

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2020 TOMAS 4 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Šiuolaikinis plaučių embolijos gydymas antikoaguliantais

Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams: paciento tyrimas ir gydymas

Plaučių navikų ilgosios ašies ir tūrių pokyčio palyginimas vertinant atsaką į gydymą

Nekoduojančiųjų RNR reikšmė astmos patogenezei

„Pulmonology and Allergology“ is the official peer-reviewed scientific journal of Lithuanian Society of Pulmonology and Allergy, indexed in Index Copernicus International Journals Master List (ICV 58,20 for 2018)

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dr.

Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, dr. prof.
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Reinoud Gosens, dr. prof.
Alvils Krams, dr. asoc. prof.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Laura Malinauskienė, dr. prof.
Skaidrius Miliuskas, dr. prof.
Valdonė Mīsevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. prof.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. prof.

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
Jovilė Čižikaitė
Jovita Kajokaitė

Dizainas

Jelena Babachina

Tiražas – 500 egz.

Perspausdinti, platinti leidinį ar jo dalis bet kurioje formoje galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą

Žurnalas indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2018 m. žurnalo vertė 58,20)

Aktualijos

- 4 Papildyta žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcinė kolegija
- 5 Naujosios plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 7 Įspūdžiai iš 29-ojo Europos respiratologų draugijos kongreso Madride
- 9 Startuoja tarptautinis projektas „Vitamino D ir jo receptorių genų polimorfizmų lyginamasis tyrimas tarp Lietuvos, Latvijos ir Taivano vaikų ir suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu ir astma“
- 11 Sunkios astmos konferencija 2020
- 13 18-oje Europos respiratologų draugijos organizuotoje Plaučių mokslo konferencijoje pristatytas LSMU atstovės pranešimas

Pulmonologija ir alergologija

- 15 Šiuolaikinis plaučių embolijos gydymas antikoagulantais
- 21 Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams: paciento tyrimas ir gydymas
- 28 Padidėjęs odos jautrumas saulės spinduliams

Disertacijos

- 35 Eozinofilų β grandinės citokinų receptorių ir integrinų raiška bei bronchų epitelio pažeidimo žymenų reikšmė sergant 2-ojo tipo astma

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 44 Bedakvilino ir delamanido vartojimas vaistams atspariai tuberkulozei gydyti. Kokių šalutinių poveikių galima tikėtis?
- 48 Daugiadisciplinio konsiliumo vertė diagnozuojant ir gydant intersticines plaučių ligas. Kauno klinikų patirtis
- 53 Mepolizumabo veiksmingumo vertinimas gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis
- 59 Plaučių navikų ilgosios ašies ir tūrių pokyčio palyginimas vertinant atsaką į gydymą
- 64 Kūno pletizmografijos rodiklių pokyčiai po bronchų dilatacinio mėginio
- 69 Nekoduojančiųjų RNR reikšmė astmos patogenezėi
- 77 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 85 Fizinio aktyvumo svarba sergant lėtine obstrukcine plaučių liga
- 91 Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio su ROS1 geno translokacija gydymo galimybės tirozino kinazės inhibitoriais
- 96 NEXThaler® – inovatyvus sausųjų miltelių, ypač smulkias vaisto daleles formuojantis fiksuotų dozių beklometazono ir formoterolio inhaliatorius, skirtas smulkųjų kvėpavimo takų gydymui sergant astma
- 105 Tinkamo vaistų derinio ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimo svarba gydant lėtine obstrukcine plaučių ligą

Informacija

- 111 Reikalavimai autoriams
- 113 Requirements for authors

Papildyta žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcinė kolegija

Žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ – tai oficialus Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD) leidinys, kuris leidžiamas du kartus per metus. Nuo 2007 m. iki 2017 m. žurnalas buvo leidžiamas pavadinimu „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“. „Pulmonologija ir alergologija“ – tai leidinys, skleidžiantis pulmonologijos ir alergologijos bei gretimų medicinos ir mokslo sričių aktualijas, specialistų parengtas diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, edukacinius straipsnius. Didinant mokslinę vertę, žurnalas buvo papildytas nauja skiltimi „Moksliniai darbai ir apžvalgos“. Skiltis recenzuojama, o bibliografiniame sąrašė šios skilties straipsniai nurodomi kaip „Kiti recenzuojami mokslo leidiniai“ ir yra tinkami bakalaurantų, magistrantų, rezidentų, doktorantų ginamų mokslinių darbų publikacijų sąrašui. Nuo 2019 m. sausio mėn. žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ įtrauktas į tarptautinę

Index Copernicus recenzuojamų leidinių duomenų bazę ir įvertintas 58,20 balais (ICV pagal 2018 m. vertinimą). Straipsniai priimami ir lietuvių, ir anglų kalbomis.

Siekdami padidinti žurnalo žinomumą bei mokslinę vertę, į žurnalo redakcinę kolegiją pakvietėme eilę savo srities žinomų specialistų: Molekulinės farmakologijos departamento profesorių Reinoud Gosens iš Groningeno universiteto, Plaučių klinikos vadovą profesorių Alan Altraja iš Tartu universiteto, Vidaus ligų departamento asocijuotą profesorių Alvilis Krams iš Latvijos universiteto bei Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos profesorę Laurą Malinauskienę iš Vilniaus universiteto. Tikimės, kad sustiprėjusi žurnalo redakcinė kolegija paskatins tolesnę žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ vystymąsi.

Vyr. redaktorius prof. Kęstutis Malakauskas



Prof. R. Gosens



Prof. A. Altraja



Prof. L. Malinauskienė



Asoc. prof. A. Krams

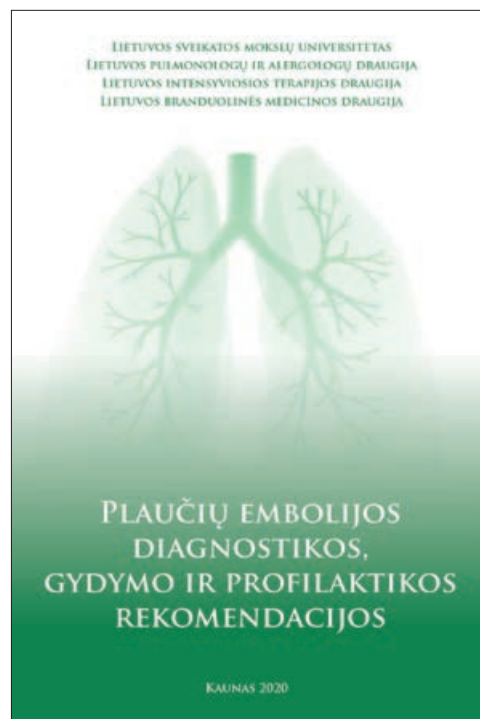
Naujosios plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Turbūt būtų sudėtinga atsiminti ir įvardyti kitą tokią ligą, kaip plaučių embolija, su kuria susidurtų daugumos medicinos specialybių gydytojai: ne tik internistinės krypties (daugiausia gydytojai pulmonologai, gydytojai kardiologai, vidaus ligų ir skubiosios medicinos gydytojai), bet ir gydytojai chirurgai, gydytojai anesteziologai-reanimatologai bei, savaime suprantama, gydytojai radiologai. Plaučių embolija – tai didžiulė šiuolaikinės medicinos problema. Kaip žinia, staigi plaučių arterijos šakų okliuzija embolais gali sukelti ūminį, gyvybei grėsmingą dešiniojo skilvelio nepakankamumą. Po miokardo infarkto ir insulto, venų trombinė embolija yra trečias pagal dažnį išeminis širdies ir kraujagyslių sindromas. Įvairių tyrimų duomenimis, per metus giliųjų venų trombine embolija ir plaučių embolija suserga atitinkamai 53–162 ir 39–115 iš 100 tūkst. gyventojų. Negydant, mirštamumas siekia 30 proc., o nustačius diagnozę ir skyrus tinkamą gydymą antikoagulantais, jis sumažėja iki 2–8 proc. Naujų diagnostikos ir gydymo galimybių atsiradimas, veiksminga prevencija žymiai sumažino mirštamumą nuo plaučių embolijos. Žinant šios ligos svarbą, kasdienius praktinius medikų iššūkius, nuo 2013 m. publikuojame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto bei Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos „Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas“. Pirmoji mokomoji knyga išleista prieš septynerius metus, o antroji – prieš penkerius. Mums labai svarbūs ir ypač mus skatino atnaujinti rekomendacijas ne tik atsirandantys nauji duomenys bei skelbiamos tarptautinės gairės, bet ir palankūs atsiliepimai apie ankstesnius leidimus, išskylantys neatsakytą klausimą. Autoriai dėkingi visiems kolegoms, kurie ankstesniuose leidimuose neradę jiems reikalingos informacijos, apie tai mums pranešė. Autorių komandą

sudaro gydytojai pulmonologai, gydytojai kardiologai, vidaus ligų gydytojai, gydytojai radiologai, gydytojai anesteziologai-reanimatologai.

Norėtume išskirti keletą aspektų apie naujas rekomendacijas. Dar kartą primename, kad nebėra „masyvios“, „submasyvios“ embolijos terminų. Plaučių embolija klasifikuojama pagal mirties per 30 dienų riziką. Skatiname naudoti sukurtus ir patvirtintus supaprastintus plaučių embolijos klinikinės tikimybės įvertinimo klausimynus. Yra patikslintos D-dimero koncentracijos normos, atsižvelgiant į amžių ir klinikinę ligos tikimybę. Pastarosiose rekomendacijose pateikiamas tikslus didelės rizikos plaučių embolijos apibrėžimas, atsirado „hemodinaminio nestabilumo“ samprata. Išskiriama dešiniojo skilvelio disfunkcijos reikšmė (jai esant, visada diagnozuojama vidutinės rizikos plaučių embolija). Kita naujovė – tai vis aiškesnė



naujųjų geriamųjų antikoagulantų vieta ne tik pradiniam, bet ir tęstiniam bei ilgalaikiame gydyme. Šiuo metu naujieji geriamieji antikoagulantai yra pirmo pasirinkimo vaistai pacientams, kuriems jie gali būti skiriami. Šie vaistai veiksmingumu ir ypač saugumu nenusileidžia anksčiau į klinikinę praktiką įdiegtiems ir vartojamiems vaistams. Jau aišku, kad rivaroksabaną ir edoksabaną galima ir saugu skirti sergantiesiems tam tikromis vėžio formomis (vietoje mažos molekulinės masės heparinų). Jau turime sukurtus ir į klinikinę praktiką įdiegtus antidotus, kurie skiriami perdozavus naujųjų antikoagulantų. Kol kas neturime galimybės skirti andeksaneto, tačiau, esant poreikiui, daugelyje ligoninių yra galimybė skirti dabigatrano antidotą idarucizumabą. Savo leidinyje pateikėme rekomendacijas, kokių priemonių reikia imtis ir kaip elgtis perdozavus naujųjų ir senųjų antikoagulantų. Dar viena naujovė – tai patvirtinta galimybė ligonius su plaučių embolija anksti išrašyti iš stacionaro ir gydyti namuose, jeigu išpildomos tam tikros sąlygos: plaučių embolija yra mažos rizikos, echokardiografijos arba kompiuterinės tomografijos duomenimis nėra patvirtintos dešiniojo skilvelio disfunkcijos, taip pat jeigu nėra kitų priežasčių gydyti stacionare, galima šeimos arba socialinė parama, geras medicininės priežiūros prieinamumas. Rekomendacijose taip pat aptariamas ilgalaikis ir tęstinis gydymas,

atsižvelgiant į venų trombinės embolijos pasikartojimo riziką, patvirtinta galimybė tęstiniam gydymui skirti naujuosius antikoagulantus sumažintomis dozėmis. Norėtume atkreipti dėmesį į tai, kad, esant antifosfolipidiniam sindromui, ilgalaikiam ir tęstiniam gydymui skiriami netiesioginio veikimo antikoagulantai (varfarinas). Taip pat naujųjų antikoagulantų negalima skirti nėščiosioms bei maitinančioms krūtimi moterims. Mūsų leidinyje patikslinome nėščiųjų plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo algoritmą, sugertos ir saugios spinduliuotės dozes. Pažymime, kad šiuo metu visais atvejais rekomenduojamas pakartotinas persirgusiojo plaučių embolija ištyrimas praėjus 3–6 mėn., kai sprendžiama dėl lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos diagnostikos bei gydymo. Ši liga nustatoma vis dažniau, todėl paskyrėme atskirą rekomendacijų skyrių. Norėtume atkreipti dėmesį į vis plačiau lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos metu, esant vidutinio dydžio plaučių arterijų pažaidai, taikomą veiksmingą balioninės angioplastikos procedūrą. Ji papildė operacinio gydymo – endarterektomijos ir medikamentinio gydymo tirpriosios guanilatciklazės stimulatoriumi riociguatu (esant atitinkamai stambiųjų ir smulkiųjų plaučių arterijų pažaidai) galimybes.

Šias rekomendacijas galima rasti, skaityti ir atsispausdinti mūsų draugijos tinklalapyje www.pulmoalerg.lt.

Įspūdžiai iš 29-ojo Europos respiratologų draugijos kongreso Madride

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2019 m. rugsėjo 28 – spalio 2 dienomis Madride (Ispanijoje) vyko tarptautinis, jau 29-asis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) kongresas. Tai didžiausias Europos kvėpavimo sistemos ligų specialistų kasmetinis susitikimas. Šįkart kongrese registruota apie 30 tūkst. dalyvių iš 130 šalių, taip pat ir iš Lietuvos. Renginio programa orientuota į įvairias respiracinės medicinos kryptis, todėl jis naudingas ne tik gydytojams, bet ir bendrosios praktikos slaugytojams, kitiems su kvėpavimo sistemos ligomis susijusiems sveikatos priežiūros specialistams. Iš viso įvyko apie 420 mokslinių ir edukacinių sesijų, pristatyti naujaisi pasiekimai kvėpavimo ligų mokslo srityje. Kaip ir kasmet, kongreso metu pranešimus skaitė žymūs kvėpavimo medicinos profesoriai, ekspertai bei mokslininkai. ERS plėtoja naujas mokslininkų aktyvumo skatinimo tendencijas ir vis labiau į savo veiklą įtraukia jaunuosius mokslininkus, todėl pranešėjų gretas papildė ir jaunesni savo srities specialistai.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikai šis kongresas buvo

įsimintinas dėl jaunųjų mokslininkų aktyvumo gausos. Trys Pulmonologijos klinikos doktorantai, vadovaujami mokslinio vadovo prof. dr. Kęstučio Malakauskio, mokslinių darbų rezultatus pristatė trijose pranešimų diskusijų (angl. *poster discussion*) sesijose. Dokt. Ieva Janulaitytė pristatė pranešimą „*Eosinophils promote airway smooth muscle cells differentiation to the contractile phenotype in asthma*“, dokt. Andrius Januškevičius „*Biological role of lung-resident and inflammatory eosinophils in severe non-allergic eosinophilic asthma*“, dokt. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė – „*Thymic stromal lymphopoietin, but not ezrin, could be an early biomarker of airway epithelial dysfunction in acute allergic asthma*“. Taip pat pristatyti du stendiniai pranešimai: dokt. A. Januškevičiaus „*Eosinophilopoietins receptors, TGF- β 1 and outer-membrane integrins expression of lung-resident and inflammatory eosinophils in severe non-allergic eosinophilic asthma*“ ir dokt. V. Kalinauskaitės-Žukauskės – „*IL-4, IL-8, IL-13, IL-17E, IL-33 serum levels changes in acute allergic asthma model*“.

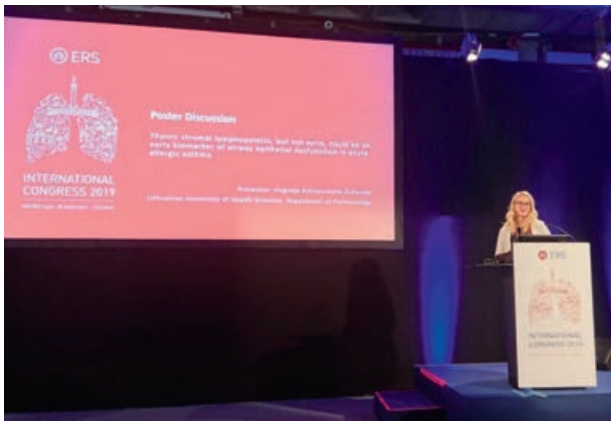


Dokt. A. Januškevičius mokslinių darbų rezultatus pristatė pranešimų diskusijų sesijoje



Dokt. I. Janulaitytė mokslinių darbų rezultatus pristatė pranešimų diskusijų sesijoje

Aktualijos



Dokt. V. Kalinauskaitė-Žukauskė mokslinių darbų rezultatus pristatė pranešimų diskusijų sesijoje



Tematinei standinių pranešimų sesijai „Airway diseases and blood cells“ pirmininkavo (iš kairės): prof. I. M. Adcock (Jungtinė Karalystė), dokt. V. Kalinauskaitė-Žukauskė, dr. L. Perez De Llano (Ispanija) ir dr. B. G. Cosio (Ispanija)



LPAD astovai su ERS „Pasaulinį kaimelį“ vizituojančiu komitetu (iš kairės): prof. S. Miliauskas, ERS prezidentas prof. T. Welte, dokt. V. Kalinauskaitė-Žukauskė, dokt. V. Ankudavičius, naujasis ERS prezidentas prof. T. Troosters, dokt. J. Palačionytė, naujoji ERS generalinė sekretorė prof. J. Chorostowska-Wynimko, ERS generalinis sekretorius prof. C. R. Cordeiro

Dokt. V. Kalinauskaitė-Žukauskė, kaip jaunųjų mokslininkų atstovė, buvo pakviesta pirmininkauti tematinei standinių pranešimų sesijai „Airway diseases and blood cells“ kartu su žymiais kvėpavimo medicinos ekspertais: prof. Ian M. Adcock (Jungtinė Karalystė), dr. Borja Garcia Cosio (Ispanija) ir dr. Luis Perez De Llano (Ispanija). Dalyvavimas pirmininkaujančiojo pozicijoje suteikė platesnes galimybes susipažinti su pripažintais kvėpavimo srities ekspertais, diskutuoti mokslinių tyrimų klausimais, mokytis iš jų patirties.

Kaip ir kiekvienais metais, ERS „Pasauliniame kaimelyje“ (angl. *ERS World village*) savo veiklą pristatė Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD). Tai vieta,

kur susitinka kongreso dalyviai, įvairių pasaulio organizacijų, draugijų atstovai, sudaromos bendradarbiavimo galimybės, skatinama ir stiprinama partnerystė, dalijamasi informacija apie esamą ir būsimą veiklą. Šiais metais savo veiklą pristatė 63 draugijos / asociacijos, tarp jų ir LPAD, iš įvairių pasaulio šalių. LPAD draugijos stendą atstovavo dokt. Jolita Palačionytė ir dokt. Vytautas Ankudavičius. Draugijos stendą aplankė svarbūs ERS vykdomojo komiteto nariai: ERS prezidentas prof. Tobias Welte ir ERS generalinis sekretorius prof. Carlos Robalo Cordeiro, lydimi naujojo ERS prezidento prof. Thierry Troosters ir naujosios ERS generalinės sekretorės prof. Joanna Chorostowska-Wynimko.

Startuoja tarptautinis projektas „Vitamino D ir jo receptorių genų polimorfizmų lyginamasis tyrimas tarp Lietuvos, Latvijos ir Taivano vaikų ir suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu ir astma“

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) mokslininkų grupę, kurios branduolį sudaro Imunologijos ir alergologijos klinikos darbuotojai, 2019 m. pabaigoje pasiekė gera ir džiugi žinia – vienas iš keturių Lietuvos-Latvijos-Kinijos (Taivano) mokslininkų projektų, kuriems Rygoje vykusio trišalio komiteto posėdyje skirtas finansavimas 2020–2022 m., yra šios LSMU mokslininkų grupės, bendradarbiaujant su užsienio partneriais, parengtas projektas „Vitamino D ir jo receptorių genų polimorfizmų palyginamasis tyrimas tarp Lietuvos, Latvijos ir Taivano vaikų ir suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu ir astma“. Pagal Lietuvos-Latvijos-Kinijos (Taivano) programos 2019 m. kvietimą, Lietuvos mokslo tarybai buvo pateikta net 16 paraiškų, todėl šis laimėjimas yra ypač džiugus, bet kartu labai įpareigojantis. Projekte dalyvaujančios mokslininkų grupės bendradarbiauja jau ne pirmą kartą: 2011–2013 m. buvo sėkmingai įvykdytas bendros Lietuvos, Latvijos ir Taivano mokslinių tyrimų programos projektas „Proteosominių genų alelių kaip bronchų astmos rizikos veiksnių tyrimas Latvijos, Lietuvos ir Taivano populiacijose“. Sėkminga partnerystė ir įgyta patirtis yra naujo projekto pamatas bei projekto sėkmės garantas.

Šį kartą Lietuvos mokslininkų grupei vadovauja ilgametę patirtį alerginių kvėpavimo takų ligų moksliniuose tyrimuose turinti LSMU Medicinos akademijos (MA) Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. dr. Brigita Šitkauskienė. Tyrėjų komanda

sudaro LSMU Onkologijos instituto vyriausioji mokslo darbuotoja, Biologinių sistemų ir genetinių tyrimų instituto vadovė prof. dr. Rasa Ugenskienė, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos doktorantė Laura Tamašauskienė, LSMU Biologinių sistemų ir genetinių tyrimų instituto doktorantė Ieva Golubickaitė ir LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos laboratorinės medicinos gydytojas asistentas Dovydas Bagdonas.

Projektui pasirinkta labai aktuali tema, kuriai pastaraisiais metais skiriama itin daug dėmesio – tai vitamino D įtaka atopinių ligų patogenezei. Projekto tikslas – išanalizuoti vitamino D kiekio serume ir vitamino D receptorių genų polimorfizmo reikšmę astma ir atopiniu dermatitu sergantiems įvairaus amžiaus asmenims bei palyginti rezultatus tarp skirtingose geografinėse vietovėse esančių populiacijų



Tarptautinio projekto 2020–2022 m. vadovai: iš kairės (pirmas) prof. J. Y. Wang (Taivanas); (antras) prof. N. Sjakste (Latvija); (ketvirta) prof. B. Šitkauskienė (Lietuva)

Nuotrauka iš Lietuvos, Latvijos ir Taivano mokslininkų grupių susitikimo Taivane 2012 m.

(Baltijos šalių (Lietuvos, Latvijos) ir Tairvano). Dažniausiomis atopinėmis ligomis, tokiomis kaip astma ir atopinis dermatitas, serga daugiau kaip 300 milijonų žmonių visame pasaulyje. Pastaraisiais metais vis daugiau akcentuojama ne tik genetinių veiksnių, bet ir aplinkos bei gyvensenos įtaka šių ligų vystymuisi. Pateikiama vis daugiau duomenų apie teigiamą vitamino D reikšmę įvairių žmogaus organų sistemų funkcijai, įskaitant ir imuninį atsaką. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad vitaminas D astmos metu slopina eozinofilų telkimąsi, mažina interleukino (IL) 5 kiekį, lygiųjų raumenų proliferaciją. Manoma, kad šis vitaminas didina uždegimą slopinamojo citokino IL-10 kiekį. Be to, pastebėta, kad tada, kai sergantieji astma vartoja vitaminą D, mažėja gliukokortikoidų poreikis bei astmos paūmėjimų skaičius. Ankstesnio LSMU mokslininkų grupės atlikto tyrimo duomenimis, astma sergančių pacientų kraujyje buvo nustatytas reikšmingai mažesnis vitamino D kiekis nei sveikų asmenų kraujyje. Rezultatai parodė, kad vitamino D stygius 1,2 karto didina astmos riziką

(Tamašauskienė L. ir kt., Medicina, 2015).

Vitamino D stygius yra susijęs ir su sunkesne atopinio dermatito eiga, didesne anterinės odos infekcijos rizika. Taip gali būti dėl to, kad šis vitaminas dalyvauja baltymų (tokių kaip filagrinas) ir antimikrobinių peptidų (tokių kaip katelicidiniai), esančių odoje, susidarymo procese. Vitaminas D veikia per vitamino D receptorių, kurie yra išsidėstę daugelyje žmogaus organizmo ląstelių, įskaitant imunines, virškinamojo trakto ir kvėpavimo takų ląsteles. Keliama hipotezė, kad vitamino D ir jo receptorių genų polimorfizmo variantai gali sąlygoti alerginių ligų įvairių fenotipų pasireiškimą.

Šiuo tarptautiniu tyrimu bus siekiama palyginti skirtingose geografinėse vietovėse gyvenančius asmenis, kurių genetinė predispozicija, gyvenimo būdas, mityba bei aplinkos veiksniai skiriasi, siekiant įgyti naujų žinių apie vitamino D reikšmę astmos ir atopinio dermatito vystymuisi. Šios žinios galėtų būti naudingos ateityje, kuriant naujus, individualizuotus šių ligų profilaktikos ir gydymo būdus.

Sunkios astmos konferencija 2020

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2020 m. vasario 21 d. įvyko kasmetė Sunkios astmos konferencija. Sunki astma – viena iš prioritetinių medicinos sričių, kurioje nuolat vykdomi tyrimai, bendradarbiaujama su užsienio specialistais, stengiantis pagerinti ligos diagnostiką bei gydymą. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD) kartu su Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos (MA) Pulmonologijos klinika specializuotą konferenciją rengia jau treči metai iš eilės. Sparčiai didėjanti klausytojų auditorija rodo sunkios astmos

problematikos aktualumą bei žinių poreikį. Šiais metais konferencija sulaukė ir kaimyninės Latvijos dėmesio. Į konferenciją atvyko 12 Latvijos gydytojų.

Konferencijos metu pranešimus skaitė įvairių specialybių gydytojai, susiduriantys su sunkios astmos problema kasdieniame darbe. Auditorija susidomėjusi klausėsi ne tik gydytojų pulmonologų, tačiau ir gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų, otorinolaringologų pranešimų. Šiais metais Sunkios astmos konferencija išsiskyrė dideliu užsienio lektorių skaičiumi. Apie



Prof. dr. M. Humbert



Prof. dr. A. Altraja



„Sunkios astmos konferencijos 2020“ akimirkos: LPAD pirmininkas prof. dr. K. Malakauskas (kairėje) ir LSMU MA Pulmonologijos klinikos vadovas prof. dr. S. Miliauskas



„Sunkios astmos konferencijos 2020“ akimirkos

Aktualijos

naujasis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) sunkios astmos gydymo gaires pranešimą skaitė, savo šalies patirtimi dalijosi prof. dr. Marc Humbert. Profesorius dirba Pietų Paryžiaus universitete (Prancūzija), yra ERS viceprezidentas bei garsus mokslininkas, paskelbęs daugiau nei 700 straipsnių, turinčių cituojamumo rodiklį (viena iš prioritetinių sričių – sunki astma). Duomenų bazė „Clarivate Analytics“ 2018 m. įvardijo M. Humbert kaip vieną iš visame pasaulyje cituojamiausių tyrėjų klinikinės medicinos srityje. Sulaukta svečio ir iš Estijos Tartu universiteto – garsaus

pulmonologo prof. dr. Alan Atraja. Prof. A. Altraja yra dabartinis Šiaurės šalių respiratologų akademijos (angl. *Nordic Respiratory Academy*, NORA) prezidentas, ERS ir Tarptautinės tuberkuliozės ir plaučių ligų sąjungos narys. Profesorius skaitė pranešimą „Šiuolaikinė sunkios astmos fenotipų samprata“. Įvairiais klausimais noriai diskutavo su auditorija.

Po truputį keičiasi ir konferencijos formatas – vis dažniau auditorija kelia klausimus iš kasdienės praktikos, išgirsta ne tik apibendrintas, tačiau ir individualizuotas rekomendacijas iš šios srities Lietuvos ir užsienio ekspertų. Aktyvios diskusijos tęsiasi ir pertraukų metu, skatinamas gydytojų tarpusavio bendradarbiavimas.

18-oje Europos respiratologų draugijos organizuotoje Plaučių mokslo konferencijoje pristatytas LSMU atstovės pranešimas

IEVA JANULAITYTĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

2020 m. kovo 5–8 d. Estorilyje, Portugalijoje, vyko kasmetinė, jau 18-oji, Plaučių mokslo konferencija (angl. *Lung Science Conference*, LSC), organizuota Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS). Tradiciškai kasmet vykstantis renginys subūrė kruopščiai atrinktus jaunųjų tyrėjų pranešimus bei plaučių ligų mokslo srities specialistus. Pagrindinis ERS konferencijų ir seminarų direktorius yra prof. Reinoud Gosens iš Groningeno universiteto Nyderlanduose. LSC 2020 m. programos koordinatoriai: prof. Patrick Berger iš Bordo universiteto Prancūzijoje ir prof. Phil Hansbro iš Njukaslo universiteto Australijoje bei dr. Anna Krasnodembskaya iš Belfasto Karalienės universiteto Šiaurės Airijoje. Konferencijos lektoriai – žinomi mokslininkai, įsigilinę į metabolinius pokyčius, vykstančius sergant plaučių ligomis, pvz., astma, lėtine obstruk-

cine plaučių liga, idiopatine plaučių fibroze, plaučių vėžiu.

Konferencijos programa dinamiška – pradedama teorijos paskaitomis, po to pristatomi jaunųjų tyrėjų žodiniai ir stendiniai pranešimai, vyksta mokslinės diskusijos. Šiomet buvo išties didelis konkursas dalyvauti konferencijoje. Atrinkta tik 81 mokslinė tezė iš 256. Keturias dienas trukusios konferencijos metu buvo nagrinėjama pagrindinė konferencijos tema „Metaboliniai plaučių senėjimo ir ligų pokyčiai“ (angl. *Metabolic alterations in lung ageing and disease*). Šių metų tema yra susijusi su ląsteliniiais ir molekuliniais pokyčiais, vykstančiais plaučiuose senstant arba sergant tam tikromis plaučių ligomis. Naujausios tendencijos rodo, kad svarbu atsižvelgti į mitochondrijose vykstančius energijos, geležies bei kalcio apykaitos pokyčius. Taip pat konferencijos metu nagrinėta, kaip, kei-



Akimirkos iš 18-os Europos respiratologų draugijos organizuotos Plaučių mokslo konferencijos

čiant ląstelių metabolinį aktyvumą, galima „stabdyti“ ląstelių senėjimą bei išvengti pokyčių, vykstančių lėtinių plaučių ligų metu (pelių modelis).

