Manome, kad tam, jog sergant astma eozinofilai veiktų arba ardančiai, arba skatintų remodeliacijos vystymąsi, reikia tiek kokybinių, tiek kiekybinių eozinofilų pokyčių kvėpavimo takuose. Jeigu suvaldyti eozinofilų aktyvumo pokyčius, sergant astma, yra itin sudėtinga, gali padėti kombinuotas gydymas su siekiu sumažinti jų skaičių kvėpavimo takuose. Vertinant gautus tyrimo duomenis, nustatyta, kad eozinofilai skatina BLR ląstelių proliferaciją iki tam tikro lygio, kada padidėjęs eozinofilų kiekis neturi teigiamos įtakos jų proliferacijai. Galima daryti išvadą, kad eozinofilų skatinamą remodeliacijos procesą užgožia didėjantis ardančiųjų eozinofilų santykis (2 pav.). Nors santykio nepakanka, kad poveikis proliferacijai taptų neigiamas, galima daryti išvadą, kad tiek adhezavę, tiek cirkuliuojantys eozinofilai yra pakankamai aktyvuoti dar kraujyje, todėl netgi neprisitvirtinę eozinofilai yra pakankamai aktyvūs. Įdomesni rezultatai sveikų asmenų grupėje, kur nustatyta, kad eozinofilų adhezija nepriklauso nuo santykio su BLR ląstelėmis, nes tik apie pusės eozinofilų integrinai buvo pakankamai aktyvioje konformacijoje, kad galėtų adhezuoti. Tai dalinai rodo jų įtaką BLR ląstelių proliferacijai, kur pastebima, kad aktyvių remodeliaciją skatinančių eozinofilų kiekio, naudojant santykį 1:6 bei 1:3, nepakanka, kad būtų pasiektas patikimas BLR ląstelių proliferacijos padidėjimas. Tuo tarpu nustatytas proliferacijos sumažėjimas, padidinus eozinofilų kiekį iki santykio 1:1,5, rodo, kad didžioji dalis eozinofilų normaliomis sąlygomis atlieka ardomąją funkciją ir nėra atsvaros neutralizuojant jų poveikį remodeliaciją skatinamaisiais eozinofilais. Tai iš dalies patvirtina teoriją, kad dėl vyraujančio lėtinio uždegimo, sergant astma pakinta eozinofilų aktyvacija ir adhezinės savybės bei santykis tarp remodeliacija arba ardymo procesus skatinamųjų kraujo eozinofilų.

IŠVADOS

Nustatėme, kad egzistuoja pastovus adhezuoti gebančių eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje, kuris pakinta sergant astma, taip pat pastebėjome, kad, esant astmai, eozinofilų adhezija pakinta ir tai turi įtakos jų poveikiui BLR ląstelių proliferacijai. Taip pat sergančiųjų astma eozinofilai galimai labiau pasižymi remodeliaciją skatinamosiomis savybėmis, lyginant su sveikų asmenų eozinofilais, kurie labiau

skatina ardančiuosius procesus, išskirdami citotoksinius baltymus.

Gauta 2019 03 01

Priimta 2019 04 03

LITERATŪRA

1. **Konya V, Peinhaupt M, Heinemann A.** Adhesion of eosinophils to endothelial cells or substrates under flow conditions. *Methods Mol Biol.* 2014; 1178:143-56.
2. **Rothenberg ME, Hogan SP.** The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24:147-74.
3. **McBrien CN, Menzies-Gow A.** The biology of eosinophils and their role in asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:93.
4. **Johansson MW, Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN, Mosher DF.** Up-regulation and activation of eosinophil integrins in blood and airway after segmental lung antigen challenge. *J Immunol.* 2008; 180(11):7622-35.
5. **Luo B-H, Carman CV, Springer TA.** Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25:619-47.
6. **Hynes RO.** Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell.* 2002; 110(6):673-87.
7. **Streuli CH.** Integrins and cell-fate determination. *J Cell Sci.* 2009; 122(2):171-7.
8. **Huttenlocher A, Horwitz AR.** Integrins in cell migration. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* 2011; 3(9):a005074.
9. **Johansson MW.** Eosinophil activation status in separate compartments and association with asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:75.
10. **Marichal T, Mesnil C, Bureau F.** Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:101.
11. **George L, Brightling CE.** Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016; 7(1):34-51.
12. **Gosens R, Stelmack GL, Dueck G, McNeill KD, Yamasaki A, Gerthoffer WT, et al.** Role of caveolin-1 in p42/p44 MAP kinase activation and proliferation of human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 291(3):L523-34.
13. **White SR, Kulp GV, Spaethe SM, Van Alstyne E, Leff AR.** A kinetic assay for eosinophil peroxidase activity in eosinophils and eosinophil conditioned media. *J Immunol Methods.* 1991; 144(2):257-63.
14. **Hughes JM, Arthur CA, Baracho S, Carlin SM, Hawker KM, Johnson PR, et al.** Human eosinophil-airway smooth muscle cell interactions. *Mediators Inflamm.* 2000; 9(2):93-9.
15. **Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, Lee JJ.** Changing roles of eosinophils in health and disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113(1):3-8.
16. **Kita H.** Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev.* 2011; 242(1):161-77.
17. **Johansson MW.** Activation states of blood eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(4):482-98.
18. **Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IFLC.** Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol.* 2013; 4:46.
19. **Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, et al.** Eosinophils enhance WNT-5a and TGF- β 1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. *BMC Pulm Med.* 2016; 16(1):94.
20. **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.
21. **Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF.** Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(1):1-12.

Mokslinės tezės

Eozinofilų adhezija skatina jų išgyvenamumą sergant alergine astma

EOSINOPHILS ADHESION PROMOTE THEIR VIABILITY IN ALLERGIC ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², AIRIDAS RIMKŪNAS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra svarbus veiksnys astmos patogenezėje. Eozinofilų sukelti patofiziologiniai pokyčiai plaučių audiniuose priklauso ne tik nuo eozinofilų kiekio bei jų aktyvumo, bet ir nuo eozinofilų gyvenimo trukmės bei jų išgyvenamumo. Negaudami specifinių signalų eozinofilai gali cirkuliuoti periferiniame kraujyje iki 18 val., tačiau jei eozinofilai migruoja į atitinkamą audinį, jų išgyvenamumas gali prailgėti net iki 12 dienų. Tyrime siekiama išsiaiškinti, kokią įtaką gali turėti eozinofilų tiesioginė adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių arba jų išskirtų užląstelinio užpildo baltymų jų išgyvenamumui alerginės astmos metu.

Tyrimo tikslas. Įvertinti adhezijos prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių arba jų išskirtų užląstelinio užpildo baltymų įtaką eozinofilų gyvybingumui sergant alergine astma.

Tyrimo metodai. Tiriamųjų imtis: 12 steroidinių preparatų nevartojančių, tačiau alergine astma sergančių pacientų bei 9 nerūkantys sveiki asmenys. Visiems tiriamiesiems buvo atliekamas bronchų provokacinis mėginys su specifiniu *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu. Eozinofilai iš tiriamųjų periferinio kraujo buvo išskirti naudojant centrifugavimą aukšto tankio Ficoll gradientu ir magnetinę separaciją. Kiekvienam tiriamajam buvo sudaromos individualiosios kombinuotos kultūros tarp nemirtingos žmogaus bronchų lygiųjų raumenų ląstelių linijos ir išskirtų eozinofilų. Eozinofilų adhezinės savybės įvertintos matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą kombinuotose kultūrose; gyvybingumas – pritaikant fluorescencinę analizę tėkmės citometru po žymėjimo aneksinu-V ir propidžio jodidu. Rezultatai pateikiami vidurkiu±standartinės paklaidos vidurkiu.

Rezultatai. Praėjus 1 val. nuo inkubacijos su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis pradžios, 69,5±5,4 proc. nuo įpiltų sergančiųjų alergine astma eozinofilų stabiliai prisitvirtino kombinuotoje kultūroje ir patikimai skyrėsi nuo rezultatų sveikų asmenų grupėje – 49,0±4,1 proc. ($p<0,05$). Po bronchų provokacinio mėginio, sergančiųjų alergine astma grupėje eozinofilų adhezija padidėjo 17,3±6,8 proc. ($p<0,05$), tačiau neturėjo įtakos sveikų asmenų eozinofilų adhezijai. Praėjus 24 val. nuo kombinuotų kultūrų su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis sudarymo pradžios, negyvybingų eozinofilų skaičius kultūroje sumažėjo 42,3±4,0 proc. sergančiųjų alergine astma grupėje bei 22,6±2,5 proc. sveikų asmenų grupėje ($p<0,05$), lyginant su eozinofilais, kurie nebuvo inkubuojami su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis. Po bronchų provokacinio mėginio negyvybingų eozinofilų skaičius sumažėjo 26,9±7,2 proc. ($p<0,05$) sergančiųjų alergine astma grupėje, lyginant su eozinofilais prieš bronchų provokacinio mėginio atlikimą, tačiau neturėjo įtakos sveikų asmenų eozinofilams.

Išvada. Intensyvesnė eozinofilų adhezija skatina jų išgyvenamumą sergant alergine astma.

Eozinofilai skatina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių diferenciaciją į kontraktilinį fenotipą sergant astma

EOSINOPHILS INDUCE AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS DIFFERENTIATION TO THE CONTRACTILE PHENOTYPE IN ASTHMA

IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², GRETA GABUZEVIČIŪTĖ³, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS²

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

³LSMU MA Medicinos fakultetas

Įvadas. Bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelės gali būti dviejų skirtingų fenotipų: užląstelinį užpildą gaminančios-proliferuojančios arba kontraktilinės. BLR ląstelių kontraktilinio fenotipo svarbiausi žymenys yra α lygiųjų raumenų aktinas (α -sm-aktinas), lygiųjų raumenų miozino sunkioji grandinė (sm-MHC), transgelinas (SM22), lygiųjų raumenų miozino lengvosios grandinės kinazė (sm-MLCK) ir kalponinas. Šiuo metu nežinoma, ar eozinofilai gali sukelti BLR ląstelių diferenciaciją į kontraktilinį fenotipą.

Tyrimo tikslas. Nustatyti eozinofilų reikšmę BLR ląstelių diferenciacijai į kontraktilinį fenotipą.

Metodai ir tiriamieji. Tyrime dalyvavo septyni sergantieji alergine astma (AA) ir septyni sveiki asmenys (SA). Kraujo buvo imama prieš ir praėjus 24 val. po bronchų provokacijos *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu. Eozinofilai išskirti naudojant aukšto tankio gradientą ir magnetinę separaciją. Individualios kombinuotos kultūros buvo sudarytos su iš tiriamųjų kraujo išskirtais eozinofilais ir imortalizuotomis BLR ląstelėmis. BLR ląstelės, neveiktos eozinofilais, buvo naudotos kaip kontrolė. Genų raiška vertinta naudojant tikrojo laiko polimerazės grandininės reakcijos metodą. BLR ląstelių kontraktiškumas vertintas po 24 val., taikant kolageno gelio metodą.

Rezultatai. AA eozinofilai statistiškai reikšmingai padidino α -sm-aktino, sm-MHC, SM22, kalponino, sm-MLCK genų raišką BLR ląstelėse, lyginant su SA eozinofilais, atitinkamai – $1,2 \pm 0,1$ vs $0,9 \pm 0,1$; $3,3 \pm 0,6$ vs $1,3 \pm 0,5$; $3,3 \pm 1,0$ vs $0,8 \pm 0,2$; $1,3 \pm 0,3$ vs $0,5 \pm 0,1$; $3,4 \pm 0,7$ vs $1,3 \pm 0,5$ karto nuo kontrolės, $p < 0,05$. *In vivo* alergenu aktyvinti AA eozinofilai statistiškai reikšmingai padidino α -sm-aktino, sm-MHC, SM22, sm-MLCK genų raišką, lyginant su neaktyvintais AA eozinofilais, atitinkamai – $2,3 \pm 0,5$ vs $1,2 \pm 0,1$; $7,3 \pm 1,6$ vs $3,3 \pm 0,6$; $9,6 \pm 2,7$ vs $3,3 \pm 1,0$; $8,3 \pm 2,6$ vs $3,4 \pm 0,7$ kartų nuo kontrolės ($p < 0,05$), tačiau nekeitė kalponino geno raiškos. AA eozinofilų poveikis BLR ląstelių kontraktiškumui buvo reikšmingai didesnis nei SA eozinofilų, $13,7 \pm 1,2$ vs $6,9 \pm 1,9$ proc. nuo kontrolės ($p < 0,05$), o alergenu aktyvinti AA eozinofilai reikšmingai didino kontraktiškumą, lyginant su neaktyvintais AA eozinofilais, atitinkamai – $23,6 \pm 4,3$ vs $13,7 \pm 1,2$ proc. nuo kontrolės ($p < 0,05$).

Išvados. Astma sergančiųjų eozinofilai, ypač po *in vivo* aktyvinimo alergenu, skatino BLR ląstelių diferenciaciją į kontraktilinį fenotipą.

Daugiaformės eksudacinės raudonės prodromo savitumai tarp Kauno klinikinės ligoninės pacientų

ERYTHEMA EXUDATIVE MULTIFORME PRODROME CLINICAL FEATURES OF KAUNAS CLINICAL HOSPITAL PATIENTS

SIMONA ABRAITYTĖ¹, PALMIRA LEIŠYTĖ^{2,3}

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Vidaus ligų klinika, ³Kauno klinikinė ligoninė

Įvadas. Daugiaformė eksudacinė raudonė (DER) yra reta liga, kurią gali sukelti alergija vaistams bei infekcija. Ligos etiopatogenetiniai mechanizmai, ypač molekuliniam lygmenyje, nepakankamai ištirti. Šiai ligai neretai būdingas prodromas – specifiniai simptomai prieš atsirandant bėrimui.

Tyrimo tikslas. Nustatyti DER prodromo savitumus tarp pacientų, gydytų Kauno klinikinėje ligoninėje.

Tyrimo metodika. Retrospektyviai išnagrinėtos 76 pacientų, kurie Kauno klinikinėje ligoninėje dėl DER gydyti 2007–2018 m., ligos istorijos. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 17.0 statistikos paketą. Buvo apskaičiuoti pacientų požymių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, požymių dažnis. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p=0,05$.

Rezultatai. DER sirgo 41 moteris (54 proc. tiriamųjų) ir 35 vyrai (46 proc. tiriamųjų). Pacientų amžiaus vidurkis – $45,95 \pm 18,94$ metų. Sergamumo DER pikas – 41–65 metų amžiaus tarpsnis: šiame amžiuje DER susirgo 37 proc. ($n=13$) moterų ir 34 proc. ($n=14$) vyrų. Infekcija sukėlė DER 31,6 proc. ($n=24$) pacientų, padidėjęs jautrumas vaistams – 6,6 proc. ($n=5$) pacientų. Iš visų tirtų pacientų 46 proc. ($n=35$) nustatytas prodromas: 60 proc. ($n=21$) vyrų ir 34 proc. ($n=14$) moterų ($p=0,07$). Prodromo trukmė – $4,69 \pm 4,30$ d.: $3,60 \pm 2,90$ d. tarp moterų ir $5,48 \pm 4,50$ d. tarp vyrų. Požymiai ir jų dažnio pasiskirstymas tarp lyčių pateikiamas lentelėje.

Lentelė. DER prodromo požymiai ir jų dažnis

Požymiai	Moterys, proc. (n=14)	Vyrai, proc. (n=21)	Visi patyrę prodromą, proc. (n=35)	Visi sirgę DER, proc. (n=76)
Bendras silpnumas	93 (13)	81 (17)	86 (30)	39 (30)
Febrili temperatūra	64 (9)	57 (12)	84 (21)	28 (21)
Gerklės skausmas	50 (7)	38 (8)	43 (15)	20 (15)
Subfebrili temperatūra	29 (4)	24 (5)	26 (9)	12 (9)
<i>Herpes labialis</i>	29 (4)	24 (5)	26 (9)	12 (9)

Išvados. Prodromas nustatytas 46 proc. visų DER sirgusių pacientų, dažniau tarp vyrų ($p=0,07$). Dažniausi požymiai: silpnumas, febrili temperatūra ir gerklės skausmas.

2 tipo kvėpavimo takų uždegimo ir epitelio pažeidimo biologinių žymenų pokyčiai po 1 mėnesio gydymo mepolizumabu sergant sunkia nealergine eozinofiline astma

CHANGES IN BIOMARKERS OF AIRWAY TYPE 2 INFLAMMATION AND EPITHELIAL INJURY AFTER 1 MONTH OF MEPOLIZUMAB TREATMENT IN SEVERE NON-ALLERGIC EOSINOPHILIC ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS², IEVA JANULAITYTĖ², AIRIDAS RIMKŪNAS², BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Biologinė terapija suteikė naujas sunkios eozinofilinės astmos gydymo, nukreipto prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą su eozinofilija, galimybes. Mepolizumabas – humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie interleukino-5 (IL-5), taip slopindamas eozinofilinį uždegimą. Astmos patogenezėje taip pat svarbus bronchų epitelis, kuris nenutrūksta kontaktuoja su įkvėpiamomis dalelėmis, alergenais ir pan. Yra duomenų, parodančių, kad epitelio išskiriami mediatoriai kaip alarminai gali skatinti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, tačiau nėra žinoma, ar šio uždegimo susilpnėjimas daro įtaką epitelio mediatorių gamybai.

Tyrimo tikslas. Ištirti kraujo eozinofilų skaičiaus, azoto monoksido frakcijos iškvėpiamame ore (FeNO), forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) ir serumo IL-25 bei užkrūčio stromos limfopoetino (TSLP) koncentracijų pokyčius po 1 mėn. gydymo mepolizumabu sergant sunkia nealergine eozinofiline astma (SNEA).

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Tyrimo metodai. Ištyrėme 9 asmenis, sergančius SNEA prieš paskiriant biologinę terapiją mepolizumabu ir po pirmos vaisto suleidimo dozės praėjus 1 mėnesiui. Serumo IL-25 bei TSLP koncentracijos vertintos imunofermeninės analizės (ELISA) metodu. Plaučių funkcija (FEV₁) matuota spirometru (Ganshorn, Vokietija), FeNO – elektrocheminės analizės principu veikiančiu prietaisu NIOX VERO® (Circassia, UK).