Stendinių pranešimų sesija kasmet sulaukia daugiausia dėmesio ir diskusijų, kurių metu išsamiau aptariami signaliniai keliai, identifikuojamos silpnosios tyrimų grandys, rekomenduojama, kaip sustiprinti atliekamų mokslinių tyrimų vertę bei suteikiama erdvė galimoms bendradarbiavimo galimybėms. Šiame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos doktorantė Ieva Janulaitytė pristatė stendinį pranešimą „Astma sergančių asmenų eozinofilai skatina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir plaučių fibroblastų migraciją didinant užląstelinio užpildo baltymų raišką bei kontraktiškumą“ (angl. *Asthmatic*

eosinophils promote migration of ASM and MRC-5 cells via increased expression of ECM proteins and contractility). Tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti eozinofilų reikšmę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir plaučių fibroblastų migracijos intensyvumui sergant astma. Šiam tikslui pasiekti buvo naudojamos bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir komercinės plaučių fibroblastų ląstelių linijos, kurios inkubuojamos su iš tiriamųjų kraujo išskirtais eozinofilais. Tyrime dalyvavo 10 sergančiųjų nealergine eozinofiline astma, 10 sergančiųjų alergine astma bei 15 sveikų asmenų. Nustatyta, kad astma sergančiųjų eozinofilai geba keisti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir plaučių fibroblastų elgseną, skatindami jų migraciją, diferenciaciją į kontraktilinių lygiųjų raumenų ląstelių fenotipą bei didindami užląstelinio užpildo baltymų genų raišką.

Šiuolaikinis plaučių embolijos gydymas antikoaguliantais

CONTEMPORARY ANTICOAGULANT TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Venų trombinė embolija, kuri kliniškai pasireiškia kaip giliųjų venų trombozė arba plaučių embolija, yra vienas dažniausių ūminių išeminių sindromų. Heparinas ir jo produktai – jau daugiau kaip 50 metų yra venų trombinės embolijos kompleksinio gydymo pagrindas, tačiau pastaraisiais metais antikoagulantų arsenalą papildė ir įvairūs nauji antikoaguliantai. Šiame straipsnyje apžvelgiami jų veikimo mechanizmai, privalumai bei trūkumai, galimi veiksmai perdozavus.

Reikšminiai žodžiai: heparinas, mažos molekulinės masės heparinai, fondaparinuxas, varfarinas, naujieji antikoaguliantai.

Summary. Venous thromboembolism, clinically occurring as deep vein thrombosis or pulmonary embolism, is one of the most common acute cardiovascular syndromes. Heparin and its products are the mainstays in treatment of venous thromboembolism, for more than 50 years. In recent years several new anticoagulants were approved. Its mechanisms of action, advantages and adverse reactions are reviewed in this article.

Keywords: heparin, low molecular weight heparins, fondaparinux, warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.

ĮVADAS

Venų trombinė embolija (VTE), kliniškai pasireiškianti kaip giliųjų venų trombozė arba plaučių embolija (PE), yra trečia iš dažniausių ūminių išeminių sindromų (po miokardo infarkto ir insulto) pasaulyje [1]. Tiesioginio veikimo antikoaguliantai – heparinas ir jo produktai jau daugiau kaip 50 metų yra VTE kompleksinio gydymo pagrindas [2]. 2019 m. Europos kardiologų draugija (angl. *European Society of Cardiology*, ESC), bendradarbiaudama su Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS), parengė naujas PE diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [3]. Lyginant su paskutine 2014 m. versija, daugelis rekomendacijų išliko panašios, tačiau, remiantis naujais duomenimis, pakeista PE diagnostikos ir gydymo taktika. Atsirandant vis didesnam antikoagulantų pasirinkimui ir gydymo galimybėms, tikslinga apžvelgti PE gydymą šiais vaistais.

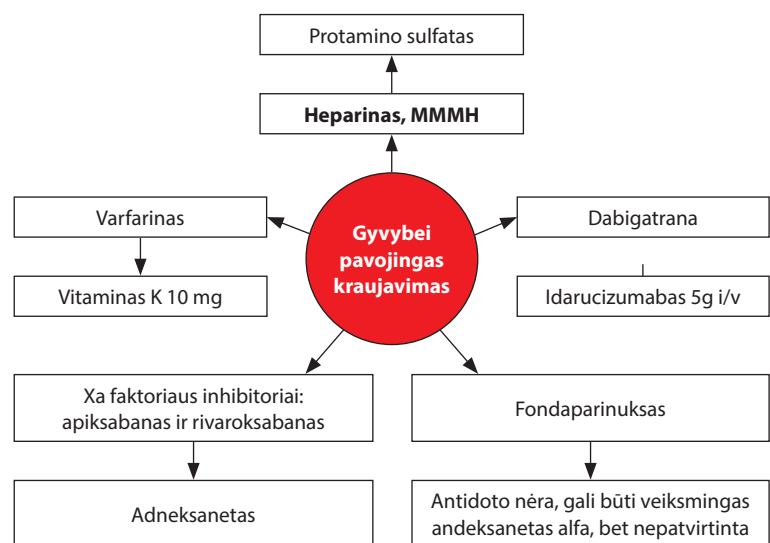
Ūminės PE metu svarbiausias gydymo uždavinys – apsaugoti ligonį nuo tolesnio trombų formavimosi, jų plitimo ir pakartotinių PE epizodų, leidžiant endogeninei fibrinolizei ištirpinti susidariusius trombus [3]. Pacientams, kuriems nustatyta didelė ar vidutinė PE klinikinė tikimybė, antikoaguliantus reikėtų pradėti skirti nedelsiant, nelaukiant diagnostinių tyrimų atsakymų [3]. Dažniausiai skiriami mažos molekulinės masės heparinai (MMM), fondaparinuxas arba nefrakcionuotas he-

parinas [3]. Kai yra galimybė, rekomenduojama rinktis MMMH arba fondaparinuxą, nes šie vaistai pasižymi mažesne gyvybei pavojingo kraujavimo rizika [3].

Jei gydymo antikoaguliantais metu išsivysto masyvus kraujavimas, gydymui gali tekti skirti antidotą (pav.)

NEFRAKCIONUOTAS HEPARINAS

Nefrakcionuotas heparinas (toliau – heparinas) yra greito veikimo antikoaguliantas, sudarytas iš įvairaus ilgio polisacharidų, kurių vidutinis molekulinis svoris – apie 15000 daltonų (Da). Gydomosios heparino dozės slopina ir trombiną, ir Xa faktorių, taip pat mažina visas trombino sukeltas krešėjimo faktorių (V, VIII,



Pav. Antikoaguliantai ir jų antidotai

Santrumpos: MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

Pulmonologija ir alergologija

IX, XIII) aktyvinimo reakcijas ir taip slopina krešėjimą. Šis poveikis priklauso nuo heparino koncentracijos kraujyje ir endogeninio trombino aktyvumo.

Dėl greito poveikio ir galimybės greitai nutraukti antikoaguliacinį poveikį, heparinas dažniau pasirinkamas skirti nestabilios būklės pacientams. Jei, įvykus PE, nutariama atlikti reperfuzinį PE gydymą (trombolizę arba embolektomiją), tolesnei antikoaguliacijai skiriamas heparinas. Tik po mažiausiai penkias dienas trunkančio heparino skyrimo, gali būti skiriami geriamieji antikoagulantai [3]. Heparinas – pasirinkimo vaistas PE gydyti, esant didelio laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumui [3]. Šis vaistas metabolizuojamas retikuloendotelinėje sistemoje ir kepenyse, todėl nereikia koreguoti dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu.

Skiriant į veną, heparinas veikia iš karto, skiriant į poodį – veikimo pikas nustatomas po 2–4 val. Pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo dozės ir siekia 45–60 min. [5]. Heparino neutralizavimas organizme, pasiūalinimas ir ryšys su kofaktoriais ženkliai varijuoja. Todėl tam, kad būtų pasiektos reikiamos dozės, būtina stebėti dalinį aktyvintą tromboplastino laiką (DATL).

Kontraindikacijos heparino vartojimui: padidėjęs jautrumas veikliajai arba pagalbinei medžiagai, kraujavimo požymiai dėl sutrikusios hemostazės, išskyrus suvartojimo koagulopatiją (sukeltą ne heparino), organinis pažeidimas, dėl kurio gali kraujuoti, ūminis bakterinis endokarditas (išskyrus endokarditą, kai yra mechaninis protezas), laikotarpis po didelių galvos arba nugaros smegenų operacijų, hemoraginės smegenų kraujagyslių ligos.

Taip pat svarbu žinoti, kad gydymo heparinu metu gali išsivystyti sunki trombocitopenija, kuri gali būti arba nebūti susijusi su arterijų arba venų tromboze. Tokiais atvejais gydymą heparinu reikia nutraukti. Pirmą kartą gydant heparinu, šie sutrikimai dažniau gali pasireikšti tarp 5 ir 21 gydymo dienos. Todėl trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš gydymą, o gydant – dukart per savaitę. Jei padidėjusio jautrumo heparinui reakcija jau buvo pasireiškusi, skaičius gali pradėti mažėti praėjus kelioms valandoms po heparino pavartojimo. Taip pat heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją, ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems, prieš pradėdant gydymą, jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų. Rekomenduojama reguliariai stebėti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

Heparino privalumai, lyginant su kitais antikoagulantais: greita veikimo pradžia, daugiau lankstumo titruojant dozę arba nutraukiant skyrimą, nesudėtinga stebėti (DATL), galima skirti esant inkstų funkcijos nepakankamumui, daugiametę patirtis gydant šiuo

vaistu, galimybė skirti greito veikimo antidotą, galimas ir intraveninis, ir poodinis dozavimas [6]. Heparino trūkumai: trumpas pusinės eliminacijos laikas, dėl ko į veną skiriamas automatinė švirkštine pompa; labai nepastovus ir įvairus poveikis, dėl ko reikia dažnai tirti DATL; palaikyti terapines dozes dažnai sudėtinga; negalima vartoti per burną; galimos komplikacijos (kaip trombocitopenija, odos reakcijos, osteoporozė), didesnė kraujavimo rizika, lyginant su MMMH [7].

Įvykus kraujavimui, reikia skubiai nutraukti heparino skyrimą ir skirti antidotą – protamino sulfatą. Jo dozė apskaičiuojama pagal tai, kiek heparino skirta ir kiek praėjo laiko nuo paskutinio jo vartojimo. Pilnas heparino neutralizavimas pasiekiamas skyrus 1 mg protamino sulfato šimtui veikimo vienetų heparino. Jei heparinas skirtas poodinėmis injekcijomis, gali būti reikalingos pakartotinės mažos protamino sulfato dozės.

MAŽOS MOLEKULINĖS MASĖS HEPARINAI

MMMH (1 lentelė) gaminami taikant įvairius standartinio heparino molekulės depolimerizacijos būdus. Išgaunami iš kiaulių žarnų gleivinės. Daugumos jų molekulinė masė yra 4000–7000 Da.

MMMH slopina krešėjimo kaskadą, aktyvuodami antitrombiną III. Kadangi jie labiau veikia Xa faktorių, o mažiau IIa, todėl sąlygoja daug mažesnę kraujavimo riziką nei nefrakcionuotas heparinas [3]. MMMH iš poodžio pasisavinami 90–100 proc., todėl, kad pasireikštų gydomasis poveikis, nereikia švirkšti į veną. MMMH pusinės eliminacijos laikas ilgesnis už heparino. Kadangi, gydant MMMH, kraujo plazmoje nuolat laikosi veiksminga vaisto koncentracija, vaistą galima skirti vieną arba du kartus per parą.

MMMH gali būti nefrakcionuoto heparino alternatyva, nustačius nedidelės rizikos PE, ir skiriami pirmąsias 2–3 dienas, kol įsitikinama, kad būklė neblogėja ir galima pradėti gydyti geriamaisiais antikoagulantais [3].

MMMH privalumai, lyginant su nefrakcionuotu heparinu: geresnis bioprieinamumas; lengvesnis ambulatorinis gydymas; ilgesnis antikoaguliacijos poveikis, o tai leidžia vaistą skirti tik vieną arba du kartus per parą; geresnė sąsaja tarp dozės ir atsako, dėl to nereikia laboratorinių tyrimų stebėsenai; mažesnė heparino sukeltos trombocitopenijos rizika; mažesnė osteoporozės rizika; nepraeina per placentos barjerą – tinka nėštumo laikotarpiui [3, 8].

MMMH trūkumai, lyginant su nefrakcionuotu heparinu: lėtesnė veikimo pradžia (20–30 min.); ilgesnis veikimas, dėl to sudėtingiau skubiai nutraukti antikoaguliacinį poveikį kraujuojant; blogiau veikia heparino antidotas protamino sulfatas; prailgėjęs pusinės eliminacijos laikas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, dėl to didėja vaisto kaupimosi organizme ir kraujavimo rizika; stebėseną (jei ji reikalinga, pvz., skiriant MMMH pacientams,

sergantiems inkstų nepakankamumu) pagal anti-Xa faktoriaus aktyvumą mažiau prieinamas nei DATL heparino skyrimo atveju [8].

Bendrosios kontraindikacijos šiuo metu Lietuvoje registruotiems MMMH: padidėjęs jautrumas vaistui arba vaisto pagalbinėms medžiagoms, heparinui arba jo dariniams; buvusi heparino sukelta trombocitopenija; aktyvus kraujavimas arba padidėjusi kraujavimo rizika (pvz., neseniai ištikęs hemoraginis insultas, neseniai atlikta galvos arba nugaros smegenų, arba akių operacija, stemplės varikoziniai mazgai, sunkūs krešėjimo sutrikimai); spinalinė, epidurinė arba regioninė anestezija, jei MMMH vartota paskutinę parą; ūminis infekcinis endokarditas.

Esant kraujavimui MMMH fone, kaip ir nefrakcionuoto heparino atveju, taip pat gali būti skiriamas protamino sulfatas, tačiau jis ne visiškai atstato Xa faktoriaus aktyvumą [9]. Rekomenduojamos tokios protamino sulfato dozės:

- Vartojant enoksapariną:
 - Jei enoksaparinas leistas per paskutines 8 val.: skiriama 1 mg protamino sulfato vienam miligramui (100 TV) enoksaparinu.
 - Jeigu po enoksaparinu injekcijos praėjo daugiau kaip 8 val. arba nuspręsta, kad reikia antros protamino sulfato dozės, galima skirti infuzijos būdu 0,5 mg protamino sulfato kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparinu.
 - Po enoksaparinu injekcijos praėjus 12 val., protamino sulfato gali neprireikti. Vis dėlto, net didelės protamino sulfato dozės neutralizuoja ne visą enoksaparinu aktyvumą, vertinant anti-Xa (daugiausia – apie 60 proc.).
- Vartojant daltepariną, nadropariną: 1 mg protamino sulfato slopina 100 anti-Xa natrio dalteparino vienetų. Šio vaistinio preparato sukeltas krešėjimo laiko prailgėjimas neutralizuojamas visiškai, tačiau 25–50 proc. anti-Xa aktyvumo išlieka.
- Vartojant bemipariną, protamino sulfato dozė yra 1,4 mg kiekvieniems 100 TV suvartoto anti-Xa.

Enoksaparinas

Enoksaparinu vidutinė molekulinė masė yra apie 4500 Da. Jis išgaunamas iš kiaulių žarnų gleivinės. *In vitro* enoksaparinu natrio druska stipriai slopina Xa krešėjimo faktorių ir silpnai – IIa.

Bemiparinas

Bemiparinu vidutinė molekulinė masė yra 3600 Da. Grandinių su mažesne nei 2000 Da molekulinė masė yra mažiau nei 35 proc. Bemiparinas, sušvirktas po oda, greitai absorbuojasi ir jo biologinis prieinamumas siekia 96 proc. Didžiausia koncentracija plazmoje, skiriant 2500 TV ir 3500 TV dozes, susidaro po 2–3 val.,

1 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinai, patvirtinti plaučių embolijai gydyti, ir jų dozavimas

| Pavadinimas | Dozavimas į poodį |
|---------------|---|
| Enoksaparinas | 1 mg/kg kas 12 val. ARBA 1,5 mg/kg 1k./d. |
| Bemiparinas | 115 TV/kg 1 k./d. |
| Dalteparinas | 100 TV/kg kas 12 val. ARBA 200 TV/kg 1k./d. |
| Nadroparinas | 86 TV/kg kas 12 val. ARBA 171 TV/kg 1k./d. |

skiriant 5000 TV, 7500 TV, 10000 TV ir 12500 TV dozėmis – po 3–4 val. Pusinės eliminacijos periodas – apie 5–6 val.

Dalteparinas

Dalteparinu vidutinė molekulinė masė yra 6000 Da. 200 TV/kg kūno svorio šio vaistinio preparato švirktinama po oda kartą per parą. Vartojant vienkartinę paros dozę, ji neturi viršyti 18000 TV. Didžiausias vaistinio preparato kiekis plazmoje susidaro praėjus 3–4 val. nuo poodinės injekcijos. Dalteparinas trombocitų funkciją ir jų adheziją veikia mažiau negu heparinas, todėl pirminę hemostazę veikia silpnai. Manoma, kad kai kurios antitrombozinės dalteparinu savybės yra susijusios dar ir su jo poveikiu kraujagyslių sienelėms arba fibrinolizinei sistemai.

Nadroparinas

Rekomenduojama skirti po oda du kartus per parą (kas 12 val.). Dozė parenkama pagal paciento kūno svorį. Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra ne daugiau kaip 50 ml/min.), vaisto dozės mažinti nereikia. Jei nusprendžiama skirti nadropariną pacientams, sergantiems sunkesniu inkstų funkcijos sutrikimu (GFG 30–50 ml/min.), nadroparinu dozę reikia mažinti 25–33 proc. Esant GFG < 30 ml/min., nadroparinu skirti negalima. Suleidus preparato po oda, didžiausia anti-Xa koncentracija pasiekama maždaug per 3–5 val. Biologinis prieinamumas – maždaug 88 proc. Suleidus preparato į veną, didžiausia anti-Xa koncentracija plazmoje susidaro greičiau nei per 10 min. Pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 2 val. Suleidus preparato po oda, pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 3,5 val. Tačiau suleidus 1900 anti-Xa TV, anti-Xa aktyvumas išlieka ne mažiau kaip 18 val.

Nadroparinas neskirtinas ir jaunesniems nei trejų metų vaikams (vaistinio preparato sudėtyje yra benzilo alkoholio).

FONDAPARINUKSAS

Trečios kartos heparinu produktas – parenterinis pentasacharidas fondaparinkas, veikiantis Xa faktorių, skiriamas vieną kartą per parą. Jo molekulinė masė – 1700 Da. Ir nefrakcionuotas heparinas, ir MMMH, ir fondaparinkas slopina Xa faktorių, tačiau nefrakcionuotas heparinas taip pat inaktyvina

Pulmonologija ir alergologija

ir trombiną [10], o fondaparinuksas – išimtinai tik Xa faktorių. Fondaparinuksas turi ilgesnį veikimo pusperiodį (15–17 val.), neveikia trombocitų, nereaguoja su kitais plazmos baltymais arba ląsteliniiais elementais, todėl negali sukelti heparino indukuotos trombocitopenijos [11]. Fondaparinuksas po poodinės injekcijos pasižymi 100 proc. bioprieinamumu. Pusė maksimalios koncentracijos serume pasiekama po 25 min., pikas – po 1,7 val. [12].

Fondaparinuksas skiriamas 1k./d.: jei kūno svoris <50 kg – 5 mg, 50–100 kg – 7,5 mg, >100 kg – 10 mg [3]. Jo antikoaguliacinis poveikis, esant normaliai inkstų funkcijai, išlieka 2–4 dienas. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui (GFG<30 ml/min.), šio vaisto skyrimas nerekomenduojamas.

Fondaparinukso privalumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: ilgas pusinės eliminacijos laikas leidžia dozuoti vieną kartą per parą; nėra heparino indukuotos trombocitopenijos pavojaus; įprastai nereikia stebėsenos [6]. Fondaparinukso trūkumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: galima skirti tik injekcijomis; nėra specifinio antidoto (tačiau gali būti veiksmingas andeksaneto alfa skyrimas, nors ši indikacija kol kas nepatvirtinta ir nežinomos tikslios vaisto dozės); jei iškiltų būtinybė, daugelio ligoninių laboratorijose nėra jokios galimybės stebėti veikimo lygmens [6].

NETIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIKOAGULIANTAI

Netiesiogiai veikiantys antikoaguliantai (kitai – vitamino K antagonistai) kraujo krešėjimą slopinamąjį poveikį sukelia konkurenciniu būdu blokuodami vitamino K ir jo 2,3-epoksido redukciją iki vitamino KH₂. Vitaminas KH₂ yra būtinas, kad protrombino faktoriai VII, IX ir X kepenyse galėtų būti karboksilinami ir taptų aktyvūs. Be to, pasireiškia atitinkamo stiprumo poveikis nuo vitamino K priklausomiems krešėjimo inhibitoriams – baltymui C ir jo kofaktoriui baltymui S. Dažniausiai vartojamas netiesiogiai veikiantis antikoaguliantas – varfarinas.

Varfarinas yra enantiomerų mišinys. R-varfarinas daugiausia metabolizuojamas dalyvaujant CYP1A2 ir CYP3A4. Varfarino dozę gali tekti koreguoti, atsižvelgiant į paciento genotipą. Pacientams, kurių organizme su CYP2C9 susijęs metabolizmas vyksta lėtai, paprastai reikia vartoti mažesnę pradinę ir palaikomąją dozes. Varfarino dozavimas gali būti sudėtingas, nes terapinis langas yra siauras, o vaisto koncentraciją veikia daug veiksnių, tokių kaip genetiniai veiksniai, vaistų sąveika ir dieta. Krešėjimo faktorių pusinės eliminacijos laikas yra nuo 4–7 val. (VII faktorius) iki 50 val. (II faktorius). Tai reiškia, kad, skyrus varfariną, iš pradžių per keletą dienų turi nusistovėti nauja krešėjimo sistemos pusiausvyra.

Varfarino privalumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: ilgametė vaisto skyrimo patirtis; geresnis

veiksmingumas pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai; žema kaina ir geras prieinamumas; galimybė atstatyti koaguliaciją su vitaminu K, šviežiai šaldyta plazma arba protrombino komplekso koncentratais; galimybė stebėti ir prireikus padidinti antikoaguliaciją (antifosfolipidinis sindromas, protezuoti širdies vožtuvai); galimybė įsitikinti, kad siekiamas antikoaguliacinis veiksmingumas yra pasiektas (tiriant tarptautinį normalizuotą santykį (TNS)). Varfarino trūkumai, lyginant su kitais antikoaguliantais: didelis tromboembolinių įvykių ir kraujavimo komplikacijų dažnis pacientams, kuriems nustatytas prieširdžių virpėjimas; reikalinga nuolatinė laboratorinė stebėseną, o tai sukelia papildomų nepatogumų pacientui ir didina gydymo kainą; vaisto koncentracija kraujyje gali kisti priklausomai nuo ligos, dietos pokyčių ir įvairių kartu vartojamų medikamentų.

Varfarinas kai kuriems pacientams, pirmosiomis vartojimo dienomis gaunantiems dideles dozes, gali sukelti odos nekrozę [13]. Manoma, kad odos nekrozės priežastis – staigus proteino C koncentracijos kritimas pirmąją gydymo dieną, kuris sukelia praeinančią hiperkoaguliacijos būklę. Jei žinoma, kad pacientui anksčiau nustatytas proteino C stygius, rekomenduojama pirmąsias dienas, skiriant varfariną, kartu skirti ir kitą antikoaguliantą, iki kol pasiekiamas terapinis stabilus TNS. Kitos galimos vitamino K antagonistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos: embolizacija cholesterolio kristalais, kraujagyslių kalcifikacija (vartojant ilgą laiką) [14], nefropatija, alerginės reakcijos. Taip pat būtina prisiminti, kad vitamino K antagonistai yra žinomi teratogenai ir yra kontraindikuotini pirmąjį nėštumo trimestrą bei paskutinėmis keturiomis nėštumo savaitėmis.

Pasireiškus kraujavimui, vartojant netiesiogiai veikiančius antikoaguliantus, TNS rodmenį reikia greitai sumažinti iki 1,5–1,6. Antikoagulianto skyrimas nutraukiamas, skiriama šviežiai šaldyta plazma arba IV faktoriaus ir protrombino komplekso faktorių koncentratas. Poveikis pasireiškia iš karto, tačiau po 6 val. susilpnėja. Varfarino poveikį taip pat galima neutralizuoti skiriant vitaminą K (10 mg į veną). Jo poveikis pasireiškia per 6–12 val. ir stipriausias būna po 24 val.

NAUJIEJI GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI

Naujieji antikoaguliantai (arba kitaip geriamieji ne vitamino K antagonistai) (2 lentelė) – tai mažos molekulos, kurios tiesiogiai slopina vieną iš krešėjimo faktorių. Kadangi naujųjų antikoaguliantų bioprieinamumas ir farmakokinetika lengvai nuspėjama, šie vaistai gali būti skiriami fiksuotomis dozėmis ir be laboratorinės krešėjimo sistemos stebėsenos.

III fazės klinikinių tyrimų metaanalizėse, stebint pirmuosius 3–12 mėn. gydymo šiais antikoaguliantais,

2 lentelė. Naujieji antikoagulantai ir jų savybės [3]

| Savybės | Apiksabanas | Dabigatranas | Edoksabanas | Rivaroksabanas |
|---|--|--|---|---|
| Taikinys | Xa faktorius | Ila faktorius | Xa faktorius | Xa faktorius |
| Laikas iki veikimo piko | 1–2 val. | 1–3 val. | 1–2 val. | 2–4 val. |
| Pusinės eliminacijos laikas | 8–14 val. | 14–17 val. | 5–11 val. | 7–11 val. |
| Pašalinimas per inkstus | 27 proc. | 80 proc. | 50 proc. | 33 proc. |
| Perspėjimai dėl sąveikos su kitais vaistais | Nerekomenduojamas pacientams, gaunantiems gydymą stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais. Skiriant kartu CYP3A4 ir P-gp aktyvinamuosius vaistus (pvz., rifampiciną), apiksabano koncentracija gali sumažėti apie 50 proc. | Stiprūs P-gp inhibitoriai kontraindikuotini. Takrolimo skyrimas nerekomenduojamas. Skiriant kartu P-gp aktyvinamuosius vaistus, dabigatranas koncentracija krinta ir šių vaistų reikėtų vengti | Kartu skiriant P-gp inhibitorius ciklosporiną, dronedaroną, eritromiciną arba ketokonazolį rekomenduojama edoksabano dozė – 30 mg 1 k./d. | Nerekomenduojamas pacientams, gaunantiems gydymą stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais |
| Nerekomenduojama skirti kai: | GFG < 15 ml/min., sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija | GFG 30 ml/min. Kartu skiriami P-gp inhibitoriai, jei GFG < 50 ml/min. | GFG < 15 ml/min., sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija | GFG < 15 ml/min., vidutinis arba sunkus kepenų nepakankamumas arba kepenų liga su koagulopatija |
| Antidotas | Andeksanetas alfa | Idarucizumabas | Andeksanetas alfa | Andeksanetas alfa |

Santrumpos: CYP3A4 – citochromo P450 3A4; P-gp – glikoproteinas P.

nustatyta 40 proc. mažesnė masyvaus kraujavimo rizika, lyginant su netiesiogiai veikiančiais antikoagulantais [15].

Tipinės pradinės vaistų dozės, esant normaliai inkstų funkcijai: rivaroksabanas – 15 mg 2 k./d. 21 dieną, po to 20 mg × 1 k./d.; apiksabanas – 10 mg 2 k./d. 7 dienas, po to 5 mg × 2 k./d. (2,5 mg × 2 k./d., jei tęsiama daugiau kaip 6 mėn.); edoksabanas – 60 mg × 1 k./d.; dabigatranas – 150 mg × 2 k./d.

Rivaroksabanas arba apiksabanas vietoje parenterinių antikoagulantų gali būti skiriami iš karto diagnozavus PE arba po 1–2 dienų, gydžius heparinu arba MMMH, arba fondaparinksu. Įprastu atveju naujieji antikoagulantai pradedami skirti, kai nuolatinė heparino infuzija sustabdoma arba tada, kai būtų buvusi reikalinga skirti kitą MMMH (arba fondaparinkso) dozę. Nesvarbu, ar ligonis jau buvo pradėtas gydyti MMMH arba heparinu, arba fondaparinksu, ar ne, intensyvus gydymas rivaroksabanu tęsiamas 21 dieną, o apiksabanu – septynias dienas [2]. Iš karto po trombolizės naujųjų antikoagulantų skirti negalima. Jei nutariama keisti varfariną naujaisiais antikoagulantais, jų skyrimas turi būti pradėtas, kai TNS yra terapinėse ribose (nuo 2 iki 3).

Kaip matoma 2 lentelėje, naujaisiais antikoagulantais negali būti gydoma, esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui. Gydant naujaisiais antikoagulantais, įprastu atveju kraujo krešėjimo

3 lentelė. Andeksaneto alfa dozavimas

| Antikoaguliantas | Paskutinė antikoagulianto dozė | Laikas nuo paskutinės antikoagulianto dozės | |
|------------------|--------------------------------|---|----------------------------|
| | | <8 val. arba nežinomas | ≥8 val. |
| Rivaroksabanas | ≤10 mg | Maža andeksaneto alfa dozė | Maža andeksaneto alfa dozė |
| | >10 mg arba nežinoma | Didelė andeksaneto alfa dozė | |
| Apiksabanas | ≤5 mg | Maža andeksaneto alfa dozė | Maža andeksaneto alfa dozė |
| | >5 mg arba nežinoma | Didelė andeksaneto alfa dozė | |

rodiklių tirti nereikia. Naujieji antikoagulantai yra pirmojo pasirinkimo geriamieji antikoagulantai po VTE ne nėsčioms moterims (joms rekomenduojama skirti MMMH) ir pacientams, kurie neturi sunkaus inkstų nepakankamumo arba aktyvios onkologinės ligos [16].

Jei vartojant rivaroksabaną arba apiksabaną išsivysto kraujavimas, galima skirti šių vaistų antidotą – **andeksanetą alfa**. Tai modifikuotas rekombinantinis Xa faktorius, greitai panaikinant Xa faktorių slopinamųjų antikoagulantų aktyvumą (vartojimas patvirtintas tik perdozavus rivaroksabano ir apiksabano). Vaistas skiriamas iš pradžių boliuso metodu į veną, iškart po to pradedant infuziją. Dozavimas pateikiamas 3 lentelėje [17].

Maža andeksaneto alfa dozė: 400 mg skiriama 30 mg/min. greičiu, po to infuzija 4 mg/min. greičiu

Pulmonologija ir alergologija

120 min. (480 mg). Didelė andeksaneto alfa dozė: 800 mg skiriama 30 mg/min. greičiu, po to infuzija 8 mg/min. greičiu 120 min. (960 mg).

Dabigatrano poveikį, esant kraujavimui, gali panaikinti **idarucizumabas** – visiškai humanizuotas antikūno fragmentas. Idarucizumabas prisijungia laisvą ir su trombinu jau susijungusį dabigatraną. Idarucizumabas suriša dabigatraną 350 kartų stipriau negu trombinas, taip neutralizuodamas jo veikimą [18]. Idarucizumabas skiriamas į veną. Skiriama 5 g po 2,5 g/50 ml boliuso metodu, pertrauka tarp dviejų vaisto suleidimų negali būti ilgesnė kaip 15 min.

APIBENDRINIMAS

PE ir kitų VTE gydymui skiriamų antikoagulantų pasirinkimas vis didėja. Antikoagulianto pasirinkimas priklauso ne tik nuo kainos arba vartojimo būdo. Būtina atkreipti dėmesį ir į gretutines ligas, kartu skiriamus medikamentus, antidoto buvimą, laboratorinės stebėsenos poreikį ir individualias paciento savybes bei poreikius.

LITERATŪRA

1. **Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Galus A, Hunt BJ, et al.** Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(11):2363-71.
2. **Miliauskas S, Ereminienė E, Jankauskas A, Jurkevičius R, Jurkienė N, Macas A, ir kt.** Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Kaunas: Medicinos spaudos namai; 2015.
3. **Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41(4):543-603.
4. **Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al.** Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011; 342:d3036.
5. **Baglin T, Barrowcliffe T, Cohen A, Greaves M.** Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133(1):19-34.
6. **Hull RD, Garcia DA.** Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. Available at: www.uptodate.com (date 11/03/2020).
7. **Robertson L, Jones LE.** Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (2):CD001100.
8. **Hirsh J, Levine MN.** Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992; 79(1):1-17.
9. **Harenberg J, Gnasso A, De Vries J, Zimmermann R, Augustin J.** Inhibition of low molecular weight heparin by protamine chloride in vivo. *Thromb Res.* 1985; 38(1):11-20.
10. **Weitz JI.** Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):688-98.
11. **Bauer KA.** Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(2):S14-7.
12. **Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee.** Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002; 359(9319):1715-20.
13. **Bauer KA.** Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol.* 1993; 129(6):766-8.
14. **Rennenberg RJ, van Varik BJ, Schurgers LJ, Hamulyak K, ten Cate H, Leiner T, et al.** Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010; 115(24):5121-3.
15. **Kakkos S, Kirkilesis G, Tzolakis I.** Editor's Choice: efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5):565-75.
16. **Hull RD, Lip GY, Leung L.** Venous thromboembolism: anticoagulation after initial management. Available at: www.uptodate.com (date 11/03/2020).
17. **Andexxa.** Dosing & administration. Available at: <https://andexxa.com/dosing/> (date 13/03/2020)
18. **Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al.** A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013; 121(18):3554-62.

Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams: paciento tyrimas ir gydymas

ALLERGY TO *HYMENOPTERA* INSECT VENOM: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A PATIENT

KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS, LAURA MALINAUSKIENĖ

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

Santrauka. Plėviasparnių vabzdžių įgėlimai sukelia sisteminės alerginės reakcijas iki 7,5 proc. suaugusiųjų ir iki 3,4 proc. vaikų. Jos gali būti įvairaus sunkumo: nuo lengvų odos simptomų iki sunkių, mirtimi gresiančių anafilaksinių reakcijų. Pacientai, patyrę sisteminę reakciją, dažnai jaučia baimę, yra stigmatizuoti, gali būti priversti keisti savo įpročius, šiltuoju metų laikotarpiu nešiotis pirmosios pagalbos vaistų, o vienintelis gydymo būdas, galintis apsaugoti tokius pacientus nuo gyvybei pavojingos reakcijos – specifinė nuodų imunoterapija. Ji veiksmingai apsaugo nuo galimų sisteminių alerginių reakcijų ir rekomenduojama vaikams bei suaugusiems asmenims, kuriems nustatyta sensibilizacija ir sisteminės alerginės reakcijos, neapsiribojančios odos simptomais.

Reikšminiai žodžiai: plėviasparniai, nuodai, anafilaksija, triptazė, specifinė nuodų imunoterapija.

Summary. *Hymenoptera* insect sting cause systemic allergic reactions up to 7.5% in adults and up to 3.4% in children. Symptoms vary from mild skin to severe, fatal anaphylactic reactions. Patients experiencing systemic reactions often feel fear, are stigmatized, may be forced to change their habits, carry first aid medications during the warm season. However, specific venom immunotherapy is the only treatment that can protect such patients from a life-threatening reaction. It effectively prevents serious systemic allergic reactions and is recommended for children and adults with sensitization and systemic allergic reactions beyond skin symptoms.

Keywords: *Hymenoptera*, venom, anaphylaxis, tryptase, specific venom immunotherapy.

ĮVADAS

Plėviasparnio vabzdžio įgėlimas ne tik sukelia nemalonus pojūčius, bet daliai žmonių yra potencialiai pavojingas gyvybei dėl galimų nuodų sukeltų alerginių reakcijų. Sisteminės reakcijos pasireiškia iki 7,5 proc. suaugusiųjų ir iki 3,4 proc. vaikų. Jos gali būti įvairaus sunkumo: nuo lengvų odos simptomų iki sunkių, mirtimi gresiančių anafilaksinių reakcijų. Pacientai, patyrę sisteminę reakciją, dažnai jaučia baimę, yra stigmatizuoti, gali būti priversti keisti savo įpročius, šiltuoju metų laikotarpiu nešiotis pirmosios pagalbos vaistus, o vienintelis gydymo būdas, galintis apsaugoti tokius pacientus nuo gyvybei pavojingos reakcijos – specifinė nuodų imunoterapija.

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto (VU MF) Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinikos gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai šiais metais išleido mokomąją knygą „Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams: paciento tyrimas ir gydymas“, kurios pagrindu šiame straipsnyje apžvelgiamos rekomendacijos, kada ir kaip tirti pacientą, kuriam pasireiškė alerginė reakcija po vabzdžio įgėlimo, kaip jį gydyti ir apsaugoti nuo galimų būsimų reakcijų.

PLĖVIASPARNIAI VABZDŽIAI

Plėviasparniai vabzdžiai (*Hymenoptera*) – tai sparnuotųjų vabzdžių, besivystančių su visiška metamorfo-

ze, būrys, kuriam priklauso pjūkleliai, vyčiai, vapsvos, bitės, skruzdėlės bei artimi jiems vabzdžiai. Geluoniniais (*Aculeata*) vadinami smaugtapilvių pobūrio plėviasparniai vabzdžiai, kurių patelių kiaušdėtė yra trumpa, esant ramybės būsenai, paslėpta pilvelio viduje ir skirta ne kiaušiniams dėti, bet paralyžiuojantiems nuodams suleisti į grobį, daugelio rūšių – taip pat gintis ar savo lizdui ginti. Tokia kiaušinių dėjimo funkciją praradusi kiaušdėtė vadinama geluonimi.

Yra didelė geluoninių plėviasparnių įvairovė, bet Lietuvoje ir didžiojoje Europos dalyje didžiausią problemą kelia medunešių bičių, širšių bei širšuolų įgėlimų sukeltos alerginės reakcijos.

ALERGINĖS REAKCIJOS PATOGENEZĖ

Specifinių imunoglobulinų E (IgE) prieš vabzdžių nuodus susidarymas ir jų poveikis putliosiosms ląstelėms yra pagrindinė greitojo tipo (I) padidėjusio jautrumo reakcijos (pagal Gell'į ir Cumbs'ą) varomoji jėga. Organizme susidarę IgE jungiasi prie didelio afiniškumo Fc-epsilon-I tipo receptorių (FcεRI) ant kraujo bazofilų ir audiniuose esančių putliųjų ląstelių. Po alergeno kontakto su prijungtais prie šių ląstelių IgE įvyksta putliųjų ląstelių bei bazofilų aktyvacija ir degranuliacija, anksčiau pagamintų mediatorių (histamino ir įvairių proteazių) atpalaidavimas bei vyksta *de novo* uždegiminių mediatorių (leukotrienų, prostaglandinų

Pulmonologija ir alergologija

ir citokinių) gamyba. Išsiskyrę mediatoriai lemia organų taikinių pažeidimą ir klinikinius simptomus [1].

SENSIBILIZACIJOS IR ALERGINIŲ REAKCIJŲ EPIDEMIOLOGIJA

Priklausomai nuo klimato ir gyvenimo sąlygų, plėviasparnių vabzdžių įgėlimą patiria 56,6–94,5 proc. bendrosios populiacijos [2–4]. Dažnai nustatoma asimptominė sensibilizacija bičių ar širšių nuodams. Specifiniai IgE (sIgE) prieš nuodus nustatomi 27,1–40,7 proc. populiacijos [5, 6]. Pastebėta, kad tokia sensibilizacija yra susijusi su bendru IgE kiekiu. Esant padidėjusiam bendro IgE kiekiui, sveikiems pacientams sIgE nustatomi iki 66,7 proc. tiriamųjų [5]. Tai dažnai susiję su antikūnais prieš kryžmiškai reaguojančias angliavandenių determinantes (anti-CCD), todėl, nesant indikacijų, nustatinėti sIgE prieš plėviasparnių vabzdžių nuodus nerekomenduojama, nes radinys gali suklaidinti tiek gydytoją, tiek pacientą, pabloginti paciento gyvenimo kokybę. Vieno tyrimo duomenimis, atlikus provokacinius vabzdžio įgėlimo mėginus sensibilizuotiems pacientams, anksčiau nepatyrusiems sisteminės alerginės reakcijos (SR), šios pasireiškė tik 5,3 proc., o 43,6 proc. išsivystė didelė vietinė reakcija (DVR), likusiems 51,1 proc. pacientų nebuvo jokios reakcijos [7]. DVR dažnis – 2,4–26,4 proc. bendrosios populiacijos [4]. SR reakcijų dažnis svyruoja nuo 0,3 iki 7,5 proc. suaugusiųjų ir iki 3,4 proc. vaikų [8, 9]. Sunkios reakcijos yra gyvybei pavojingos, mirštamumas siekia 0,03–0,48 gyventojų 100 000 metų [2]. Manoma, kad jis galėtų būti didesnis dėl neatpažintų įgėlimų mirties nuo neaiškios priežasties atveju.

VABZDŽIŲ ĮGĖLIMŲ SUKELIAMOS REAKCIJOS

Vabzdžių įgėlimo reakcijas galima suskirstyti į nealergines (vietines, neįprastas ir toksines) bei alergines (dideles vietines ir sisteminės reakcijas).

Nealerginės reakcijos

- **Vietinės (įprastinės) reakcijos** simptomai išsivysto dėl įgėlimo metu patekusių nuodų toksinio poveikio audiniams (skausmas, paraudimas, patinimas) [10].
- **Neįprastos reakcijos** yra retos, nulėmtos tiesioginio nuodų poveikio ir individualių organizmo savybių. Jų išsivystymo mechanizmą dažnai sunku paaiškinti: insultas, Guillain–Barré sindromas, neuritas, demielinizacijos sindromas, sunkioji miastenija, mieło-radikulopatija ir poli-radikulopati-

ja, epilepsija, psichozė, Henoch–Schönlein purpura, seruminė liga, minkštųjų audinių nekrozė, ūmus koronarinis sindromas, kardiomiopatija, širdies ritmo sutrikimai [12, 13].

- **Sisteminės toksinės reakcijos**, išsivystančios po dauginių įgėlimų. Jos yra potencialiai mirtinos net jei nėra alergijos: suaugusiesiems mirtina dozė yra apie 800 bičių įgėlimų; didelė nuodų dozė gali sukelti dauginių organų nepakankamumą arba tokius simptomus, kaip silpnumas, vėmimas, viduriavimas, švokštimas, plaučių edema, psichozė, regos sutrikimas, hemolizė, rbdomiolizė, hemoglobinurija su inkstų nepakankamumu [12, 13].

Alerginės reakcijos

- **Didelė vietinė reakcija** – įgėlimo vietoje atsirandantis niežėjimas, paraudimas, patinimas, kurio skersmuo yra daugiau nei 10 cm. Reakcija stiprėja 24–48 val. ir praeina per 3–10 dienų. Šios reakcijos yra su IgE susijusio uždegiminio atsako vėlyvosios fazės išraiška. DVR nėra gyvybei pavojingos, bet atsiranda niežulys ir skausmas, įgeltos vietos funkcijos sutrikdymas, nedarbingumas. Gydymui skiriami šaldomieji kompresai, kremas su gliukokortikosteroidais (GKS), geriamieji antihistamininiai vaistai ir analgetikai, kurie sumažina skausmą ir niežėjimą. Gali būti skiriamas sisteminis GKS kursas (pvz., prednizolono 30–40 mg 2–3 dienas).

1 lentelė. Anafilaksijos požymiai ir simptomai [15]

| | |
|--|--|
| Oda, poodis ir gleivinės | <ul style="list-style-type: none">• Paraudimas, niežulys, dilgėlinė, patinimas (angioedema), makulopapulinis išbėrimas• Akių vokų niežulys, paraudimas ir patinimas• Akių junginės paraudimas, ašarojimas• Lūpų, liežuvio, gomurio, ausų landų niežulys• Lūpų, liežuvio, liežuvėlio patinimas• Genitalijų, delnų ir padų niežulys |
| Kvėpavimo sistema | <ul style="list-style-type: none">• Nosies niežulys, užburkimas, rinorėja, čiaudulys• Gerklės niežulys, spaudimo jausmas gerklėje, balso pakitimas, užkimimas, stridoras• Sausas, priepuolinis kosulys, švokštimas / bronchų spazmas, sumažėjęs PEF• Cianozė• Kvėpavimo nepakankamumas |
| Virškinimo sistema | <ul style="list-style-type: none">• Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, rijimo sutrikimai |
| Širdies ir kraujagyslių sistema | <ul style="list-style-type: none">• Krūtinės skausmas• Tachikardija, bradikardija (retai), kiti širdies ritmo sutrikimas• Hipotenzija, silpnumas, šlapimo ir išmatų nelaikymas, šokas• Širdies sustojimas |
| Centrinė nervų sistema | <ul style="list-style-type: none">• Sujaudinimas, galvos svaigimas, sąmonės sutrikimas, regėjimo lauko susiaurėjimas, nerimas, galvos ūžimas |
| Kita | <ul style="list-style-type: none">• Metalų skonis burnoje• Pilvo skausmas• Moterims kraujavimas iš genitalijų dėl gimdos spazmų |

Santrumpos: PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis (angl. *peak expiratory flow*).

Išsivysčius limfangoitui, antibiotikai skiriami tik tuo atveju, jeigu yra aiškūs antrinės infekcijos požymiai (karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas) [3, 14].

- **Sisteminės alerginės reakcijos.** Jų spektras labai įvairus savo klinika (įvairūs simptomų deriniai priklauso nuo pažeistų organų sistemų) ir simptomų intensyvumu (nuo gyvybei nepavojingų odos reakcijų, nesusijusių su įgėlimo vieta, iki gresiančių gyvybei). Kai SR metu išsivysto bent du organų sistemų pažeidimo simptomai, diagnozuojama anafilaksinė reakcija (1 lentelė).

SR paprastai išsivysto per 30–60 min. Kuo greitesnė SR (pvz., per pirmas kelias minutes), tuo ji intensyvesnė ir sunkesnė [4]. Reakcija dažniausiai tęsiasi trumpai. Ji gali praeiti per kelias valandas, tačiau, esant dviejų fazių reakcijai, galimas simptomų (taip pat ir sunkių) pasikartojimas po 6–11 val. [16]. Dvifazės reakcijos tikimybė didėja buvus hipotenzijai.

Sunkiausias anafilaksijos variantas, kai yra širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo simptomų, išsivystančių dėl hipovolemio šoko, hipoksijos, putliųjų ląstelių degranuliacijos metu atsipalaidavusių mediatorių kardiotoksinio poveikio. Galimas prieširdžių plazdėjimas, prieširdžių ir skilvelių virpėjimas, ūminis išeminis sindromas su (ar be) miokardo fermentų padidėjimu (Kounis sindromas).

SR, išsivysčiusios po vabzdžio įgėlimo, gydymo principai tie patys kaip ir bet kokios kitos priežasties sukeltos I tipo padidėjusios jautrumo reakcijos. Skiriamas gydymas priklauso nuo simptomų ir buvusios reakcijos intensyvumo (2 lentelė).

Viena iš dažniausių nesėkmingo anafilaksijos gydymo priežasčių yra neskirtas arba laiku neskirtas adrenalinas. Injekcija turi būti atliekama į raumenį (rekomenduojama injekcijos vieta – priekinis šoninis šlaunies paviršius). Leidžiant į raumenis, maksimali adrenalino koncentracija kraujyje pasiekama jau po 8 min. Poodinė injekcija nerekomenduojama (dėl vazokonstriktinio poveikio poodžio kraujagyslėms adrenalino koncentracija pasiekia piką tik po 0,5 val.). Intraveninė adrenalino injekcija arba infuzija yra susijusi su dažnesnėmis širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijomis, galinčiomis pasibaigti mirtimi (pvz., aritmijomis), tad gali būti skiriama tik esant galimybei

2 lentelė. Sisteminių alerginių reakcijų gydymo principai [21]

| Reakcijos tipas | Vaistai | Pastabos |
|---------------------------------|---|--|
| Lengva odos reakcija, dilgėlinė | Antihistamininiai (<i>per os</i> , IR, IV) | Stebėti bent 60 min. |
| Dilgėlinė ir angioedema | Intraveninis kateteris ir lašinė skysčių infuzija Antihistamininiai (<i>per os</i> , IR, IV) GKS (<i>per os</i> , IR, IV) Progresuojant simptomams, adrenalinas 1 mg/ml: – 0,3–0,5 ml IR suaugusiesiems – 0,01 ml/kg IR vaikams | Pacientas stebimas, kol simptomai visiškai praeis |
| Gerklų edema | Adrenalino inhaliacijos Adrenalino injekcijos IR: – 0,3–0,5 ml suaugusiesiems – 0,01 ml/kg vaikams | Sunki atveju gali būti reikalinga intubacija, tracheotomija ar krikotomija; pacientams, kuriems pasireiškia gerklų angioedema, intensyvi medicininė pagalba turi būti suteikiama kaip įmanoma greičiau |
| Bronchų obstrukcija | Lengva / vidutinė – β_2 agonistų inhaliacijos Sunki – adrenalino inhaliacija; adrenalino (1 mg/ml) injekcijos IR β_2 agonistai IV (0,5 mg/ml): – 1 m. amžiaus vaikams 0,05–0,1 mg – 7 m. amžiaus vaikams 0,2–0,4 mg – Suaugusiesiems 0,25–0,5 mg | Visi pacientai, kuriems pasireiškia užsitęsę respiraciniai simptomai, turi būti hospitalizuoti ir stebimi kol simptomai praeis |
| Anafilaksinis šokas | Gulima padėtis Adrenalinas (1 mg/ml): – suaugusiesiems 0,3–0,5 ml IR – vaikams 0,01 ml/kg IR – injekcijas kartoti galima kas 5–15 min. IV skiriamas tik išskirtiniais atvejais (esant galimybei stebėti širdies veiklą) Deguonis per kaukę 5–10 l/min. Intraveninė skysčių infuzija (kristaloidiniai tirpalai) Antihistamininiai IV GKS IV | Visi pacientai turi būti hospitalizuojami ir stebimi vieną parą dėl galimos dvifazės anafilaksijos |
| | Dopamino ar noradrenalino infuzija | Jeigu po adrenalino injekcijos ir kito gydymo išlieka hipotenzija |
| | Gliukagonas 0,1 mg/kg IV | Skiriamas esant refrakterinei hipotenzijai arba bronchospazmui, kai pacientas gydomas β -adrenoblokatoriais |

Santrumpos: GKS – gliukokortikosteroidai; IV – injekcija į veną; IR – injekcija į raumenis; *per os* – geriamieji.

titruoti dozę ir stebėti širdies veiklą. Antihistamininiai preparatai labiau tinka odos simptomams palengvinti ir vien tik jais anafilaksinės reakcijos gydyti negalima. Geriamieji ir intraveniniai GKS sutrumpina anafilaksinės reakcijos trukmę, iš dalies apsaugo nuo dvifazės reakcijos, gali būti naudingi, kai pacientas serga astma [18].

Pacientas, kuriam išsivystė reakcija su širdies arba kvėpavimo sustojimu, turi būti gydomas laikantis visų

Pulmonologija ir alergologija

gaivinimo principų. Sisteminė alerginė reakcija gali būti mirtina. Dažniausiai mirštama nuo gerklų edemos ir kraujotakos sutrikimo [19].

Daugumai pacientų ir jų šeimos narių bet kokia alerginė reakcija (nepriklausomai nuo jos intensyvumo) yra gąsdinanti patirtis. Tokią reakciją patyrusio paciento pastangos išvengti pakartotinio įgėlimo, atliekant įprastą kasdienę veiklą, ir įgėlimo baimė neigiamai veikia gyvenimo kokybę [20].

Pacientai, patyrę anafilaksinę reakciją, turi būti aprūpinti adrenaliniu / adrenalino automatinio švirkštikliu bei žinoti, kada jį naudoti ir kokią dozę susileisti. Šiuo metu adrenalino automatinio švirkštiklio įsigijimas yra kompensuojamas, o vaistą gali išrašyti bet kuris gydytojas. Svarbu, kad pacientai būtų išmokyti, kaip ši, iš pirmo žvilgsnio nesudėtinga, procedūra atliekama. Nėra kontraindikacijų adrenalino vartojimui išsivysčius anafilaksijai. Asimptomė sensibilizacija ir DVR nėra indikacija skirti adrenaliną.

Be adrenalino pacientui reikalingi geriamieji antihistamininiai vaistai (rekomenduotinos dvigubos dozės, pvz., cetirizinas 20 mg) ir GKS (pvz., prednizolono 50–100 mg dozė suaugusiesiems arba 1–2 mg/kg vaikams). Šių vaistų gali pakakti gydyti lengvoms SR. Sergantiesiems astma patartina visada turėti su savimi greito veikimo β_2 agonisto (salbutamolio ar formoterolio) inhaliatorių, kurį panaudotų pasireiškus dusuliui.

SISTEMINIŲ ALERGINIŲ REAKCIJŲ RIZIKOS VEIKSNIAI

Skiriami veiksniai, susiję su rizika būti įgeltam, ir veiksniai, kurie didina SR riziką po įgėlimo. Pirmu atveju tai priklauso nuo aplinkos, paciento veiklos ir darbo pobūdžio (bitininkavimas, sodininkystė), hobbio, vabzdžių gyvenimo ciklo ir elgsenos savitumų, klimato sąlygų, metų laikotarpio ir pan. Antru atveju tai veiksniai, susiję su pačiu pacientu. Rizikos veiksnių buvimas gali nulemti sprendimą skirti arba neskirti specifinę nuodų imunoterapiją, tad juos būtina įvertinti (3 lentelė).

Tokie veiksniai, kaip pavėluotas adrenalino vartojimas arba statmena paciento kūno padėtis hipotenzijos metu, gali nulemti anafilaksijos baigtį. Intensyvus fizinis krūvis, alkoholio, aspirino vartojimas, gretutinė infekcija arba psichologinis stresas prieš įgėlimą taip pat gali turėti įtakos SR sunkumui [23].

PACIENTŲ TYRIMAS

Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas, atsižvelgdamas į paciento anamnezę ir įvertinęs specifinės imunoterapijos skyrimo indikacijas, egzistuojančius rizikos veiksnius, gali skirti tyrimus, kuriais nustatoma specifinė sensibilizacija vabzdžių nuodams. Alerginis odos mėginys arba sIgE rekomenduojama atlikti praėjus bent dviem savaitėms po SR. Jeigu mėginiai ir kraujo tyrimai neigiami, būtina kartoti tyrimus po 4–6 sav. [3, 19].

Pacientus, kuriems buvo pasireiškusi tik vietinė reakcija, nepriklausomai nuo to, į kurią kūno vietą buvo įgelta, reikia nuraminti, kad rizika patirti SR po pakartotinio įgėlimo beveik nesiskiria nuo bendrosios populiacijos rizikos, tad nei adrenalinas, nei tyrimai, nei specifinė imunoterapija nėra skiriama. Išimtyms gali būti taikomos pacientams, kuriems DVR kartojasi dažnai, ilgam sutrikdo darbingumą, yra susijusios su paciento veikla (pvz., bitininkavimas, sodininkystė).

DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

In vivo

Atliekami alerginiai odos dūrio ir įodiniai mėginiai su bičių arba širšių nuodais (pav.), naudojant koncentracijas, nesukeliančias odos sudirginimo reakcijų sveikiems, nealergiškiems žmonėms. Odos dūrio mėginys yra mažiau jautrus tyrimo būdas nei įodinis, nepaisant to, kad pastarajam atlikti naudojamos mažesnės nuodų koncentracijos [19].

3 lentelė. Sisteminės alerginės reakcijos rizikos veiksniai [3, 19]

| |
|--|
| Labai sunki buvusi ankstesnė reakcija |
| SR be odos simptomų |
| Dauginiai arba dažni įgėlimai (bitininkavimas) |
| Amžius (>45 metų), lytis (vyrai) |
| Širdies kraujagyslių sistemos ligos |
| Vaistai (AKFI) |
| Odos ar sisteminė mastocitozė |
| Padidėjęs triptazės kiekis kraujyje |

Santrumpos: AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; SR – sisteminė alerginė reakcija.



Pav. Teigiami įodiniai mėginiai su širšės nuodais

In vitro

Esant neigiamiems odos mėginiams arba nesant galimybių jų atlikti, nustatomi sIgE prieš nuodų alergenų ir jų komponentus. Svarbu žinoti, kad nustatytos sensibilizacijos lygis (vertinama klasėmis arba kU/ml) nekoreliuoja nei su reakcijos stiprumu, nei su rizika ateityje patirti anafilaksiją. Pacientas, kuriam nustatytas itin mažas sIgE kiekis ir įodiniai mėginiai buvo teigiami tik su didžiausia leistina nuodų koncentracija, gali patirti sunkią, netgi mirtiną anafilaksinę reakciją. Svarbu žinoti, kad tiek odos mėginiai, tiek odos testai gali būti „klaidingai“ neigiami. sIgE gali būti aptinkami iki 10 proc. pacientų, kurių odos mėginiai neigiami, o iki 20 proc. pacientų, kuriems nustatyti teigiami odos mėginiai, gali būti neaptinkami sIgE kraujo tyrime [27]. Tad po buvusios SR sensibilizaciją būtina įrodyti bent vienu iš šių metodų. Tai yra svarbu, nes nenustačius sensibilizacijos, negali būti skiriamas specifinis gydymas.

Triptazė

Triptazė yra vienas iš svarbių mediatorių, išskiriamų putliųjų ląstelių degranuliacijos metu. Todėl padidėjusi jos koncentracija reakcijos metu padeda patvirtinti anafilaksiją, diferencijuoti su kitomis būklėmis. Triptazės koncentracija kraujyje didėja iš karto po reakcijos, o po 3 val. pradeda mažėti. Tad šį tyrimą reikia atlikti 15 min. – 3 val. nuo anafilaksijos pradžios arba paėmus kraują, serumą užšaldyti, kad tyrimą būtų galima atlikti vėliau [28].

Bazinės serumo triptazės padidėjimas, kai tyrimas atliekamas ne alerginės reakcijos metu, yra susijęs su putliųjų ląstelių ligomis (mastocitoze, putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromais). Putliųjų ląstelių ligos yra svarbus veiksnys norint įvertinti pakartotinių reakcijų riziką, galimų nepageidaujamų reakcijų riziką specifinės nuodų imunoterapijos (NIT) metu ir būsimo gydymo trukmę. Triptazės tyrimas turi būti atliktas visiems pacientams, patyrusiems anafilaksiją, ypač buvus sunkiai reakcijai su hipotenzija be odos simptomų arba pacientams, kurių sIgE tyrimų rezultatai neigiami, bei numatant skirti specifinę nuodų imunoterapiją. Bazinės triptazės padidėjimas gali padėti nustatyti putliųjų ląstelių proliferacijos sutrikimą, mastocitozę, kurios dažnis pacientų, patyrusių anafilaksines reakcijas po vabzdžių įgėlimo, yra žymiai didesnis, o jų patiriamos reakcijos – ypač sunkios. Toks pacientas gali būti gydomas visą gyvenimą, jis turi būti aprūpintas dviem adrenalino automatiniais švirkštiniais [30, 31].

SPECIFINĖ NUODŲ IMUNOTERAPIJA

Gydymas NIT – tai pakartotinės alergeno (nuodo) poodinės injekcijos reguliariais intervalais, skiriamos siekiant sukelti toleranciją vabzdžių nuodams, sumažinti alergeno sukeltus simptomus arba vaistų poreikį. NIT metu vyksta desensibilizacija ir imuninio atsako

moduliavimas [14]. Tai geriausias profilaktinis gydymo būdas, veiksmingai sumažinantis anafilaksinių reakcijų pasireiškimą po pakartotinių įgėlimų. Šis gydymo būdas veiksmingas 77–84 proc. pacientų, gydytų bičių nuodais, ir 91–96 proc. pacientų, gydytų širšių nuodais [32]

Vabzdžių nuodų imunoterapija **turi būti** skiriama vaikams ir suaugusiesiems, patyrusiems anafilaksinę reakciją, įrodžius alerginę sensibilizaciją odos testais arba specifinių IgE tyrimais.

Specifinė imunoterapija **gali būti** skiriama suaugusiesiems, kuriems buvo alerginė odos reakcija po įgėlimo tuo atveju, kai yra didelė pakartotinių įgėlimų ir SR rizika, ir (ar) labai pablogėjusi gyvenimo kokybė.

NIT **neskiriama**, jeigu neįrodyta alerginė sensibilizacija, atsitiktinai nustačius sensibilizaciją (kuomet pacientui niekada nėra buvusios SR) ir buvus neįprastai reakcijai, kurios negalima priskirti IgE nulemtoms reakcijoms.

NIT **paprastai nerekomenduojama** pacientams, kuriems pasireiškė DVR, nes rizika patirti anafilaksiją – nedidelė (0,8–7 proc.). Tačiau įrodyta, kad gydymas sumažina reakcijos dydį ir trukmę, tad galima svarstyti gydymo galimybę pasikartojančių ir kasdienę žmogaus veiklą trikdančių DVR atveju.

Gydymą skiria gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas. Gydymas turi būti skiriamas vabzdžio, sukėlusio SR, nuodais. Esant sensibilizacijai bičių arba kamanių nuodams, skiriamas gydymas bičių nuodais. Esant sensibilizacijai širšėms ir širšuolams, skiriamas gydymas širšių nuodais. Esant dvigubai sensibilizacijai, gali būti skiriamas gydymas dviem skirtingais nuodais.

NIT yra atliekama taikant poodines injekcijas. Pirmoje, įvadininėje, fazėje, kurios trukmė priklauso nuo pasirinkto gydymo protokolo, dozės yra didinamos iki 100 µg. Ši dozė palaikomojo gydymo metu skiriama kas 4–6 sav., siekiant išlaikyti NIT poveikį. 100 µg dozė didžiai daliai pacientų yra pakankama, kad apsaugotų nuo SR [34, 35]. 100 µg atitinka dviejų bičių įgėlimo arba penkių širšių įgėlimo metu gaunamą nuodų kiekį. Jau po vienos savaitės gydymo didžioji dalis pacientų gerai toleruoja įgėlimo mėginį [34]. Kartais gali tekti palaikomąją dozę didinti iki 200 µg. Paprastai tai yra situacijos, kai gydomam pacientui išsivysto SR po spontaneo įgėlimo arba provokacinio mėginio metu [38].