Tyrimo rezultatai. Nustatėme, kad praėjus mėnesiui nuo gydymo mepolizumabu pradžios, kraujo eozinofilų kiekis reikšmingai sumažėjo nuo $0,55 \pm 0,20 \times 10^9/l$ iki $0,14 \pm 0,04 \times 10^9/l$, pagerėjo plaučių funkcija – FEV₁ nuo $2,1 \pm 0,5$ l, $65,4 \pm 8,8$ proc. būtinojo dydžio (b.d.) iki $2,6 \pm 0,4$ l, $76,4 \pm 9,1$ proc. b.d. ($p < 0,05$). FeNO reikšmingai nepakito (atitinkamai $32,3 \pm 8,4$ ir $42,9 \pm 12,6$ ppb). IL-25 koncentracija serume reikšmingai sumažėjo nuo $48,0 \pm 17,2$ pg/ml iki $34,8 \pm 17,1$ pg/ml, stebint tas pačias serumo TSLP koncentracijos kitimo tendencijas: $359,8 \pm 71,3$ pg/ml, palyginti su $275,6 \pm 47,8$ pg/ml ($p < 0,05$). Taip pat nustatėme sąsajas ($R = 0,81$, $p < 0,05$) tarp kraujo eozinofilų skaičiaus ir serumo IL-25 koncentracijos pokyčių gydant mepolizumabu.

Išvados. Gydymo mepolizumabu metu sumažėjęs 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas susijęs su mažesne epitelio pažaidos mediatorių gamyba sergant SNEA. Todėl IL-25 ir TSLP gali būti ir netiesioginiai 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo aktyvumo biologiniai žymenys.

Sunkios astmos gydymas biologiniais vaistais. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis

BIOLOGICS FOR THE SEVERE ASTHMA. EXPERIENCE HOSPITAL OF LITHUANIAN
UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS SEVERE ASTHMA CENTRE

RŪTA KERYTĖ-LALIENĖ, LAIMA KONDRATAVIČIENĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ,
SKAIDRIUS MILIAUSKAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

Įvadas. Sunkios astmos (SA) centras Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikos) įkurtas 2017 metų pabaigoje. Biologiniai vaistai SA gydyti pradėti kompensuoti 2018 m. birželio mėn.

Tyrimo tikslas. Išanalizuoti sunkios nekontroliuojamos astmos gydymo biologiniais vaistais Kauno klinikų Sunkios astmos centre veiksmingumą.

Tyrimo metodika. SA diagnozuojama remiantis Europos respiratologų ir Amerikos krūtinės ląstos draugijos gairėmis. Gydymas biologiniais vaistais buvo skirtas pagal kompensavimo taisykles ir SA gydymo rekomendacijas Lietuvoje. Pacientų, sergančiųjų SA ir gydytų biologiniais vaistais, klinikiniai duomenys, paūmėjimų skaičius, geriamųjų gliukokortikoidų (GGK) vartojimas, plaučių funkcijos pokyčiai, eozinofilų kiekis kraujyje buvo vertinami prieš ir praėjus 4 mėn. po gydymo biologiniais vaistais pradžios. Duomenų statistinė analizė atlikta SPSS 23 statistikos paketu.

Rezultatai. Į tyrimą buvo įtraukti 28 SA sergantys pacientai: 16 (57,1 proc.) moterų ir 12 (42,9 proc.) vyrų. Vidutinis pacientų amžius – $51,61 \pm 1,97$ metų (min. 27, maks. 80). Vidutinė ligos trukmė – $20,21 \pm 10,99$ metų (min. 1, maks. 38). 10 pacientų diegnozuota alergijų (35,7 proc.), 18 pacientų (64,3 proc.) nealergiški. 11 (39,3 proc.) iš 28 pacientų nuolat vartojo GGK. 4 mėnesius gydymą biologiniais vaistais gavo 21 iš 28 pacientų. Per šį laikotarpį 3 iš 21 (14,28 proc.) diagnozuotas astmos paūmėjimas. Po 4 mėn. gydymo biologiniais vaistais padidėjo FEV₁ ir FEV₁/VC: FEV₁ prieš gydymą – $2,17 \pm 0,82$ l, po 4 mėn. – $2,55 \pm 0,88$ l; FEV₁/VC – $65,14 \pm 12,25$ proc., po 4 mėn. – $70,18 \pm 12,1$ proc.; $p < 0,05$. Absoliutus eozinofilų kiekis kraujyje (Eos $10^9/l$) sumažėjo po 4 mėn. gydymo biologiniais vaistais: atitinkamai Eos $0,48 \pm 0,32$ ir $0,13 \pm 0,19$; $p < 0,05$.

Išvados. Pirminė patirtis parodė, jog Sunkios astmos centro veikla yra svarbi sėkmingam SA diagnozavimui bei pacientų atrankai gydyti biologiniais vaistais.

Biologinės terapijos poveikis sunkios astmos su alerginiu rinitu eigai. Pirminė analizė

THE EFFECT OF BIOLOGICAL THERAPY ON THE COURSE OF SEVERE ASTHMA WITH ALLERGIC RHINITIS: A PILOT STUDY

JUSTINA ŠEMATONYTĖ¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ¹, SIMONA KAŠINSKAITĖ¹,
JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Imuninio atsako moduliavimas biologine terapija – tai šiuolaikinis gydymo būdas, skiriamas sunkiai astmai ir kitoms lėtinėms ligoms gydyti. Sergantieji astma dažnai serga ir alerginiu rinitu, kuris pasižymi neigiamu poveikiu astmos eigai.

Tyrimo tikslas. Įvertinti biologinės terapijos poveikį sunkios astmos ir alerginio rinito klinikinei eigai.

Metodika. Retrospektyviai analizuoti duomenys pacientų, sergančių sunkia astma (SA) ir vidutinio sunkumo arba sunkiu alerginiu rinitu (AR) (n=10; amžiaus vidurkis – 56,1±10,0 metų), kurie buvo gydyti biologine terapija (monokloniniu antikūnu prieš imunoglobuliną E (anti-IgE) (n=3) arba interleukiną-5 (anti-IL-5) (n=7)) 2018–2019 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje. SA diagnozė patvirtinta remiantis Europos respiratologų draugijos (ERD) rekomendacijomis, AR – alerginio rinito ir jo įtakos astmai iniciatyvos (ARIA) rekomendacijomis. Vertintas didžiausias forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV₁), periferinio kraujo tyrimo duomenys: eozinofilų, leukocitų, neutrofilų ir limfocitų kiekis; Astmos kontrolės testo (AKT), Vizualinės analoginės skalės (VAS) ir nosies simptomų bendrojo balo (TNSS) duomenys.

Rezultatai. Po vienerių gydymo biologine terapija metų statistiškai reikšmingai pagerėjo AKT balas anti-IgE (10,50±5,00 vs 14,60±3,84; p=0,018) ir anti-IL-5 (19,00±1,73 vs 22,66±5,77; p=0,036) preparatais gydytų tiriamųjų grupėse. Eozinofilų skaičius kraujyje reikšmingai sumažėjo po gydymo anti-IL-5 preparatu (0,48±0,28 vs 0,04±0,02×10⁹/l; p=0,04), anti-IgE – nereikšmingai pakito (1,32±0,88 vs 0,77±0,69×10⁹/l; p=0,4). Reikšmingų kitų periferinio kraujo ląstelių skaičiaus pokyčių nenustatyta. Vertinant FEV₁ rodiklį, reikšmingų pokyčių po vienerių metų gydymo anti-IgE (1,60±0,68 vs 1,68±0,51; p=0,99) ir anti-IL-5 preparatais (1,65±0,41 vs 1,67±0,61; p=0,96) nerasta. Eozinofilų kiekis kraujyje su FEV₁ rodikliu ir AKT balu nekoreliavo. TNSS skalės balai po vienerių metų gydymo anti-IL-5 statistiškai reikšmingai sumažėjo, išskyrus miego kokybės rodiklį, kuris nereikšmingai pakito (lentelė). AR simptomų intensyvumas pagal VAS statistiškai reikšmingai sumažėjo po vienerių metų gydymo anti-IL-5 (9,60±0,54 vs 5,60±2,50; p=0,008) ir anti-IgE (10,00±0,00 vs 5,00±0,00) preparatais.

Lentelė. Anti-IL-5 gydytų pacientų TNSS skalės balai prieš gydymą ir po vienerių metų gydymo

TNSS skalė	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Obstrukcija	2,08±0,16	1,60±0,89	0,016*
Rinorėja	2,60±0,54	1,60±0,54	0,030*
Čiaudulys	2,60±0,54	1,20±0,44	0,004*
Niežėjimas	2,60±0,54	1,60±0,89	0,016*
Miego kokybė	0,80±1,30	0,80±1,60	0,242
Bendra balų vertė	10,60±3,20	7,40±2,50	0,030*

*p<0,05. TNSS – bendras nosies simptomų balas.

Išvados. Anti-IgE ir anti-IL-5 preparatai palengvina tiek sunkios astmos, tiek alerginio rinito klinikinę eigą.

Melkersono-Rosentalio sindromas: reta angioedemos priežastis

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME: A RARE CAUSE OF ANGIOEDEMA

RŪTA KAVALIAUSKAITĖ¹, JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ¹, MARGARITA PAULAUSKIENĖ¹,
JURGITA MAKŠTIENĖ², ARŪNAS PETKEVIČIUS³

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU MA Patologinės anatomijos klinika,

³LSMU MA Odos ir venerinių ligų klinika

Įvadas. Gydytojams dažniausiai sudėtinga diagnozuoti ir nustatyti angioedemą. Melkersono-Rosentalio sindromas (MRS) – tai reta neaiškios kilmės nervų, odos ir gleivinių liga, pasireiškianti pasikartojančia lūpų ir veido angioedema, veido paralyžiumi bei „iškilusio“ liežuvio simptomais. Ši liga yra paveldima autosominiu-dominantiniu būdu. Ji gali pasireikšti ir kartu su kitų organų sistemų pažeidimu, pvz., Krono liga arba sarkoidoze.

Tyrimo tikslas. Aptarti retą klinikinį MRS atvejį, kai liga nustatyta praėjus dviem dešimtmečiams nuo simptomų atsiradimo.

Klinikinis atvejis. 58 metų pacientas skundėsi pasikartojančiu lūpų tinimu, kuris tęsdavosi kelias dienas. Veido angioedemos simptomai be dilgėlinės atsirado prieš 20 metų. Per šį laikotarpį pacientui kartojosi dilgčiojimo bei lūpų tempimo epizodai, lydimi apatinės veido dalies tinimo. Kartais simptomus sukelia *Herpes simplex* infekcija. Veido edemą sumažindavo geriamojo prednizolono kursas, tarp priepuolių išlikdavo asimetriškas veidas. Antihistamininiai vaistai buvo neveiksmingi. Pacientas tirtas ir konsultuotas epizodiškai gydytojų alergologų bei gydytojų dermatovenerologų. Atlikti pastarųjų metų papildomi tyrimai paneigė alergijos, infekcijos, autoimuninės ligos ir įgimtos angioedemos diagnozes. Gavus paciento apatinės lūpos biopsinės medžiagos histologinį tyrimą, nustatyti uždegiminiai požymiai: limfocitų infiltracija, teleangiektazijos. Tokių specifinių požymių, kaip granulomatozinis cheilitas nebuvo. MRS buvo įtartas dėl angioedemos derinio su kairiojo veidinio nervo daliniu paralyžiumi ir nustatius „iškilusį“ liežuvį bei genetinio polinkio ligai, nes paciento motinai taip pat buvo „iškilęs“ liežuvis (bet be angioedemos priepuolių).

Išvados. Remiantis klinicine išraiška, nustatyta veido angioedema, kuri yra atspari gydymui antihistamininiais vaistais, kartu su daliniu veido paralyžiumi, „iškilusiu“ liežuviu ir siejant genetinę sąsają, patvirtinta Melkersono-Rosentalio sindromo diagnozė. Pacientai, kuriems kartojasi įprastiniam gydymui atspari angioedema, turi būti tiriami dėl retų sindromų, kuriems angioedema yra vienas iš simptomų.

Įsijautrinimas darbo aplinkos alergenams kontaktinio dermatito atvejais

SENSITISATION TO OCCUPATIONAL ALLERGENS IN PATIENTS WITH ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

MARIJA GARBENIENĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Alerginis kontaktinis dermatitas (AKD) – tai lėtinis odos uždegimas, kuris neretai pasireiškia profesinėje aplinkoje po nuolatinio arba pasikartojančio kontakto su jautrumą keliančiomis medžiagomis.

Tyrimo tikslas. Įvertinti ryšį tarp AKD klinikinės raiškos ir įsijautrinimo darbo aplinkoje esantiems alergenams.

Tyrimo metodika. Atliktas retrospektyvusis tyrimas, kurio metu analizuoti 85 asmenų (14 vyrų ir 71 moterų, kurių amžiaus vidurkis – 39,4 metų), konsultuotų 2017–2018 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje, medicininės dokumentacijos, duomenys. Visiems

asmenims buvo nustatyta AKD diagnozė, vertinant klinikius duomenis ir atliekant odos lopo mėginius, naudojant Europos standartinius alergenų rinkinius (*Chemotechnique diagnostics*, Švedija). Asmenys, kurie AKD simptomus siejo su darbo aplinka, suskirstyti į grupes: pirmoje grupėje – dirbantys su cheminėmis medžiagomis (n=13); antroje grupėje – asmenys, kurie galimo kontakto su cheminėmis medžiagomis darbo aplinkoje nenurodė (n=11).

Rezultatai. 28,2 proc. (n=24) tiriamųjų AKD simptomų pasireiškimą siejo su darbo aplinka. Pirmos grupės pacientai dažniausiai skundėsi išbėrimu rankose (38,5 proc.), liemens srityje (38,5 proc.) arba veide (23,1 proc.). Antros grupės pacientai skundėsi išbėrimu veide (36,4 proc.), liemens srityje (36,4 proc.) bei rankose (27,3 proc.). Abiejų grupių pacientai dažniausiai buvo jautrūs nikelio (II) sulfato heksahidratui (50 proc.). Dirbantiems su cheminėmis medžiagomis dažniau nustomas įsijautrinimas tekstilės dažų mišiniui (25 proc.) nei asmenims, kurie nenurodo galimo kontakto su cheminėmis medžiagomis darbo aplinkoje (įsijautrinimas kalio dichromatui – 25 proc.).

Išvada. Pacientams, sergantiems AKD ir dirbantiems su cheminėmis medžiagomis, dažniausiai nustatomas plaštakų dermatitas ir įsijautrinimas nikeliumi bei tekstilės dažų mišiniui, o asmenims, kurių darbo aplinkoje nėra kontakto su cheminėmis medžiagomis – kitos lokalizacijos dermatitas ir įsijautrinimas nikeliumi bei kalio dichromatui.

Anti-IgE terapija: sėkmingas maisto alergijos žuviai gydymas omalizumabu

ANTI-IgE THERAPY – A SUCCESSFUL FISH FOOD ALLERGY TREATMENT WITH OMALIZUMAB

RŪTA DUBAKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, alergologijos ir imunologijos klinika

Įvadas. Maisto alergija yra viena svarbiausių šiuolaikinės alergologijos problemų ne tik tarp vaikų, bet ir tarp suaugusiųjų. Palyginti nedidelę jos dalį sudaro alergija žuviai, tačiau tai labai ligonius varginanti būseną, ypač esant kraštutinei jos sensibilizacijai. Šiuolaikinė laboratorinė alerginių ligų diagnostika ir gydymas padeda sėkmingai ją valdyti. Anti-IgE terapija, nors indikuojama sunkiai astmai bei digėlinei gydyti, gali būti sėkmingai taikoma kitoms atopinėms ligoms gydyti.

Tikslas. Pristatyti sėkmingo maisto alergijos žuviai gydymo omalizumabu klinikinį atvejį.

Klinikinis atvejis. 38 metų pacientė N.A. nuo vaikystės serga maisto alergija žuviai (kraštutinė sensibilizacija), kurios simptomai (dusulio priepuoliai) pasireiškėdavo vien nuo to, kai šalia esantis žmogus buvo valgęs žuvis. Ji taip pat serga šienlige (kaip ir jos brolis bei tėvas).

Alergologiniai tyrimai parodė teigiamus odos dūrio mėginius su maisto ir kitais alergenais: menkė +++++, lasiša, jūrinių žuvų mišinys +++++, karpis +++++, lazdyno žiedadulkės +++, beržo žiedadulkės +++++. Imunologiniai tyrimai: bendras IgE – 1110 U/ml, specifiniai IgE – menkė 6 klasė, lasiša – 6 klasė, jūrinių žuvų mišinys – 6 klasė, karpis – 4 klasė. Suleista vienkartinė 150 mg omalizumabo dozė. Papildomai skirtas ketotifenas, cetirizinas. Po 1 mėn. bendrasis IgE padidėjo iki 1311 (U/ml), o po 6 mėn. pradėjo mažėti iki 531 (U/ml), kol po 12 mėn. pasiekė 235 (U/ml). Po 12 mėn. pakartojus odos dūrio mėginius su žuvis alergenais, jie nepakito, tačiau pacientė patvirtino simptomų sumažėjimą.

Išvada. Mūsų aprašytas maisto alergijos atvejo gydymas omalizumabu teikia vilties, kad ateityje sukūrus specifinius anti-IgE preparatus, bus galima sėkmingai gydyti ir kitas atopines ligas.

Molekulinės alergologijos tyrimai Lietuvos *EuroPrevall/IFAAM* naujagimių kohortoje

MOLECULAR ALLERGOLOGY STUDIES IN LITHUANIAN *EUROPREVALL/ IFAAM* BIRTH COHORT

RŪTA DUBAKIENĖ, DALIA MARIJA MATIJOŠAITIENĖ, MALVINA PETRONYTĖ
VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, alergologijos ir imunologijos klinika

Įvadas. Tiksliai alergijos diagnostikai, kuri ypač svarbi įvertinant kryžmines reakcijas tarp žiedadulkių ir maisto alergenų, naudojami šiuolaikiniai molekulinės alergologijos tyrimai.

Tyrimo tikslas. *EuroPrevall/IFAAM* naujagimių kohortoje nustatyti vyraujančius alergenų komponentus. Buvo tiriama keletas alergenų komponentų: namų dulkių erkių alergenai, epiderminiai: kačių ir šunų alergenai, žiedadulkiniai, maisto produktų alergenai. Jie buvo tiriami *ImmunoCAP* prietaisu (*Phadia/Thermoficher*) – integruota ir automatizuota fluorimunofermentinės analizės *in vitro* sistema.