NIT trukmė – 3–5 metai. Tyrimais įrodyta, kad penkerių metų gydymo trukmė yra optimali, siekiant ilgalaikės paciento apsaugos [39, 40]. Lengvos–vidutinio sunkumo SR atveju gydymui pakaktų trijų metų [41]. Visą gyvenimą skiriamos NIT galimybė turi būti svarstoma pacientams, patyrusiems pirmąją labai sunkią SR, esant putliųjų ląstelių ligai, po buvusių SR gydymo metu ir bitėms alergiškiems pacientams, turintiems didelę pakartotinio įgėlimo riziką, bei pacientams, patyrusiems SR jau nutraukus gydymą NIT.

Pulmonologija ir alergologija

Svarbu atsiminti!

- Adrenalino automatinis švirkštiklis turi būti skirtas visiems pacientams, patyrusiems anafilaksinę reakciją, net jeigu nebuvo nustatyti IgE prieš vabzdžių nuodus.
- NIT veiksmingai apsaugo nuo galimų sisteminių alerginių reakcijų, sukeltų plėviasparnių vabzdžių įgėlimo.
- NIT rekomenduojama vaikams ir suaugusiems, kuriems nustatyta sensibilizacija ir buvo sisteminės alerginės reakcijos, neapsiribojančios odos simptomais.
- NIT rekomenduojama suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta sensibilizacija ir buvę odos simptomai, jeigu yra pablogėjęsi gyvenimo kokybė.
- NIT nerekomenduojama pacientams, kuriems atsitiktinai nustatyta sensibilizacija be alerginės reakcijos.
- Trumpiausia NIT trukmė – treji metai. Pacientams, kuriems yra buvusi sunki reakcija, NIT reikia skirti penkerius metus.
- NIT visą gyvenimą gali būti skiriama pacientams, kuriems yra didelė įgėlimo rizika (pvz., bitininkai, jų šeimos nariai), pacientams, kuriems yra buvusi labai sunki reakcija; sergantiems mastocitoze; pacientams, kuriems pasireiškė sisteminiai nepageidaujami reiškiniai NIT metu, nes tai yra pagrindinis rizikos veiksnys pasikartoti sisteminėi reakcijai po įgėlimo jau nutraukus gydymą.

Santrumpos: IgE – imunoglobulinas E; NIT – specifinė nuodų imunoterapija.

Patikimiausias būdas įvertinti specifinės imunoterapijos veiksmingumą – vabzdžio įgėlimo mėginys, kurio metu naudojamas tos pačios rūšies vabzdys, kurios nuodais pacientas yra gydomas. Įgėlimo mėginį rekomenduotina atlikti guo greičiau, kad būtų identifikuoti tie pacientai, kuriems palaikomosios dozės (100 µg nuodų) nepakanka. Vabzdžio įgėlimo mėginys neatliekamas pacientams, negydomiems specifine imunoterapija, dėl galimų pavojingų SR. Jeigu neįmanoma atlikti įgėlimo mėginio, padeda informacija apie atsitiktinių įgėlimų baigtis. Deja, dėl vabzdžio identifikavimo netikslumų ši informacija gali būti nepatikima.

IŠVADOS

Šiame straipsnyje glaustai pateikta informaciją apie plėviasparnių vabzdžių sukeliamas alergines reakcijas, pacientų ištyrimą ir gydymą. Svarbu žinoti, kad žmonėms, patyrusiems sisteminės alergines reakcijas, gali ir turi būti taikoma specifinė nuodų imunoterapija, kaip veiksmingiausia sunkių alerginių reakcijų profilaktikos ir gydymo priemonė.

LITERATŪRA

1. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(2):335-48.
2. Antoniceli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2(4):341-6.
3. Bilo MB, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60(11):1339-49.
4. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(10):1467-6.
5. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy.* 1996; 51(6):372-7.
6. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj

Rekomendacijos, ką daryti, įgėlus bitei arba širšei

1. Pašalinkite geluonį (jei šalia matote nuodų maišelį).
2. Iš karto po įgėlimo išgerkite vaistus, kuriuos jums rekomendavo gydytojas (antihistamininių vaistų, pvz., levocetirizino 10 mg arba cetirizino 20 mg; gliukokortikosteroidų, pvz., prednizolono 50 mg, vaikams 1–2 mg/kg).
3. Nedelsdami susileiskite adrenalino automatinio švirkštikliu, jei po įgėlimo pajuntate nors vieną iš šių simptomų: pradėjote kosėti, dusti, užkimo balsas, atsirado švokštimas, tapo sunku nuryti seiles, sutriko kalba, atsirado silpnumas, išbėrė arba pastebėjote tinimą (ypač jei ištinę lūpos arba liežuvį).
4. Kvieskite pagalbą.
5. Jei sunku kvėpuoti – atsisėskite. Jei vyrauja silpnumas, atsigulkite ir pakelkite kojas į viršų.
6. Po įgėlimo stenkitės nelikti vienas.

Pirmosios pagalbos vaistai:

- Adrenalino automatinis švirkštiklis arba sol. Adrenalini 0,1 proc. (leisti į raumenis 0,3–0,5 ml, negerėjant dozę kartoti po 5–15 min.).
- Antihistamininis vaistas, pvz., Cetirizini 10 mg x 2 tab.
- Prednizolonas 50–100 mg (vaikams 1–2 mg/kg).
- Sergantiems astma: salbutamolio inhaliacijos atsiradus dusuliui.

Pagalbos tel. 112

Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 148(3):261-4.

7. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(6):1635-43.e1.
8. Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of insect venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8(4):330-7.
9. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to Hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(8):1166-70.
10. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science.* 1972; 177(4046):314-22.
11. Chen J, Guan SM, Sun W, Fu H. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci Bull.* 2016; 32(3):265-72.
12. Mingomataj EC, Bakiri AH, Ibranji AA, Sturm G. Unusual reactions to Hymenoptera stings: what should we keep in mind? *Clin Rev Allerg Immunol.* 2014; 47(1):91-9.
13. Cichocka-Jarosz E, Weglarz M, Romanowska-Dixon B. [Hymenoptera stings in eyeball-clinical symptoms, pathomechanism and treatment]. *Klin Oczna.* 2009; 111(1-3):80-3.
14. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018; 73(4):744-64.
15. Estelle FR, Arduoso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4(2):13-37.
16. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3(3):408-16.
17. Kounis NG. Hymenoptera stings, anaphylactic shock and the Kounis syndrome. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(2):159-60.
18. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69(8):1026-45.
19. Golden D, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity. A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(1):28-54.
20. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, Brouwer JL, Guyatt GH, Dubois AE. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1):162-70.
21. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, Birnbaum J, Muller U; EAACI

- Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity.** Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60(12):1459–70.
22. **Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude Elberink JNG, Lange J, Jakob T, et al.** Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy*. 2016; 71(7):931–43.
 23. **Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A.** Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. 2020; 75(3):535–45.
 24. **Bjorkander J, Belin L.** Diagnostic skin testing in Hymenoptera sensitivity. In: Oehling A, editor. *Advances in allergology and applied immunology*. New York: Pergamon Press; 1980. p. 733–40.
 25. **Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM.** Insect allergy with negative venom skin tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(5):897–901.
 26. **Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR; Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.** Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting (Rostrum article). *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(3):495–8.
 27. **Reisman RE.** Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(5):781–2.
 28. **Theoharides TC, Valent P, Akin C.** Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med*. 2015; 373(2):163–72.
 29. **Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R.** Mastocytosis and allergic disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5):288–97.
 30. **Niedoszytko M, deMonchy J, vanDoormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN.** Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. 2009; 64(9):1237–45.
 31. **Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al.** Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase concentration and concurrent clinical variables. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):1047–54.
 32. **Muller U, Helbling A, Berchtold E.** Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89(2):529–35.
 33. **Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al.** Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(5):736–46.
 34. **Goldberg A, Confino-Cohen R.** Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy*. 2010; 65(3):361–95.
 35. **Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kantou-Fili K.** The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(2):379–81.
 36. **Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM.** Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67(5):370–4.
 37. **Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B.** Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(6):1027–32.
 38. **Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB.** Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy*. 1988; 61(1):63–8.
 39. **Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(3):298–305.
 40. **Lerch E, Muller UR.** Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(5):606–12.
 41. **Reisman RE.** Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92(6):831–6.
 42. **Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H.** The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 1996; 51(4):216–25.

Padidėjęs odos jautrumas saulės spinduliams

ABNORMAL HYPERSENSITIVITY TO SUNLIGHT

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Saulės spinduliai, dirbtinės spinduliuotės lempos skleidžia ultravioletinę (UV) spinduliuotę. Jau seniai žinomas nerimą keliantis kancerogeninis UV spinduliuotės poveikis bei ankstyvas odos senėjimas, tačiau apie saulės šviesos sukeltus alerginius odos pažeidimus kalbama nedaug. Visgi saulės šviesa gali sukelti daugybę įvairios kilmės odos pažeidimų. Tam tikro ilgio UV bei matomos šviesos bangos sąveikauja su cheminėmis medžiagomis ir sukelia padidėjusio jautrumo reakcijas. Išskiriami trys pagrindiniai saulės spindulių sukulto padidėjusio odos jautrumo tipai: fotoalergija, fototoksiškumas ir fotogenotoksiškumas. Fotoalerginės reakcijos odoje yra kliniškai panašios į fototoksines, sunkiai tarpusavyje diferencijuojamos. Vietiškai vartojamos cheminės medžiagos ir sisteminio poveikio vaistai kartu su saulės UV spinduliais gali sukelti odos pažeidimus. Fotoalerginiai – tai įvairūs medikamentai, kosmetikos produktai, insekticidai, dezinfekavimo priemonės bei maisto priedai. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dažniausius fotoalergenų, fototoksinių ir fotoalerginių reakcijų mechanizmus bei diagnostikos galimybes.

Reikšminiai žodžiai: fotoalerginiai, fotoalergija, fototoksinės reakcijos, UV spinduliuotė, fotolopo testai, kremai nuo saulės.

Summary. The sun, sunlamps and tanning booths are the source of ultraviolet (UV) radiation. Exposure to UV radiation causes early ageing of the skin and skin damage that can lead to skin cancer. There is limited data about photoallergic skin lesions, however, sunlight induces a wide variety of dermatoses. UV and visible light waves of a certain length interact with photosensitizing chemicals and molecules initiate hypersensitivity reactions. Photoallergic reactions are clinically similar to phototoxic damage to the skin and it is hard to differentiate between them. Topical or systemic oral medications in combination with sun cause damage to the skin. There are various types of allergens such as pharmaceuticals, cosmetic products, insecticides, disinfectants and food additives. The aim of this article is to review the most common photoallergens, mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions, the opportunity of diagnostics.

Keywords: photoallergens, photoallergies, phototoxic reactions, UV radiation, photopatch testing, sunscreens.

ĮVADAS

Terminas „fotoalergija“ reiškia odos pažeidimų vystymąsi, kartu veikiant vietinio ar sisteminio poveikio fotoalergenai bei ultravioletinei (UV) spinduliuotei. Fotoalerginės reakcijos yra IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Šios reakcijos metu odos uždegimas išsivysto per keletą dienų. Diagnozė patvirtinama surinkus ligos anamnezę, klinikiniu vaizdu ir atlikus fotolopo testus. Pagrindinis tikslas – simptomus sukėlusios cheminės medžiagos nustatymas ir vartojimo nutraukimas bei saulės spindulių vengimas [1]. Ilgalakis saulės poveikis gali sukelti imuninio atsako pažeidimą odoje, slopinamas ląstelinį imunitetą skatinti karcinogenozės procesą, sukelti odos vėžį. Pastaraisiais metais plačiai vartojami apsauginiai kremai nuo saulės, sukuriantys barjerą nuo pavojingų UVA ir UVB spindulių poveikio. Jų sudėtyje yra molekulių arba jų kompleksai, kurių pagalba UV fotonai yra sugeriami arba išsklaidomi. Tačiau šios apsauginės cheminės medžiagos yra dažnos fotoalergijos sukėlėjos. Mūsų aplinkoje yra daugybė cheminių medžiagų, medikamentų, kurie kartu su saulės spinduliais gali sukelti fotoalergines reakcijas [2, 3].

SAULĖS SPINDULIUOTĖ

Saulė spinduliuoja įvairaus spektro spindulius. Pirmieji – tai regimosios šviesos spinduliai (400–700 nm), antroji grupė apima infraraudonuosius spindulius (0,7–100 nm), tretieji – UV spinduliai. UV spinduliai yra patys reikšmingiausi, kalbant apie žalingą saulės poveikį žmogaus sveikatai. Jie taip pat, atsižvelgiant į bangų ilgį, skirstomi į tris grupes: UVA, UVB ir UVC. UVA (315–400 nm ilgio) ir UVB (280–315 nm ilgio) spinduliai yra pripažinti kancerogeniniais [4]. UVA spinduliai yra skvarbesni nei UVB. Apie 20–30 proc. UVA spinduliuotės pasiekia giliuosius odos sluoksnius, todėl UVA spinduliai siejami su ilgalaikiu žalingu saulės poveikiu, odos senėjimu. Ilgalaikio saulės poveikio padarinys – imuninio atsako slopinimas, taip netiesioginiu būdu yra skatinama karcinogenozė, odos vėžio vystymasis. Apie 70 proc. UVB spindulių yra sugeriami odos raginiame sluoksnyje, 20 proc. – pasiekia epidermį, 10 proc. – viršutinį odos sluoksnį. Dėl didesnio UVB spindulių poveikio epidermyje šie spinduliai atsakingi už greitą, tiesioginį UV spindulių poveikį ir siejami su nudegimais, odos spalvos tamsėjimu [5]. UVC spinduliai yra patys trumpiausi (100–280 nm),

gali prasiskverbti į giliausius odos sluoksnius, todėl laikomi žalingiausiais. Tačiau UVC spinduliai yra sugeriami ozono sluoksnio, tad beveik nepatenka į žemės paviršių [4].

PADIDĖJĘS ODOS JAUTRUMAS SAULĖS SPINDULIAMS

Saulės šviesa mums reikalinga ir naudinga. UVB spinduliai dalyvauja vitamino D sintezėje, kuris būtinas kaulų mineralizacijai, svarbus organizmo imunitetui bei gali sumažinti depresijos riziką. Atlikti moksliniai tyrimai įrodė, kad serotonino koncentracija ir žmogaus nuotaika tiesiogiai priklauso nuo laiko, praleisto saulėje. Tačiau per didelis saulės kiekis yra žalingas odai. Odos nudegimas saulėje, priešlaikinis odos senėjimas, hiperpigmentacija ir alerginės odos ligos (pvz., fotoalerginis dermatitas) yra dažni odos pažeidimai. Ilgalaikis saulės spindulių poveikis yra reikšmingas odos vėžio vystymosi veiksnys [6].

Nudegimas saulėje yra labiausiai paplitęs odos pažeidimas, kuriam būdinga paraudusi, skaudanti oda, galimas pūslelių formavimasis. Dažniausiai simptomai atsiranda praėjus 4–5 valandoms po kontakto su saule. Nors odos senėjimas yra visiškai natūralus procesas, tačiau tiesioginis UVB spindulių poveikis į ląstelės deoksiribonukleorūgštis (DNR) gali sukelti priešlaikinį odos senėjimą. Svarbų vaidmenį priešlaikinio senėjimo išsivystyme atlieka oksidacinis stresas, kurio reakcijose dalyvauja UVA spinduliuotė ir regimoji šviesa. Susidarę laisvieji radikalai skaido kolageną ir elastiną, ilgainiui oda praranda elastingumą, susiformuoja raukšlės, atsiranda hiperpigmentacija. Pastarąją sukelia itin intensyvi melanino, pigmento, suteikiančio odai spalvą, gamyba. Melanino sintezės reakcijose dalyvauja UVA, UVB ir intensyvios energijos regimosios šviesos spinduliai. Dėl ilgalaikio ir intensyvaus šių spindulių poveikio susiformuoja dėmės, dar kitaip vadinamos saulės dėmėmis. Moksliniai tyrimai įrodė genetinį polinkį sirgti fotoalerginėmis ligomis, tačiau 80 proc. atvejų fotoalergines reakcijas odoje sukelia UV spinduliuotė [7–9].

Žinoma iki 20 įvairių odos ligų, kurias sukelia UV saulės spinduliai (daugiausiai UVA). Viena iš dažniausių – fotoalerginis dermatitas. Organizmo ląstelėse esančiose cheminėse medžiagose dėl UV spindulių poveikio atsiranda komponentai, kurie pažeidžia imunitetą, sukeldami alerginę reakciją. Fotoalerginis dermatitis gali atsirasti staiga (ūminis) arba užsitęsti (lėtinis). Dažniausiai ši liga prasideda išbėrimais, gali susiformuoti pūslės, oda tapti sausa, pleiskanota. Pastebėta, kad šviesaus gymio žmonėms (I odos tipas) fotoalerginis dermatitis diagnozuojamas dažniau (1 pav.). Rečiau stebimi kitos kilmės odos pažeidimai: skausmingos pūklės, prasidedančios odos niežėjimu, kuris vėliau gali pereiti į odos paburkimus (pvz., saulės spindulių sukelta dilgėlinė) (2 pav.). Augaluose esantys cheminiai



1 pav. Fotoalerginio dermatito simptomai atsiranda praėjus 24–48 val. po kontakto su UV spinduliuote (Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos archyvas).



2 pav. Saulės spindulių sukelta dilgėlinė (Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos archyvas).

komponentai (furanokumarinai) po kontakto su UV spinduliais sukelia fototoksines odos reakcijas (fitofotodermatitus). Tai dažniausiai šių keturių augalų šeimų atstovai: morkų šeimos (lot. *Apiaceae*), citrusinių augalų šeimos (lot. *Rutaceae*), šilkmedžio šeimos (lot. *Moraceae*) ir ankštinių šeimos (lot. *Fabaceae*). Rečiau saulės spindulių sukelti odos pažeidimai būna pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis (pvz., sisteminė raudonąja vilklige), esant genetiniams sutrikimams (pvz., „Žydėjimo sindromas“, angl. *Bloom syndrome*) arba kitomis lėtinėmis odos ligomis, kurioms esant odos būklė gali pablogėti dėl saulės poveikio (pvz., žvynelinė, atopinis dermatitas). Saulės spindulių sukelti odos pažeidimai pateikiami 1 lentelėje [10–12].

FOTOALGERINIŲ REAKCIJŲ IŠSIVYSTYMAS

Odos pažeidimus sukelia išorinių veiksnių (tokių kaip vaistai, kosmetikos produktai, maisto priedai) ir UV bei regimosios šviesos spindulių poveikis. Žalingas saulės spindulių poveikis skirstomas į tris pagrindines grupes: fotoalergija, fotogenotoksiškumas ir fototoksiškumas (3 pav.) [13].

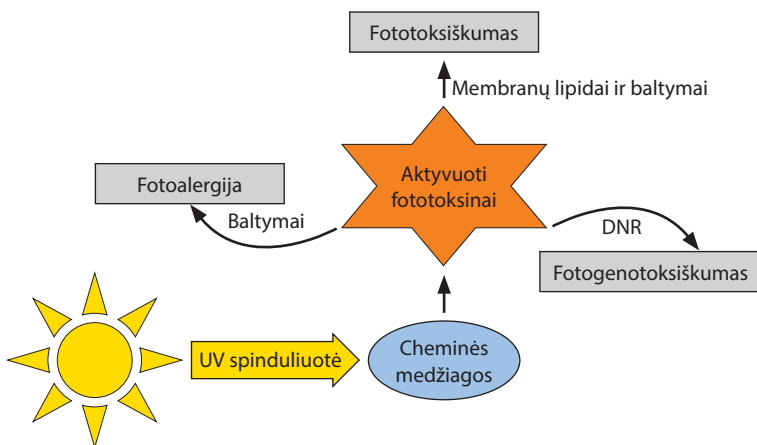
Fotoalergija yra IV tipo padidėjusio jautrumo reakcija (pagal Gel ir Coombs klasifikaciją) odoje, atsirandanti praėjus 24–48 val. po cheminės medžiagos (fotoalerge-

Pulmonologija ir alergologija

no) ir UV spinduliuotės sąveikos. Šios reakcijos susijusios su padidėjusiu T ląstelių jautrumu. Reakcijų metu UV šviesa odos ląstelėse aktyvuoja chemiškai reaktyvų haptaną [14]. Haptanas ir šviesos paveikti reaktyvūs baltymai sudaro antigenus odoje. Haptano-baltymo kompleksas epidermio dendritinių ląstelių pateikiamas imunokompetentinėms ląstelėms, išskiriami limfokinai, aktyvuojamos putliosios ląstelės, padidėja citokinų išskyrimas. T ląstelės tampa aktyvios, virsdamos alerge-

1 lentelė. Saulės spindulių sukelti ir suintensyvinami odos pokyčiai bei ligos (pagal Rocken M., et al.) [12]

| Grupė | Diagnozė |
|---|--|
| Genetiniai sutrikimai | Pigmentinė kseroderma |
| | Žydėjimo sindromas |
| | Neil-Dingval sindromas |
| | Trichotiodistrofija |
| | Porfirija (sunki forma) |
| Fototoksinės ir fotoalerginės reakcijos | Fitofotodermatitas |
| | Vaistų sukeltas fotodermatitas |
| | Cheminių medžiagų sukeltas fotodermatitas |
| Idiopatinės ligos | Saulės spindulių sukelta dilgėlinė |
| | Polimorfinis šviesos sukeltas išbėrimas |
| Saulės spindulių sukeltos būklės | Albinizmas |
| | Sisteminė raudonoji vilkligė |
| | Pelagra |
| | Pūslinis pemfigoidas |
| | Vėlyvoji odos porfirija |
| | Aktininė keratozė |
| Atsitiktinės saulės spindulių sukeltos būklės | Atopinis dermatitis |
| | Žvynelinė |
| | Plokščioji kerpligė |
| | Aliberto-Bazino sindromas (lot. <i>mycosis fungoides</i>) |



3 pav. Saulės spindulių sukeltas padidėjęs odos jautrumas: fotoalergija, fototoksiškumas ir fotogenotoksiškumas [16]

Santrumpos: DNR – deoksiribonukleorūgštis; UV – ultravioletiniai spinduliai.

nams specifinėmis T ląstelėmis, dauginasi ir sukelia odos uždegimą. Išskiriami du fotoalerginių reakcijų tipai: uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijos bei retesnės padidėjusio jautrumo reakcijos dėl IgE reakcijos į UV spindulius. Kad įvyktų fotoalerginė reakcija, reikalingas laikotarpis, imunologinės atminties susiformavimas, todėl pirmo kontakto su fotoalergenu metu klinikinių simptomų nebūna (4 pav.). Fotoalerginės reakcijos odoje yra kliniškai panašios į fototoksines [13].

Fototoksinės reakcijos gali pasireikšti visiems, gavusiems didelę UV spinduliuotės dozę (5 pav.). Fototoksiškumas – tai neimuninė uždegiminė reakcija, atsiradusi tiesioginio ląstelių pažeidimo metu. Priešingai nei fotoalerginės reakcijos, fototoksinės reakcijos gali atsirasti jau pirmo kontakto su chemine medžiaga metu. Šioms reakcijoms nereikalingas įsijautrinimo laikotarpis. Be to, fototoksinės reakcijos yra gerokai dažnesnės nei fotoalerginės [16].

Fotogenotoksiškumas ir fotomutacijos yra nepageidaujami šalutiniai poveikiai, susiję su cheminių medžiagų aktyvavimu UV spinduliais. Nukleorūgštys ir ląstelių baltymai pasižymi jautrumu UV ir regimosios šviesos spinduliams. Šių reakcijų metu pažeidžiamas ląstelių genomai ir DNR. Pakartotinis, ilgalaikis šviesos ir cheminės medžiagos poveikis gali tapti kancerogenišku [15].

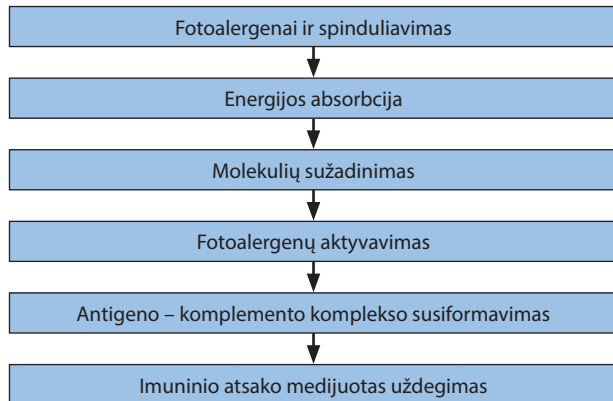
FOTOALERGENAI APLINKOJE

Fotoalergenai – tai dėl šviesos poveikio atsiradę antigenai, organizme sukeliantys specifines padidėjusio jautrumo imunines reakcijas. Tai įvairios aplinkoje esančios cheminės medžiagos: medikamentai, kosmetikos priemonės, insekticidai, dezinfekavimo priemonės bei maisto priedai [18].

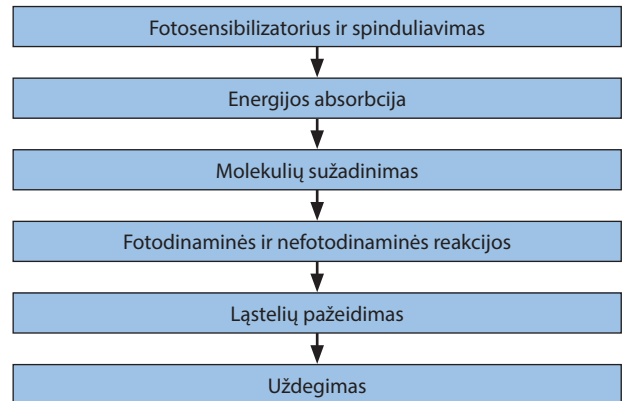
Medikamentai

Medikamentai, tarp jų antibiotikai, priešgrybeliniai ir antihistamininiai vaistai, širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai bei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) sukelia fototoksines ir fotoalergines odos reakcijas (2 lentelė). Fotoalerginių reakcijų, susijusių su vaistų vartojimu, dažnis įvairiose populiacijose yra skirtingas [18].

Žinomas fluorochinolonų fototoksiškumas. Manoma, kad fototoksinės reakcijos odoje atsiranda dėl vaisto vartojimo ir UV spindulių poveikio susidarantių reaktivių deguonies formų [19]. Pastaraisiais metais retai vartojami tetraciklinų grupės antibiotikai kartu su UVA arba UVB spinduliais gali būti fototoksinės reakcijų priežastimi. Dažniausiai tokias reakcijas sukelia doksiciklinas, demeciklociklinas, chlortetraciklinas ir tetraciklinas. Reikia pastebėti, kad ne visiems tetraciklinų



4 pav. Fotoalerginių reakcijų atsiradimas (pagal Mang R., et al.) [17]



5 pav. Fototoksinių reakcijų atsiradimas (pagal Mang R., et al.) [17]

grupės antibiotikams būdingas fototoksiškumas, pvz., minociklinas šia savybe nepasižymi. Priešgrybeliniai vaistai, tokie kaip itrakonazolis, ketokonazolis, vorikonazolas, griseofulvinas gali sukelti fototoksinius ir fotoalerginius pažeidimus [21].

Ypač dažnos fotoalerginės reakcijos, sukeltos NVNU. Moksliniuose tyrimuose nurodoma, kad ketoprofenas sukelia net 28 proc. vaistų sukeltą alerginį dermatitą atvejų. Pastebėta ir aprašyta daugybė klinikinių atvejų apie NVNU (karprofeno, ketoprofeno, suprofeną, tiaprofeno rūgšties ir naprokseno) vartojimo sukeltas fototoksines ir fotoalergines reakcijas. Nurodoma, kad diklofenako sukeltų fototoksinių ir fotoalerginių reakcijų įvyksta gerokai mažiau, lyginant su kitais NVNU preparatais [13].

Tiazidiniai diuretikai – vieni seniausių ir plačiausiai vartojamų antihipertenzinių vaistų. Pirmieji atvejai apie tiazidų sukeltas fotoalergines reakcijas buvo paskelbti jau netrukus po šių vaistų tiekimo rinkoje [22].

Amiodaronas – antiaritminis vaistas yra dažnas fototoksinių reakcijų sukėlėjas. Dėl ilgo amiodarono pusinės eliminacijos laikotarpio pažeidimas odoje išlieka net iki keleto mėnesių [23].

Pastebėta, kad dauguma fototoksinių reakcijų kyla dėl sisteminio poveikio medikamentų vartojimo. Tuo tarpu fotoalergines reakcijas gali sukelti tiek vietinio, tiek sisteminio poveikio medikamentai [21].

Kosmetikos produktai ir kremi nuo saulės

Kosmetikos produktai – dažni fotoalerginių reakcijų sukėlėjai. Kosmetikos gaminiai dažniausiai reguliariai naudojami ant odos, todėl, nepaisant dažno odos plo-

2 lentelė. Medikamentai, dažniausiai sukeliantys fotoalergines ir fototoksines reakcijas (pagal Zhang AY., et al.) [21]

| Vaistų klasė | Cheminė medžiaga | Fototoksinė reakcija | Fotoalerginė reakcija |
|---|---|----------------------|-----------------------|
| Antibiotikai | Florochinolonai (ciprofloksacinas, ofloksacinas, levofloksacinas) | + | - |
| | Sulfonamidai | + | - |
| | Tertaciklinai (doksiciklinas, tetraciklinas) | + | - |
| Antihistamininiai vaistai | Prometazinas | + | + |
| | Difenhidraminas | + | + |
| | Ciproheptadinas | + | + |
| | Hidroksizinas | + | - |
| Priešgrybeliniai vaistai | Itrakonazolis | + | + |
| | Vorikonazolas | + | - |
| Diuretikai | Furozemidas | + | - |
| | Hidrochlortiazidas | + | + |
| Vaistai, skirti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams gydyti | Amiodaronas | + | - |
| | Diltiazemas | + | - |
| | Chinidinas | + | + |
| Vaistai cukriniam diabetui gydyti | Sulfonamidai, šlapalo dariniai | - | + |
| Neuroleptikai | Fenotiazinai (chlorpromazinas, flufenazinas, perazinas, tioridazinas) | + | + |
| | Tioksantenai | + | - |
| NVNU | Celekoksibas | - | + |
| | Ibuprofenas | + | - |
| | Ketoprofenas | + | + |
| | Naproksenas | + | - |
| Retinoidai | Acitretinas | + | - |
| | Izotretinas | + | - |
| Kremi nuo saulės | Benzofenonai | - | + |
| | Cinamatai | - | + |
| | Salicilatai | - | + |
| | p-aminobenzoinės rūgšties dariniai | + | + |
| Kvaposios medžiagos | Muskusinė ybiškė | - | + |
| | 6-metilumarinas | - | + |

Santrumpos: NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Pulmonologija ir alergologija

vimo, pakartotinis foalerginės kosmetikos naudojimas gali sukelti fotoalergines reakcijas. Šiais laikais kosmetikos produktų sukeltos fotoalerginės reakcijos dažniausiai siejamos su kremomis nuo saulės. Nustatyta, kad organiniai UV filtrai, priklausantys apsauginei nuo UV spindulių medžiagų klasei, sukelia fotoalergiją (3 lentelė).

3 lentelė. Organiniai UV filtrai, dažniausiai sukeliantys alerginį kontaktinį ir fotokontaktinį dermatitą (pagal Johansson S., et al.) [2]

| Junginys | Cheminė medžiaga | UVA/UVB absorbcijos spektras |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Para-amino benzoinė rūgštis | | UVB |
| Salicilatai | Etilheksilsalicilatas | UVB |
| | Homosalatas | UVB |
| Cinamatai | Oktokrilenas | UVB |
| | Etilheksilmetoksicinamatas | UVB |
| | Izoamilmetoksicinamatas | UVB |
| Benzofenonai | Benzofenonas-3 | UVB (silpnai UVA) |
| | Benzofenonas-4 | UVB (silpnai UVA) |
| Dibenzoilmetanai | Izopropildibenzoilmetanas | UVB |
| | Butilmetoksidibenzoilmetanas | UVB |
| Kamforo dariniai | 5-metilbenzilidenas | UVB |
| Kiti | Fenilbenzamidazolo sulfoninė rūgštis | UVB |

Santrumpos: UV – ultravioletiniai spinduliai.

4 lentelė. Fototoksinių ir fotoalerginių reakcijų palyginimas (pagal Roy A., et al.) [3, 17]

| | Fototoksinė reakcija | Fotoalerginė reakcija |
|--|---|---|
| Dažnis | Didelis | Mažas |
| Atsakas pirmo kontakto metu | Yra | Nėra |
| Reakcijos pradžia | Minutės, valandos | 24–72 val. |
| Patofiziologija | Tiesioginis audinių pažeidimas | Uždelstas padidėjusio jautrumo atsakas (IV tipo reakcija) |
| Reikalinga medžiagos dozė | Didelė | Maža |
| Reikalinga šviesos dozė | Didelė | Maža |
| Reakcija po pirmo kontakto | Taip | Ne |
| Lokalizacija | Kontakto su saulės spinduliais vietos | Kontakto su saulės spinduliais vietos; gali išplisti |
| Klinika | Edema, saulės nudegimas | Spongiozinis dermatitas |
| Pigmentacijos pokyčiai | Dažni | Reti |
| Kryžminės reakcijos su kitais agentais | Nebūdingos | Dažnos |
| Histologija | Epidermio ląstelių degeneracija, edema, vazodilatacija, negausi mononuklearų infiltracija dermoje | Epidermio spongiozė, mononuklearinių ląstelių egzocitozė, mononuklearinių ląstelių infiltracija dermoje |

Para-amino benzoinė rūgštis (PABA) ir jos esteriai buvo pirmieji fotoalergenai, sukėlę fotoalerginių ligų protrūkius. Nustačius neigiamą UVA spindulių poveikį, sukurti nauji filtrai, benzofenonai, dibenzoilmetanai. Benzofenonai plačiai naudojami kremuose nuo saulės ir plaukų priežiūrai skirtuose produktuose. Kai kurie

benzofenono dariniai turi struktūrinių molekulinų panašumų su ketoprofenu, todėl jiems būdingos kryžminės reakcijos. Šiuo metu plačiausiai naudojami UVA ir UVB filtrų deriniai [2, 16].

Kvepalų ingredientai kaip niekas kitas dažni fotoalergijų sukėlėjai. Pavyzdžiui, 6-metilumarinas yra sintetinis kvepalų priedas, sukėlęs net fotoalerginio kontaktinio dermatito epidemiją [2]. Literatūroje aprašomas Berlok dermatitas (angl. *Berloque dermatitis*). Tai fototoksinė reakcija, kurią sukelia ilgalaikis žalojamas UVA spinduliuotės ir bergapteno (5-metoksipsoraleno) veikimas. Bergaptenas – plačiai vartojamas kvepalų ingredientas, kurio sąveika su UVA spinduliais skatina melanogenezės ir hiperpigmentacijos suaktyvėjimą. Fentikloras, vartojamas kaip antibakterinė ir antiseborėjinė medžiaga plaukų priežiūros priemonėse, buvo pripažintas kaip vidutinio stiprumo fotoalergenai [23].

Nepaisant išsamių mokslinių tyrimų, prieš teikiant naują produktą į rinką, ir toliau patvirtinami nauji fotoalergenai.



6 pav. Pacientas tiriamas dėl fotoalerginės ligos (Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos archyvas)

Gydytojai privalo išlikti budrūs, o gaminotojai ir toliau turėtų tęsti stebėsenos tyrimus po naujų produktų pateikimo į rinką.

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Svarbu pabrėžti, kad fotoalerginiai odos pažeidimai yra kliniškai panašūs ir dažnai sunkiai atskiriami nuo fototoksinių, tačiau yra ir skirtumų. Fotoalerginė reakcija išsivysto praėjus 24–48 val. po kontakto su saule. Odos uždegimas išlieka 10–14 dienų. Dažnai tai egzema, eritema, vezikulinis arba pūslinis išbėrimas. Visgi pūslės odoje labiau būdingos fototoksiniams pažeidimams, tuo tarpu niežtinčios egzeminės dėmelės būdingesnės fotoalergijai. Ilgai užsitęsęs fotoalerginėms reakcijoms, gali atsirasti lichenifikacija. Fotoalerginis dermatitas dažniausiai nustatomas kontakto su šviesa paveiktuose odos plotuose, tačiau gali išplisti į šviesos nepalietas kūno vietas [10]. Fototoksinės ir fotoalerginės ligos gali pasireikšti įvairiame amžiuje, tačiau labiau paplitusios tarp suaugusiųjų. Tai aiškinama dažnesniu medikamentų ir kosmetikos produktų vartojimu [4]. Fototoksinių ir fotoalerginių reakcijų palyginimas pateikiamas 4 lentelėje.

FOTOLOPO TESTO ATLIKIMO METODIKA

2000 m. Europos kontaktinio dermatito draugija (angl. *European Society of Contact Dermatitis*) ir Europos fotodermatologų draugija (angl. *European Society for Photodermatology*) parengė fotoalergijos diagnostikos metodiką. 2011 m. patvirtintas fotoalergenų sąrašas, kuriame pateikti UV spindulių filtrai ir vaistai (iš jų daugiausia NVNU). Dažniausių fotoalergenų parinkimas buvo grindžiamas atliktų mokslinių tyrimų rezultatais, publikuotais klinikiniais atvejais ir cheminių medžiagų naudojimu Europoje. Šis sąrašas nuolat papildomas [14]. Indikacija fotolopams atlikti – po kontakto su saulės spinduliais atsiradęs dermatitas. Taip pat turėtų būti tiriami pacientai, kuriems diagnozuota aktininė keratozė arba yra buvusios fototoksinės reakcijos. Fotolopo testai atliekami esant ligos remisijai, kai nėra aktyvios fotoalerginės ir fototoksinės ligos požymių, t. y. praėjus ne mažiau kaip dviems savaitėms po buvusio odos pažeidimo. Svarbu informuoti pacientą apie galimą nedidelę ir laikiną vietinę odos reakciją (patinimą, paraudimą), jei tyrimas bus teigiamas. Lopas su cheminėmis medžiagomis klijuojamas viršutinėje nugaros dalyje 24 ar 48 val., pašalinus švitinamas UVA spinduliais ir vertinamas po 96 val. Testo atlikimo metu reikalinga skirti tokią UVA dozę, kad vyktų fotoalerginė reakcija, bet nebūtų sukeltas fototoksinis poveikis. Dažniausiai naudojama UVA 5 J/cm² spinduliuotė [15]. Fotolopų testų vertinimo kriterijai pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. Fotolopų testų vertinimo kriterijai.

| Klinikinis įvertinimas | Spinduliavimo diena | Pirma diena | Antra diena | Trečia diena | Ketvirta diena |
|------------------------|---|-------------|-------------|--------------|----------------|
| Žymėjimas | X | X | X | +/- | +/- |
| ? + | Abejotina reakcija (tik švelni eritema) | | | | |
| + | Silpna teigiama reakcija (eritema, infiltracija, nedaug papulių) | | | | |
| ++ | Stipri teigiama reakcija (eritema, infiltracija, daug papulių, pūslelės) | | | | |
| +++ | Labai stipri teigiama reakcija (intensyvi eritema ir infiltracija, susiliejančios pūslelės) | | | | |
| - | Neigiama reakcija | | | | |
| IR | Iritacinė reakcija | | | | |

PROFILAKTIKA IR GYDYMAS

Pagrindinis ir svarbiausias gydymo metodas yra simptomą sukėlusios cheminės medžiagos vartojimo nutraukimas ir saulės spindulių vengimas. Ūminį fotoalerginį dermatitą rekomenduojama gydyti vietinio poveikio gliukokortikoidais, esant išplitusiam ir išreikštam odos uždegimui, galimi sisteminio poveikio gliukokortikoidai [24].

IŠVADOS

Saulė mus džiugina ir yra naudinga, tačiau negalima pamiršti, kad, piktnaudžiaudami saulės spinduliais, rizikuojame savo odos sveikata. Nuo saulės atsiradusi arba paūmėjusi liga turi būti nustatyta, o priežastinis veiksnys pašalintas. Saugiai vartojami vaistai ir kosmetikos priemonės pagerina pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę.

LITERATŪRA

1. Glatz M, Hofbauer GFL. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:167–79.
2. Malinauskienė L. Alerginės odos ligos. Vilnius: UAB "Vaistų žinios"; 2014. p. 46–9.
3. Hood AF. American Board of Dermatology examination dates. *J Am Acad Dermatol*. 1999. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(07\)00870-5/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(07)00870-5/abstract)
4. Greinert R, Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(Suppl 1):S75–83.
5. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012; 78(Suppl 1):S9–14.
6. Mead MN. Benefits of sunlight: a bright spot for human health. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(4):A160–7.
7. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019; 32(2):224–36.
8. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol*. 2014; 23(1):7–12.
9. Marrot L. Pollution and sun exposure: A deleterious synergy. Mechanisms and opportunities for skin protection. *Curr Med Chem*. 2018; 25(40):5469–86.
10. Gozali MV, Zhou B-R, Luo D. Update on treatment of photodermatosis. *Dermatol Online J*. 2016; 22(2). pii: 13030/qt1rx7d228.
11. Lugović Mihić L, Bulat V, Situm M, Cavka V, Krolo I. Allergic

Pulmonologija ir alergologija

- hypersensitivity skin reactions following sun exposure. *Coll Antropol.* 2008; 32(2):153–7.
12. **Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W.** Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2012. S. 380.
 13. **Onoue S, Seto Y, Sato H, Nishida H, Hirota M, Ashikaga T, et al.** Chemical photoallergy: photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments. *J Dermatol Sci.* 2017; 85(1):4–11.
 14. **Gaspari AA.** Mechanisms of resolution of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat.* 1996; 7(4):212–9.
 15. **Arimoto-Kobayashi S.** Photogenotoxicity and Photomutagenicity of Medicines, Carcinogens and Endogenous Compounds. *Gene Environ.* 2014; 36(3):103–10.
 16. **Onoue S, Seto Y, Sato H, Nishida H, Hirota M, Ashikaga T, et al.** Chemical photoallergy: photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments. *J Dermatol Sci.* 2017; 85(1):4–11.
 17. **Mang R, Stege H, Krutmann J.** Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, editors. *Contact dermatitis.* Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. Chapter 6. p. 97–104.
 18. **Dhir H.** Management of the patient with occupational allergy. In: Krouse J, Derebery M, Chadwick S. *Managing the allergic patient.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2008. p. 299–317.
 19. **Mandell L, Tillotson G.** Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis.* 2002; 13(1):54–61.
 20. **Aronson JK.** Chapter 9 - Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in gout. In: Aronson JK, editor. *Side effects of drugs annual.* Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 181–215.
 21. **Dubakiene R.** Photoallergy. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, editors. *General and applied toxicology.* 3rd ed. Vol. 6. Chichester: John Wiley & Sons; 2009. p. 1280–91. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470744307.gat178>
 22. **Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J.** Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4):359–66.
 23. **Palmer RA, White IR.** Phototoxic and photoallergic reactions. In: Frosch PJ, Torkil M, Lepoittevin J-P, editors. *Contact dermatitis.* Berlin; Heidelberg: Springer; 2006. Chapter 17. p. 309–17. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/3-540-31301-x_17
 24. **Lehmann P, Schwarz T.** Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2011; 108(9):135.

Eozinofilų β grandinės citokinų receptorių ir integrinų raiška bei bronchų epitelio pažeidimo žymenų reikšmė sergant 2-ojo tipo astma

EXPRESSION OF EOSINOPHIL β CHAIN-SIGNALING CYTOKINES RECEPTORS AND INTEGRINS, THE VALUE OF BRONCHIAL EPITHELIAL INJURY MARKERS IN TYPE 2 ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2020 m. vasario 20 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė sėkmingai apgynė daktaro mokslo laipsnio disertaciją „Eozinofilų β grandinės citokinų receptorių ir integrinų raiška bei bronchų epitelio pažeidimo žymenų reikšmė sergant 2-ojo tipo astma“. Disertacija rengta 2014–2019 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikoje. Straipsnyje pateikiami esminiai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas: prof. dr. Kęstutis Malakauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)

Disertacijos gynimo taryba: prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė, pirmininkė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)

prof. dr. Vilmantė Borutė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)

prof. dr. Rimantas Daugelavičius (Vytauto Didžiojo universitetas)

prof. dr. Laura Malinauskienė (Vilniaus universitetas)

prof. dr. Marc Humbert (Pietų Paryžiaus universitetas)

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė successfully defended her doctoral dissertation “Expression of eosinophil β chain-signaling cytokines, receptors and integrins, the value of bronchial epithelial injury markers in type 2 asthma” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 20th of February, 2020. The Dissertation has been prepared at the Department of Pulmonology of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2014–2019. The article presents the essential results of the dissertation.

Scientific Supervisor: Prof. Dr. Kęstutis Malakauskas (Lithuanian University of Health Sciences)

The Defense Council: Prof. Habil. Dr. Vaiva Lesauskaitė, Chairperson (Lithuanian University of Health Sciences)

Prof. Dr. Vilmantė Borutė (Lithuanian University of Health Sciences)

Prof. Dr. Rimantas Daugelavičius (Vytautas Magnus University)

Prof. Dr. Laura Malinauskienė (Vilnius University)

Prof. Dr. Marc Humbert (South Paris University)

IVADAS

Astma yra lėtinė uždegiminė, dažniausiai visą gyvenimą besitęsianti kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi epizodiniai arba nuolatiniai kvėpavimo simptomai, kintama bronchų obstrukcija, klinikinių požymių ir patogenezės heterogeniškumas. Sergamumas nuolat didėja, kaip ir su tuo susijusi ekonominė našta [1–3]. Per pastaruosius 35 metus astma pasiekė epidemijos lygį [4]. Vyksta nuolatiniai astmos patogenezės tyrimai, siekiant geriau suprasti ir nustatyti būdus, kaip veiksmingiau ją valdyti.

Svarbiausia astmos patogenezės grandis – lėtinis kvėpavimo takų uždegimas [5]. Dažniausiai nustatomas 2-ojo tipo uždegimo atsakas [6], kuris tiksliau apibrė-

žiamas kaip 2-ojo tipo T limfocitų pagalbininkų (angl. *T helper cells type 2*, Th2) uždegimas, turintis ryškią eozinofiliją [7]. 2-ojo tipo uždegimas būdingas pacientams, sergantiems alergine ir eozinofiline astma, kurios sudaro iki šiol identifikuotų astmos fenotipų ir endotipų pagrindą [8] (1 pav.). Pagal vyraujančią uždegimo modelį vartojami tiek „2-ojo tipo“, tiek „eozinofilinės astmos“ terminai. Astma su vyraujančiu eozinofiliniu uždegimu turi intensyvesnius ligos simptomus, būna dažnesni ligos paūmėjimai, blogesnis atsakas į skiriamus įkvėpjamuosius gliukokortikoidus (IGK), o ligos eiga dažniausiai būna sunki [9–12]. Ligos sunkumas kinta netgi tarp tų patį fenotipą arba endotipą turinčių asmenų [9]. Nors eo-

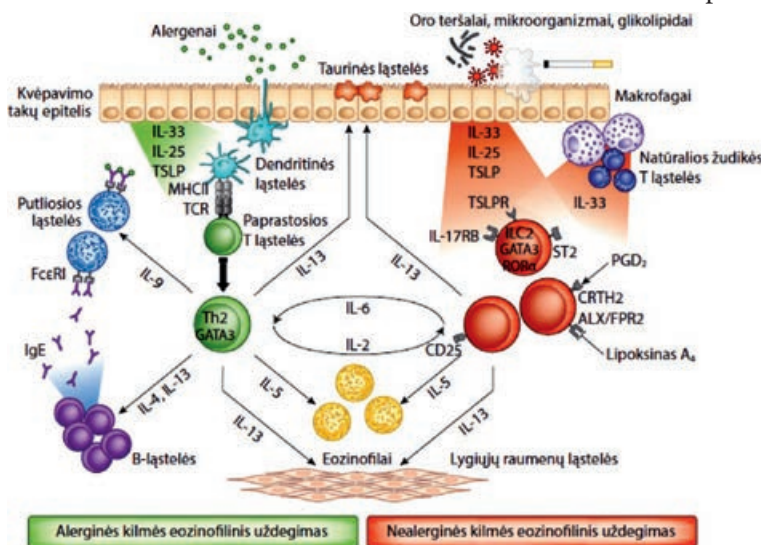
Disertacijos

zinofilų reikšmė astmos patogenezei yra žinoma, vis dar neaišku, kas sąlygoja minėtus skirtumus, kokie mechanizmai, o gal pačių eozinofilų struktūros savitumai gali turėti įtakos kvėpavimo takų uždegimo intensyvumui.

Eozinofilų brendimas, aktyvinimas ir telkimasis plaučiuose lemiamas trijų pagrindinių citokinų, dar vadinamų eozinofilopoetiniais: interleukino (IL) 3, IL-5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio veiksnio (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) bei yra susijęs su integrinų (ypač pagrindinių – $\alpha 4\beta 1$, $\alpha M\beta 2$), esančių ant eozinofilų paviršiaus, aktyvinimu [13–19]. Šie reguluoja eozinofilų

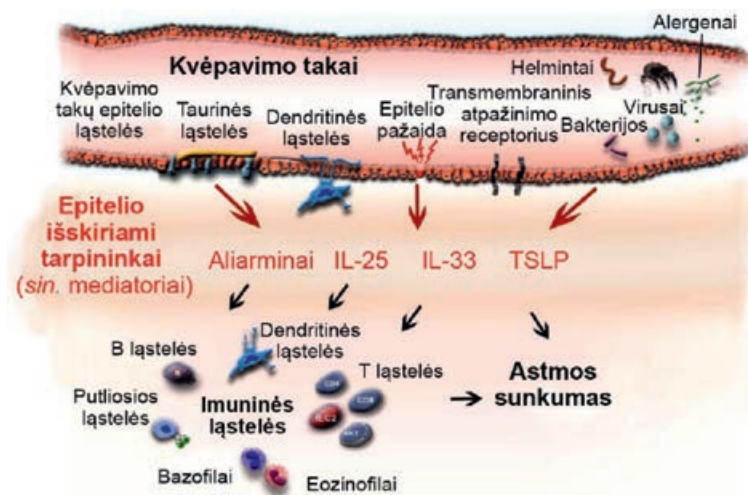
ekstravazaciją iš bronchų kraujotakos į bronchus ir jų spindį. Integrinų funkcija sudėtinga, nes kiekvienas jų gali būti keliose konformacijos būsenose, turėti skirtingą raiškos lygį. Nors tyrimai yra nuolat atliekami, vis dar stinga žinių apie, galbūt, skirtingą minėtų citokinų receptorių ir integrinų raišką eozinofiluose bei sąsają su eozinofilinio uždegimo intensyvumu.

Pastaraisiais metais didėja susidomėjimas bronchų epitelio svarba astmos patogenezei. Bronchai su aplinka tiesiogiai kontaktuoja per įkvepiamą orą, o jų epitelis yra pirmoji apsauga, veikianti kaip fizinis ir cheminis barjeras [20] (2 pav.). Daromos prielaidos, kad būtent dėl epitelio pažeidimo, kuri sąlygoja jo disfunkciją, kinta



1 pav. Skirtingi eozinofilinio uždegimo patogenetiniai keliai sergant astma [24]

Santrumpos: CRTH2 – chemoatraktanto receptoriaus homologinė molekulė ant Th2 ląstelių; ALX/FPR2 – lipoksino A4 receptoriaus; FcεRI – didelio afiniteto IgE receptoriaus; GATA3 – GATA surišantis baltymas 3; IgE – imunoglobulinas E; IL – interleukinas; PGD2 – prostaglandinas D2; RORα – su retino rūgštimi susijęs receptoriaus α; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.



2 pav. Pagrindiniai bronchų epitelio citokinai [25]

Epitelio gaminami citokinai – IL-25, IL-33 ir TSLP – išsiskiria, reaguodami į įvairius bronchų epitelio dirgiklius, įskaitant infekcijos sukėlėjus, aplinkos alergenus ir atmosferos teršalus, aktyvina tam tikras imunines bei efektorines ląsteles ir astma sergančiam asmeniui sukeliama kvėpavimo takų uždegimas.

epitelio citokinų, pvz., užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), IL-25, IL-33 ir citovilino ezrino gamyba bei išsiskyrimas. Daugėja duomenų, kad tai gali būti vienas iš esminių kvėpavimo takų uždegimo atsiradimo, jo palaikymo ir sisteminio organizmo atsako etapų [7, 21, 22]. Norint išsiaiškinti, ar eozinofilinio uždegimo aktyvumas turi įtakos šių biologiškai aktyvių medžiagų gamybai, reikalingi išsamūs tyrimai, atliekami ir eozinofilinio uždegimo slopinimo metu.

Ne mažiau svarbu ir 2-ojo tipo uždegimo biologiniai žymenys. Šiuo metu patvirtinti yra penki: periferinio kraujo ir skreplių eozinofilų kiekis, azoto monoksido frakcija iškvepiamajame ore (FeNO), imunoglobulino (Ig) E ir serumo periostino koncentracijos [23]. Daugelis jų nėra specifiški, todėl būtinos papildomos priemonės, galinčios padėti anksčiau identifikuoti 2-ojo tipo astmą, įvertinti uždegimo aktyvumą gydymo metu. Tokiomis priemonėmis galėtų būti eozinofilų brendimo, aktyvinimo ir telkimosi procesuose aktyviai dalyvaujantys citokinai, pvz., IL-3, IL-5, GM-CSF (alerginės astmos (AA) atveju) ir pagrindinio IL-4/IL-13 signalinio kelio citokinai, aktyvintų eozinofilų telkimąsi į audinius (chemotaksį) reguliuojantys chemokinai: chemokino C-C motyvo ligandas 11 (CCL11, eotaksinas), chemokino C-C motyvo ligandas 17 (CCL17); su bronchų epitelio pažeidimu susiję IL-25, IL-33, TSLP, ezrinas. Visos šios biologiškai aktyviosios medžiagos aktyviai dalyvauja formuojant kvėpavimo takų 2-ojo tipo uždegiminį atsaką.

Taigi, nors eozinofilų reikšmė astmos patogenezėje plačiai pripažįstama, paviršiniai eozinofilų komponentai, galbūt sąlygojantys eozinofilų telkimąsi kvėpavimo takuose, o su tuo ir susijusį 2-ojo tipo uždegimo intensyvumą, nėra pakankamai ištirti. Per mažai

įvertinta ir bronchų epitelio citokinų įtaka sukeltant, skatinant ir palaikant 2-ojo tipo uždegimą. Taip pat stinga papildomų biologinių žymenų, galinčių prisidėti vertinant šių procesų intensyvumą diagnozuojant ir gydant 2-ojo tipo astmą bei prognozuojant jos eigą.

METODIKA

Tyrimo dalyviai

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinikoje 2014–2019 m. vykdytas mokslinis tyrimas, kuriame siekta iširti eozinofilų β grandinės citokinų receptorių ir integrinų raišką bei bronchų epitelio pažeidimo žymenų reikšmę sergant 2-ojo tipo astma. Tyrimui vykdyti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Regioninio biomedicininio tyrimų Etikos komiteto leidimas (Nr. BE-2-13, po papildymo – Nr. BE-2-13/2015) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas (Nr. 2R-7192 (2.6-1.)).

Į tyrimą įtraukti nerūkantys 18–65 metų amžiaus vyrai ir moterys, sergantys nesunkia, IGK neįgydyta AA, taip pat sergantys sunkia nealergine eozinofiline astma (SNEA) ir sveiki asmenys, pasirašę informuoto asmens sutikimo formas.

Priklausomai nuo disertacinio darbo uždavinio, pagrindinė tiriamųjų grupė buvo pacientai, sergantys nesunkia AA arba SNEA. Kontrolinę grupę sudarė sveiki asmenys.

AA grupės pacientams liga nustatyta remiantis būdingais klinikiniais simptomais, trunkančiais ne trumpiau nei vienerius metus. Atopija patvirtinta atliekant odos dūrio mėginius (ODM) ir nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkų (*Dermatophagoides pteronyssinus*) alergenui, patvirtintas anamneze ir simptomų trukme ≥ 1 metai. Astma diagnozuota bronchų provokaciniu mėginiu su metacholinu arba bronchų dilataciniu mėginiu. Trumpo veikimo bronchus plečiančiųjų vaistų, pvz., salbutamolio, vartojimas leistas, tačiau prieš atliekamus tyrimus šių vaistų tiriamasis turėjo būti neįkvėpęs ne mažiau kaip 6 val. Asmenys, vartojantys kitus astmai gydyti skiriamus įkvėpiamuosius arba geriamuosius vaistus, turintys kliniškai išreikštus nuolatinės alergijos simptomus, 1 mėn. iki tyrimo pradžios persirgę kvėpavimo takų infekcija, į tyrimą nebuvo įtraukti.

SNEA grupės tiriamiesiems sunkios astmos diagnozė nustatyta ne trumpiau kaip metai iki įtraukimo į tyrimą (ir liga prasidėjo suaugusiojo amžiuje), nepavyko pasiekti astmos simptomų kontrolės skiriant dideles IGK dozes, liga paūmėja ne rečiau kaip du kartus per metus, nėra atopijos (pagal klinikinius simptomus ir ODM), eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje įtraukimo į tyrimą metu $\geq 0,15 \times 10^9/l$ arba bent kartą per paskutinius metus nustatytas $\geq 0,30 \times 10^9/l$ kiekis, paneigus kitas galimas blogos astmos kontrolės ir eozinofilijos priežastis.

Į tyrimą nebuvo įtraukti SNEA sergantys asmenys, kurie 1 mėn. iki tyrimo pradžios patyrė ligos paūmėjimą arba vartojo sisteminio poveikio gliukokortikoi-

dus, taip pat tie, kuriems anamnezėje jau buvo skirta biologinė terapija astmai gydyti.

Sveiki asmenys (kontrolinė grupė) galėjo dalyvauti tyrime, jei neturėjo nusiskundimų, gretutinės patologijos ir alergijos požymių.

Bendrieji neįtraukimo kriterijai visiems tyrimo dalyviams: kitos lėtinės kvėpavimo sistemos ligos; kitos reikšmingos psichinės ir (arba) vidaus organų ligos bei būklės; rūkymas, alkoholio arba narkotikų priklausomybė; nėštumas; maitinimas krūtimi.

Iš viso iširti 59 asmenys: 21 AA sergantis asmuo, 17 SNEA sergančių pacientų ir 21 sveikas asmuo. Pirmam ir antram disertacijos uždaviniams įgyvendinti iširti 32 asmenys – 8 pacientai, sergantys SNEA, 12 AA ir 12 sveikų asmenų. Trečiam uždaviniui įgyvendinti iširti 9 pacientai, sergantys AA, ir 9 sveiki asmenys. Šiems pacientams buvo atlikti bronchų provokaciniai mėginiai alergenu. Ketvirtam uždaviniui įgyvendinti įtraukti 9 sergantys SNEA asmenys, kuriems naujai skirtas gydymas humanizuotu monokloniniu IL-5 antikūnu mepolizumabu.

Tiriamieji, vykdant skirtingus uždavinius, nesikartojo.

Pirmo vizito metu (kuris daliai tiriamųjų buvo momentinis) nustatyta FeNO, atlikta spiograma, punktuota periferinė vena ir paimti kraujo tyrimai, daliai AA sergančių tiriamųjų ir sveikų asmenų atlikta bronchų provokacija *D. pteronyssinus* alergenu. Šiems po 24 val. kartotas FeNO matavimas, atlikta spiograma, paimta kraujo tyrimams. Daliai sergančiųjų SNEA antras vizitas vykdytas praėjus 28 dienoms po pirmos monokloninio antikūno prieš IL-5 mepolizumabo dozės paskyrimo. Šio vizito metu kartotas FeNO matavimas, spiograma, paimta kraujo tyrimams.

Pagrindiniai tyrimo metodai

Iškvėpiamojo oro FeNO matuota visiems tiriamiesiems prieš atliekant spiogramas. Matavimai atlikti NIOX VERO® aparatu (Circassia, Jungtinė Karalystė), kurio veikimo pagrindas – elektrocheminė iškvėpiamojo oro analizė. Tyrimas atliekamas tiriamajam apžiojant kandiklį, giliai įkvėpiant oro, kuris per tą patį kandiklį išpučiamas 10 sek. laikotarpiu kiek įmanoma pastovesniu greičiu (~50 ml/sek.).

Plaučių funkcija vertinta atliekant **spiogramą** ir matuojant forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), forsuitą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC) ir FEV₁/FVC santykį spirometru (Ganshorn Medizin Electronic, Vokietija), gautos vertės atitinkamai palygintos su rodiklių būtinaisiais dydžiais. Plaučių funkcijos vertinimas paremtas Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) rekomendacijomis [26].

Bronchų provokacinis mėginys alergenu atliktas su *D. pteronyssinus* alergenu (laikomu svarbiausiu antigeniniu požiūriu [27]) per slėginį dozimetą

Disertacijos

(ProvoX, Ganshorn Medizin Electronic, Vokietija), tiekiant *D. pteronyssinus* alergeną (DIATER, Ispanija). Pagal tyrimo protokolą pirmiausia įvertintas galimas 0,9 proc. fiziologinio natrio chlorido tirpalo poveikis spirometriniams rodikliams, kituose etapuose alergenas aerozolio pavidalu tiekias kas 10 min. pagal protokolą numatytomis dozėmis, iki kol buvo pasiekta 60,0 histamino ekvivalentinio stiprumo (angl. *histamine equivalent potency*, HEP) /ml dozė arba buvo pasiektas ≥ 20 proc. FEV₁ sumažėjimas.

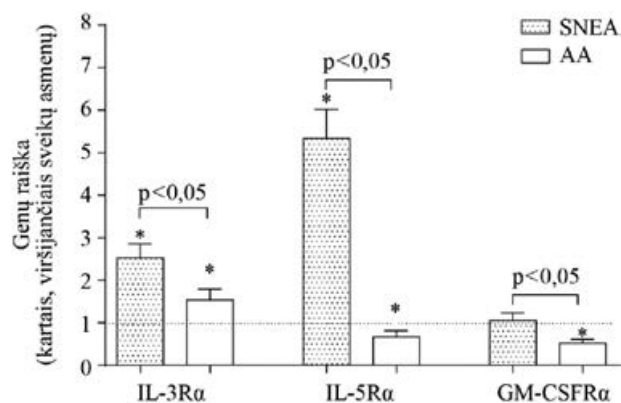
Periferinio kraujo eozinofilų išskyrimas atliktas centrifuguojant aukšto tankio gradientu (Ficoll, GE Healthcare, Suomija) bei naudojant magnetinės separacijos (Miltenyi Biotec, JAV) metodą.