Tyrimo metodika. Ištirti 356 kohortos dalyviai su įvairiais alergenų komponentais: namų dulkių erkių: *Derp1*, *Derp2*, *Derp10* (tropomiozinas), kačių: *rFeld1*, *rFeld2*, *rFeld4*, lazdyno riešuto: *Cor2*, *Cor8*, *Cor9*, *Cor14*, beržo žiedadulkių: *Betv1*, *Betv2*, *Betv4*, *Betv6*, pelyno (kiečio) alergeno: *Artv1*, *Artv2*, *Artv3*.

Rezultatai. Namų dulkių erkių alergenų komponentų tyrimai pateikiami lentelėje. Vyraujantis komponentas yra *Derp1*, jam nustatomas ir didžiausia įsijautrinimas (6 klasė). Į panalergeną – *Derp10* reakcijų buvo nenustatyta, tą patvirtino ir tiriamieji, nes tik vienam iš jų pasireiškė kryžminė reakcija į krevetes. Tiriant epiderminių alergenų komponentus, nustatyta, kad tarp katės alergenų komponentų vyraujantis katės alergenai yra *Feld1*, tačiau įsijautrinimas nėra labai didelis ir tesiekia 3-ią klasę.

Lentelė. Namų dulkių erkių alergenų komponentų tyrimai

Erkių alergenų komponentai	Tyrimų skaičius (n)	Vidurkis	Klasės	Patikimumas (p)
<i>D. pteronyssinus</i>	329	18,72 ± 6,01	6	>0,01
<i>D. farinae</i>	329	20,75 ± 12,92	6	>0,01
<i>rDerp2</i>	333	15,77 ± 3,90	5	>0,05
<i>nDerp1</i>	258	23,36 ± 13,74	6	>0,05
<i>rDep10</i> (tropomiozinas)	104	0,02 ± 0,01	0	>0,05

Išvados. Mūsų atlikti tyrimai parodė, kad naujagimių kohortoje iš beržo alergeno komponentų vyraavo *Betv1*, kuris pasireiškė 60 proc. visų tiriamųjų. Lazdyno alergeno vyraujantis komponentas buvo *Cor a1*. Panašus alergenų komponentų pasiskirstymas būdingas Skandinavijos šalims ir Vidurio Europai.

Benralizumabo veiksmingumas ir saugumas gydant sunkią nekontroliuojamą astmą

EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma sergantiems pacientams dažnai nustatoma eozinofilija, kuri susijusi su ligos sunkumu, pablogėjusia plaučių funkcija ir padidėjusiu paūmėjimų dažniu. Benralizumabas – tai monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie eozinofilų paviršiuje esančių interleukino-5 (IL-5) receptorių ir sukelia tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išekvojimą. Benralizumabas patvirtintas sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams, kuriems, skiriant gydymą didelėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais, liga yra nekontroliuojama. Šioje apžvalgoje apibendrinami benralizumabo veiksmingumo ir saugumo duomenys iš SIROCCO, CALIMA, BORA, ZONDA ir ALIZE klinikinių tyrimų. Vertinant jų rezultatus, benralizumabas žymiai sumažino astmos paūmėjimų dažnį ir geriamųjų gliukokortikoidų dozę, pagerino plaučių funkciją ir ligos simptomų kontrolę. Benralizumabas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas vaistas. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija, susijusi su benralizumabo vartojimu, yra virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, paūmėjimas, benralizumabas, veiksmingumas, saugumas.

Summary. Patients with asthma often have eosinophilia which is associated with worsening asthma severity, decreased lung function and increased exacerbation frequency. Benralizumab is a monoclonal antibody that binds to the interleukin-5 (IL-5) receptors and induces direct, rapid, and nearly complete depletion of eosinophils. Benralizumab approved for patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma despite high-dosage inhaled corticosteroids plus long-acting β_2 -agonists. In this article data from clinical studies SIROCCO, CALIMA, BORA, ZONDA and ALIZE are reviewed. According to them, benralizumab significantly reduced asthma exacerbations and oral glucocorticoid-dose, improved lung function and disease symptom control. Benralizumab is effective and well-tolerated. Viral upper respiratory tract infection is the most frequent side effect, associated with the usage of benralizumab.

Key words: severe asthma, exacerbation, benralizumab, efficacy, safety.

IVADAS

Astma serga daugiau nei 315 mln. žmonių visame pasaulyje ir šis skaičius nuolat auga. Apie 5–10 proc. sudaro sunki nekontroliuojama astma, kurios gydymui skiriamos didelės įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozės ir ilgo veikimo β_2 agonistai. Tačiau šio gydymo dažnai nepakanka, todėl vargina dieniniai ir naktiniai astmos simptomai, atsiranda kasdienės veiklos ir darbo apribojimai, kartojasi ligos paūmėjimai, padidėja stacionarinio gydymo poreikis. Apie 50 proc. pacientų, sergančių sunkia ir nekontroliuojama astma, nustatomas eozinofilinis uždegimas, kuris susijęs su sutrikusia plaučių funkcija, išreikštais astmos simptomais, dažnesniais paūmėjimais ir komplikuota ligos eiga. Šiems pacientams gydyti papildomai skiriama biologinė terapija, nukreipta prieš interleukiną-5 (IL-5). Benralizumabas yra trečios fazės klinikiniuose tyrimuose plačiai nagrinėtas biologinis vaistas astmai gydyti (pagrindiniai klinikinių tyrimų duomenys pateikiami 1 lentelėje). Šis vaistas yra monokloninis

antikūnas, kuris jungiasi prie eozinofilų paviršiuje esančių IL-5 receptorių, sukeldamas tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išekvojimą. Benralizumabas skiriamas papildomam gydymui sergantiesiems sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma. Pirmos trys vaisto dozės skiriamos kas keturias, vėliau kas aštuonias savaites, todėl sumažinamas vizitų pas gydytoją skaičius, lyginant su kitais biologinės terapijos vaistais.

SIROCCO IR CALIMA KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS

SIROCCO ir CALIMA – tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, paralelinių grupių daugiacentriai tyrimai, kuriuose dalyvavo 2511 tiriamųjų (atitinkamai – 1205 ir 1306). SIROCCO tyrimas truko 48, CALIMA – 56 savaites. Šių tyrimų tikslas – įvertinti benralizumabo, kaip papildomo gydymo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems sunkia nekontroliuojama astma su padidėjusiu eo-

Farmakoterapija

1 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kuriuose tirtas benralizumabo veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas	Visi į tyrimą įtraukti pacientai (n)	Pacientų amžius (metai)	Tyrimo pabaiga (sav.)	Vėlesnis vizitas (sav.)	Pirminė vertinamoji baigtis
SIROCCO	1205	12–75	48	56	Paūmėjimų dažnis
CALIMA	1306	12–75	56	60	Paūmėjimų dažnis
BORA	1926	12–75	56 (108)*	68	Nepageidaujama reakcija
ZONDA	220	18–75	28	–	Geriamųjų gliukokortikoidų dozė
ALIZE	103	12–21	20	–	Imuninis atsakas

*12–17 metų asmenims.

2 lentelė. Pagrindiniai SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų rezultatai, kai eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 ląstelių/ μ l

	SIROCCO			CALIMA		
	Placebo grupė	Benralizumabo grupės		Placebo grupė	Benralizumabo grupės	
		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*
Metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI)	1,33 (1,12–1,58)	0,73 (0,60–0,89)	0,65 (0,53–0,80)	0,93 (0,77–1,12)	0,60 (0,48–0,74)	0,66 (0,54–0,82)
Paūmėjimų dažnio santykis lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,55 (0,42–0,71)	0,49 (0,37–0,64)	–	0,64 (0,49–0,85)	0,72 (0,54–0,95)
FEV ₁ padidėjimas nuo pradinės reikšmės (l)	0,239	0,345	0,398	0,215	0,340	0,330
FEV ₁ padidėjimo (l) skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,106 (0,016–0,196)	0,159 (0,068–0,249)	–	0,125 (0,037–0,213)	0,116 (0,028–0,204)
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimas nuo pradinės reikšmės	–1,04	–1,12	–1,30	–1,16	–1,28	–1,40
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimo skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,08** (–0,27–0,12)	–0,25 (–0,45–0,06)	–	–0,12** (–0,32–0,07)	–0,23 (–0,43–0,04)

PI – pasikliautinis intervalas; *pirmas tris vaisto dozes skiriant kas keturias savaites; **statistiškai nereikšminga.

zinofilų kiekiu kraujyje. Abiems tyrimams atrinkti astma sergantys pacientai, kurie ne mažiau nei vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą gydyti vidutinėmis arba didelėmis įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais. Kiti įtraukimo kriterijai: ne mažiau nei 3 mėn. skirtas gydymas didelėmis įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais su (arba be) geriamųjų gliukokortikoidų ir papildomų astmą kontroliuojančių vaistų; dokumentuoti bent du astmos paūmėjimai per vienerius metus, kurių gydymui skirti geriamieji gliukokortikoidai arba didinta įprastinė jų dozė; padidėjęs iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) <80 proc. (<90 proc. 12–17 metų tiriamiesiems) prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus atrankos metu; dokumentuota grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija per 12 mėn. iki įtraukimo į tyrimą ir Astmos kontrolės klausimyno (angl. *Asthma Control*

Questionnaire-5; ACQ-5) bendras balas ne mažesnis nei 1,5.

SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų dalyviai pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes santykiu 1:1:1. Vienoje jų pacientai gydyti po diniu benralizumabu 30 mg kas keturias savaites, kitoje grupėje skirtas gydymas tuo pačiu vaistu ir tokia pačia doze, tačiau kas aštuonias savaites (pirmas tris dozes skiriant kas keturias savaites), trečioje – placebo injekcinis tirpalas kas keturias savaites. Tiriamieji taip pat suskirstyti į dvi grupes pagal eozinofilų kiekį kraujyje santykiu 2:1: ≥ 300 ląstelių/ μ l ir <300 ląstelių/ μ l. Toks santykis pasirinktas siekiant didesnio pacientų skaičiaus su išreikšta eozinofilija, kadangi jiems tikėtasi didesnės gydymo naudos, kartu vaisto efektyvumą palyginant su pacientais, kuriems nustatytas mažas pradinis eozinofilų kiekis kraujyje. Pirminė vertinamoji baigtis buvo paūmėjimų dažnis pacientams, vartojusiems dideles įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozes ir ilgo veikimo

β_2 agonistus, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje ne mažesnis nei 300 ląstelių/ μ l. Astmos paūmėjimas – tai būklės pablogėjimas, reikalaujantis: geriamųjų gliukokortikoidų vartojimo ne mažiau kaip tris dienas; anksčiau vartotos geriamųjų gliukokortikoidų dozės padidinimo; vienkartinės gliukokortikoidų injekcijos; skubios medicininės pagalbos (<24 val.) su geriamųjų arba injekcinių gliukokortikoidų poreikiu; stacionarinio gydymo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus ir astmos simptomų kontrolės vertinimas paskutinę tyrimo savaitę pacientams, kuriems eozinofilų kiekis kraujyje ne mažesnis kaip 300 ląstelių/ μ l. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys: laikas iki pirmo astmos paūmėjimo, metinis paūmėjimų dažnis, dėl kurių reikėjo skubios pagalbos arba stacionarinio gydymo, FEV₁ po bronchų plečiamųjų vaistų vartojimo.

Abiejų tyrimų rezultatai parodė, kad tiriamųjų grupėse, kuriose pradinis eozinofilų kiekis buvo ≥ 300 ląstelių/ μ l, papildomam gydymui skiriant benralizumabą tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites, statistiškai reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų dažnis ir padidėjo FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, astmos kontrolės vertinimo balas statistiškai reikšmingai sumažėjo benralizumabą skiriant kas aštuonias savaites (2 lentelė). Tiriamųjų grupių, kurių pradinis eozinofilų kiekis <300 ląstelių/ μ l, rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Tiek SIROCCO, tiek CALIMA klinikinių tyrimų metu dažniausios nustatytos nepageidaujamos reakcijos: viršutinių kvėpavimo takų infekcija, astmos paūmėjimas ir nazofaringitas.

BORA KLINIKINIS TYRIMAS – SIROCCO IR CALIMA TYRIMŲ TĘSINYS

BORA – tai dvigubai aklas, randomizuotas, paralelinių grupių tyrimas, kuris atliktas siekiant įvertinti ilgalaikį benralizumabo saugumą ir toleravimą, gydant sunkia nekontroliuojama astma sergančius pacientus, dalyvavusius viename iš ankstesnių klinikinių tyrimų (SIROCCO arba CALIMA). Visi 1926 į šį tyrimą įtraukti pacientai, kurie anksčiau gydyti 30 mg benralizumabo poodinėmis injekcijomis kas keturias arba aštuonias savaites, toliau tęsė tą patį gydymą tokia pačia gydymo schema. Tiriamieji, kuriems ankstesnių tyrimų metu kas keturias savaites skirtas placebo injekcinis tirpalas, atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 ir naujai skirtas gydymas benralizumabu kas keturias arba aštuonias savaites (tris pirmas dozes skiriant kas keturias savaites). Šio tyrimo trukmė – 56 savaitės (12–17 metų asmenims tyrimas bus tęsiamas iki 108 savaičių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis – vaisto saugumas ir toleravimas skiriant jį abiem gydymo schemomis suaugusiesiems per 56 savaičių gydymo laikotarpį, įskaitant ir vėlesnį 12 savaičių stebėsenos laikotarpį, o paaugliams – per 56 savaičių gydymo laikotarpį. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys: paūmėjimų dažnis ir FEV₁ prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus suaugusiesiems 56 savaičių gydymo laikotarpiu ir 12 savaičių stebėsenos laikotarpiu, o paaugliams – per 56 savaičių gydymo laikotarpį.

Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos visose grupėse: virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (14–16 proc.), astmos paūmėjimas

3 lentelė. Pagrindiniai SIROCCO ir CALIMA klinikinių tyrimų rezultatai, kai eozinofilų kiekis kraujyje <300 ląstelių/ μ l

	SIROCCO			CALIMA		
	Placebo grupė	Benralizumabo grupės		Placebo grupė	Benralizumabo grupės	
		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*		Vaistą skiriant kas 4 sav.	Vaistą skiriant kas 8 sav.*
Metinis astmos paūmėjimų dažnis (95 proc. PI)	1,21 (0,96–1,52)	0,85 (0,65–1,11)	1,00 (0,78–1,28)	1,21 (0,96–1,52)	0,78 (0,59–1,02)	0,73 (0,55–0,95)
Paūmėjimų dažnio santykis lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	0,70 (0,50–1,00)	0,83** (0,59–1,16)	–	0,64 (0,45–0,92)	0,60 (0,42–0,86)
FEV ₁ padidėjimas nuo pradinės reikšmės (l)	0,145	0,120	0,248	0,156	0,219	0,140
FEV ₁ padidėjimo (l) skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,025** (–0,134–0,083)	0,102** (0,003–0,208)	–	0,064** (–0,049–0,176)	–0,015** (–0,127–0,096)
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimas nuo pradinės reikšmės	–0,77	–0,97	–1,06	–0,95	–1,11	–0,95
Astmos simptomų kontrolės vertinimo balo sumažėjimo skirtumas lyginant su placebo (95 proc. PI)	–	–0,20** (–0,48–0,08)	–0,29 (–0,57–(–0,01))	–	–0,16** (–0,44–0,13)	0,01** (–0,28–0,29)

PI – pasikliautinis intervalas; *pirmas tris vaisto dozes skiriant kas keturias savaites; **statistiškai nereikšminga.

Farmakoterapija

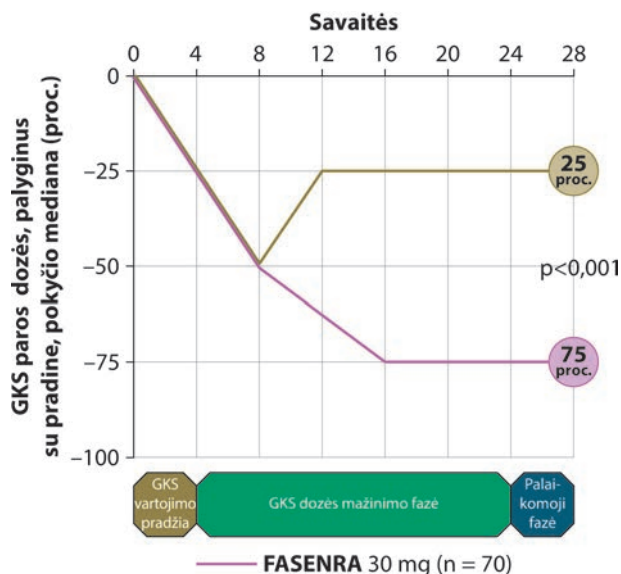
(7–10 proc.) ir tik iki 1 proc. sudarė pneumonija. Pacientams, kurie ankstesnių tyrimų metu gydyti benralizumabu, antraisiais gydymo metais astmos paūmėjimų dažnis ir FEV₁, prieš vartojant bronchų plečiamuosius vaistus, kito nežymiai. Šio tyrimo metu nustatyta, kad, gydant benralizumabu antrus metus, vaistas išlieka tiek pat saugus ir gerai toleruojamas kaip ir pirmais gydymo metais, o naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

ZONDA KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 220 sunkia kontroliuojama astma sergančių pacientų, vartojančių geriamuosius gliukokortikoidus. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie daugiau nei 12 mėn. vartojo ne mažesnes nei vidutines įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozes kartu su ilgo veikimo β_2 agonistais ir daugiau nei 6 mėn. geriamuosius gliukokortikoidus, bent dvi savaites nekeitus dozės (prednizoloną – nuo 7,5 iki 40 mg per parą arba kitą gliukokortikoidą lygiaverte doze). Tiriamieji pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes santykiu 1:1:1: benralizumabą skiriant kas keturias savaites, kas aštuonias savaites (pirmas 3 dozes skiriant kas keturias savaites) ir placebo kas keturias savaites. Tiriamieji taip pat suskirstyti į dvi grupes pagal eozinofilų kiekį kraujyje: ≥ 150 – <300 ląstelių/ μ l ir ≥ 300 ląstelių/ μ l.

Pirminė vertinamoji baigtis – geriamųjų gliukokortikoidų dozės sumažėjimas. Antrinės vertinamosios baigtys: pacientų dalis, kuriems skiriant gydymą benralizumabu kas keturias arba aštuonias savaites, geriamųjų gliukokortikoidų dozė sumažėjo 25, 50 arba 100 proc., o vidutinė galutinė geriamųjų gliukokortikoidų dozė buvo ne didesnė nei 5 mg (prednizolono arba kito gliukokortikoido lygiaverte doze), išlaikant astmos kontrolę ir astmos paūmėjimų dažnis per metus.