Eozinofilų β grandinės citokinų receptorių ir išorinės membranos integrinų raiškos matuotos atliekant tikrojo laiko polimerazės grandininės reakcijos, naudojant „Power SYBR® Green RNA-to-CT™ 1-Step“ rinkinius (Applied Biosystems, Foster Sitis, Kalifornija, JAV) aparatu „7500 Fast Real-Time PCR system“ (Applied Biosystems, Foster Sitis, Kalifornija, JAV).

Biologiškai aktyvių medžiagų (baltymų (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33, eotaksino (CCL11), CCL17, GM-CSF, TSLP, periostino, ezrino) **koncentracijos kraujo serume** buvo išmatuotos imunisorbentinės analizės (angl. *the enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) būdu pagal gamintojo pateikiamas instrukcijas, eksperimentams naudojant kiekvienai medžiagai specializuotus ELISA rinkinius.

EOZINOFILŲ β GRANDINĖS CITOKINŲ RECEPTORIŲ IR INTEGRINŲ RAIŠKA

Ištirti 32 nerūkantys suaugusieji. SNEA grupės tiriamieji išsiskyrė ne tik didesniu kraujo eozinofilų kiekiu, bet ir vyresniu amžiumi, prastesne plaučių funkcija ir didesne FeNO. Atopijos komponentas buvo nustatytas tik AA grupės tiriamiesiems. IgE koncentracija buvo



3 pav. IL-3, IL-5 ir GM-CSF receptorių raiška eozinofiluose

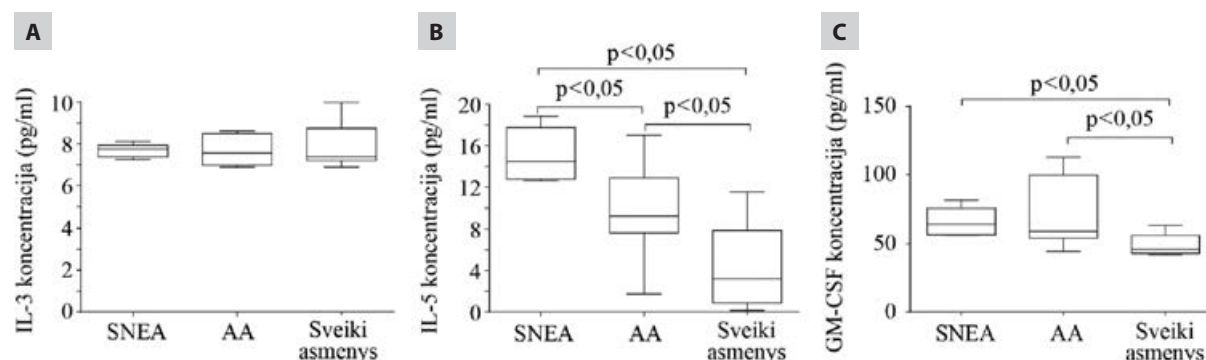
Rezultatai pateikiami kaip vidurkis \pm standartinė vidurkio paklaida. SNEA grupė n = 8, AA grupė n = 12, sveiki asmenys (kontrolinė grupė) n = 12. *p < 0,05, palyginus su sveikais asmenimis (kontrolinė grupė). Statistinei analizei, palyginti SNEA ir AA grupes, naudotas Mann-Whitney U-testas, palyginti su sveikais asmenimis – Wilcoxon suderintų porų ranginis testas.

Santrumpos: AA – alerginė astma; GM-CSFRa – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojamojo veiksnio receptoriaus α ; IL-3Ra – interleukino 3 receptoriaus α ; IL-5Ra – interleukino 5 receptoriaus α ; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma.

didžiausia AA grupėje ir reikšmingai skyrėsi nuo SNEA grupės (p < 0,05).

IL-3, IL-5, GM-CSF receptorių raiška eozinofiluose ir šių citokinų koncentracija serume

SNEA grupėje IL-3Ra ir IL-5Ra genų raiškos buvo žymiai didesnės, atitinkamai – $2,5 \pm 0,3$ ir $5,3 \pm 0,7$ karto (p < 0,05), palyginus su sveikais asmenimis, o GM-CSFRa raiška tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė ($1,1 \pm 0,2$ karto, p = 0,56). Palyginus AA grupę su sveikais asmenimis, pastebėta, kad IL-3Ra geno raiška didesnė $1,5 \pm 0,2$ karto (p < 0,05), tačiau IL-5Ra ir GM-CSFRa reikšmingai mažesnės, atitinkamai – $3,1 \pm 1,2$ ir $2,4 \pm 0,4$ (p < 0,05; 3 pav.). Be to, nustatyti reikšmingi genų raiškos skirtumai tarp SNEA ir AA grupių. SNEA



4 pav. Eozinofilų brendimui ir aktyvinimui įtakos turinčių citokinų koncentracijos serume: (A) IL-3 koncentracija; (B) IL-5 koncentracija; (C) GM-CSF koncentracija.

Rezultatai pateikiami kaip mediana, nurodant mažiausią bei didžiausią vertes. SNEA grupė n = 5, AA grupė n = 11, sveiki asmenys (kontrolinė grupė) n = 10. Statistinė analizė – Mann-Whitney U testas.

Santrumpos: AA – alerginė astma; GM-CSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantysis veiksnys; IL-3 – interleukinas 3; IL-5 – interleukinas 5; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma.

sergančiųjų eozinofilai turėjo reikšmingai didesnes IL-3R α , IL-5R α ir GM-CSFR α genų raiškas, atitinkamai – 1,7 \pm 0,2, 8,0 \pm 1,0 ir 2,1 \pm 0,3 karto ($p < 0,05$).

Lygiagrečiai įvertintos ir minėtų citokinų koncentracijos serume. IL-3 koncentracija tarp visų trijų grupių reikšmingai nesiskyrė: 7,8 [7,3–8,1] pg/ml SNEA grupėje, 7,7 [6,9–8,6] pg/ml, sergant AA, ir 7,9 [6,9–10,0] pg/ml sveikiems asmenims (4 pav., A). Nustatyta didesnė IL-5 koncentracija sergant SNEA (14,5 [12,6–18,8] pg/ml), palyginus su AA ir sveikų asmenų grupėmis (atitinkamai – 9,3 [1,7–17,03] pg/ml ir 3,2 [0,2–11,5] pg/ml, 4 pav., B). Nustatyta GM-CSF koncentracija buvo didesnė pacientams, sergantiems SNEA ir AA (atitinkamai – 64,2 [56,1–81,2] pg/ml ir 59,1 [44,2–112,8] pg/ml, $p > 0,05$, be reikšmingo skirtumo tarp grupių), palyginus su sveikais asmenimis – (45,91 [41,7–63,4] pg/ml; 4 pav., C).

Tyrimo metu nustatyta, kad SNEA sergantiems pacientams eozinofilų IL-3, IL-5, GM-CSF receptorių raiška yra žymiai didesnė, palyginus su sergančiaisiais nesunkia, IGK dar neįgydyta AA. Be to, pastebėta, kad IL-5R α receptoriaus raiška, sergant AA, yra nuslopinta, tačiau, sergant SNEA, stipriai aktyvinta, todėl galima manyti, jog su IL-5 susijęs signalinis kelias yra labai svarbus eozinofilų aktyvinimui sergant SNEA.

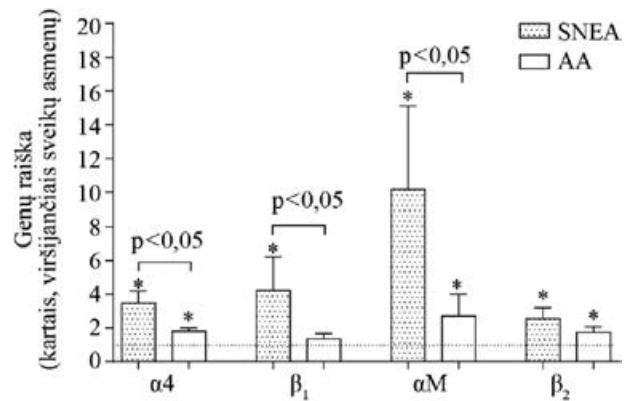
Eozinofilų integrinų raiška

Ištirta dviejų pagrindinių eozinofilų integrinų $\alpha 4\beta 1$ ir $\alpha M\beta 2$ genų raiška sergant SNEA ir AA, gauti duomenys palyginti su sveikų asmenų. Tiek SNEA, tiek AA grupėse pacientai turėjo daug daugiau integrinų subvieneto $\alpha 4$ mRNR (3,5 \pm 0,7 karto ir 1,8 \pm 0,2 karto, $p < 0,05$), αM mRNR (10,2 \pm 4,9 ir 2,7 \pm 1,3 karto, $p < 0,05$), $\beta 2$ mRNR (2,5 \pm 0,7 ir 1,8 \pm 0,3 karto, $p < 0,05$) bei $\beta 1$ mRNR tik SNEA grupėje (4,2 \pm 2,0), palyginus su sveikų asmenų eozinofiluose nustatomomis atitinkančiomis mRNR reikšmėmis ($p < 0,05$). Raiška tarp astma sergančiųjų taip pat nebuvo vienoda: sergant SNEA, eozinofilai turėjo didesnę integrinų subvienetų $\alpha 4$, $\beta 1$ ir αM raišką nei sergant AA (atitinkamai – 2,1 \pm 0,4 karto, 3,1 \pm 1,5 karto ir 3,8 \pm 1,8 karto, $p < 0,05$; 5 pav.).

Taigi, tyrimo metu nustatyta, kad, sergant SNEA, eozinofilų $\alpha 4$, $\beta 1$ ir αM integrinų subvienetų raiška yra didesnė, palyginus su nesunkia, IGK dar neįgydyta AA. Todėl manoma, kad, sergant SNEA, eozinofilų adhezinių savybių pokyčiai yra dėl pakitusios $\alpha 4\beta 1$ integrino raiškos.

Periostino, eotaksino ir CCL17 koncentracijos serume

Periostino koncentracija astma sergantiems pacientams buvo reikšmingai didesnė (atitinkamai – 66,5 [54,2–131,5] ng/ml SNEA grupėje ir 86,3 [63,3–161,7] ng/ml AA grupėje, be reikšmingo skirtumo tarp grupių, $p > 0,05$), palyginus su sveikais asmenimis



5 pav. Eozinofilų integrinų raiška

Rezultatai pateikiami kaip vidurkis \pm standartinė vidurkio paklaida.

SNEA grupė n = 8, AA grupė n = 12, sveiki asmenys n = 12.

* $p < 0,05$, palyginus su sveikais asmenimis.

Analizuojant skirtumus tarp SNEA ir AA, naudotas Mann-Whitney U testas; analizuojant skirtumus su sveikais asmenimis – Wilcoxon suderintų porų ranginis testas.

Santrumpos: AA – alerginė astma; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma.

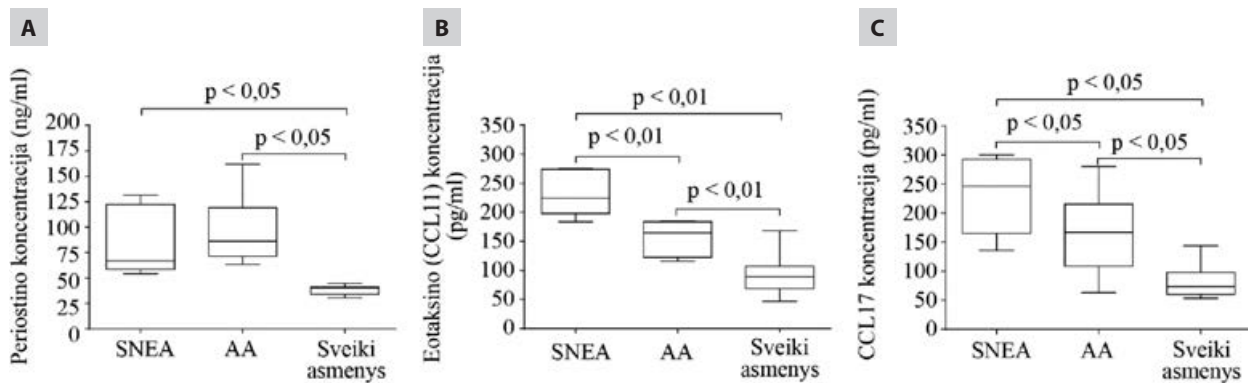
(40,0 [30,3–45,0] ng/ml, $p < 0,05$; 6 pav., A). Vertinant eotaksino koncentraciją, ši buvo daug didesnė sergant SNEA, palyginus su sergančiaisiais AA ir sveikais asmenimis (atitinkamai – 224,2 [183,7–275,1] pg/ml, 164,7 [116,1–184,7] pg/ml ir 89,2 [47,1–168,5] pg/ml, atitinkamai; 6 pav., B). CCL17 koncentracijos skirtumai buvo panašūs į eotaksino – didžiausia CCL17 koncentracija nustatyta SNEA grupėje (246,1 [135,6–300,4] pg/ml), mažiausia – sveikiems asmenims (73,7 [53,7–144,2] pg/ml), o sergant AA, užėmė tarpinę poziciją (167,0 [63,2–279,9] pg/ml; 6 pav., C).

Apibendrinus gautus duomenis, nustatyta padidėjusi eotaksino bei CCL17 koncentracija kraujo serume. Juos derinant su jau patvirtintais eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo biologiniais žymenimis, galima lengviau atskirti sunkią eozinofilinę astmą bei numatyti ligos eigą, gydymo veiksmingumą ir baigtis.

BRONCHŲ EPITELIO PAŽAIDOS ŽYMENYS IR JŲ REIKŠMĖ

Tyrimo metu analizuota, kaip poveikis *D. pteronyssinus* alergenu (praėjus 24 val.) keičia epitelio citokinų IL-25, IL-33, TSLP ir citovilino ezrino bei pagrindinių IL-4/IL-13 signalinio kelio citokinų koncentracijas, imituojuant bronchų pažaidą sergant AA. Taip pat vertinta, kaip kinta epitelio citokinų koncentracija gydant antikūnu prieš IL-5 mepolizumabu (po vienkartinės vaisto dozės) eozinofilinio uždegimo slopinimo metu.

Ištirta 18 suaugusių nerūkančių asmenų. AA sergantiems asmenims nustatytas padidėjęs periferinio kraujo eozinofilų kiekis ir bendrojo IgE koncentracija, taip pat nustatyta aukštesnė FeNO. Atopijos komponentą turėjo tik AA grupės pacientai. Po bronchų provokacinio mėginio alergenu AA grupėje pastebėtas reikšmingas kraujo eozinofilų skaičiaus ir FeNO padidėjimas.



6 pav. Perioestino, eotaksino ir CCL17 koncentracijos serume: (A) perioestino koncentracija; (B) eotaksino koncentracija; (C) CCL17 koncentracija.

Rezultatai pateikiami kaip mediana, nurodant mažiausią bei didžiausią vertes. SNEA grupė n = 5, AA grupė n = 11, sveiki asmenys n = 10. Statistinei analizei naudotas Mann-Whitney U testas.

Santrumpos: AA – alerginė astma; CCL11 – chemokino C-C motyvo ligandas 11; CCL17 – chemokino C-C motyvo ligandas 17; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma.

Siekiant įvertinti, kaip kinta epitelio citokinų koncentracijos, gydant antikūnu prieš IL-5 mepolizumabu (po vienkartinės vaisto dozės) eozinofilinio uždegimo slopinimo metu, ištirti 9 SNEA pacientai dviejuose atskaitos taškuose: prieš skiriant humanizuotą monokloninį antikūną prieš IL-5 mepolizumabą ir praėjus keturioms savaitėms po pirmos 100 mg mepolizumabo dozės suleidimo po oda. Tiriamieji, sergantys SNEA, buvo vyresnio amžiaus, turintys polinkį į atsvarį, gydomi didelėmis IGK dozėmis. Visiems nustatyta sutrikusi plaučių funkcija ir padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ($>0,15 \times 10^9/l$) bei padidėjęs FeNO. Per stebėsenos laikotarpį (nuo pirmos vaisto dozės suleidimo iki praėjo keturios savaitės) astmos paūmėjimų nefiksuota. Praėjus keturioms savaitėms po mepolizumabo skyrimo (prieš sekančią vaisto dozę), pastebėta reikšmingai sumažėjusi kraujo eozinofilija, pagerėjusi plaučių funkcija, nors FeNO lygis išliko žymiau nepakitęs.

IL-25, IL-33, TSLP ir ezrino koncentracijų pokyčiai serume po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu

Disertacinio darbo metu vertinta, kaip kinta IL-25, IL-33 ir TSLP koncentracijos serume sveikiems bei sergantiems AA asmenims, praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu. Nustatyta, kad prieš provokaciją alergenu IL-25 koncentracija abiejose tiriamosiose grupėse buvo panaši: $37,4 \pm 2,2$ pg/ml AA grupėje ir $37,4 \pm 6,5$ pg/ml sveikiems asmenims. Po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu IL-25 koncentracija AA grupėje reikšmingai padidėjo iki $63,5 \pm 13,1$ pg/ml ($p < 0,05$), kai sveikiems asmenims žymiau nekito – $44,6 \pm 9,1$ pg/ml ($p > 0,05$) (7 pav., A).

IL-33 koncentracija serume dar prieš atliekant provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu AA grupėje buvo beveik dukart didesnė – $65,7 \pm 10,9$ pg/ml, palygi-

nus su sveikų asmenų – $37,8 \pm 12,2$ pg/ml ($p < 0,05$). Bronchų provokacija alergenu neturėjo reikšmingos įtakos IL-33 koncentracijos padidėjimui abiejose tiriamosiose grupėse ir buvo atitinkamai – $63,4 \pm 6,8$ pg/ml bei $38,0 \pm 9,3$ pg/ml (7 pav., B). Vertinant TSLP koncentraciją serume, nustatyta, kad, prieš atliekant bronchų provokaciją alergenu, tiek sergantiems AA, tiek sveikiems asmenims šio citokino kiekis reikšmingai nesiskyrė ir buvo $311,7 \pm 39,9$ pg/ml AA grupėje bei $319,1 \pm 43,8$ pg/ml sveikų asmenų grupėje. Po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu reikšmingi pokyčiai pastebėti tik AA grupėje – TSLP koncentracija pakilo iki $383,5 \pm 65,4$ pg/ml ($p < 0,05$), o sveikiems asmenims reikšmingai nepakito ($304,2 \pm 39,2$ pg/ml) (7 pav., C). Pradinio vizito metu ezrino koncentracija tarp sergančiųjų AA ir sveikų asmenų reikšmingai nesiskyrė, atitinkamai – $112,1 \pm 10,3$ pg/ml bei $82,7 \pm 9,1$ pg/ml, tačiau po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu reikšmingai padidėjo iki $131,3 \pm 12,7$ pg/ml tik AA sergančiųjų grupėje ($p < 0,05$), o sveikiems asmenims reikšmingai nekito ($86,2 \pm 9,4$ pg/ml, 7 pav., D).

Taigi, nustatytas reikšmingas IL-25, TSLP ir ezrino koncentracijų serume padidėjimas praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio *D. pteronyssinus* alergenu, o tai siejama su ankstyvuoju bronchų epitelio pažeidimu. IL-33 reikšmingai nekito, tačiau jo serumo koncentracija pradinio vizito metu buvo beveik du kartus didesnė už sveikų asmenų.

IL-4/IL-13 signalinio kelio aktyvumas po bronchų provokacinio mėginio alergenu

Nustatyta, kad iki bronchų provokacinio mėginio metacholinu IL-4 koncentracija buvo ženkliai didesnė sergant AA ($46,7 \pm 7,3$ pg/ml), palyginus su sveikais asmenimis ($11,3 \pm 2,3$ pg/ml). Po alergeno poveikio AA grupėje reikšmingai padidėjo iki $62,8 \pm 7,2$ pg/ml

($p < 0,05$), be reikšmingų pokyčių sveikiems asmenims ($10,2 \pm 3,3$ pg/ml) (8 pav., A). IL-13 išsiskyrė didžiausiai nustatyta koncentracija: prieš bronchų provokacinį mėginį su alergenu siekė $889,1 \pm 177,5$ pg/ml, po alergeno poveikio dar labiau padidėjo – $1121,0 \pm 218,4$ pg/ml ($p < 0,05$) be reikšmingų pokyčių sveikiems asmenims (atitinkamai – $218,5 \pm 67,8$ pg/ml ir $230,6 \pm 91,6$ pg/ml (8 pav., B).

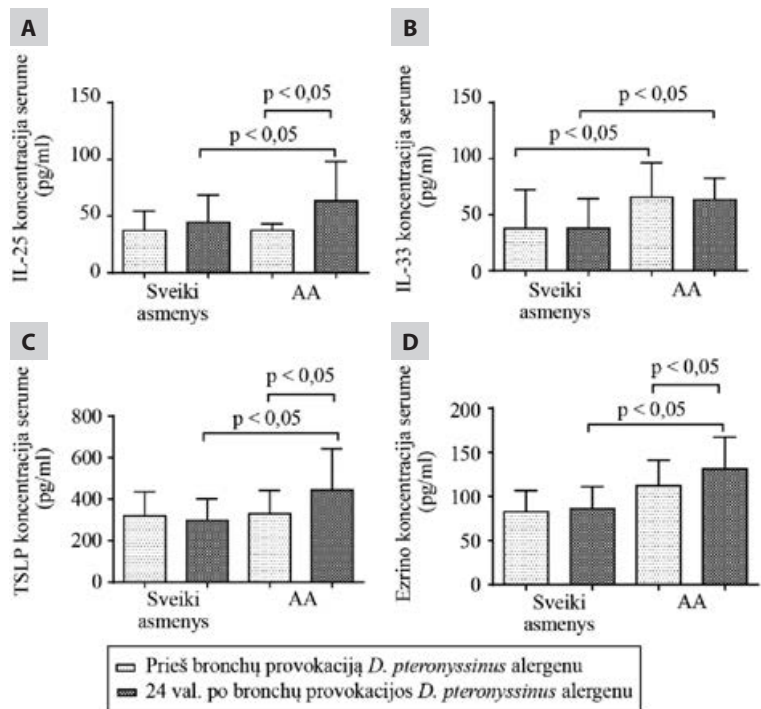
Taigi, nustatytas reikšmingas IL-4 ir IL-13 koncentracijų skirtumas tarp sergančiųjų AA ir sveikų asmenų, o bronchų provokacija alergenu dar labiau padidino jų koncentracijas. Tai rodo IL-4/IL-13 signalinio kelio svarbą vystantis 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimui sergant AA.

IL-25 ir TSLP koncentracijų pokyčiai serume slopinant eozinofilinį uždegimą

Praėjus keturioms savaitėms po vienkartinės mepolizumabo dozės, eozinofilų kiekis kraujyje reikšmingai sumažėjo nuo $0,55 \pm 0,20 \times 10^9/l$ iki $0,14 \pm 0,04 \times 10^9/l$ ($p = 0,01$, 9 pav., A). Tyrimo metu nustatyta, kad jau po vienos mepolizumabo dozės IL-25 koncentracija serume žymiai sumažėjo nuo $48,0 \pm 17,2$ pg/ml iki $34,8 \pm 17,1$ pg/ml ($p = 0,02$, 9 pav., B). Serumo TSLP koncentracijos pokytis buvo panašus: $359,8 \pm 71,3$ pg/ml prieš paskiriant 100 mg mepolizumabo ir $275,6 \pm 47,8$ pg/ml, praėjus keturioms savaitėms po vienkartinės mepolizumabo dozės ($p = 0,02$, 9 pav., C).

Nustatytos šios reikšmingos koreliacijos: tarp eozinofilų skaičiaus kraujyje pokyčių ir IL-25 koncentracijos serume pokyčių po vienos mepolizumabo dozės ($r = 0,81$, $p = 0,008$; 10 pav.); taip pat tarp IL-25 koncentracijos serume ir TSLP koncentracijos serume pokyčių ($r = 0,93$, $p = 0,004$; 11 pav.). Tačiau koreliacija tarp eozinofilų kiekio kraujyje ir TSLP koncentracijos serume pokyčių nebuvo reikšminga ($r = 0,49$, $p > 0,05$).

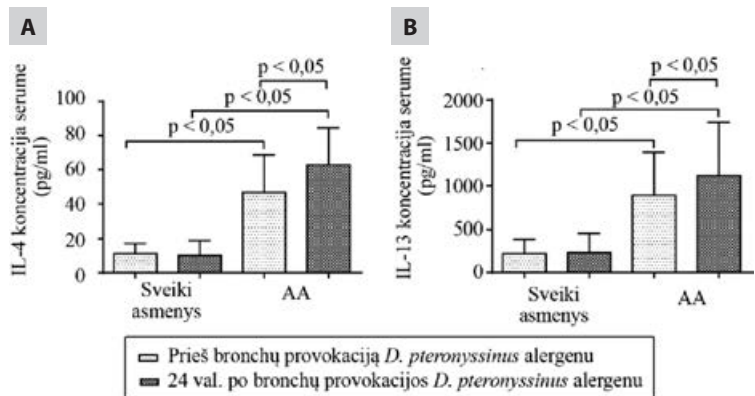
Taigi, atlikto tyrimo metu nustatyta, kad SNEA sergantiems asmenims, papildžius skiriamą gydymą humanizuotu monokloniniu antikūnu prieš IL-5 mepolizumabu, jau po vienkartinės vaisto dozės žymiai sumažėjo IL-25, TSLP koncentracija serume, o IL-25 pokytis dar ir koreliavo su kraujo eozinofilų bei TSLP pokyčiais.



7 pav. Bronchų epitelio citokinų koncentracijų pokytis praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu: (A) IL-25 koncentracija; (B) IL-33 koncentracija; (C) TSLP koncentracija; (D) ezrino koncentracija.

Rezultatai pateikiami kaip vidurkis ir standartinė vidurkio paklaida. Alerginės astmos (AA) grupė $n = 9$, sveikų asmenų grupė – $n = 9$.
Statistinė analizė – Mann-Whitney U testas.

Santrumpos: AA – alerginė astma; *D. pteronyssinus* – *Dermatophagoides pteronyssinus*; IL-25 – interleukinas 25; IL-33 – interleukinas 33; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.



8 pav. IL-4 ir IL-13 koncentracija serume prieš ir praėjus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu: (A) IL-4 koncentracija; (B) IL-13 koncentracija.

Rezultatai pateikiami kaip vidurkis ir standartinė vidurkio paklaida.

Statistinė analizė – Mann-Whitney U testas.

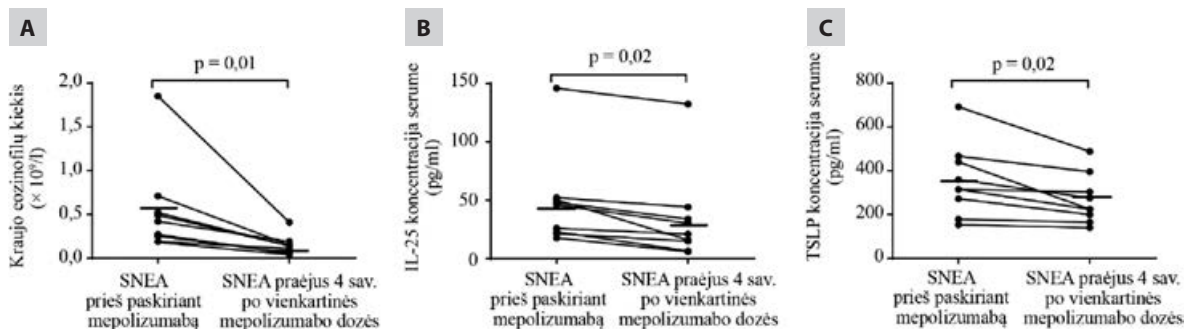
AA grupė $n = 9$, sveikų asmenų grupė $n = 9$.

Santrumpos: AA – alerginė astma; *D. pteronyssinus* – *Dermatophagoides pteronyssinus*; IL-4 – interleukinas 4; IL-13 – interleukinas 13.

APIBENDRINIMAS

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad eozinofilų β grandinės citokinų IL-3, IL-5, GM-CSF receptorių raiška buvo reikšmingai didesnė SNEA sergančiųjų asmenų, palyginus su nesunkia AA sergančiais pacientais. Verti-

Disertacijos

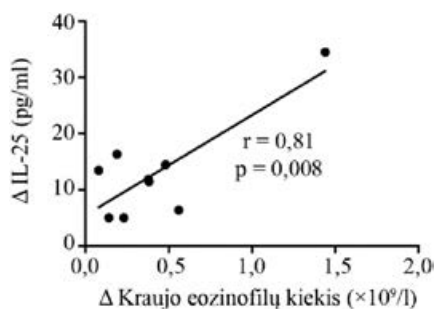


9 pav. Kraujo eozinofilų kiekio ir bronchų epitelio citokinų – IL-25 ir TSLP – pokytis, sergant SNEA po vienkartinės mepolizumabo dozės: (A) kraujo eozinofilų pokytis; (B) IL-25 pokytis; (C) TSLP pokytis.

Statistinė analizė – Wilcoxon suderintų porų ranginis testas.

Pateikiami kiekvieno tiriamojo duomenys (n=9) konkrečiomis vertėmis, pažymint bendrą vidurkį.

Santrumpos: IL-25 – interleukinas 25; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

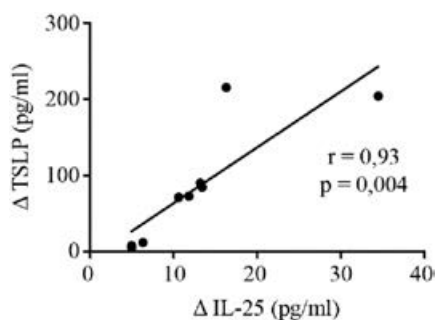


10 pav. Koreliacija tarp eozinofilų skaičiaus kraujyje pokyčių ir IL-25 koncentracijos serume pokyčių, sergant SNEA ir praėjus keturioms savaitėms po vienos mepolizumabo dozės

Pateikiami 9 SNEA sergančių pacientų duomenys.

Santrumpos: Δ – pokytis; IL-25 – interleukinas 25; r – Spearman'o ranginės koreliacijos koeficientas; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma.

nant šių citokinų koncentracijas serume, nustatytas tik IL-5 reikšmingas kiekio padidėjimas SNEA tiriamiesiems, palyginus su nesunkia AA sergančiais pacientais. Ir SNEA, ir AA grupių tiriamiesiems nustatytos



11 pav. Koreliacija tarp IL-25 koncentracijos serume ir TSLP koncentracijos serume pokyčių, sergant SNEA ir praėjus keturioms savaitėms po vienos mepolizumabo dozės

Pateikiami 9 SNEA sergančių pacientų duomenys.

Santrumpos: Δ – pokytis; IL-25 – interleukinas 25; r – Spearman'o ranginės koreliacijos koeficientas; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

reikšmingai didesnės eotaksino, CCL17 ir periostino koncentracijos serume, palyginus su sveikais asmenimis, o eotaksino bei CCL17 koncentracijos reikšmingai skyrėsi ir tarp tirtų astmos grupių – didžiausi jų kiekiai

nustatyti sergant SNEA. Taip pat SNEA sergantiems asmenims nustatyta didesnė eozinofilų integrinų subvienetų $\alpha 4$, αM ir $\beta 1$ raiška, palyginus su pacientais, sergančiais nesunkia AA.

Vertinant bronchų epitelio pažeidimą, AA sergantiems pacientams po bronchų provokacinio mėginio alergenu *D. pteronyssinus* IL-25, TSLP, ezrino, taip pat IL-4 ir IL-13, koncentracijos serume reikšmingai padidėjo, o IL-33 – nepakito. SNEA sergantiems pacientams, skyrus humanizuotą monokloninį antikūną prieš IL-5 mepolizumabą, bronchų epitelio IL-25 ir TSLP koncentracijos serume reikšmingai sumažėjo. Taip pat nustatytos reikšmingos sąsajos tarp IL-25 ir TSLP koncentracijų serume pokyčių bei IL-25 koncentracijos serume ir kraujo eozinofilų skaičiaus pokyčių.



Dokt. V. Kalinauskaitės-Žukauskės (kairėje) disertacijos gynimas. Disertacijos gynimo taryba: iš kairės prof. M. Humbert (profesorius dešinėje vertėjavo LSMU MA Pulmonologijos klinikos gyd. dr. D. Hoppenot), prof. L. Malinauskienė, prof. habil. dr. V. Lesauskaitė (pirmininkė), prof. V. Borutaitė, prof. R. Daugelavičius.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Didesnė eozinofilų β grandinės citokinų IL-3, IL-5, GM-CSF receptorių ir integrinų subvienetų $\alpha 4$, $\beta 1$, αM raiška yra susijusi su sunkesne 2-ojo tipo astmos eiga. IL-25, TSLP ir ezrinas gali būti bronchų epitelio pažaidos, o eotaksinas ir CCL17 – 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys sergant astma. Bronchų epitelio pažaidos žymenų IL-25, TSLP, ezrino kiekio serume, IL-5 ir IL-4/IL-13 signalinių kelių aktyvumo įvertinimas gali būti svarbūs parenkant individualizuotą 2-ojo tipo astmos gydymą.

STRAIPSNIAI, KURIUOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

Kalinauskaite-Zukauske V, Januskevicius A, Janulaityte I, Miliauskas S, Malakauskas K. Serum levels of epithelial-derived cytokines as interleukin 25 and thymic stromal lymphopoietin after a single dose of mepolizumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma: a short report. *Can Respir J.* 2019;2019:8607657.

Kalinauskaite-Zukauske V, Janulaityte I, Januskevicius A, Malakauskas K. Serum levels of epithelial-derived mediators and interleukin-4/interleukin-13 signaling after bronchial challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic asthma. *Scand J Immunol.* 2019; 90(5):e12820.

Kalinauskaite-Zukauske V, Januskevicius A, Janulaityte I, Miliauskas S, Malakauskas K. Expression of eosinophil β chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins, and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma. *BMC Pulm Med.* 2019,19(1): 158.

LITERATŪRA

1. Calhoun WJ, Haselkorn T, Mink DR, Miller DP, Dorenbau A, Zeiger RS. Clinical burden and predictors of asthma exacerbations in patients on guideline-based steps 4–6 asthma therapy in the TENOR cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(2):193–200.
2. Chastek B, Korner S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, et al. Economic burden of illness among patients with severe asthma in a managed care setting. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(7):848–61.
3. Jiang WQ, Mei XD, Feng D. Air pollution and chronic airway diseases: what should people know and do? *J Thorac Dis.* 2016; 8(1):E31–40.
4. Cockcroft DW. Epidemic thunderstorm asthma. *Lancet Planet Health.* 2018; 2(6):e236–7
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org
6. 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.
7. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(1):57–65.
8. Jain N, Hanania N, Chippes B, Long A. Type 2 inflammation in asthma. In: MD Peer Exchange. Available at: <https://www.mdmag.com/peerexchange/biomarkers-severe-asthma/type-2-inflammation-in-asthma>
9. Carr TE, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(1):22–37.
10. Bjerregaard A, Laing IA, Backer V, Fally M, Khoo SK, Chidlow G, et al. Clinical characteristics of eosinophilic asthma exacerbations. *Respirology.* 2017; 22(2):295–300.
11. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins [published correction appears in *ERJ Open Res.* 2016; 2(3):]. *ERJ Open Res.* 2015; 1(1):00024–2015.
12. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016; 9:1–12.
13. Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2(2):87–101.
14. Koenderman L. Priming: a critical step in the control of eosinophil activation. In: Lee JJ, Rosenberg HF, editors. *Eosinophils in health and disease.* Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 170–9.
15. Johansson MW, Mosher DE. Integrin activation states and eosinophil recruitment in asthma. *Front Pharmacol.* 2013; 4:33.
16. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016; 279(2):192–204.
17. Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DE. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(1):1–12.
18. Calderwood D. Talin controls integrin activation. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(Pt3):434–7.
19. Broughton SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldston MA, Bonder CS, et al. The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. *Immunol Rev.* 2012; 250(1):277–302.
20. Deslee G, Dury S, Perotin JM, et al. Bronchial epithelial spheroids: an alternative culture model to investigate epithelium inflammation-mediated COPD. *Respir Res.* 2007; 8(1):86.
21. Wu Q, Eickelberg O. Ezrin in Asthma – A First Step to Early Biomarkers of Airway Epithelial Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(4):408–10.
22. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019; 129(4): 1441–51.
23. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391(10118):350–400.
24. Caminati M, Le Pham D, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):13.
25. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: A key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2012; 9(3–4):10.
26. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(5):602–15.
27. Hamilton RG. Laboratory diagnosis of human allergic disease. In: Leung YM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, editors. *Pediatric allergy: principles and practice.* 3rd ed. New York: Elsevier; 2016. p. 167-76.e1.

Bedakvilino ir delamanido vartojimas vaistams atspariai tuberkuliozei gydyti. Kokių šalutinių poveikių galima tikėtis?

DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT WITH BEDAQUILINE AND DELAMANID. WHAT ADVERSE EVENTS ARE TO BE EXPECTED?

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Ištirti, ar naujųjų medikamentų nuo tuberkuliozės (TB) – bedakvilino (BDQ) ir delamanido (DLM) vartojimas klinikinėje praktikoje yra saugus. **Tyrimo metodai.** Atlikta retrospektyvioji 32 vaistams atsparia (VA) TB sergančių pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filialo Romainių TB ligoninės Rezistentinės TB skyriuje, ligos istorijų analizė. Vertinti tiriamųjų duomenys bei naujųjų medikamentų nuo TB sukelti šalutiniai poveikiai. **Rezultatai.** Didžioji dalis tiriamųjų buvo santykinai jauno amžiaus (mediana – 50 metų) vyrai. 59,38 proc. pacientų buvo piktnaudžiaujantys alkoholiu. 56,3 proc. pacientų, gydytų naujaisiais vaistais nuo TB, sirgo ypač vaistams atsparia TB. Dažniausiai radiologiškai rastas abipusis plaučių pažeidimas (68,75 proc.). Pusei tiriamųjų pasireiškė bent vienas galimas šalutinis poveikis. Dažniausi galimi šalutiniai poveikiai: QTc intervalo prailgėjimas, išbėrimas, pykinimas arba vėmimas. Rečiau pasireiškė periferinė neuropatija, viduriavimas, širdies plakimo pojūtis. Dėl kliniškai reikšmingų pokyčių elektrokardiogramoje vienam pacientui nutrauktas gydymas DLM. Trimis (9,38 proc.) atvejais neabejota, jog šalutinį poveikį sukėlė BDQ arba DLM. Gydymo metu statistiškai reikšmingo ryšio tarp amžiaus, lyties bei alkoholio vartojimo ir galimų šalutinių poveikių pasireiškimo nenustatyta ($p > 0,05$). Statistiškai reikšmingo QTc intervalo prailgėjimo ryšio su amžiumi bei lytimi taip pat nepavyko nustatyti ($p > 0,05$), tačiau tai imtyje buvo būdinga tik vyrams. **Išvados.** Gydymas naujaisiais prieštuberkulioziniais vaistais yra pakankamai saugus. Siekiant nustatyti įvairių veiksnių įtaką šalutinių poveikių pasireiškimui, tikslinga atlikti tyrimą su didesne imtimi.

Reikšminiai žodžiai: bedakvilinas, delamanidas, vaistams atspari tuberkuliozė, šalutiniai poveikiai.

Summary. The aim. To determine if treatment regimens including new antituberculous drugs bedaquiline (BDQ) and delamanid (DLM) are clinically safe. **Methods.** A retrospective analysis of 32 drug-resistant tuberculosis (DR-TB) patients who were treated with BDQ and/or DLM in Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos affiliated hospital Romaniai Hospital of Tuberculosis Department of Resistant TB was performed. The features of patients and possible adverse events (AEs) of new antituberculous drugs were evaluated. **Results.** The majority of patients were relatively young men (mode – 50 years). 59.38% of patients were excessive alcohol users. 56.3% of patients which were treated with these new antituberculous drugs had extensively drug-resistant TB. Bilateral involvement was the most common radiological finding (68.75%). Half of the patients had at least 1 of the possible AEs. The most common possible AEs were QTc interval prolongation, skin rash, nausea/vomiting, while peripheral neuropathy, diarrhea and palpitations were rarer. One patient had to stop treatment because of clinically significant changes in electrocardiogram. 3 (9.38%) cases of AEs were undoubtedly caused by new antituberculous drugs (BDQ and DLM). There was no statistically significant relation between age, sex, alcohol consumption and possible AEs ($p > 0.05$). There was no statistically significant relation between age, sex and QTc interval prolongation ($p > 0.05$) either. However, in our study QTc interval prolongation occurred only in men. **Conclusion.** After a careful consideration of the research results it was concluded that treatment with these new antituberculous drugs is sufficiently safe. However, in order to assess how various factors impact the manifestation of AEs, studies with larger sample size should be performed.

Keywords: bedaquiline, delamanid, drug-resistant tuberculosis, adverse events.

IVADAS

2019 m. publikuotose Pasaulio sveikatos organizacijos vaistams atsparios (VA) tuberkuliozės (TB) gydymo rekomendacijose rasta esminių skirtumų, palyginus su 2016 m. gairėmis. Tarp pirmojo pasirinkimo medikamentų dominuoja naujieji vaistai nuo TB: bedakvilinas (BDQ) ir delamanidas (DLM) bei atnaujinto vartojimo

linezolidas (LZD) ir klofazaminas (CFZ), kurie iki šiol buvo skiriami, jei nepavykdavo sudaryti pakankamai veiksmingų VA-TB gydymo schemų, derinant antros eilės vaistus nuo TB: fluorochinolonus (FQ), aminoglikozidus (kapreomiciną – Cm, kanamiciną – Km, amikaciną – Am), tioamidus (etionamidą – ETH, proktionamidą – PTH), paraaminosalicilo rūgštį (PASR),

cikloseriną (Cks). Kadangi Lietuvoje VA-TB paplitimas yra vienas didžiausių pasaulyje (20 proc. visų TB atvejų sudaro DVA-TB), itin svarbu mūsų šalyje užtikrinti prieinamą veiksmingiausią gydymą [1].

Tam, kad BDQ ir DLM skyrimas būtų pagrįstas, pasaulyje vykdomi tyrimai, pateikiantys įrodymų apie šių medikamentų saugumą ir veiksmingumą. 2017 m. publikuotame daugiacentriame tyrime nurodyta, jog iš 428 VA-TB sirgusių ir BDQ gydytų pacientų 5,8 proc. atvejų gydymas buvo sustabdytas dėl galimų šio vaisto šalutinių poveikių [2]. Kadangi žinoma, jog vienas grėsmingiausių BDQ ir DLM šalutinių poveikių yra širdies aritmijos, sukeliama QTc intervalo prailgėjimo, atliekami tyrimai, kuriuose vertinamas šio poveikio paplitimas ir klinikinis reikšmingumas. Tyrime, atliktame Pietų Korėjoje, kurio imtis 61 pacientas, nurodoma, jog keturiems pacientams, gydytiems BDQ ir (arba) DLM, gydymas buvo sustabdytas dėl didelio QTc intervalo prailgėjimo [3]. Indijos tyrėjai pastebėjo, kad iš 53 pacientų, gydytų BDQ ir DLM deriniu vienu metu, QTc intervalo prailgėjimas daugiau nei 500 ms nustatytas vienam pacientui [4]. BDQ ir DLM turi ir kitų, mažiau pavojingų, tačiau diskomfortą keliančių šalutinių reiškinių – tai daugeliui vaistų būdingi pykinimas, vėmimas, viduriavimas, odos reakcijos, periferinės neuropatijos, sąnarių skausmas, kurie neretai skatina pacientus atsisakyti gydymo naujaisiais medikamentais [5]. 2019 m. publikuoti didelės imties (658 vaistams atsparia TB sergantys pacientai) 26 pasaulio šalyse vykdyto klinikinio tyrimo rezultatai, kuriuose skelbiama, kad dėl sunkių BDQ ir DLM šalutinių poveikių gydymas šiais vaistais nutrauktas buvo atitinkamai – 0,35 (2 iš 577) ir 0,8 proc. (1 iš 121) atvejų [6].

Šis tyrimas atliktas, siekiant išsiaiškinti ir pasidalyti, su kokiais galimais šalutiniais poveikiais, skiriant naujuosius prieštuberkuliozinius vaistus, susidūrė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) filialo Romainių TB ligoninės gydytojai pirmus trejus metus gydydami VA-TB sergančius pacientus schemomis su BDQ ir DLM.

TYRIMO METODAI

Atliktas retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, kurio metu buvo vertinti stacionarių ligos istorijų įrašai apie pacientų būklę bei atliktus tyrimus, nenaudojant duomenų, galinčių atskleisti pacientų tapatybes. Nagrinėti visų 32 VA-TB sergančių pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos Kauno klinikų filialo Romainių TB ligoninės Rezistentinės TB skyriuje, ligos istorijų duomenys. Atlikta medicininių dokumentų analizė, vertintas tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį, amžių, atsparumo vaistams formą (daugeliui vaistų atspari TB – DVA-TB, ypač vaistams atspari TB – YVA-TB, polirezistentiška TB), radiologinę formą

(kavernos, abipusis pažeidimas, vienpusis pažeidimas). Išanalizavus tiriamųjų ligos istorijų dienynų įrašus, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, surinkti duomenys apie labiausiai tikėtinus BDQ ir DLM šalutinius poveikius, vertintas jų pasiskirstymas bei ryšys su lytimi, amžiumi, alkoholio vartojimu. Naujai atsiradę tiriamųjų nusiskundimai buvo laikyti šalutiniais poveikiais, remiantis farmakologijos duomenų bazės *British National Formulary* (BNF) pateiktais duomenimis apie BDQ ir DLM bei kitų deriniuose vartojamų vaistų galimus šalutinius poveikius. Buvo vertinama, kuriam sunkumo lygiui pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) priklauso rasti galimi šalutiniai poveikiai (1 lygis: lengviausi, minimaliai žalojantys arba visiškai nežalojantys sveikatos; 5 lygis: sunkiausi, sukeliantys mirtį). Kaip galimi naujųjų vaistų šalutiniai poveikiai buvo išskirti šie klinikiniai radiniai ir tiriamųjų skundai: pykinimas ir (arba) vėmimas, viduriavimas, išbėrimas, artralgija, neuropatija, širdies plakimo pojūtis, QTc intervalo prailgėjimas. Vertinant QTc intervalo prailgėjimą, buvo nustatyta, jog vyrų prailgėjęs QTc yra daugiau arba lygu 450 ms, moterų – daugiau arba lygu 460 ms [7].

Duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą „IBM SPSS Statistics 24“. Galimų šalutinių poveikių pasireiškimo su amžiumi ryšiu nustatyti taikytas Stjudento (t) kriterijus. Galimų šalutinių poveikių ryšiu su lytimi bei alkoholio vartojimu nustatyti taikytas chi kvadrato (χ^2) testas. QTc prailgėjimo gydymo metu ryšiu su lytimi nustatyti taikytas chi kvadrato (χ^2) testas. QTc prailgėjimo gydymo metu ryšiu su amžiumi nustatyti taikytas Stjudento (t) kriterijus.

REZULTATAI

Nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos BDQ ir (arba) DLM buvo gydyti 32 pacientai. 21 (65,6 proc.) skirtas BDQ, devyniems (28,1 proc.) skirtas DLM, dviem (6,3 proc.) vienas po kito paskirti abu medikamentai (BDQ ir DLM). 26 (81,25 proc.) tiriamieji buvo vyrai, šešios (18,75 proc.) – moterys. Gydytų naujaisiais vaistais nuo TB pacientų amžius svyravo nuo 24 iki 66 metų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 46 metai, amžiaus mediana – 50 metų. 13 (40,63 proc.) pacientų nevartojo alkoholio, o 19 (59,38 proc.) piktnaudžiavo alkoholiu. Nė vienas iš pacientų nebuvo užsikrėtęs žmogaus imunodeficitu virusu. Grupuojuojant pacientus pagal atsparumo vaistams formą, rasta, jog 11 pacientų (34,3 proc.) sirgo DVA-TB, 18 pacientų (56,3 proc.) sirgo YVA-TB, trims pacientams (9,4 proc.) nustatyta polirezistentinė TB forma (1 pav.). Visi 32 pacientai sirgo plaučių VA-TB, nė vienas ekstrapulmoninės VA-TB atvejis šiuo laikotarpiu nebuvo gydytas BDQ ir (arba) DLM. Verti-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

nant tiriamųjų pasiskirstymą pagal radiologinę plaučių TB formą, pastebėta, kad radiologiniuose tyrimuose abipusis plaučių pažeidimas pasireiškė 22 (68,75 proc.) pacientams (iš jų trims rastos kavernos), o vienpusis pažeidimas – 10 (31,25 proc.) pacientų (2 pav.).

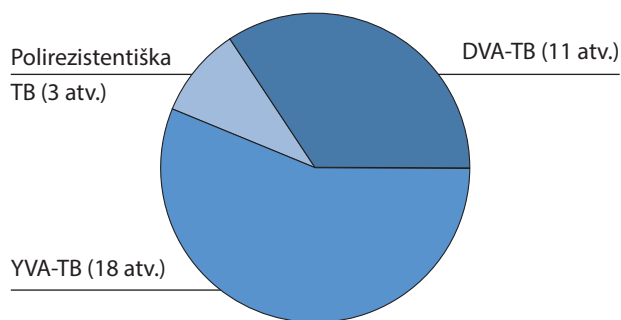
Deriniuose su BDQ ir (arba) DLM taip pat buvo skirti šie vaistai: etambutolis (ETB) – vienas (3,13 proc.) pacientui, FQ – septyniems (21,88 proc.), Cks – 27 (84,38 proc.), Cm – 15 (46,88 proc.), Km – vienas (3,13 proc.), LZD – 26 (81,25 proc.), pirazinamidas (Z) – 25 (78,13 proc.), protionamidas (Pt) – šešiams (18,75 proc.), rifampicinas (R) – vienas (3,13 proc.), PASR – 26 pacientams (81,25 proc.).

16 (50 proc.) tiriamųjų gydymo BDQ arba DLM metu atsirado naujų skundų, kurie galėtų būti laikomi BDQ ir DLM šalutiniais poveikiais.

Nustatyta, kad 13 (81,25 proc.) pacientų pasireiškė vienas galimas šalutinis poveikis, dviem (12,5 proc.) – du galimi šalutiniai poveikiai, vienas (6,25 proc.) – trys galimi šalutiniai poveikiai. Visiems 16 pacientų pasireiškę šalutiniai poveikiai laikyti kaip nežymiai trikdančios sveikatą ir neribojantys socialinio bei funkcinio aktyvumo (1 ir 2 sunkumo lygis pagal CTCAE). QTc intervalo prailgėjimas pasireiškė penkiems (15,63 proc.) pacientams. Iš jų du gydyti DLM, trys – BDQ. Dar dviem pacientams QTc intervalo prailgėjimas buvo rastas, prieš skiriant naujuosius prieš-tuberkuliozinius medikamentus. Šis EKG požymis išliko ir gydymo jais metu. Vienas tiriamasis, kuriam naujai registruotas QTc prailgėjimas gydymo BDQ metu, skundėsi atsiradusiu širdies plakimo pojūčiu, šio paciento QTc buvo 484 ms. Dviem pacientams nustatytas QTc prailgėjimas >500 ms (vienas jų gydytas BDQ, kitas – DLM). Vienam (3,13 proc.) tiriamajam buvo nutrauktas gydymas DLM dėl žymiai prailgėjusio QTc intervalo (QTc reikšmė buvo 532 ms), EKG naujai atsiradus dešiniojo Hiso pluošto blokadai.

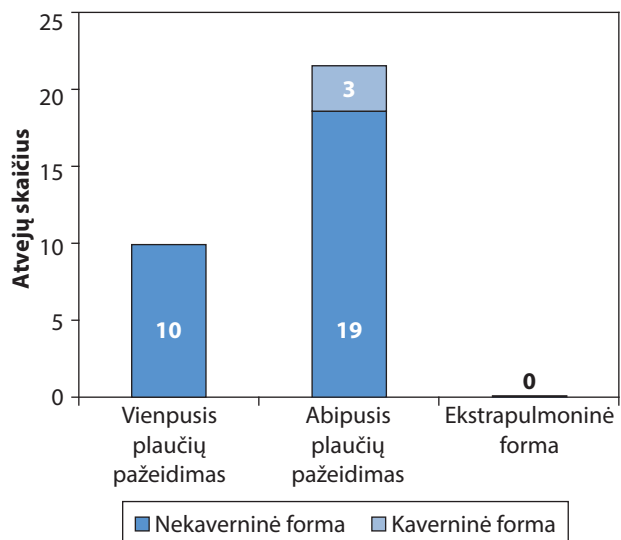
Kiti mažiau grėsmingi galimi šalutiniai poveikiai pasiskirstė taip: išbėrimas pasireiškė penkiems (15,63 proc.) pacientams (trys iš jų vartojo BDQ, du – DLM); pykinimas ir (arba) vėmimas – keturiems (12,50 proc.) pacientams (trys vartojo BDQ, vienas – DLM); viduriavimas – vienas (3,13 proc.), vartojusiam BDQ; periferinė neuropatija pasireiškė trimis (9,38 proc.) pacientams, iš kurių visi vartojo BDQ (3 pav.). Dėl nė vieno iš minėtų šalutinių poveikių nebuvo nutrauktas gydymas BDQ arba DLM. Mediciniuose dokumentuose nurodyta, kad vienas (3,13 proc. visos imties) pacientui buvo nutrauktas gydymas BDQ dėl dusulio epizodų iš karto po medikamento pavartojimo (nesant alergijos arba anafilaksijos požymių), tačiau tokio galimo šalutinio poveikio prieinamuose informaciniuose šaltiniuose nenurodyta.

Įvertinus visų pacientams skirtų prieš-tuberkuliozinių medikamentų galimus šalutinius poveikius, manoma,

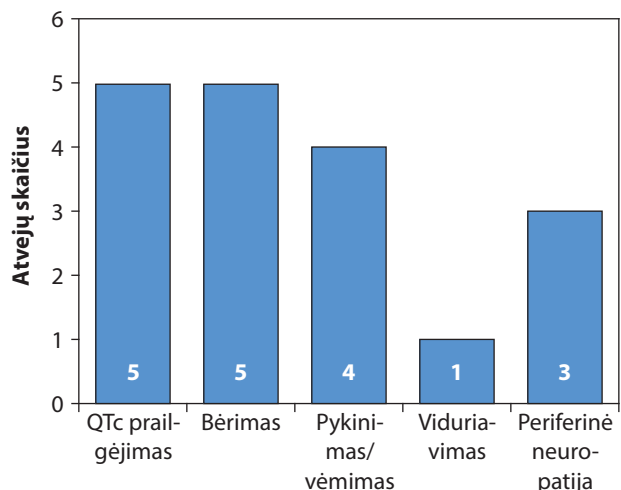


1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal TB atsparumo formas (nurodytas atvejų skaičius)

Santrumpos: DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė; YVA-TB – ypač vaistams atspari tuberkuliozė; TB – tuberkuliozė.



2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal radiologinį vaizdą (nurodytas atvejų skaičius)



3 pav. Galimų šalutinių poveikių pasiskirstymas tiriamųjų imtyje (nurodytas atvejų skaičius)

jog trimis atvejais (9,38 proc.) pasireiškusių šalutinių poveikių negalėjo sukelti jokie kiti medikamentai (išskyrus BDQ arba DLM), visais šiais atvejais tai buvo QTc prailgėjimas.

Pastebėta, jog apie nė vieną iš galimų šalutinių po-

veikių nebuvo pranešta Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai (VVKT).

Atliekant šį tyrimą, statistiškai reikšmingo ryšio tarp amžiaus, lyties bei alkoholio vartojimo ir galimų šalutinių poveikių pasireiškimo nenustatyta ($p > 0,05$). Vis dėlto pastebėta, kad alkoholio vartojimo ryšys su galimų šalutinių poveikių pasireiškimu artimas statistiniam patikimumui ($p = 0,077$), todėl daroma prielaida, jog statistiškai patikimų rezultatų būtų galima tikėtis padidinus tiriamųjų imtį. Statistiškai reikšmingo QTc intervalo prailgėjimo gydymo metu ryšio su amžiumi bei lytimi taip pat nepavyko nustatyti ($p > 0,05$), tačiau pastebėta, jog šis simptomas tarp tiriamųjų pasireiškė tik vyrams.

REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo metu dažniausiai rasti nežymiai sveikatą ir aktyvumą trikdantys šalutiniai poveikiai (asimptominis QTc prailgėjimas, išbėrimas, pykinimas, periferinė neuropatija), kitų autorių rezultatai panašūs – gydymo naujaisiais vaistais nuo TB metu dažniausiai dokumentuoti buvo virškinamojo trakto veiklos sutrikimai, periferinės neuropatijos, QTc intervalo prailgėjimas [8, 9]. Vis dėlto tiek užsienio autoriai, tiek mes pastebime, jog vertinti pasireiškusius simptomus kaip neabejotinus BDQ ir DLM šalutinius poveikius būtų klaidinga, žinant, jog TB nėra gydoma monoterapija.

Didesnio dėmesio vertas galimas BDQ ir DLM šalutinis poveikis yra QTc intervalo prailgėjimas, kuris gali sąlygoti gyvybei pavojingų širdies aritmijų atsiradimą. Vis dėlto tiek šio tyrimo, tiek užsienio autorių tyrimų, kurių tiriamųjų imtys nuo 28 iki 428 pacientų, metu didelis QTc intervalo prailgėjimas ($QTc > 500$ ms), gydant BDQ ir (arba) DLM, rastas nuo 0 iki 9,7 proc. pacientų, o vaisto nutraukimo atvejai dėl šios priežasties – pavieniai [2–3, 8–10]. Be to, kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, jog pokyčius EKG galėjo sąlygoti ne tik BDQ arba DLM, bet ir kiti vaistai, įeinantys į gydymo schemą (PASR, moksifloksacinas, klofazaminas) [6]. Tai, mūsų manymu, yra gana svarūs rezultatai, pagrindžiantys naujųjų vaistų nuo TB saugumą. Be to, QTc prailgėjimas panašiai pasiskirstė, nepaisant vaisto ir jo vartojimo būdo pasirinkimo (BDQ, DLM, BDQ ir DLM paeiliui arba kartu) [3, 8].

Atliekant šį tyrimą pastebėta, jog apie galimus vaistų nuo TB šalutinius poveikius VVKT neinformuojama, nepaisant to, jog ši praktika rekomenduojama tiek pačios VVKT, tiek vaistų gamintojų. Anksčiau minėto daugiacentrio tyrimo, kurio tiriamųjų imtis buvo 658 pacientai, metu nustatyta, kad įvairiose pasaulio

šalyse gydytojai apie šalutinius vaisto poveikius savo šalies sveikatos kontrolės tarnybas informuoja retai – iš tyrimo dokumentuotų 57 sunkių šalutinių poveikių buvo pranešta apie tris (5,26 proc.), iš 447 lengvų šalutinių poveikių – apie 19 (4,3 proc.) [6].

IŠVADOS

Įvertinus šio tyrimo rezultatus, nustatyta, kad gyvybei pavojingi galimi šalutiniai poveikiai tarp pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM, nepasireiškė, todėl galima daryti išvadą, jog gydymas naujaisiais prieštuberkulioziniais vaistais yra pakankamai saugus. Siekiant atlikti sudėtingesnius statistinius skaičiavimus bei nustatyti papildomų veiksnių (lyties, amžiaus, alkoholio vartojimo) įtaką galimų šalutinių poveikių pasireiškimui, tikslinga atlikti tyrimą su didesne tiriamųjų imtimi.

Gauta: 2020 02 25

Priimta: 2020 03 17

LITERATŪRA

1. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Annexes 3-9. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2013).
2. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017; 49(5):1700387.
3. Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J*. 2018; 51(3):1702467.
4. Sarin R, Vohra V, Singla N, Singla R, Puri MM, Munjal SK, et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a „Salvage Regimen“ for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2019; 66(1):184-8.
5. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 2018. Available at: <https://bnf.nice.org.uk>
6. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019; 54(6):1901522.
7. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 53(11):982-91.
8. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(5):536-44.
9. Olayanju O, Limberis J, Esmail A, Oelofse S, Gina P, Pietersen E, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur Respir J*. 2018; 51(5). doi: 10.1183/13993003.00544-2018.
10. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2):188-94.

Daugiadisciplinio konsiliumo vertė diagnozuojant ir gydant intersticines plaučių ligas. Kauno klinikų patirtis

VALUE OF MULTIDISCIPLINARY TEAM MEETING FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES. EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS

GEDIMINAS VASILIAUSKAS, KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Tarptautinės rekomendacijos rekomenduoja intersticinių plaučių ligų (IPL) diagnostiką atlikti specializuotuose centruose, pacientus aptariant IPL daugiadiscipliniame konsiliume (IPLDDK). **Tyrimo tikslas.** Nustatyti IPLDDK vertę IPL diagnostikai ir gydymo taktikos apsprendimui Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Pulmonologijos klinikoje. **Tyrimo metodika.** Atlikta retrospektyvioji pacientų, pristatytų Kauno klinikų IPLDDK nuo 2019 m. sausio 10 d. iki 2020 m. sausio 9 d., duomenų analizė. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems pirmą kartą nustatyta IPL diagnozė. **Rezultatai.** Iš 98 tirtų pacientų 67,4 proc. pacientų IPL diagnozė nustatyta per pirmą IPLDDK aptarimą. Dažniausiai buvo nustatyta sarkoidozės diagnozė – 48,9 proc., po 8,2 proc. – idiopatinės plaučių fibrozės, idiopatinės nespecifinės intersticinės pneumonijos ir hipersensityviojo pneumonito. 63,3 proc. IPL diagnozių nustatytos remiantis klinikiniais ir radiologinių tyrimų duomenimis. Prieš IPLDDK aptarimą 45,9 proc. pacientų nustatyta nepatikslinkta IPL. IPLDDK metu diagnozė pakeista 53,1 proc. pacientų. Visiems pacientams, nustačius IPL, rekomenduota gydymo taktika. **Išvados.** Tyrimo rezultatai parodė, kad IPLDDK yra tikslingas diagnozuojant IPL ir apsprendžiant gydymo taktiką.