Benralizumabu gydytiems pacientams vaistą skiriant tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites, gliukokortikoidų dozės mediana tyrimo metu sumažėjo iki 75 proc., o placebo grupėje – iki 25 proc. ($p < 0,001$) (pav.). 37 proc. pacientų, kuriems benralizumabas skirtas kas aštuonias savaites, 33 proc., gydymą skiriant kas keturias savaites ir 12 proc. placebo grupėje, vartojama gliukokortikoidų dozė sumažėjo daugiau kaip 90 proc. nuo pradinės dozės, o 56 proc. tiriamųjų, kuriems gydymui skirtas benralizumas kas keturias savaites, 52 proc., gydymą skiriant kas aštuonias savaites ir 19 proc. placebo grupėje, gliukokortikoidų poreikis išnyko. Tyrimo metu pasiektos visos antrinės vertinamosios baigtys, susijusios su geriamųjų gliukokortikoidų dozės mažinimu. Vartojamų gliukokortikoidų dozė ≥ 50 arba ≥ 75 proc. dažniau sumažėjo benralizumabu kas keturias ir kas aštuonias savaites gydomiems pacientams lyginant su placebo grupe. Gliukokortikoidų dozės mažinimo šansas buvo 4,09



Pav. Gliukokortikoidų dozės sumažėjimas skiriant benralizumabą ir lyginat su placebo grupe

kartų didesnis (95 proc. PI 2,22–7,57) benralizumabą skiriant kas keturias savaites ir 4,12 kartų (95 proc. PI 2,22–7,63) – kas aštuonias savaites lyginant su placebo grupe. Metinis astmos paūmėjimų dažnis, benralizumabą skiriant kas aštuonias savaites, buvo 70 proc. mažesnis nei placebo grupėje.

ALIZE KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Tai trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 103 nuo 12 iki 21 metų vidutinio sunkumo arba sunkia astma sergantys pacientai, gydomi vidutinėmis arba didelėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozėmis kartu su ilgo veikimo β_2 agonistais. Šio tyrimo tikslas – įvertinti, ar kinta imuninis atsakas į sezoninę gripo vakciną gydymui skyrus tris benralizumabo dozes. Tiriamieji pagal skirtą gydymą atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes, santykiu 1:1. Pirmai grupei tris kartus kas keturias savaites skirta 30 mg benralizumabo į paodį, antrai grupei – tris kartus kas keturias savaites placebo tirpalas. Abiem tiriamųjų grupėms aštuntą tyrimo savaitę skirta vakcina nuo gripo, o 20-tą tyrimo savaitę (12 savaičių po skiepavimo) vertintas imuniteto atsakas. Tyrimo rezultatai parodė, kad benralizumabo vartojimas neturi įtakos antikūnų susidarymui prieš gripo vakciną.

APIBENDRINIMAS

Benralizumabas yra trečios fazės klinikiniuose tyrimuose plačiai nagrinėtas biologinis vaistas, patvirtintas papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui, kai liga nekontroliuojama nepaisant vartojamų didelių įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozių ir ilgo veikimo β_2 agonistų. Benralizumabas sukelia tiesioginį, greitą ir beveik visišką eozinofilų išsekvojimą, todėl greitai

pasireiškia klinikinis vaisto veiksmingumas. Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant gydymą benralizumabu kas aštuonias savaites (pirmas tris dozes skiriant kas keturias savaites), statistiškai reikšmingai sumažėja astmos paūmėjimų dažnis, vartojamų gliukokortikoidų dozės, pagerėja plaučių funkcija ir ligos simptomų kontrolė. Šis vaistas gerai toleruojamas, o dažniausiai nustatoma nepageidaujama reakcija – virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Benralizumabo dozavimas patogus tiek medicinos personalui, tiek pacientui, nes vaistas tiekiamas užpildytuose švirkštuose, o vizitų pas gydytoją skaičius sumažinamas iki aštuonių kartų per pirmus gydymo metus, vėlesniais metais – iki 6–7 kartų.

LT-0458-03-19-RIA

LITERATŪRA

1. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2115-27.
2. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2128-41.
3. **Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al.** Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1):46-59.
4. **O'Quinn S, Xu X, Hirsch I.** Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *J Asthma Allergy*. 2019; 12:21-33.
5. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376(25):2448-58.
6. **Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF.** Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018; 11:181-92.

Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

EFFICACY OF OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC ASTHMA

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Omalizumabas – tai monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (IgE) bei pirmasis biologinis pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Klinikiniai tyrimai rodo, kad omalizumabo vartojimas žymiai sumažina sunkios alerginės astmos paūmėjimų dažnį bei pagerina gyvenimo kokybę.

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

Summary. omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E (IgE), the first biologic developed for the treatment of severe allergic asthma. Clinical trials demonstrated a reduction of severe asthma exacerbations and improve the quality of life.

Keywords: severe allergic asthma, omalizumab, IgE, eosinophils.

IVADAS

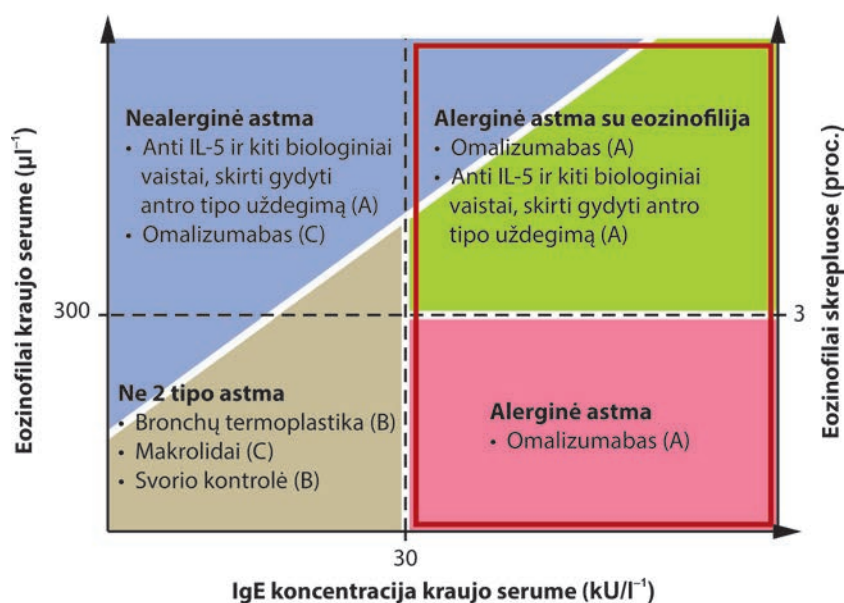
Sunki astma – tai didelė socialinė ir ekonominė sveikatos priežiūros problema. Sunkia astma serga iki 5 proc. visų sergančiųjų astma, nors tikslus skaičius nežinomas. Sunki astma – tai astma, kuriai gydyti per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai (GKK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1]. Dažniausi sunkios astmos fenotipai yra sunki alerginė ir sunki eozinofilinė astma [2]. Šiuo metu būtent šie sunkios nekontroliuojamos astmos fenotipai gydomi biologine terapija (anti imunoglobulinu-E (anti-IgE), anti interleukinu-5 (anti IL-5) arba anti interleukinu-4 (anti IL-4)). Omalizumabas (*Xolair*[®]) – tai pirmasis vaistas, skirtas sunkios astmos biologinei terapijai. Omalizumabas yra rekombinantinės DNR technologijos būdu išgautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas. Jis yra pridėdamasis vaistas astmos simptomų kontrolei gerinti sergantiesiems sunkia alergine astma [4].

IgE REIKŠMĖ ALERGINĖS ASTMOS FENOTIPE

Alerginės astmos patogenezės pagrindas yra padidėjusio jautrumo imuninė reakcija. Į įsijautri-nusius kvėpavimo takus patekus

alergenai, išsivysto ankstyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas. Pagrindinis šio proceso vaidmuo tenka IgE, kuris prisijungia prie didelio afiniteto receptorių antikūno Fc fragmento (Fc ϵ RI) ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus, dėl to sukeliama jų degranuliacija, mediatorių išsiskyrimas ir naujų aktyviųjų medžiagų gamyba.

Omalizumabas buvo pirmasis biologinės terapijos vaistas, padaręs pradžią individualizuotam sunkios astmos gydymui [5]. Omalizumabas selektyviai jungiasi su žmogaus IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto FC ϵ RI receptoriais, esančiais putliųjų, dendritinių ląstelių, bazofilų, makrofagų, B limfocitų ir



1 pav. Pridėtinės biologinės terapijos pasirinkimo diagrama atsižvelgiant į sunkios astmos fenotipą [5]

* A, B, C – įrodymų lygmenys.

Farmakoterapija

kitų ląstelių paviršiuje. Taip sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis ir IgE receptorių raiška bazofiluose bei alergine astma sergančiųjų trachėjos ir bronchų pogrėivio liaukinėse ląstelėse. Taip pat sumažėja IL-4 ir IL-5 gamyba Th2 limfocituose ir 2 tipo įgimtose limfoidinėse ląstelėse (angl. *Innate Lymphoid Cells 2*, ILC2), sąlygojanti sumažėjusią eozinofilų migraciją ir išgyvenamumą [5]. Gydant omalizumabu, mažėja IgE, IL-4 ir IL-5, dėl to sumažėja B limfocitų, bazofilų, Th2 limfocitų bei eozinofilų aktyvumas [7]. Tyrimais įrodyta, kad anti-IgE sąlygoja mažesnę putliųjų ląstelių aktyvumą, todėl, gydant omalizumabu, jau po 16 savaičių paprastai sustabdomas tiek ankstyvosios, tiek vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas ir pagerinama simptomų kontrolė. Taigi, užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių [7].

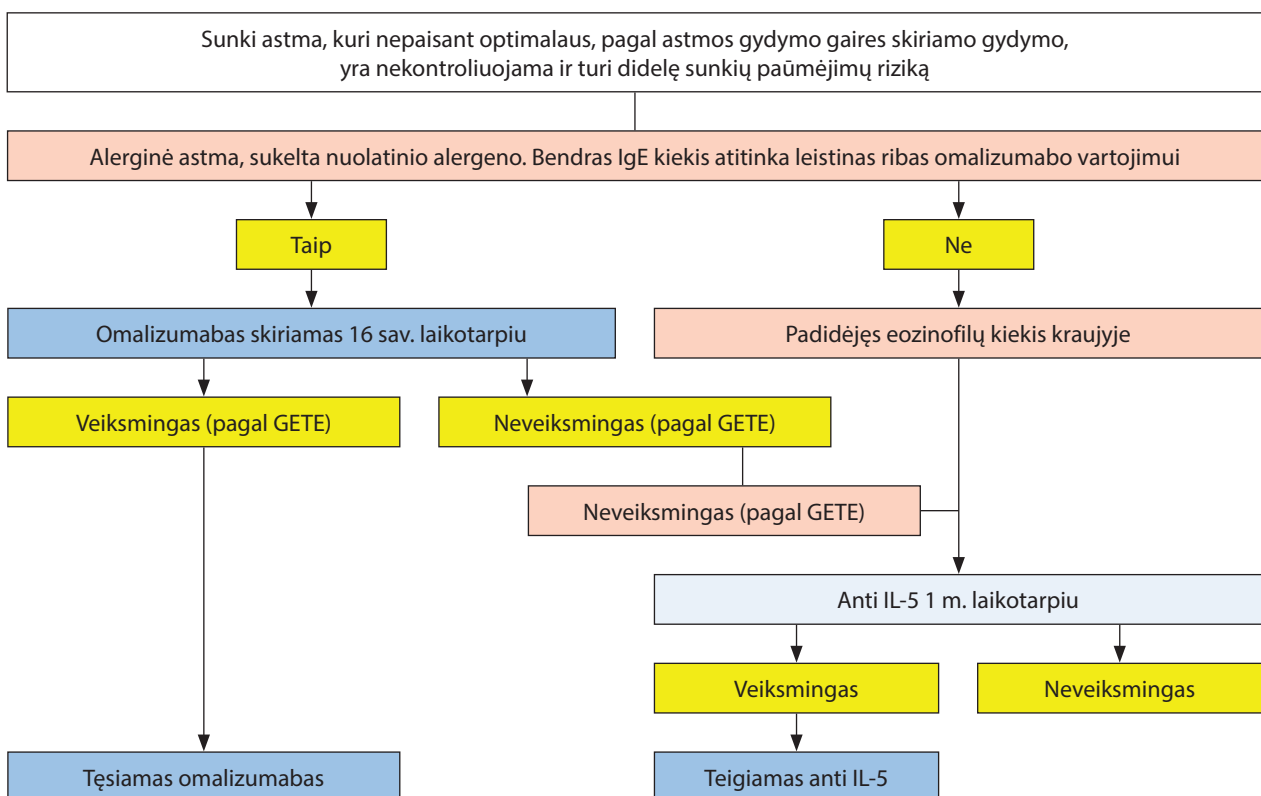
1 pav. pateikiamas gydymo pasirinkimas atsižvelgiant į sunkios astmos fenotipą. Atkreipiamas dėmesys į IgE reikšmę bei pagrindinę omalizumabo vartojimo indikaciją – sunki alerginė astma, esant padidėjusiam kraujo serumo IgE kiekiui (>30 kU/l) [5]. IgE reikšmė nealergiškiems pacientams neaiški, todėl reikia nuodugnių tyrimų, tačiau eozinofilija rodo galimą atsaką į anti IL-5. Ne 2 tipo ląstelių fenotipo pacientai neturi tikslingai parinkto gydymo, tačiau šiems pacientams gali padėti kitos pagalbinės priemonės.

INDIVIDUALIZUOTAS SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS

Sergantieji sunkia astma dažniausiai gydomi didelėmis dozių įkvepiamojo GK (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto deriniu. Šiems pacientams dažnai prireikia trumpalaikių geriamųjų GKK kursų arba jie gydomi papildomai skiriant mažas palaikomąsias GKK dozes. Sunkia astma sergančiųjų liga dažnai išlieka nekontroliuojama nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo bei provokuojančių ir ligą sunkinamųjų veiksnių vengimo. Manoma, kad sergančiojo sunkia astma priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo parinkimas pagerina astmos eigą bei sumažina vaistų šalutinį poveikį. Pagrindinis tikslas, gydant tokią ligą, yra paūmėjimų ir skubių hospitalizacijų retinimas [1, 2].

Klinikinėje praktikoje, gydant sergantįjį sunkia astma, dažnai iškyla klausimas, kurį vaistą parinkti. Remiantis ERS/ATS (Europos respiratologų ir Amerikos krūtinės draugijos) bei Lietuvos Suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, kiekvienu atveju pirmiausia būtina įvertinti, ar astma susijusi su alergenu, kokia yra bendra IgE koncentracija, koks paciento kūno svoris, eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje ir kt. [1].

2 pav. pateikiama J. Bousquet ir bendraautorių paprasta ir lengvai klinikinėje praktikoje pritaikoma



2 pav. Sunkios alerginės astmos gydymo biologiniais vaistais eiga [4]

* GETE (angl. *the Global Evaluation of Treatment Effectiveness*).

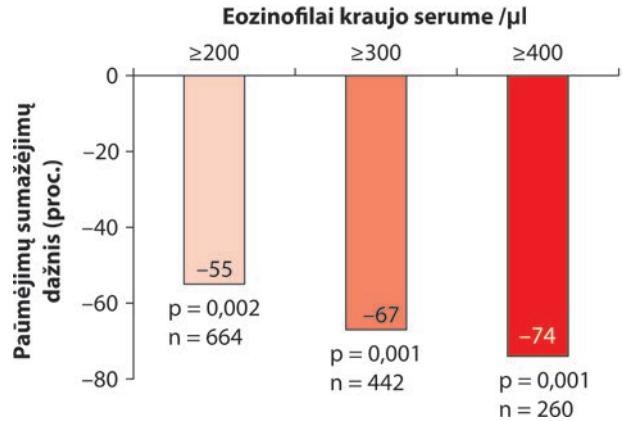
seka, kaip atrinkti ir gydyti sunkia alergine astma sergančiuosius pridėtine biologine terapija [4]. Jei nustatoma alerginė astma, sukelta nuolatinio alergeno ir bendrasis IgE kiekis atitinka leistinas omalizumabo vartojimo ribas, pirmojo pasirinkimo vaistas turėtų būti omalizumabas. Jei pacientas yra alergiškas ir eozinofilų skaičius kraujyje didesnis nei 300/ μ l, tokiu atveju sunkios astmos gydymas turėtų būti pradamas taip pat skiriant omalizumabą. Nenustačius alergijos ir esant eozinofilų kiekiui kraujyje $\geq 300/\mu$ l, rekomenduojama sunkios astmos gydymą papildyti anti IL-5 arba anti IL-5Ra.

OMALIZUMABO VEIKSMINGUMAS, ESANT SKIRTINGAI EOZINOFILŲ KONCENTRACIJAI KRAUJO SERUME

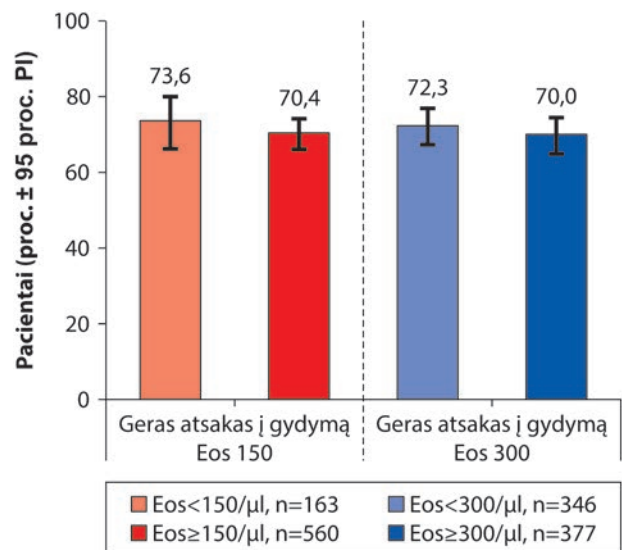
Anksčiau minėtų autorių duomenimis pirmojo pasirinkimo vaistas, gydant sunkią alerginę astmą, turėtų būtų anti-IgE. Taigi, kyla klausimas, kaip omalizumabas veikia, esant skirtingai eozinofilų koncentracijai kraujo serume. Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje siejamas su sunkia astma ir yra astmos paūmėjimų predikcinis veiksnys pacientams, kurie jau gydomi IGK. Mažesnis eozinofilų aktyvumas, gydant omalizumabu, susijęs tuo, kad jis netiesiogiai sumažina IL-5 kiekį [9]. Itin didelės imties klinikiame tyrime buvo vertinamas periferinio kraujo eozinofilų skaičius, siekiant numatyti gydymo omalizumabu veiksmingumą [8]. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis.

T. B. Casale ir bendraautorijų publikuotoje dviejų III fazės klinikinių tyrimų analizėje buvo vertinti veiksniai, kuriais remiantis numatomas gydymo omalizumabu atsakas, siekiant atrinkti pacientus, kurie turėtų didžiausią klinikinę gydymo naudą [10]. Šioje analizėje buvo surinkti duomenys iš dviejų dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų registracinių omalizumabo tyrimų (n=1071): 525 pacientai iš pirmo tyrimo [13], 546 iš antrojo [14]. Kiekvienas tyrimas praėjo dvi fazes: 16 savaičių pastovios dozės IGK vartojimas, po jos – 12 savaičių IGK mažinimo fazė. Skiriamas injekcijomis omalizumabas kas dvi ar keturias savaites, dozę paskaičiuojant pagal kūno svorį ir pirminę IgE koncentraciją. Pirminė šių tyrimų vertinamoji baigtis buvo sunkios astmos paūmėjimų skaičius, kuris apibūdinamas kaip būklė, kuomet reikia skirti GKK ar po dukart didesnę IGK dozę. Iš 1071 tiriamųjų 542 pateko į gydymo omalizumabu grupę, o 529 – į placebo. 16 savaičių pastovios IGK dozės fazėje paūmėjimų dažnis omalizumabo grupėje buvo 0,066, placebo – 0,147 – tai rodo, kad gydymas omalizumabu 55 proc. sumažino paūmėjimų dažnį (95 proc. PI (pasikliautinis intervasas) 32–70 proc.; p=0,02) [10].

Paūmėjimų sumažėjimas, lyginant omalizumabo



3 pav. Paūmėjimų sumažėjimo dažnis (proc.) pagal eozinofilų kiekį kraujyje [10]



4 pav. Omalizumabas sumažina sunkios astmos paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus (STELLAIR klinikinis tyrimas) [9]

Santrumpa: EOS – eozinofilai.

ir placebo grupes, labiau buvo išreikštas pacientams, kurių kraujyje didesnė eozinofilų koncentracija ($\geq 300/\mu$ l) ir labiau išreikšti sunkios astmos simptomai (anamnezėje buvę apsilankymai Skubios pagalbos skyriuose, hospitalizacijos dėl sunkios astmos paūmėjimų, FEV₁ < 65 proc. būtinojo dydžio). Vidutinis paūmėjimų dažnio sumažėjimas, vartojant omalizumabą, vertinant pradinę eozinofilų koncentraciją kraujo serume atitinkamai: $\geq 200/\mu$ l, 55 proc. (95 proc. PI 25–73 proc.; p = 0,002); $\geq 300/\mu$ l, 67 proc. (95 proc. PI 36–84 proc.; p = 0,001) ir $\geq 400/\mu$ l, 74 proc. (95 proc. PI 40–88 proc.; p = 0,001) (3 pav.). Autoriai daro išvadą, kad omalizumabas veiksmingas nepaisant eozinofilų skaičiaus, tačiau geresnio veiksmingumo galima tikėtis, kai kraujo serume nustatoma aukštesnė eozinofilų koncentracija.

Įprastinėmis gydymo sąlygomis atliktas STELLAIR (angl. *Next Steps Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe*

Farmakoterapija

allergic asthma) klinikinis tyrimas, kuriame vertintas gydymo omalizumabu atsakas sergantiesiems sunkia astma, atsižvelgiant į eozinofilų skaičių prieš gydymą [9]. Šis didelės imties, daugiacentris, retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, vykdytas 2015–2016 m. Prancūzijoje, parodė, kad omalizumabas buvo vienodai veiksmingas gydant sunkią alerginę astmą nepriklausomai nuo kraujo eozinofilų skaičiaus bei IgE koncentracijos (4 pav.).

APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis biologinės terapijos vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus. Taip pat įrodyta, kad gydymas omalizumabu mažina sunkių astmos paūmėjimų dažnį, GKK ir IGKS dozes, gerėja astmos kontrolė ir pacientų gyvenimo kokybė [11]. Todėl gydant sunkią alerginę astmą pirmojo pasirinkimo biologinės terapijos vaistas turėtų būti nukreiptas prieš IgE.

Straipsnis parengtas bendradarbiaujant su SIA Novartis Baltics Lietuvos filialu
B11904998229 04/2019

LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Prieiga per internetą: http://www.pulmoalerg.lt/wp-content/uploads/2018/08/12pia_2017_pulmonologija_ir_alergologija_nr1_sunki_astma.pdf
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. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16(4):375-82.
4. 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.
5. 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.
6. Menzella F, Galeone C, Castagnetti C, Facciolongo N. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *J Asthma Allergy*. 2017; 10:237-7.
7. Kopp M. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(2):101-6.
8. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804-1.
9. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018; 51(5). pii: 1702523.
10. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omacho TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73(2):490-7.
11. 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.
12. 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.
13. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti IgE recombinant humanized monoclonal antibody for treatment of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2):184-90.
14. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254-61.

Trigubos terapijos nauda gydant sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga su nuolatiniais simptomais ir pasikartojančiais paūmėjimais

BENEFIT OF TRIPLE THERAPY FOR TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PERSISTENT SYMPTOMS AND REPEATED EXACERBATIONS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai bei išliekanti bronchų obstrukcija, kuri atsiranda dėl žalingo poveikio įkvėpus kenksmingų medžiagų arba dujų. Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti ligos sukeltus simptomus ir sumažinti paūmėjimų riziką. Pacientai, kuriems anamnezėje buvo LOPL paūmėjimų, turi didesnę jų pasikartojimų riziką, prastesnę gyvenimo kokybę, greičiau blogėja plaučių funkcija, stebimas didesnis mirštamumas. Trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE metu patvirtintas trigubos terapijos (IVMA+IVBA+iGKS) pranašumas gydant pacientus, pagal GOLD iniciatyvą atitinkančius D grupę (lyginta su IVMA, iGKS/IVBA, iGKS/IVMA ir IVMA/IVBA). Papildomos TRILOGY ir TRINITY tyrimų *post hoc* analizės metu įrodyta ir trigubos terapijos nauda daliai B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL sergančiųjų. Galimybė visas trigubos terapijos veikliąsias medžiagas skirti viename inhaliatoriuje – tai nauja gydymo pasirinkimo galimybė, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL asmenims, patiriantiems pastovius simptomus bei pasikartojančius paūmėjimus, užtikrinant veiksmingą, saugų ir patogų ligos gydymą.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimai, gydymas, triguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. The goals of pharmacological treatment of COPD are to reduce symptoms and the risk of future exacerbations. Patients with COPD with a history of exacerbations are at an increased risk of future exacerbations, and are more likely to have a reduced quality of life, more rapid lung function decline, and increased mortality. Three large-scale clinical trials TRILOGY, TRINITY, and TRIBUTE confirmed the superiority of triple therapy (IVMA + IVBA + iGKS) in patients placed into D group according GOLD (compared to IVMA, ICS/IVBA, ICS/IVMA and IVMA/IVBA). In the *post hoc* analysis of TRILOGY and TRINITY, triple therapy benefit was also seen in some patients with GOLD B. The possibility to prescribe treatment of all triple therapy active substances in one inhaler is an entirely new treatment option for moderate to severe COPD patients with persistent symptoms and recurrent exacerbations that provide effective, safe and convenient treatment.

Keywords: COPD, exacerbations, treatment, triple therapy.

IVADAS

Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai bei išliekanti bronchų obstrukcija, kuri atsiranda dėl žalingo įkvėpamų kenksmingų medžiagų arba dujų poveikio. Nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas sukelia struktūrinius jų pokyčius, smulkiųjų kvėpavimo takų susiaurėjimą, pažeidžia plaučių parenchimą, vystosi negrįžtama bronchų obstrukcija, kliniškai pasireiškia lėtiniai kvėpavimo takų simptomai bei ligos paūmėjimai. Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti ligos sukeltus simptomus ir sumažinti paūmėjimų riziką [1]. Pacientai, kuriems anamnezėje jau buvo LOPL paūmėjimų, turi didesnę riziką jiems pasikartoti ir ateityje, pasižymi

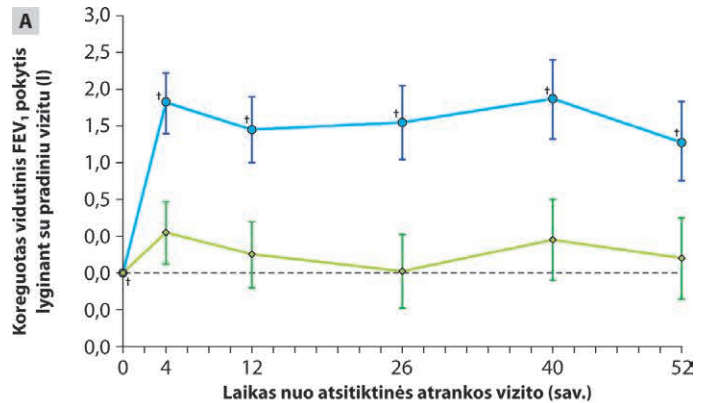
prastesne gyvenimo kokybe, spartesniu plaučių funkcijosblogėjimu, didesniu mirštamumu [1–7]. Šiems asmenims, pagal gydymo rekomendacijas, įprastai skiriama ilgo veikimo muskaro receptorių antagonistas (IVMA), IVMA kartu su ilgo veikimo beta 2 agonistu (IVBA) arba įkvėpiamasis gliukokortikosteroidas (iGKS) derinyje su IVBA ar IVMA, tačiau ne maža dalis pacientų, nepaisant skiriamo gydymo, ir toliau patiria ligos paūmėjimus. Pagal visuotinę obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvą (angl. *the Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) pacientams, kuriems pasireiškia ligos paūmėjimai, nepaisant skiriamo gydymo dviem ilgo veikimo bronchus plečiamaisiais vaistais (IVBA ir IVMA) arba ilgo veikimo bronchus

plečiamuoju vaistu derinyje su iGKS, vargina nuolatiniai simptomai (D grupės pacientai pagal GOLD iniciatyvą), rekomenduojamas gydymas triguba terapija – IVBA, IVMA ir iGKS [1]. Duomenų, vertinančių trigubos terapijos naudą ir rizikos santykį, lyginant su kitais gydymo pasirinkimais, pvz., IVMA, IVBA/IVMA, IVBA/iGKS, IVMA/iGKS, nėra daug. Straipsnyje pateikiami trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE duomenys, lyginantys trigubos terapijos veiksmingumą ir saugumą su gydymu IVMA, IVMA/IVBA ir iGKS/IVBA.

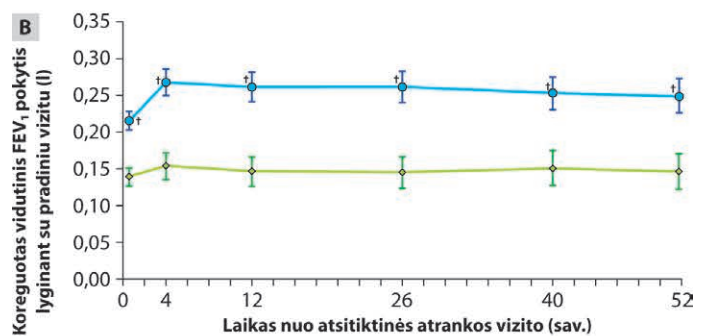
Standartiškai triguba terapija gydomi LOPL pacientai naudoja du inhaliatorius – viename jų iGKS/IVBA, kitame – IVMA. Abu inhaliatoriai dažniausiai būna skirtingų tipų ir dizaino, o tai didina vaistų įkvėpimo technikos klaidas, gydymo režimo nesilaikymą, vartojimo nepatogumus. Siekiant išvengti minėtų klaidų, pagerinti gydymo režimo laikymąsi, buvo sukurtas inhaliatorius, viename prietaise talpinantis visas tris veikliąsias medžiagas: iGKS (beklometazono dipropionatą), IVBA (formoterolio fumaratą) ir IVMA (glikopironio bromidą) (BDP/FF/GB). Norint įvertinti, ar tos pačios įkvepiamos medžiagos yra vienodai veiksmingos ir saugios, nepriklausomai nuo vartojimo būdo, atliktas lyginamasis didelės imties tyrimas, kuris parodė ne tik gerus gydymo, saugumo rezultatus, bet ir platesnį vaisto skyrimo tikslingumą [8].

TRILOGY TYRIMAS

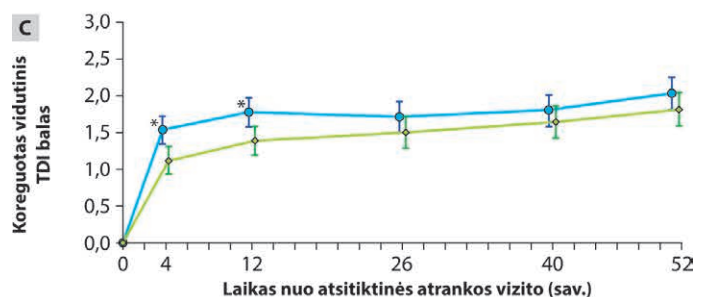
Tyrimas TRILOGY [9] atliktas siekiant įvertinti fiksuotų dozių trigubos terapijos veiksmingumą bei palyginti su gydymu iGKS/IVBA (beklometazono dipropionatu ir formoterolio fumaratu, BDP/FF). Tai buvo atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas tyrimas, vykdytas 159 centruose 14 šalių, į kurį įtraukti nuolatiniai LOPL simptomus patiriantys pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki bronchų obstrukcija ($FEV_{1,1} \leq 50$ proc.), per paskutinius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą, pagal LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment Test™*, CAT) surinkę ne mažiau nei 10 balų, esant pradiniam dusulio indeksui (angl. *Transition Dyspnea Index*, TDI) ≤ 10 . Tai pat iki tyrimo pradžios tiriamieji turėjo būti ne mažiau kaip 2 mėn. gydyti iGKS/IVBA, iGKS/IVMA, IVBA/IVMA arba IVMA. Tyrime dalyvavo 1368 tiriamieji: 687 BDP/FF/GB grupėje ir 681 BDP/FF grupėje (pagrindiniai demografiniai duomenys pateikiami lentelėje). Visiems tiriamiesiems dvi savaites skirtas BDP 100 μ g



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	686	679	660	642	622	606
BDP/FF	679	669	654	616	597	578



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	683	675	657	631	615	598
BDP/FF	674	660	648	609	590	575



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas						
BDP/FF/GB	687	680	661	642	622	608
BDP/FF	680	672	651	619	596	579

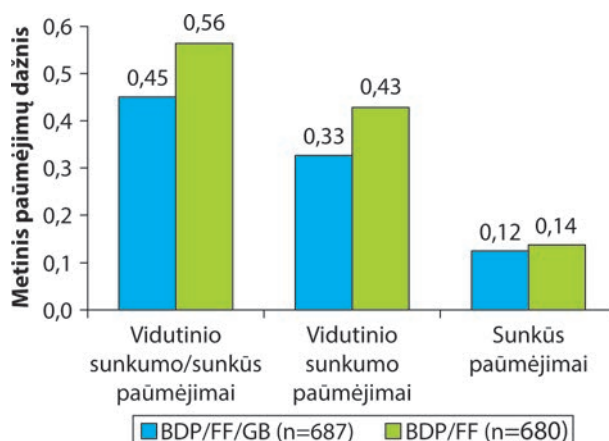
1 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁, matuoto prieš skiriant kitą vaisto dozę, pokytis (A); koreguotas vidutinis FEV₁, išmatuoto 2 val. po sukvėpuoto vaisto, pokytis (B); vidutinis TDI balo pokytis (C) [9]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautinoju intervalu. * $p < 0,001$ skirtumui tarp BDP/FF/GB ir BDP/FF. † $p < 0,001$ skirtumui tarp BDP/FF/GB ir BDP/FF. Santrumpos: BDP – beklometazono dipropionatas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*); FF – formoterolio fumaratas; GB – glikopironio bromidas; TDI – laikino dusulio indeksas (angl. *Transition Dyspnea score*)

ir FF 6 μ g, įkvėpiant du kartus per dieną iš skirtingų inhaliatorių. Praėjus minėtam laikotarpiui, pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes: vieniems tęstas gydymas BDP/FF, kitiems – stiprintas, papildomai pridedant glikopironio bromidą (GB) 12,5 μ g, kvė-

Farmakoterapija

puojant du kartus per parą iš skirtingų inhaliatorių per suspausto oro dozuotą aerozolinį inhaliatorių. Tyrimas truko 52 savaites. Pirminės vertinamos baigtys buvo FEV₁ prieš ir praėjus 2 val. po tiriamo vaisto pavartojimo, TDI balas. Nustatyta, kad BDP/FF/GP grupėje FEV₁, prieš skiriant kitą vaisto dozę, padidėjo daugiau 0,081 l (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,052–0,109; p<0,011); FEV₁ praėjus 2 val. po vaisto įkvėpimo – 0,117 l (0,816–0,147), lyginant su BDP/FF (1 pav. A, B). Vidutinis TDI balas grupėse atitinkamai siekė 1,71 ir 1,50 (skirtumas – 0,21, 95 proc. PI 0,08–0,51; p=0,160) (1 pav. C). Antrinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Remiantis gautais tyrimo rezultatais, nustatyta, kad koreguotas metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis, skiriant BDP/FF/GB, buvo 0,41, kai tuo tarpu gydant BDP/FF – 0,53 (dažnis – 0,77, 95 proc. PI 0,65–0,92; p=0,005). Šie duomenys rodo, jog, gydant BDP/FF/GB, vidutinio sunkumo ir sunkių ligos paūmėjimų per metus pasireiškė 23 proc. mažiau nei inhaliuojant BDP/FF. 4,65 metų tyrimo TRINITY stebėsenos duomenimis, gydymas triguba terapija BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje buvo susijęs su 35 proc. mirčių nuo visų priežasčių sumažėjimu (p<0,011) ir 29 proc. retesniais vidutinio sunkumo (p<0,001) bei 15 proc. retesniais sunkiais ligos paūmėjimais (p=0,04) (2 pav.). Vertinant Šv. Jurgio kvėpavimo sistemos klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*),



2 pav. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis išskiriant skirtingą paūmėjimų sunkumą [9]

Santrumpos: BDP – beklometazono dipropionatas, FF – formoterolio fumaratas, GB – glikopironio bromidas.

kliniškai reikšmingas sumažėjimas (≥ 4 vienetais) BDP/FF/GB grupėje nustatytas jau nuo 12 gydymo savaitės. Triguba terapija gydytiems pacientams priekė reikšmingai mažiau skubiosios pagalbos vaistų, lyginant su BDP/FF. Viso tyrimo metu stebėtas ir tirtų vaistų saugumo profilis. Šalutiniai poveikiai fiksuoti 368 (54 proc.) tiriamiesiems BDP/FF/GB grupėje ir 379 (56 proc.) pacientams, gydytiems BDP/FF. Tad, remiantis gautais tyrimo rezultatais, sergantiesiems LOPL ir turintiems vidutinio sunkumo ir sunkią bronchų obstrukciją ($FEV_1 \leq 50$ proc.), patiriantiems

1 lentelė. Pagrindiniai TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE klinikinių tyrimų tiriamųjų demografiniai duomenys [9–11]

	TRILOGY		TRINITY			TRIBUTE	
	BDP/FF/GB (n=687)	BDP/FF (n=680)	Fiksuotų dozių triguba terapija (BDP/FF/GB) viename inhaliatoriuje (n=1077)	Tiotropis (n=1076)	Triguba terapija (BDP/FF/GB) atskiruose inhaliatoriuose (n=537)	BDP/FF/GB (n=764)	IND/GLY (n=768)
Lytis, n (proc.)							
Vyrų	509 (74)	527 (77)	829 (77)	830 (77)	397 (74)	548 (72)	552 (72)
Moterų	178 (26)	153 (23)	248 (23)	246 (23)	140 (26)	216 (28)	216 (28)
Vidutinis amžius, m (\pm SN)	63,3 (7,9)	63,8 (8,2)	63,4 (8,7)	63,3 (8,4)	62,6 (8,9)	64,4 (7,7)	64,5 (7,7)
Rūkymo anamnezė, n (proc.)							
Rūkantys	323 (47)	318 (47)	517 (48)	503 (47)	266 (50)	351 (46)	332 (43)
Buvę rūkaliai	364 (53)	362 (53)	560 (52)	573 (53)	271 (50)	413 (54)	436 (57)
Ligos trukmė, m (\pm SN)	7,7 (5,8)	7,7 (6,0)	7,9 (5,6)	8,2 (6,1)	7,8 (5,4)	8,16 (5,76)	7,99 (5,64)
FEV ₁ , l (\pm SN)*	1,11 (0,32)	1,10 (0,33)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,07 (0,31)	1,07 (0,31)
FEV ₁ , proc. b. d. (\pm SN)	36,9 (8,4)	36,2 (8,6)	36,6 (8,3)	36,6 (8,1)	36,7 (8,3)	36,4 (8,0)	36,4 (8,1)
30–<50 proc., n (proc.)	532 (77)	525 (77)	849 (79)	847 (79)	424 (79)	609 (80)	608 (79)
< 30 proc., n (proc.)	155 (23)	155 (23)	228 (21)	229 (21)	113 (21)	154 (20)	160 (21)
LOPL paūmėjimų dažnis, k./m. (\pm SN)	1,2 (1–5)	1,2 (1–6)	1,3 (1–11)	1,3 (1–5)	1,2 (1–7)	1,2 (1–6)	1,2 (1–4)

*po salbutamolio. Santrumpa: SN – standartinis nuokrypis.

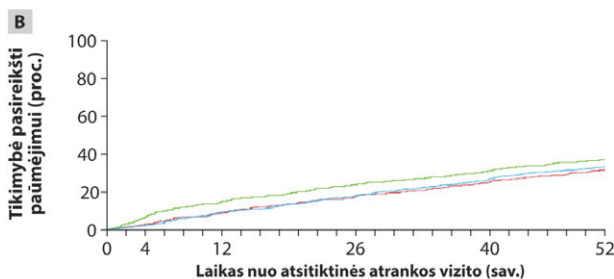
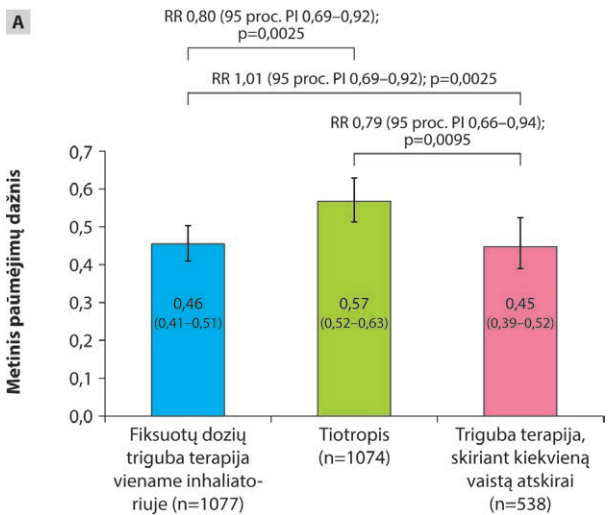
Farmakoterapija

nuolatinius ligos simptomus ir pasikartojančius paūmėjimus (D grupė pagal GOLD iniciatyvą), stiprinant gydymą ir prie vartoto IVBA/iGKS pridėdant IVMA bei visus šiuos vaistus skiriant iš vieno inhaliatoriaus, konstatuotas geras klinikinis LOPL gydymasis poveikis ir saugumo profilis.

TRINITY TYRIMAS

Siekiant įvertinti LOPL gydymo veiksmingumą itin smulkių dalelių fiksuotų dozių BDP/FF/GB deriniu ir palyginti jo veiksmingumą su monoterapija tiotropiu bei BDP/FF ir tiotropio deriniu, atliktas TRINITY tyrimas [10]. Tai dvigubai aklas, paralelinių grupių, atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, į kurį įtraukti LOPL sergantys pacientai, kurių FEV₁ po

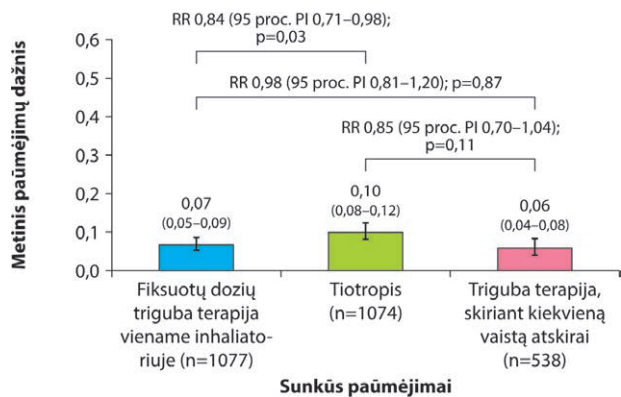
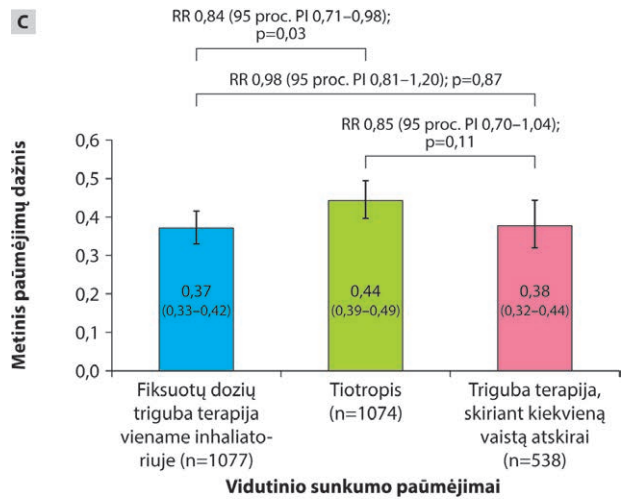
bronchus plečiamojo vaisto buvo <50 proc. ir per pastaruosius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą, taip pat pagal LOPL vertinimo CAT testą surinkę nemažiau nei 10 balų. Tai pat iki tyrimo pradžios tiriamieji turėjo būti nemažiau kaip 2 mėn. gydyti iGKS/IVBA (viename inhaliatoriuje arba atskirais prietaisais), iGKS/IVMA, IVBA/IVMA (derinyje arba atskirais inhaliatoriais) arba IVMA. Tyrimo pradžioje visi tiriamieji dvi savaites buvo gydomi įkvėpiamuoju tiotropiu 18 μg per sausų miltelių inhaliatorių vieną kartą per parą. Praėjus minėtam laikotarpiui, visi tiriamieji (n=2691) atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į tris grupes: pirmos grupės tiriamiesiems tęstas gydymas tiotropiu (n=1075); antros grupės tiriamiesiems skirta fiksuotų dozių



Tiriamieji, kuriems yra rizika						
Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje						
1077	1044	955	851	748	426	
Tiotropis						
1074	986	875	766	675	374	
Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai						
538	520	484	426	381	223	

Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje vs. tiotropis: RS 0,84 (95 proc. PI 0,72-0,97; p=0,0154)
 Tiotropis vs. triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai: RS 1,06 (0,88-1,27; p=0,57)
 Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai vs. tiotropis: RS 0,79 (0,66-0,95; p=0,0122)

— Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje
 — Tiotropis
 — Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai



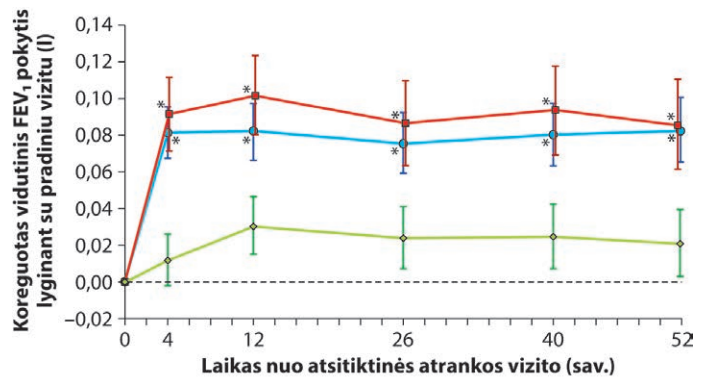
3 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai: (A) koreguotas metinis vidutinio sunkumo – sunkių LOPL paūmėjimų dažnis; (B) laikotarpis iki pirmo vidutinio sunkumo – sunkaus LOPL paūmėjimo; (C) koreguotas metinis sunkių ir vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimų dažnis [10]

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RR – dažnio santykis (angl. Rate Ratio)

triguba terapija BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje (n=1078); trečios grupės tiriamieji buvo gydomi tais pačiais trigubos terapijos vaistais, tik kiekvieną jų įkvėpimą iš atskiro prietaiso (n=538) (demografiniai duomenys pateikiami lentelėje). Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Vidutiniškai sunkių paūmėjimų dažnis fiksuotų dozių trigubos terapijos grupėje buvo 0,46 (95 proc. PI 0,41–0,51), gydytiems tik tiotropiu – 0,57 (95 proc. PI 0,52–0,63), trigubos terapijos, įkvėpiamos iš skirtingų inhaliatorių, grupėje – 0,45 (95 proc. PI 0,39–0,52) (3 pav.). Triguba fiksuotų dozių terapija buvo veiksmingesnė nei tiotropis (santykis – 0,80, 95 proc. PI 0,69–0,92; p=0,0025). BDP/FF/GB grupėje, nepriklausomai nuo inhaliatorių, per kurias vaistai įkvėpiami, kiekio, užfiksuotas ir reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki pirmo vidutinio sunkumo – sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant su asmenimis, gydytais tiotropiu. Antrinė vertinamoji baigtis – FEV₁ pokytis po 52 gydymo savaitių, lyginant su pradine verte. FEV₁ prieš kitą vaisto dozę fiksuotų dozių trigubos terapijos grupėje buvo didesnis, lyginant su tiotropiu (vidutinis skirtumas – 0,061 l (0,037–0,086); p<0,0001), nežymiai skyrėsi, lyginant su grupe, kurioje triguba terapija buvo skirta per skirtingus inhaliatorius – (-0,003 l; -0,033–0,027; p=0,85) (4 pav.) [10]. Taip pat BDP/FF/GB grupėje nustatytas ir reikšmingas SGRQ balo sumažėjimas (≥4) 26-tą ir 52-tą tyrimo gydymo savaitę, mažesnis skubiosios pagalbos vaistų poreikis lyginant su tiotropiu. Vertinant saugumo profilius, pagal pasireiškusius šalutinius poveikius, visos trys tiriamųjų grupės tarpusavyje reikšmingai neišsiskyrė. Taigi, TRINITY tyrimo duomenimis, gydymas triguba BDP/FF/GB terapija viename inhaliatoriuje, sukuriama itin smulkias įkvėpiamas daleles, įrodė klinikinę naudą lyginant su tiotropiu sergantiesiems LOPL su nuolatiniiais ligos simptomais, dažniais epizodiniais paūmėjimais ir kurių FEV₁ yra mažesnis nei 50 proc.

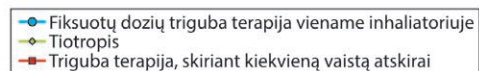
TRIOLOGY IR TRINITY TYRIMŲ *post hoc* ANALIZĖS REZULTATAI

Remiantis GOLD iniciatyvos strategija, gydymas IVMA, IVBA ir iGKS rekomenduojamas D grupės pacientams. Tačiau B grupei taip pat priskiriama dalis paūmėjimus patiriančių LOPL pacientų, kuriems gydymas trimis kontroliuojamaisiais vaistais galėtų būti veiksmingas. TRIOLOGY ir TRINITY [9, 10] tyrimuose stebėti retesni vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai gydant fiksuotų dozių BDP/FF/GB deriniu ligos simptomus patiriančius pacientus ir sergančius sunkia bei labai sunkia LOPL pacientus, anamnezėje turinčių ligos paūmėjimų, lyginant su gydymu iGKS/



Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas

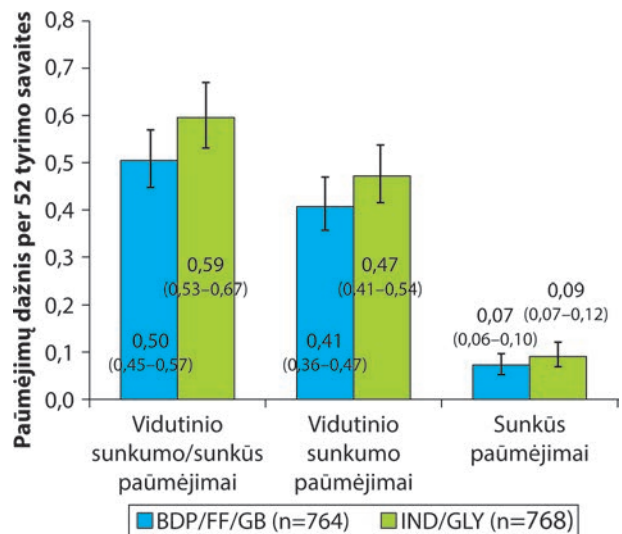
Fiksuotų dozių triguba terapija viename inhaliatoriuje					
1077	1067	1047	1027	998	985
Tiotropis					
1074	1052	1019	977	944	921
Triguba terapija, skiriant kiekvieną vaistą atskirai					
538	536	526	510	502	495



4 pav. Koreguotas vidutinis FEV₁ pokytis lyginant su pradiniu vizitu [10]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautinoju intervalu.

Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1st second*)



5 pav. Koreguotas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis [11]

Rezultatai pateikiami koreguotu paūmėjimų dažniu ir 95 proc. pasikliautinoju intervalu.

Santrumpos: BDP/FF/GB – beklometazono dipropionatas/formoterolio fumaratas/glikopironio bromidas; IND/GLY – indakaterolis/glikopironis

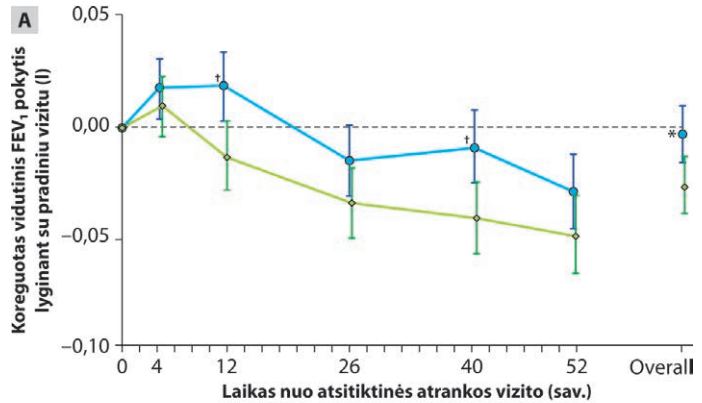
LABA (BDP/FF) ir LAMA (tiotropiu). Atlikta šių dviejų didelės imties tyrimų *post hoc* analizė [8], kurios metu vertinta trigubos terapijos klinikinė nauda B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL pacientams (ne daugiau kaip vienas paūmėjimas per pastaruosius metus). TRIOLOGY tyrime dalyvavo 1367 pacientai, iš kurių 753 (55 proc.) atitiko B grupę ir 614 (45 proc.) – D grupę (≥2 vidutinio sunkumo ligos paūmėjimai ir (arba) ≥1 hospitalizavimas/patekimas į skubiosios

Farmakoterapija

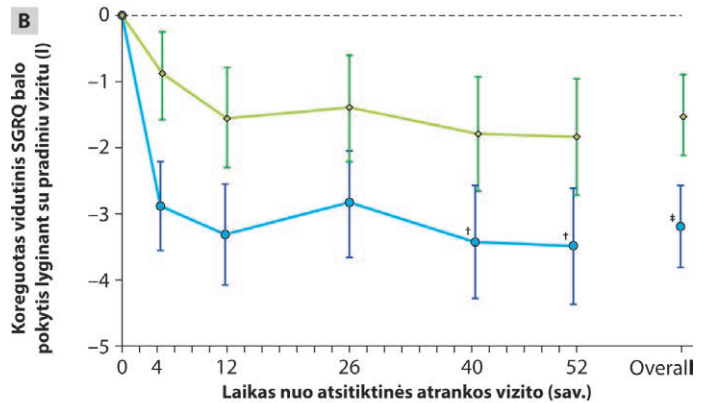
pagalbos skyrių). TRINITY tyrime dalyvavo 2689 pacientai, iš kurių 1324 (49 proc.) atitiko B grupės klasifikaciją, 1365 (51 proc.) – D. B grupės pacientams nustatyta akivaizdi gydymo triguba terapija BDP/FF/GB klinikinė nauda – pasiektas 23 proc. retesnis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų pasireiškimas, lyginant su iGKS/IVBA TRILOGY tyrimo metu (koreguotas rizikos santykis – 0,77, 95 proc. PI 0,59–0,99, $p = 0,042$) ir 22 proc. lyginant su IVMA TRINITY tyrimu (koreguotas rizikos santykis – 0,78, 95 proc. PI 0,62–0,97, $p = 0,023$). Gauti rezultatai rodo, kad triguba terapija BDP/FF/GP naudinga ne tik D, bet ir B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL pacientams – gydymo laikotarpiu užfiksuoti reikšmingai retesni vidutinio sunkumo ir sunkūs ligos paūmėjimai.

TRIBUTE TYRIMAS

Klinikinio tyrimo TRIBUTE tikslas – palyginti viename inhaliatoriuje skiriamų medžiagų: IVMA/IVBA/iGKS ir IVMA/IVBA veiksmingumą [11]. Tyrimas buvo atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai aklas, vykdytas 187 centruose 17 šalių. Įtraukti nuolatinius simptomus patiriantys LOPL pacientai, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki bronchų obstrukcija ($FEV_1 \leq 50$ proc.), kuriems nustatyta sunki arba labai sunki liga bei patyrusius bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą per pastaruosius metus, nepaisant skiriamo nuolatinio gydymo (nemažiau 2 mėn. iGKS/IVBA, iGKS/IVMA, IVBA/IVMA arba IVMA). Visiems tiriamiesiems dvi savaites buvo skiriamas gydymas indakateroliu ir glikopironiu (IND/GLY) 85/43 μ g vieną kartą per parą, po to pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir 52 savaites gydyti fiksuotų dozių BDP/FF/GB 87/5/9 μ g deriniu viename inhaliatoriuje, skiriant įkvėpti du kartus per parą ($n=764$), arba IND/GLY 85/43 μ g viena kartą per parą ($n=768$). Skirstymas į grupes atsitiktine tvarka vyko pagal šalį ir bronchų obstrukcijos laipsnį. IND/GLY kaip palyginamasis vaistas pasirinktas dėl veiksmingesnio vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų retinimo nei monoterapija IVMA arba gydymas IVBA/iGKS deriniu [12, 13]. Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimo dažnis per 52 gydymo tiriamais vaistais savaites. Tyrimo duomenimis, vidutiniškai sunkių ir sunkių LOPL paūmėjimų, tenkančių vienam pacientui per metus, dažnis BDP/FF/G grupėje buvo 0,50 (95 proc. PI 0,45–0,57) ir 0,59 (95 proc. PI 0,53–0,67) IND/GLY grupėje (5 pav.). Plaučių funkcija, vertinant pagal



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp grupių (ml)							
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas							
BDP/FF/G	761	754	737	718	694	688	757
IND/GLY	676	758	742	712	677	652	760



Koreguotas vidutinis skirtumas tarp grupių (ml)							
Tiriamųjų skaičius, kuriems atliktas vertinimas							
	-1,96	-1,75	-1,43	-1,62	-1,64	-1,68	
BDP/FF/G	763	757	740	722	695	667	760
IND/GLY	768	762	744	716	679	654	763

—●— BDP/FF/G ($n=764$) —◆— IND/GLY ($n=768$)

6 pav. Koreguotas vidutinis FEV_1 pokytis lyginant su pradiniu vizitu [11]

Rezultatai pateikiami su 95 proc. pasikliautiniu intervalu. Santrumpos: BDP/FF/GB – beklometazono dipropionatas/formoterolio fumaratas/glikopironio bromidas; IND/GLY – indakaterolis/glikopironis
* $p < 0,05$ vs IND/GLY; † $p < 0,01$ vs IND/GLY; ‡ $p \leq 0,001$ vs IND/GLY.

FEV_1 , taip pat buvo geresnė gydant triguba terapija nei dvigubo bronchus plečiamojo gydymo fone (6 pav.). Nepageidaujami vaistų poveikiai fiksuoti 490 iš 764 pacientų, vartojusių BDP/FF/GB (64 proc.), ir 516 iš 768 pacientų, vartojusių IND/GLY (67 proc.). Pneumonijų dažnis tarp grupių nesiskyrė (4 proc.). Taigi, pacientams, sergantiems LOPL su nuolatiniiais simptomais, esant sunkiai arba labai sunkiai bronchų obstrukcijai ir ligos paūmėjimų anamnezei nuolatinio gydymo įkvepiamaisiais vaistais fone, fiksuotų dozių BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje, sukuriančiame itin smulkias įkvepiamas vaisto daleles, reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų

pasireiškimo dažnį, lyginant su IND/GLY, nedidinant pneumonijos rizikos [1].

TRIGUBOS LOPL TERAPIJOS INHALIATORIAUS YPATUMAI

Triguba LOPL terapija BDP/FF/GB (*Trimbrow*[®]) viename inhaliatoriuje, talpinanti trijų skirtingų farmakologinių grupių (iGKS, IVBA ir IVMA) vaistines medžiagas, Lietuvos farmacijos rinkoje pasirodė pakankamai neseniai. Tai pirmasis fiksuotų dozių trigubos kontroliuojamosios terapijos vaistinis preparatas, skirtas gydyti LOPL su nuolatiniais ligos simptomais ir pasikartojančiais paūmėjimais, esant vidutinio sunkumo arba sunkiai bronchų obstrukcijai. Vaistas skiriamas per suslėgto oro aerozolinį inhaliatorių, formuojantį itin smulkias vaisto daleles (aerodinaminis diametras <2 µm) – *Modulite*[®] technologija (mažesnis aerozolio išpurškimo greitis, didesnė aerozolio debesėlio trukmė: padidėja vaisto depozicija smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, sumažėja burnoje-ryklėje). Vieno inhaliatoriaus naudojimo privalumas – geresnis gydymo režimo laikymasis. Aerozolinis vaisto įkvėpimo būdas ypač naudingas tais atvejais, kai yra ribota plaučių funkcija, nes yra galimybė šį vaistą vartoti per tarpinę pagerinant vaisto patekimą į kvėpavimo takus, prailginti vaisto sukvėpavimo laiką, pasiekti laukiamą gydomąjį poveikį. Klinikiniai tyrimai parodė, kad BDP/FF/GB viename inhaliatoriuje pagerina sergančiųjų kvėpavimo funkciją, gyvenimo kokybę, palengvina simptomus, suretina vidutinio sunkumo ir sunkius LOPL paūmėjimus, yra gerai toleruojamas [9–11].

APIBENDRINIMAS

Dėl LOPL nuolatinės ligos simptomų ir paūmėjimų – tai viena aktualiausių LOPL gydymo problemų. Trijų didelės imties klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE metu patvirtintas trigubos terapijos (IVMA+IVBA+iGKS) pranašumas gydant pacientus, pagal GOLD iniciatyvą atitinkančius D grupę (lyginta su IVMA, iGKS/IVBA, iGKS/IVMA ir IVMA/IVBA). Papildomos TRILOGY ir TRINITY tyrimų *post hoc* analizės metu nustatyta trigubos terapijos nauda daliai B grupės pagal GOLD iniciatyvą LOPL sergančiųjų. Galimybė visas trigubos terapijos veikliąsias medžiagas skirti viename inhaliatoriuje dar visai nauja gydymo pasirinkimo galimybė sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, patiriantiems nuolatinis simptomus ir

pasikartojančius paūmėjimus, užtikrinanti veiksmingą, saugų ir patogų gydymą.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (accessed Feb 10, 2019).
2. **Abudagga A, Sun SX, Tan H, Solem CT.** Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:175–85.
3. **Mullerova H, Shukla A, Hawkins A, Quint J.** Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4:e006171.
4. **Solem CT, Sun SX, Sudharshan I, Macahilig C, Kataly M, Gao X.** Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:641–52.
5. **Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al.** Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(4):332–38.
6. **Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA.** Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(10):847–52.
7. **Johannesdottir SA, Christiansen CF, Johansen MB, Olsen M, Xu X, Parker JM, et al.** Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J Med Econ.* 2013; 16(7):897–06.
8. **Singh D, Fabbri L, Papi A, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, et al.** Extrafine triple therapy reduces exacerbations in GOLD B COPD patients: post-hoc analysis of TRILOGY and TRINITY (Late Breaking Abstract). Oral Presentation Update and new perspectives in Airway Diseases, presented on September 11th, Red (North). *Pneumologie.* 2018; 72(S 01):S94. DOI: 10.1055/s-0037-1619368.
9. **Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al.** Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10048):963–73.
10. **Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al.** Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10082):1919–29.
11. **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.
12. **Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al.** Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2222–34.
13. **Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al.** Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dualbronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(3):199–209.

PD-L1 inhibitorius atezolizumabas▼, skirtas gydyti išplitusį NSLPV po anksčiau taikytos chemoterapijos

PD-L1 INHIBITOR ATEZOLIZUMAB▼ – FOR NSCLC TREATMENT AFTER PRIOR CHEMOTHERAPY

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atezolizumabas – tai PD-L1 inhibitorius, patvirtintas II eilės gydymui vietiškai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV), nes jo veiksmingumas ir saugumas patvirtintas II ir III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, kuriais remiantis, atezolizumabas lėmė ilgesnę plaučių vėžiu sergančiųjų gyvenimo trukmę, lyginant su docetakseliu, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, ir sukėlė mažiau šalutinių poveikių. Tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis preparatas gydyti NSLPV, esant ligos progresavimui po taikyto chemoterapinio gydymo platinos pagrindu.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, imunoterapija, atezolizumabas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PD-L1).

Summary. Atezolizumab – PD-L1 inhibitor, approved for the second line treatment of patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Approval was based on its clinical benefit in phase II and phase III trials, in which atezolizumab significantly prolonged overall survival relative to docetaxel, regardless of PD-L1 status and was related with less adverse events. It is safe and effective immunotherapy drug for NSCLC patient with disease progression who have previously received platinum based chemotherapy.

Keywords: lung cancer, immunotherapy, programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtinumą sukeliančių onkologinių ligų. Kaip ir kitų onkologinių ligų, taip ir plaučių vėžio vystymasis – tai daugiapakopis procesas, kuriame vieną svarbiausių vaidmenų atlieka imuninė sistema [1]. Ji atpažįsta bei sunaikina mutavusias ląsteles, tačiau vėžinės ląstelės geba išvengti imuninės sistemos priežiūros.

Siekiant sukurti veiksmingesnį plaučių vėžio gydymą, pradėti moksliniai tyrimai vėžio imunologijos srityje, kurių pirminiai rezultatai buvo kontraversiški, tačiau atrasti imuninės kontrolės mechanizmai lėmė tikrą proveržį onkologinių ligų imunoterapijos srityje. Remiantis tyrimų rezultatais, sukurti imunoterapiniai preparatai, kurie patvirtinti ir sėkmingai vartojami klinikinėje praktikoje. Vieni tokių yra antikūnai prieš programuotos ląstelės žūties baltymo ligandą 1 (PD-L1) ir programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (PD-1), kurių veiksmingumas ir pranašumas prieš įprastinę chemoterapiją docetakseliu gydant išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) įrodytas atliekant klinikinius tyrimus ir teikia daug vilčių.

Atezolizumabas – monokloninis imunoglobulino (Ig) G1 antikūnas prieš PD-L1 [2]. PD-L1 – tai imuninės sistemos kontrolės taškas – baltymas, ekspresuo-

jamas ant navikinių ir naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, kuris atlieka esminį vaidmenį vystantis ir augant navikui, aktyvuodamas navikinių ląstelių pabėgimą nuo imuninės sistemos [3]. PD-L1 jungdamasis su PD-1 ir ląstelės paviršiaus baltymais, randamais ant aktyvuotų antigenų pateikiančių ląstelių (B7-1, taip pat žinomu kaip CD80), slopina imuninės sistemos, kovojančios su navikinių ląstelių susidarymu, veiklą [1]. Atezolizumabas, jungdamasis su PD-L1, sukelia skirtingą poveikį nei anti-PD-1 antikūnai. Blokuojant PD-L1 ir PD-1 sąveiką, aktyvuojama iki tol slopinta imuninė sistema kovai su navikinėmis ląstelėmis. Be to, blokuojamas ir PD-L1 bei B7-1 jungimasis, todėl sustiprinamas imuninės sistemos atsakas [3]. Taip pat svarbu pažymėti, kad PD-L1 blokavimas vyksta tiesiogiai, tuo tarpu PD-L2 bei PD-1 sąveika išlieka nepažeista. Manoma, kad tokiu būdu palaikoma periferinės imuninės sistemos homeostazė, todėl sumažinama sunkaus uždegiminio plaučių toksiškumo rizika [1, 3]. Atezolizumabas – tai pirmasis PD-L1 inhibitorius, kurio veiksmingumas pagrįstas II ir III fazės klinikinių tyrimų POPLAR ir OAK duomenimis.

KLINIKINIAI TYRIMAI POPLAR IR OAK

Atezolizumabo veiksmingumas patvirtintas II fazės POPLAR ir III fazės OAK klinikinių tyrimų duomeni-

Farmakoterapija

mis, kurių metu vaisto veiksmingumą įrodė vidutinė bendrojo išgyvenamumo trukmė, lyginant su docetakseliu, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką.

POPLAR – tai II fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 287 sergantieji NSLPV, kuriems nustatytas ligos progresavimas po skirto chemoterapinio gydymo. Pacientai, kuriems nustatyta aktyvių arba negydytų smegenų metastazių ir prieš tai buvo gydyti docetakseliu bei preparatais veikiančiais į su citotoksiniais T limfocitais susijusį antigeną 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), CTLA-4, PD-1, PD-L1 arba T ląsteles kostimuliuojančią molekulę, priklausančią naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus šeimai (angl. *T-cell costimulatory molecule, a member of the tumor necrosis factor receptor family*, CD137), nebuvo įtraukti į tyrimą. [3].

POPLAR klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad atezolizumabas, lyginant su docetakseliu, statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą (atitinkamai 12,6 mėn. ir 9,7 mėn.; rizikos santykis (RS) 0,69; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,52–0,92) [1].

OAK – tai atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 1225 pacientai, kuriems nustatytas IIIB ir IV stadijos nesmulkiųjų (plokščiųjų ir neplokščiųjų) ląstelių plaučių vėžio progresavimas, kai prieš tai buvo taikytas chemoterapinis gydymas platinos pagrindu. Remiantis PD-L1 raiška, naviko histologija ir iki tol taikytos chemoterapijos eilių skaičiumi, pacientai suskirstyti į pogrupius. Gydymui skirtas atezolizumabas 1200 mg i/v kas tris savaites arba docetakselis 75 mg/m², kas tris savaites. Gydymas tęstas iki nepriimtino toksiškumo arba ligos progresavimo. Svarbu pažymėti, jog, stebint klinikinį gydymo poveikį, tyrėjo sprendimu buvo tęsiamas gydymas atezolizumabu po nustatyto ligos progresavimo.

Atliekant pirminę OAK klinikinio tyrimo analizę (po 21 mėn. trukmės stebėsenos), analizuoti 850 iš 1225 įtrauktų pacientų rezultatai. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai sergančiųjų NSLPV, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, buvo geresni atezolizumabo gydymo grupėje, kurioje mediana siekė 13,8 mėn. (95 proc. PI 11,8–15,7), lyginant su gydymo grupe docetakseliu, kurioje mediana siekė 9,6 mėn. (nuo 8,6 iki 11,2 mėn.; RS 0,73 (95 proc. PI 0,62–0,87), p=0,0003 (1 pav. A) [1]. Nors pacientai, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, t. y. ≥50 proc. ant navikinių ląstelių ir ≥10 proc. ant naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, gavo didžiausią naudą gydant atezolizumabu (vidutinis bendrasis išgyvenamumas atezolizumabo grupėje – 20,5 mėn., docetakselio grupėje – 8,9 mėn.) (1 pav. B). Pacientai, kuriems nenustatyta PD-L1 raiška arba raiškos intensyvumas buvo <1 proc., taip pat gavo didesnę naudą skiriant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu (vidutinis bendrasis išgyvenamumas atitinkamai 12,6 mėn. ir 8,9 mėn.) (1 pav. C). Taigi,

OAK tyrimo rezultatai parodė atezolizumabo naudą ir bendrojo išgyvenamumo pagerėjimą visose grupėse, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos (1 pav. D). [1, 3]. Atliekant išplėstinę OAK klinikinio tyrimo analizę, po papildomų 7 mėn. stebėsenos, rezultatai taip pat parodė atezolizumabo gydymo naudą prieš monoterapiją docetakseliu (1 pav. D).

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

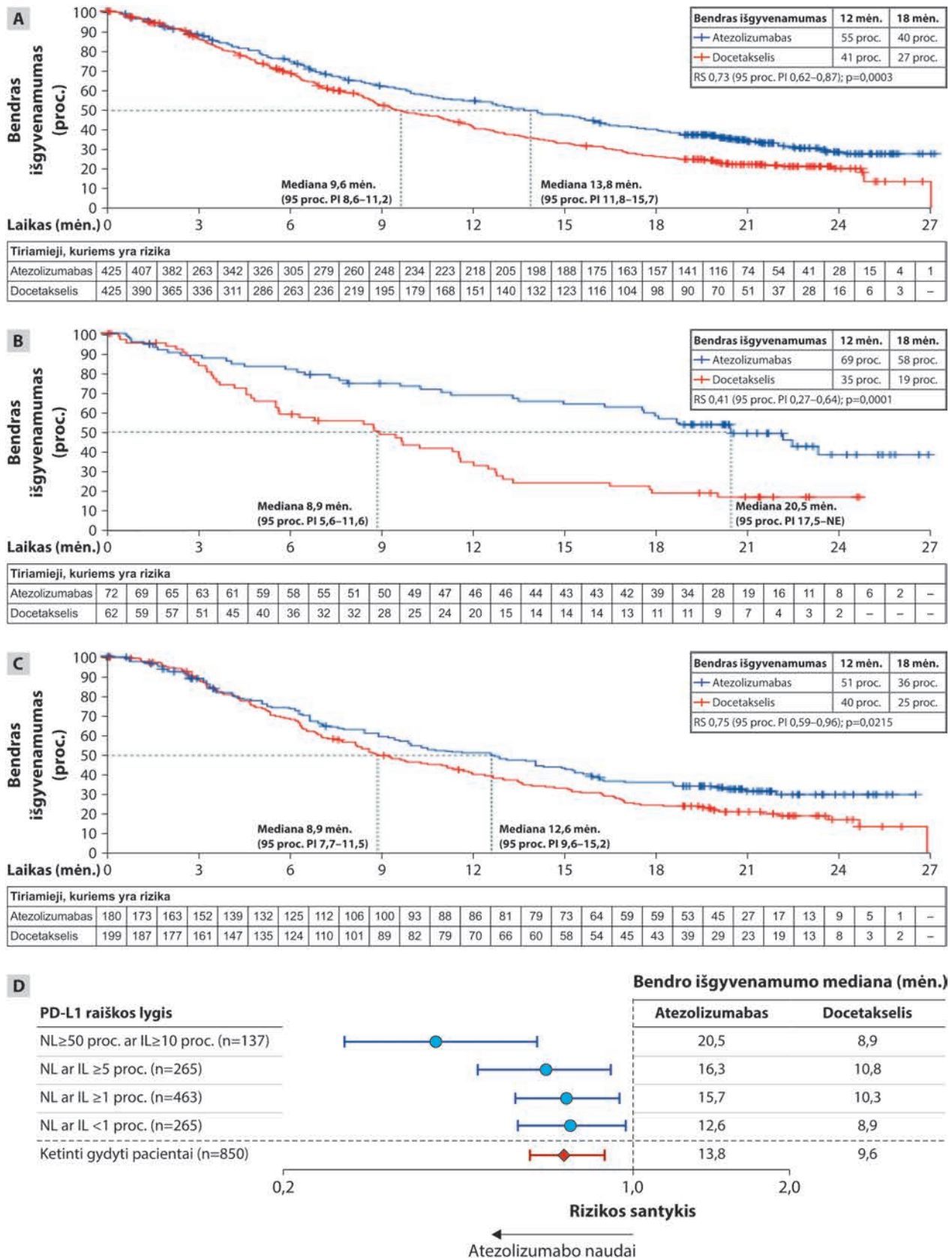
Tiek POPLAR, tiek OAK klinikinų tyrimų duomenimis, išgyvenamumas be ligos progresavimo, gydant atezolizumabu arba docetakseliu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė [3]. POPLAR tyrimo duomenimis, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 2,7 mėn. atezolizumabo grupėje, 3 mėn. – docetakselio grupėje (RS 0,94 proc.; 95 proc. PI 0,72–1,23), OAK tyrimo duomenimis, atitinkamai 2,8 mėn. ir 4 mėn. (RS 0,95 proc.; PI 0,82–1,10) [1, 3]. Panašūs rezultatai nustatyti visuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

Nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų vertinant bendrąjį atsaką, kuris svyravo tarp 13–15 proc. [1, 3], tačiau vidutinė atsako trukmė statistiškai patikimai ilgesnė (p<0,05) atezolizumabo grupėje lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 14,3 mėn. ir 7,2 mėn. POPLAR bei 16,3 mėn. ir 6,2 mėn. OAK tyrime) [1, 3].

Tokie bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai gali būti sąlygoti kelių priežasčių. Viena jų galėtų būti pradinis naviko tūrio padidėjimas dėl suaktyvėjusio imuninio atsako ir imuninių ląstelių infiltracijos. Taip pat galimas uždelstas priešnavikinis veikimas arba imuninės sistemos aktyvacija po nustatyto ligos progresavimo, kuri gali būti išlaikoma tęsiant gydymą [1]. Taigi, išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai nepakankamai įvertina klinikinę naudą, matuojamą pagal bendrąjį išgyvenamumą [1]. Taip pat galima daryti prielaidą, kad RECIST v1.1 paremtos baigtys ir statistiniai dydžiai, tokie kaip išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrojo atsako rodiklis, gali nepakankamai įvertinti bendrojo išgyvenamumo naudą taikant gydymą imuninės sistemos kontrolės taškų inhibitoriais [3].

VEIKSMINGUMAS TĘSIANT GYDYMĄ PO LIGOS PROGRESAVIMO NUSTATYMO

Išgyvenamumo prailgėjimo, tęsiant gydymą po ligos progresavimo nustatymo, sąvoka jau buvo pristatyta klinikuose tyrimuose, tiriant epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *Epidermal Growth Factor*, EGFR) inhibitorių veiksmingumą. OAK tyrimo duomenimis, tas pats poveikis galimas ir taikant gydymą atezolizumabu [1]. Šie duomenys skatina tolesnį atezolizumabo skyrimą, esant nustatytam ligos progresavimui iki tol, kol stebima klinikinė nauda.



1 pav. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai ketintų gydyti pacientų grupėje, priklausomai nuo PD-L1 raiškos. Kaplan-Mejerio bendrojo išgyvenamumo rezultatai: ketintų gydyti pacientų grupėje (A), NL3 ir IL3 grupėje (B), NL0 ir IL0 grupėje (C). Bendrojo išgyvenamumo mediana PD-L1 pogrupiuose

Santrumpos: NL – navikinės ląstelės, IL – imuninės ląstelės, NE – nevertinama, RS – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija

POPLAR ir OAK klinikinių tyrimų metu daliai pacientų, esant teigiamam klinikiniam poveikiui, tyrėjo sprendimu tęstas gydymas atezolizumabu, nepaisant nustatyto ligos progresavimo (n=61 POPLAR, n=168 OAK) ir stebėti geresni bendro išgyvenamumo rezultatai, lyginant su atezolizumabo ir docetakselio grupėmis, kai skirtas kitas priešvėžinis gydymas (atitinkamai 11,8 mėn., 9,2 mėn. ir 9,7 mėn., POPLAR tyrimo duomenimis, bei 12,7 mėn., 8,8 mėn. ir 9,6 mėn., OAK tyrimo duomenimis) [3].

VEIKSMINGUMAS ESANT LIGOS IŠPLITIMUI Į GALVOS SMEGENIS

Galvos smegenų metastazės yra dažna pažengusio NSLPV komplikacija. Jos pasireiškia 20–40 proc. pacientų (dažnai per pirmus dvejus metus nuo diagnozės nustatymo) ir susijusios su blogesniu išgyvenamumu bei turi mažai sisteminio gydymo galimybių [4].

OAK yra pirmas atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai, sergantys NSLPV su metastazėmis galvos smegenyse (nesukeliančiomis simptomatikos ir gydytomis) bei vertintas anti-PD-L1 imunoterapinio gydymo veiksmingumas šiame pogrupyje. Atezolizumabo ir docetakselio grupėse maždaug 14 proc. pacientų nustatytos besimptomės galvos smegenų metastazės, kurioms gydyti taikyta spindulinė terapija arba atlikta operacija (61 iš 425 atezolizumabo ir 62 iš 425 docetakselio grupėje). Atliekant duomenų analizę pacientų, kuriems nustatytos neurologinės simptomatikos nesukeliančios ir gydytos galvos smegenų metastazės, atezolizumabo grupėje užfiksuotas polinkis į geresnius bendrojo išgyvenamumo rodiklius (16,2 mėn.), lyginant su docetakselio grupe (11,9 mėn.) (RS=0,74, 95 proc. PI: 0,49–1,13; p=0,1633) (2 pav.) [1, 4].

Atezolizumabo grupėje registruojama mažiau su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, sunkių nepageidaujamų poveikių ir su gydymu susijusių neurologinių nepageidaujamų poveikių, lyginant su docetakselio grupe, nepaisant galvos smegenų metastazių anamnezės. Pacientų pogrupiui su jau nustatytomis galvos smegenų metastazėmis naujų neurologinę

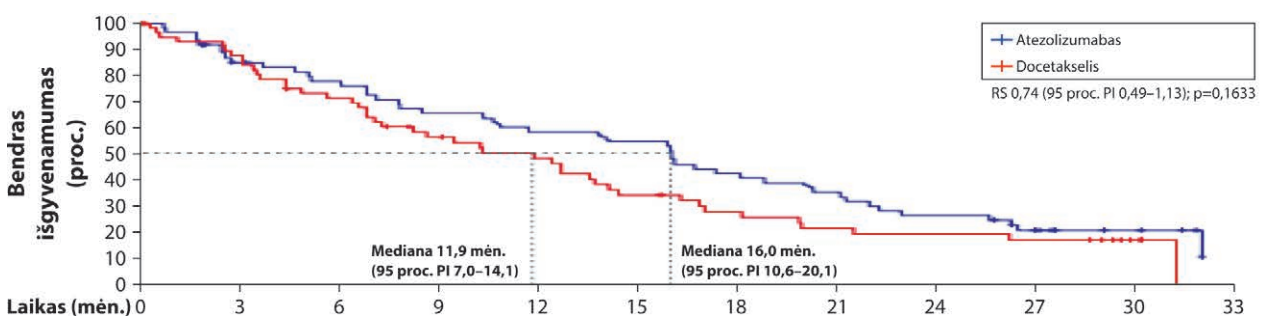
simptomatiką sukeliančių galvos smegenų pažeidimų rizika per 6–24 mėn. buvo mažesnė taikant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu [4].

Taigi, priešingai nei ankstesniuose PD-1 inhibitorių klinikiniuose tyrimuose, OAK tyrimo rezultatai parodė teigiamą atezolizumabo poveikį pacientams, kuriems nustatytas ligos išplitimas į centrinę nervų sistemą (CNS) [1, 4]. Siekiant paaiškinti šį teigiamą poveikį, tęsti tyrimai ir iškeltos kelios hipotezės. Manoma, kad mutacijų skirtumai tarp pirminio naviko ir jo metastazių galvos smegenyse gali sąlygoti geresnį atsaką į imunoterapinį gydymą CNS. Taip pat keliami hipotezė, kad spindulinė terapija didina metastazių galvos smegenyse naviko mutacijų kiekį ir keičia naviko mikroaplinkos imuninį profilį, todėl sudaromos sąlygos veiksmingam į PD-L1 nukreiptam gydymui. Galiausiai, daroma išvada, kad kaip ir transtuzumabas, atezolizumabas gali sukelti teigiamą poveikį CNS kontrolei dėl pagerėjusios atezolizumabo penetracijos per kraujo – smegenų barjerą ir (arba) keičiant imuninį atsaką už CNS ribų [4].

SKYRIMO REKOMENDACIJOS

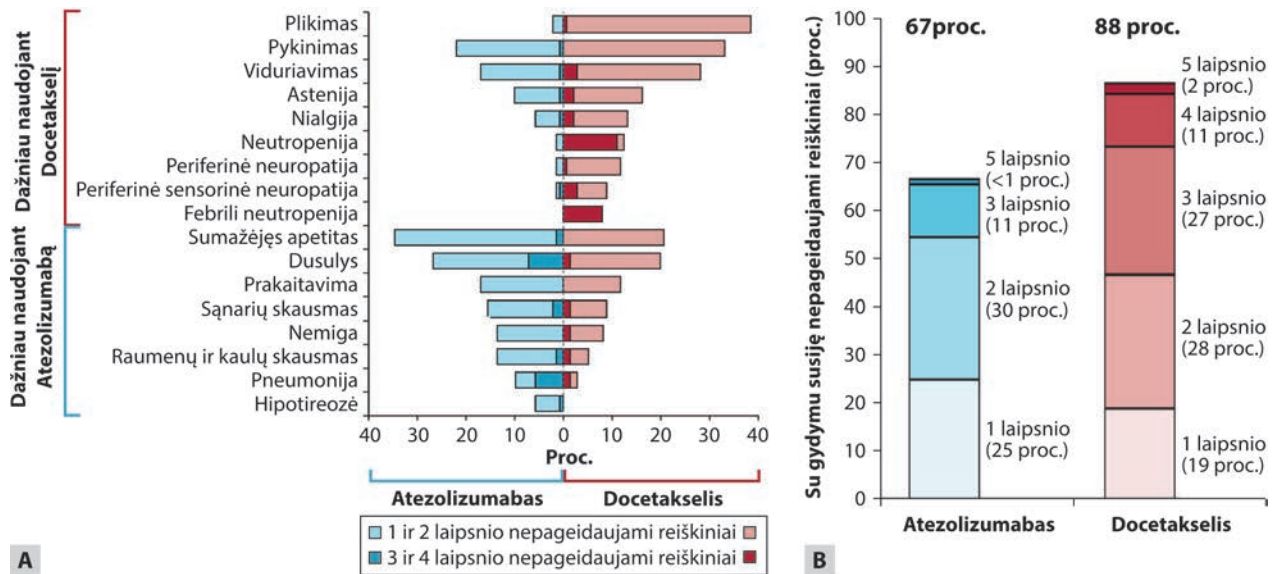
Remiantis naujausiomis JAV Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) rekomendacijomis, atezolizumabo skyrimas indikuotinas gydyti II ir III eilės lokaliai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų (plokščiųjų ir neplokščiųjų) ląstelių plaučių vėžį, esant ligos progresavimui po taikytos I arba II eilės chemoterapijos platinos pagrindu (IA lygio rekomendacija) [5, 6]. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, esant didesnei PD-L1 raiškai nustatytas polinkis į geresnį atsaką, taikant imunoterapinį gydymą atezolizumabu teigiamas atsakas užfiksuotas esant žemai PD-L1 raiškai arba jos nenustačius, todėl PD-L1 tyrimas, sprendžiant dėl atezolizumabo skyrimo, neindikotinas (IA lygio rekomendacija) [5, 6].

Remiantis minėtų klinikinių tyrimų rezultatais ir pasaulinėmis rekomendacijomis, atezolizumabas jau patvirtintas JAV, Europoje ir Japonijoje, o nuo



2 pav. Pacientų, kuriems nustatytos besimptomės ir gydytos galvos smegenų metastazės, bendrasis išgyvenamumas

Santrumpos: RS – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.



3 pav. Šalutiniai poveikiai: šalutiniai poveikiai (visų priešasčių), kurie tarp tiriamųjų grupių skyrėsi ≥ 5 proc. (A); šalutinių poveikių proporcijos pagal laipsnį (B)

2018 m. lapkričio 9 d., remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-1263 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo – ir Lietuvoje. Atezolizumabas įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Skirimo indikacija: sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai liga progresuoja po taikyto gydymo chemoterapija platinos pagrindu (pacientams, kuriems nustatyta aktyvinančių EGFR mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) atžvilgiu teigiamas navikas, prieš pradėdant vartoti atezolizumabą, taip pat turi būti skirtas tikslinis navikų gydymas). Šis gydymas kompensuojamas 100 proc. [7].

SAUGUMO REZULTATAI

Atezolizumabas – tai ne tik veiksmingas, tačiau ir saugus bei gana gerai toleruojamas imunoterapinis preparatas, sukeliantis mažiau šalutinių poveikių nei įprastinė chemoterapija docetakseliu. I fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 277 tiriamieji, monoterapija atezolizumabu, skiriant 1–20 mg/kg dozę kas tris savaites, parodė ne tik ilgalaikį priešvėžinį poveikį gydant NSLPV, tačiau ir gerą vaisto toleravimą. Nustatyta tikslinė vaisto dozė – 15 mg/kg kas tris savaites, kurios atitiktumu – fiksuota 1200 mg dozė kas tris savaites toliau vartota II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose [1, 3]. Remiantis šių tyrimų duomenimis, patvirtinta ir rekomenduojama atezolizumabo dozė – 1200 mg, skiriama intravenine infuzija kas tris savaites.

Farmakokinetinėms atezolizumabo savybėms neturi įtakos paciento amžius, lytis, kūno svoris, rasė, lengvas arba vidutinis inkstų funkcijos nepakankamumas, nedidelio laipsnio kepenų funkcijos

nepakankamumas, PD-L1 raiška arba funkcinė būklė. Skiriant atezolizumabą, dozės redukavimas nerekomenduojamas [1].

POPLAR ir OAK tyrimų duomenimis, su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, kaip ir 3–4 laipsnio šalutiniai poveikiai, rečiau fiksuoti skiriant gydymą atezolizumabu nei docetakseliu (3 pav. B) [1, 3]. Dažniausi šalutiniai poveikiai, skiriant gydymą docetakseliu ir atezolizumabu, pateikiami grafike (3 pav. A). Gydant atezolizumabu, rečiau konstatuoti gydymo nutraukimo dėl šalutinių poveikių atvejai (8 proc. – atezolizumabo grupėje ir 19 proc. – docetakselio grupėje), o šalutiniai poveikiai, susiję su hospitalizacija, atezolizumabo grupėje buvo net 40 proc. retesni lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 0,08 ir 0,14 per mėn., $p=0,0004$) [3]. Vėžio imunoterapija, skiriant imuninės sistemos taškų inhibitorius, taip pat susijusi su padidėjusia šalutinių poveikių rizika, kuri turi įtakos imuninei sistemai (pvz., pneumonitas, intersticinė plaučių liga, hepatitas, kolitas arba viduriavimas, endokrininės sistemos sutrikimai, meningoencefalitas, neuropatija, pankreatitas) [3]. Didžioji dalis šių poveikių, nustatytų klinikinių tyrimų metu, buvo žemo laipsnio ir valdomi bei neturėjo neigiamo poveikio išgyvenamumui taikant gydymą atezolizumabu [3].

APIBENDRINIMAS

Atezolizumabas – tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis vaistas, patvirtintas gydyti II ir tolesnės eilės lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių), esant nustatytam ligos progresavimui, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos po skirto chemoterapinio gydymo platinos pagrindu. PD-L1 raiškos tyrimas prieš atezolizumabo

Farmakoterapija

skyrimą neindikotinas, nes bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas, taikant gydymą atezolizumabu, nustatytas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos lygio naviko arba naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „Roche Lietuva“

▼ *Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvkt.lt.*

LITERATŪRA

1. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066):255-65.
2. Von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer*. 2019; 107:124-32.
3. Blair HA. Atezolizumab: A review in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol*. 2018; 13(3):399-407.
4. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Parke K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer*. 2019; 128:105-12.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(4):192-237.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2019 Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.nccn.org>
7. LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA. Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2000 m. sausio 28 d. Nr. 49, galiojanti suvestinė redakcija nuo 2019 m. balandžio 1 d. [interaktyvus] [žiūrėta 2019-03-30]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt>

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. Rekomencijoms 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 rašantįjį konkrečios 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 rekomencijos 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 grąžintos 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 vyriausiąjį 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.
 - Rekomencijos.
 - 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 paveikslu 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 autorių teisių patvirtinimo dokumento pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>