Reikšminiai žodžiai: intersticinė plaučių liga, daugiadisciplinis konsiliumas.

Summary. Introduction. International guidelines recommend interstitial lung diseases (ILD) should be diagnosed in specialized centres, in an ILD multidisciplinary team (ILDMDT). **Aim.** To determine the value of ILDMDT for diagnosis and treatment choice of IPL at the Department of Pulmonology of Kauno klinikos. **Methods.** A retrospective study of patients, presented at Kauno klinikos ILDMDT from January 10th, 2019 to January 9th, 2020, was performed. Patients with a first-time diagnosis of ILD were included in this study. **Results.** 67.4% out of 98 patients presented in this study had ILD diagnosed after the first ILDMDT discussion. The most prevalent ILD was sarcoidosis at 48.9%. Idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic non-specific interstitial pneumonia and hypersensitivity pneumonitis were diagnosed in 8.2% of cases each. 63.3% of ILDs were diagnosed by clinical and radiological findings alone. 45.9% were presented for ILDMDT with the diagnosis of unspecified ILD. ILDMDT changed the diagnosis in 53.1% of cases. All patients diagnosed with ILD were offered further treatment. **Conclusions.** This study shows that ILDMDT is a valuable tool for diagnosis and choice of treatment for ILDs.

Keywords: interstitial lung disease, multidisciplinary team.

IVADAS

Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai terminas, apimantis daugiau nei 200 ligų, pažeidžiančių intersticinį plaučių audinį arba parenchimą [1, 2]. Parenchima svarbi dėl to, kad būtent čia vyksta dujų difuzija tarp alveolių ir kapiliarų.

IPL yra retos ligos, tačiau dėl reikšmingų gydymo ir prognozės skirtumų specifinių IPL diagnozių nustatymas ir diferencijavimas yra labai svarbus [3]. Šiam tikslui pasitelkiami klinikiniai duomenys [4], radiologiniai tyrimai [5, 6], invazinių procedūrų ir biopsijos rezultatai [7, 8]. IPL diagnostikai ypač reikšminga didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija (DSGKT). Neaiškiais atvejais, kai atliktų klinikinių, laboratorinių, radiologinių duomenų IPL diagnozei

nepakanka, sudėtingų invazinių tyrimų metu paimama plaučių audinio biopsija [6].

Kiekviena IPL yra susijusi su skirtingais iššūkiais. Pavyzdžiui, IPF būdingas progresuojantis plaučių funkcijos blogėjimas, todėl šios ligos prognozė itin bloga. Kita vertus, IPF diagnostikai taikomi aiškūs kriterijai [7, 9]. Kitoms intersticinėms plaučių ligoms, tokioms kaip idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) arba hipersensityvusis pneumonitas (HP), nėra aiškių, įrodymais pagrįstų diagnostikos gairių. Jų nustatymas remiasi klinikine patirtimi ir išsamia visos turimos informacijos analize [10]. Todėl Tarptautinės rekomendacijos ir mokslinių tyrimų išvados rekomenduoja IPL diagnostiką atlikti specializuotuose centruose, aptariant daugiadiscipliniame konsiliume, kuriame dalyvauja gydytojas pulmonologas, gydytojas radiologas ir gydytojas

patologas [7, 11, 12]. IPL daugiadisciplinio konsiliumo (IPLDDK) nauda yra didžiausia, kai klinikiniai, radiologiniai ir histologiniai duomenys nevienareikšmiai arba nesutampa tarpusavyje.

Šiuo metu atlikta nedaug tyrimų, kurie vertino atskirų centrų IPLDDK vertę, diagnozuojant ir gydant IPL. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Pulmonologijos klinikoje IPLDDK pradėti vykdyti nuo 2019 m. sausio 10 d. Šio tyrimo tikslas – įvertinti IPLDDK vienerių metų patirtį ir vertę, diagnozuojant IPL bei pasirenkant gydymo taktiką.

METODIKA

Tyrimui atlikti gautas LSMU Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-LSMU(R)-32.

Atlikta retrospektyvioji pacientų, aptartų Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos IPLDDK vienerių metų laikotarpiu (nuo 2019 m. sausio 10 d. iki 2020 m. sausio 9 d.), duomenų analizė. Visi atvejai IPLDDK pateikti gydytojo pulmonologo. Pristatyti pacientai buvo gydyti Pulmonologijos klinikos stacionare, ambulatorijoje arba kituose Kauno klinikų skyriuose. Teikiantis gydytojas turėjo užpildyti Kauno klinikų IPLDDK apraše patvirtintą protokolą, kuriame pateikiami paciento demografiniai ir klinikiniai duomenys (lytis, amžius, teikiančio gydytojo nustatyta diagnozė, rūkymo, gretutinių ligų ir žalingų aplinkos, darbo sąlygų bei medikamentinė anamnezės), atliktų radiologinių tyrimų rezultatai (rentgenogramų, DSGKT, pozitronų emisijos kompiuterinės tomografijos (PET-KT)), invazinių tyrimų išvados (endobronchinės biopsijos (EBB), endobronchinės tarpuplaučio limfmazgių punkcijos ultragarso kontrolėje (EBUG), transbronchinės plaučių audinio biopsijos (TBB), kriobiopsijos, chirurginės biopsijos, bronchoalveolinio lavažo (BAL)), jei paimta biopsinė medžiaga – jos aprašymas bei jungiamojo audinio ligų žymenys.

IPLDDK komandoje dalyvavo gydytojai pulmonologai, gydytojas radiologas, kuris specializuojasi IPL srityje, ir gydytojas patologas. Gydytojas reumatologas Kauno klinikų IPLDDK komandoje nedalyvauja, tačiau prireikus pacientas buvo siunčiamas konsultacijai pas šį specialistą.

Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų pacientai, kurie IPLDDK aptarti anksčiau minėtu vienerių metų laikotarpiu ir kuriems pirmą kartą nustatyta IPL diagnozė. Neįtraukti pacientai, kuriems IPLDDK protokoluose nebuvo pagrindinių demografinių, klinikinių ir atliktų tyrimų duomenų, taip pat tie, kuriems tyrimo metu dar nenustatyta galutinė IPL diagnozė arba IPL nustatyta iki 2019 m. sausio 10 d. Pacientams, kurių atvejai buvo aptarti daugiau nei vieną kartą, diagnozė ir gydymo taktika skirta pagal paskutinio IPLDDK aptarimo išvadą. Asmeniniai pacientų duomenys, užtikrinant konfidencialumą, nebuvo renkami.

1 lentelė. 98 IPL, nustatytos Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos IPLDDK metu 2019–2020 m.

| IPL diagnozė | Dažnis, n (proc.) |
|--|-------------------|
| Sarkoidozė | 48 (48,9) |
| • I stadija | 15 (15,3) |
| • II stadija | 31 (31,6) |
| • III stadija | 1 (1,0) |
| • IV stadija | 1 (1,0) |
| IPF | 8 (8,2) |
| Idiopatinė NSIP | 8 (8,2) |
| Hipersensityvusis pneumonitas | 8 (8,2) |
| IPL susijusi su jungiamojo audinio liga | 7 (7,1) |
| • Reumatoidiniu artritu | 5 (5,1) |
| • Sjogreno sindromu | 1 (1,0) |
| • Sistemine skleroze | 1 (1,0) |
| Vaistų ir žalingų veiksnių sukelta IPL | 6 (6,1) |
| • Amiodarono | 2 (2,0) |
| • Chemoterapijos / Chemospindulinio gydymo | 2 (2,0) |
| • Metformino | 1 (1,0) |
| • Metotreksato | 1 (1,0) |
| Kriptogeninė organizuojamoji pneumonija | 3 (3,1) |
| Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė | 3 (3,1) |
| Kitos IPL diagnozė | 5 (5,1) |
| • Limfangiolejomiomatozė | 2 (2,0) |
| • RB IPL/DIP | 1 (1,0) |
| • Plaučių alveolinė proteinozė | 1 (1,0) |
| • Amiloidozė | 1 (1,0) |
| Neklasifikuojama IPL | 2 (2,0) |
| Iš viso | 98 (100,0) |

Santrumpos: IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija, IPL – intersticinė plaučių liga, IPLDDK – intersticinių plaučių ligų daugiadisciplinis konsiliumas, RB IPL – respiracinis bronchiolitas su intersticine plaučių liga, DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija.

IPLDDK nustatytos diagnozės suskirstytos į 10 kategorijų, pateikiamų 1 lentelėje (adaptuota pagal De Sadeleer LJ., ir kt.) [13]. Neklasifikuojama IPL nustatyta pacientams, kuriems IPLDDK metu, įvertinus ir aptarus visą turimą su klinikiniu atveju susijusią informaciją, nuspręsta, kad diagnozė negali būti priskirta vienai specifinės IPL diagnozei.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 25.0 statistinį paketą. Dažniai pateikti absoliučiaisiais skaičiais ir procentais. Kiekybiniai duomenys pateikti kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis.

REZULTATAI

Analizuotu vienerių metų laikotarpiu, remiantis metodikoje nurodytais kriterijais, tyrimui atrinkti 98 pacientai. Iš jų 57 (58,2 proc.) buvo moterys ir 41 (41,8 proc.) vyras. Vidutinis pacientų amžius buvo $54,3 \pm 19,1$ metų. Rūkančiųjų buvo 33 (33,7 proc.),

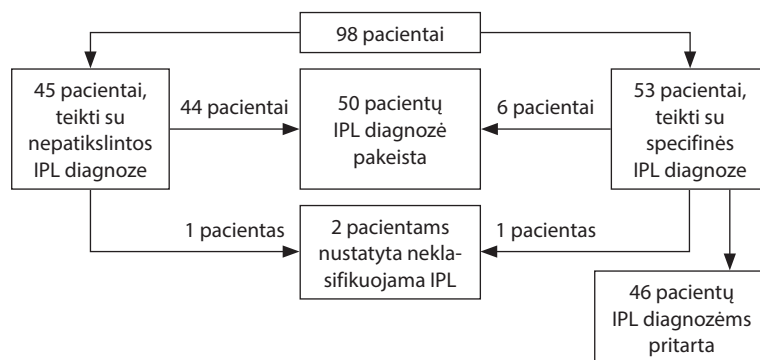
Moksliniai darbai ir apžvalgos

vidutinė šių pacientų rūkymo trukmė pakmečiais – 16,5 ± 15 metų.

66 (67,4 proc.) pacientams IPL diagnozė nustatyta pirmo IPLDDK aptarimo metu, 30 (30,6 proc.) – antro, o dviem (2,0 proc.) – trečio aptarimo metu. IPL diagnozės, nustatytos IPLDDK metu, suskirstytos į 10 kategorijų ir pateikiamos 1 lentelėje. Dažniausiai nustatyta IPL buvo sarkoidozė – 48 pacientams (48,9 proc.), rečiau nustatytos IPF, idiopatinė NSIP, HP – atitinkamai po aštuonis (8,2 proc.) atvejus. Dviem pacientams (2,0 proc.) nustatyta neklasifikuojama IPL.

IPL diagnozės, remiantis klinikiniais ir radiologinių tyrimų (DSGKT) duomenimis, nustatytos 62 pacientams (63,3 proc.), o klinikiniais, radiologiniais tyrimais ir biopsijos duomenimis – 36 pacientams (36,7 proc.). EBUG atlikta 18 pacientų (18,4 proc.), EBB – dviem (2,0 proc.), TBB – devyniems (9,2 proc.), kriobiopsija – aštuoniems (8,2 proc.). Chirurginės biopsijos atliktos septyniems (7,1 proc.) pacientams. Iš visų pacientų, kuriems atlikta biopsija, 25 (69,4 proc.) biopsijos medžiaga buvo informatyvi. BAL rekomenduota atlikti 11 (11,2 proc.) pacientų. Trims pacientams (6,3 proc.) atliktas PET-KT tyrimas sarkoidozės aktyvumui ir išplitimui įvertinti – visiems nustatyta generalizuota sarkoidozės forma.

Iš 98 IPLDDK aptartų pacientų 45 (45,9 proc.) teikiančio gydytojo pristatyti su nepatikslintos IPL diagnoze, o 53 (54,1 proc.) – su specifinės IPL. IPLDDK pritarė 46 (46,9 proc.) teikiančio gydytojo diagnozėms ir pakeitė 52 (53,1 proc.). Neklasifikuojamos IPL diagnozė traktuota kaip diagnozės pakeitimas, nes galėjo



1 pav. Teikiančio gydytojo diagnozių nagrinėjimo IPLDDK analizė

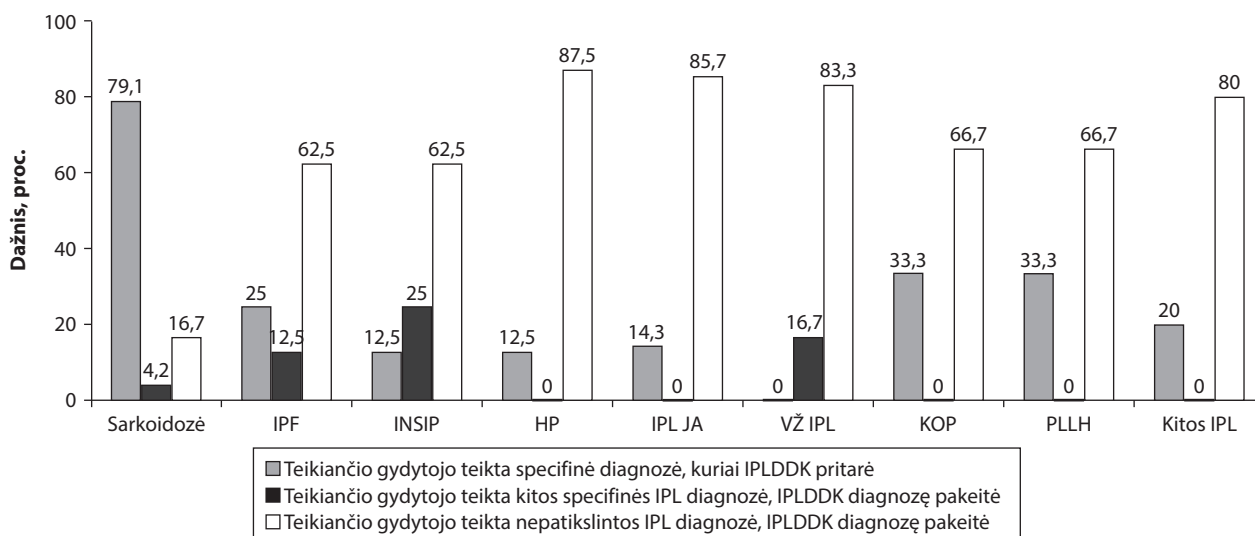
Santrumpos: IPL – intersticinė plaučių liga, IPLDDK – intersticinių plaučių ligų daugiadisisciplinis konsiliumas.

būti nustatyta tik po IPLDDK aptarimo. Teikiančio gydytojo diagnozės pakeitimo ir pritarimo duomenys pateikiami 1 pav.

Dažniausiai teikiančio gydytojo ir IPLDDK diagnozė sutapo nustatant sarkoidozę – 38 (79,1 proc.) pacientams iš 48. Dviem pacientams (4,2 proc.) IPLDDK sarkoidozės diagnozė nustatyta, teikiančiam gydytojui siūlant kitą IPL, o dar aštuoniems (16,7 proc.) – iš nepatikslingos IPL. Aštuoniems pacientams IPLDDK patvirtinus IPF, dviem (25,0 proc.) buvo patvirtinta teikiančio gydytojo nustatyta diagnozė, vienam (12,5 proc.) pakeista iš kitos specifinės IPL, dar penkiems (62,5 proc.) – iš nepatikslingos IPL. Nustatant kitas IPL, teikiančio gydytojo ir IPLDDK diagnozės sutapo rečiau, išsamesnis jų palyginimas pateikiamas 2 pav.

DISKUSIJA

Tyrimė įvertinta Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos IPLDDK vertė diagnozuojant ir gydant IPL.



2 pav. Teikiančio gydytojo ir IPLDDK diagnozių sutapimas aptariant atskiras IPL

Santrumpos: HP – hipersensityvusis pneumonitas; INSIP – idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; IPLDDK – intersticinių plaučių ligų daugiadisisciplinis konsiliumas; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IPL JA – intersticinė plaučių liga, susijusi su jungiamojo audinio liga; KOP – kriptogeninė organizuojamoji pneumonija; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė; VŽ IPL – vaistų ir žalingų veiksnių sukelta IPL.

Mūsų žiniomis – tai pirmas toks tyrimas Lietuvoje.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad dažniausiai iš visų aptartų IPL nustatyta sarkoidozės diagnozė (48,9 proc.), rečiau – IPF, idiopatinės NSIP ir HP diagnozės (po 8,2 proc.). Didžiąsias dalis pacientų (63,3 proc.) IPL diagnozė IPLDDK nustatyta remiantis klinikiniais ir radiologiniais tyrimų duomenimis. Dažniausiai teikiančio gydytojo ir IPLDDK diagnozė sutapo nustatant sarkoidozę (79,1 proc. atvejų) bei IPF (25,0 proc.). IPL diagnostikai pasitelkti naujausi tyrimo metodai – kriobiopsija bei PET-KT sarkoidozės aktyvumui, išplitimui įvertinti.

Šiame tyrime visi pacientai IPLDDK pristatyti gydytojo pulmonologo. Tyrimų atlikta nedaug ir duomenys nevienareikšmiai. Chaudhuri N., ir kt. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime visi pacientai taip pat pristatyti gydytojo pulmonologo [14], kitų autorių duomenimis, gydytojo pulmonologo pateikiama didžioji dalis pacientų atvejų, o 21,0–23,0 proc. atvejų pateikia bendrosios praktikos gydytojas [15, 16].

Mūsų gautus rezultatus palyginome su kitų klinikinių centrų patirtimi. De Sadeleer LJ., ir kt. 2018 m. publikavo tyrimą, kurio metu vertino 938 pacientus, aptartus IPLDDK per 10 metų laikotarpį Leuven universitetinėje ligoninėje Belgijoje. Šiame tyrime pirmo aptarimo metu IPL diagnozė nustatyta 91,3 proc. pacientų, [13]. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad IPL diagnozė per pirmą aptarimą nustatyta 67,4 proc. IPLDDK aptartų pacientų. Tokį skirtumą galima paaiškinti tuo, kad De Sadeleer LJ., ir kt. tyrime po pirmo aptarimo 16,0 proc. pacientų nustatyta neklasifikuojama IPL, kuriai patikslinti buvo skirti tolesni tyrimai, tačiau po jų pacientai nebuvo pristatyti pakartotiniam aptarimui. Mūsų klinikoje po IPLDDK pasiūlytų tyrimų atlikimo pacientai buvo pristatomi pakartotinai.

Pacientams, kuriems po visų atliktų tyrimų diagnozė lieka neaiški, nustatoma neklasifikuojama IPL. Literatūros duomenimis, ši diagnozė nustatoma 8,0–12,0 proc. atvejų [14–17]. De Sadeleer LJ., ir kt. savo tyrime neklasifikuojamą IPL nustatė 3,5 proc. pacientų [13]. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat panašūs, t. y. neklasifikuojama IPL nustatyta 2,0 proc. pacientų.

Literatūros duomenimis, IPLDDK aptarimo metu dažniausiai nustatoma IPF diagnozė – nuo 28,0 iki 34,8 proc. atvejų, o sarkoidozė nustatoma apie 3,0–8,7 proc. [13–16]. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, sarkoidozė sudaro 23,2–35,5 proc. visų IPL [18]. Tokį

2 lentelė. IPL gydymo taktika, nurodyta Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos IPLDDK metu

| IPL diagnozė | Gydymo taktika | Gydymo taktikos pasirinkimo dažnis tarp ligos atvejų, n (proc.) |
|--|--|---|
| Sarkoidozė | Stebėseną GGK NVNU | 38 (79,1) 8 (16,7) 2 (4,2) |
| IPF | Stebėseną Priešfibrotinis gydymas | 2 (25,0) 6 (75,0) |
| Idiopatinė NSIP | Stebėseną GGK GGK ir citotoksinius vaistus | 2 (25,0) 5 (62,5) 1 (12,5) |
| Hipersensityvusis pneumonitas | Stebėseną Nutraukti kontaktą su antigenais GGK | 4 (50,0) 1 (12,5) 3 (37,5) |
| IPL, susijusi su jungiamojo audinio liga | Pagrindinės ligos gydymas Pagrindinės ligos gydymas ir GGK | 6 (85,7) 1 (14,3) |
| Vaistų ir žalingų medžiagų sukelta IPL | Nutraukti vaisto vartojimą Nutraukti vaisto vartojimą ir GGK | 3 (50,0) 3 (50,0) |
| Kriptogeninė organizuojamoji pneumonija | Stebėseną GGK | 1 (33,3) 2 (66,7) |
| RB IPL/DIP | Mesti rūkyti | 1 (100,0) |
| PLLH | Mesti rūkyti Mesti rūkyti ir GGK | 1 (33,3) 2 (66,7) |
| Limfangiolejomio-matozė | Stebėseną Įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą | 1 (50,0) 1 (50,0) |
| Plaučių alveolinė proteinozė | Gydomasis plaučių lavažas (Kauno klinikose netaikomas, nesant patvirtintos metodikos) | 1 (100,0) |
| Plaučių amiloidozė | GGK | 1 (100,0) |
| Neklasifikuojama IPL | Stebėseną | 2 (100,0) |

Santrumpos: GGK – geriamieji gliukokortikoidai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IPL – intersticinė plaučių liga, IPLDDK – intersticinių plaučių ligų daugiadisiplinis konsiliumas; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė; RB IPL – respiracinis bronchiolitas su intersticine plaučių liga.

neatitikimą tarp epidemiologinių ir IPLDDK duomenų galima paaiškinti tuo, kad sarkoidozės diagnostikai taikomi aiškūs kriterijai, pagal kuriuos ligos diagnozė gali nustatyti gydantis gydytojas be aptarimo IPLDDK. Šią išvadą įrodo mūsų gauti duomenys – net 79,1 proc. pacientų, kuriems nustatyta sarkoidozė, teikiančio gydytojo ir IPLDDK nuomonės sutapo. Kaip rodo tyrimų duomenys, IPLDDK vertė žymiai didesnė nustatant kitas IPL. De Sadeleer LJ., ir kt. tyrimo rezultatai rodo, kad 62,2 proc. pacientų, kuriems IPLDDK metu nustatyta IPF, prieš tai nustatyta kitos specifinės arba nepatiktintos IPL diagnozė [13]. Mūsų tyrime šis rezultatas dar didesnis ir siekia 75,0 proc. Jo HE., ir kt. tyrime, atliktame dviejose tretinio lygio medicininės paslaugas teikiančiose Australijos ligoninėse, nurodoma, kad iš 27 pacientų, kuriems teikiantis gydytojas nustatė IPF, IPLDDK diagnozę patvirtino tik 17 (63,0 proc.) pacientų [15]. Šie rezultatai svarbūs tuo, kad, nustačius IPF, gali

Moksliniai darbai ir apžvalgos

būti skiriamas specifinis priešfibrotinis gydymas, kuris lėtina ligos progresavimą.

Tyrimų duomenimis, IPLDDK teikiančio gydytojo diagnozę pakeičia 41,9–69,5 proc. atvejų [13–15]. Mūsų tyrimo rezultatai atitinka šią tendenciją – IPLDDK aptarimo metu pakeista 53,1 proc. diagnozių. Kaip rodo kitų klinikinių centrų patirtis, dažniausiai IPLDDK pacientai pristatomi su nepatikslingos IPL diagnoze (42,0–51,5 proc.), kuri pakeičiama į specifinę 71,8–80,0 proc. atvejų [13–15]. Ši tendencija užfiksuota ir mūsų klinikoje – nepatikslingos IPL diagnozė prieš aptarimą nustatyta 54,1 proc. pacientų, o IPLDDK ji buvo pakeista į specifinę IPL net 97,8 proc. atvejų.

DSGKT laikoma svarbiausia diagnostine priemone nustatant IPL [6, 7]. Mūsų tyrime IPL diagnozės, remiantis klinikiniais ir radiologiniais tyrimų duomenimis, nustatytos 63,3 proc. pacientų. Biopsija yra svarbi, kai po DSGKT atlikimo diagnozė išlieka neaiški [7]. Mūsų duomenimis, biopsija atlikta 36 pacientams (36,7 proc.), iš kurių 11 (30,6 proc.) medžiaga buvo neinformatyvi ir diagnozė nustatyta remiantis klinikiniais ir radiologiniais metodais pakartotinio aptarimo metu. Kitų tyrimų duomenys rodo, kad biopsija atliekama 25,0–74,0 proc. atvejų [14–16]. IPLDDK svarbą, atrenkant pacientus biopsijai, parodė Jo HE., ir kt. atliktas tyrimas, kurio metu 31,0 proc. pacientų, pristatytų DDK aptarimui prieš tai atlikus biopsiją, IPL diagnozei nustatyti užteko klinikinių ir radiologinių tyrimų duomenų [15]. Mūsų nuomone, aptariant pacientus IPLDDK prieš biopsijos atlikimą, išvengiama nereikalingų procedūrų ir taip sumažinamas galimų komplikacijų skaičius.

51 pacientui (52,0 proc.), aptartam Kauno klinikų IPLDDK, toliau taikyta stebėseną. Mūsų tyrimo rezultatai žymiai skiriasi nuo Jo ir kt., kurių tyrimo duomenimis, IPLDDK stebėsenos taktika skirta 21 proc. pacientų, sergančių IPL [15]. Šį skirtumą galima paaiškinti tuo, kad tarp mūsų tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems skirta stebėsenos taktika, net 38 (74,5 proc.) nustatyta sarkoidozė, kuri dažnai nustatoma atsitiktinai ir kuriai nereikia specifinio gydymo, kitų klinikinių centrų IPLDDK aptariama rečiau.

Mūsų tyrimo apribojimai buvo palyginti trumpa jo trukmė ir mažas pacientų skaičius. Kadangi tyrimo metu stigo ilgalaikės stebėsenos rezultatų, išsamesnis IPLDDK reikšmės įvertinimas bus galimas naujų tyrimų metu.

APIBENDRINIMAS

Tyrimo rezultatai parodė, kad IPLDDK yra tikslingas, diagnozuojant IPL ir nustatant jų gydymo taktiką. IPL diagnozė nustatyta jau per pirmą aptarimą 67,4 proc. pacientų. Su nepatikslingos IPL diagnoze IPLDDK pristatytiems pacientams 97,8 proc. atvejų nustatyta specifinė IPL. 63,3 proc. pacientų IPL nustatyta, remiantis tik klinikiniais ir radiologiniais

tyrimais. Remdamiesi savo tyrimo rezultatais ir tarptautinių gairių duomenimis, rekomenduojame, kad aptarimas IPLDDK turėtų būti taikomas kasdienėje klinikoje praktikoje diagnozuojant ir gydant IPL.

Gauta: 2020 03 08

Priimta: 2020 03 18

LITERATŪRA

1. **Miliauskas S, Musteikienė G, Malakauskas K, Biekšienė K, Šarauskas V, Sakalauskas R, ir kt.** Intersticinės plaučių ligos. Kaunas: LSMU Leidybos namai; 2019.
2. **Skolnik K, Ryerson CJ.** Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology*. 2016; 21(1):51-6.
3. **Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, Bonella F, Sverzellati N, Spagnolo P.** Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev*. 2014; 23(133):308-19.
4. **Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al.** Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141(7):901-15.
5. **Walsh SLF, Kolb M.** Radiological diagnosis of interstitial lung disease: is it all about pattern recognition? *Eur Respir J*. 2018; 52(2). pii: 1801321.
6. **Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al.** Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018; 27(150). pii: 185057.
7. **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):e44-68.
8. **Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, Tabata K, Kitamura Y, Hebisawa A, et al.** Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol*. 2019; 14(1):131.
9. **Jo HE, Glaspole I, Goh N, Hopkins PMA, Moodley Y, Reynolds PN, et al.** Implications of the diagnostic criteria of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: Analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Respirology*. 2019; 24(4):361-8.
10. **Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, et al.** Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(7):557-65.
11. **Furini F, Carnevale A, Casoni GL, Guerrini G, Cavagna L, Govoni M, et al.** The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: Systematic literature review of the current evidence and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6:246.
12. **Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JB, Colby TV, Travis WD, et al.** Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(8):904-10.
13. **De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al.** Diagnostic ability of a dynamic multidisciplinary discussion in interstitial lung diseases: A retrospective observational study of 938 cases. *Chest*. 2018; 153(6):1416-23.
14. **Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C.** A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: A retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med*. 2016; 5(8). pii: E66.
15. **Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, et al.** Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology*. 2016; 21(8):1438-44.
16. **Guler SA, Berezowska SA, Christe A, Geiser T, Funke-Chambour M.** Multidisciplinary discussion for diagnosis of interstitial lung disease in real life. *Swiss Med Wkly*. 2016; 146:w14318.
17. **Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al.** Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013; 42(3):750-7.
18. **Valeyre D, Freynet O, Dion G, Bouvry D, Annesi-Maesano I, Nunes H.** Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. *Presse Med*. 2010; 39(1):53-9.

Mepolizumabo veiksmingumo vertinimas gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis

ASSESSMENT OF MEPOLIZUMAB EFFICACY IN TREATMENT OF SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA ACCORDING TO THE BASELINE BLOOD EOSINOPHIL COUNT: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS SEVERE ASTHMA CENTRE

RŪTA KERYTĖ-LALIENĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Mepolizumabas – pridėtinis biologinis vaistas sunkiai nekontroliuojamai eozinofilinei astmai gydyti. Atsiktinių imčių tyrimai įrodė šio vaisto veiksmingumą, tačiau klinikinės praktikos tyrimų metu išlieka neatsakytų klausimų apie sunkios astmos (SA) natūralią eigą, predikcinius atsako į gydymą veiksnius. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti pridėtinio astmos gydymo mepolizumabu veiksmingumą, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje, gydant sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma sergančius pacientus (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) SA centro patirtis). **Tyrimo metodika.** Atlikta retrospektyvioji 34 pacientų, sergančių sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma ir gydytų mepolizumabu, duomenų analizė. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: 9 pacientai, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje – $\leq 0,30 \times 10^9/l$, ir 25 pacientai, kurių kraujo eozinofilų kiekis – $> 0,30 \times 10^9/l$. Gydymo mepolizumabu veiksmingumas vertintas pagal metinį ligos paūmėjimų skaičių, geriamųjų gliukokortikoidų (GKK) vartojimą, astmos kontrolės testo (AKT) balų ir plaučių funkcijos rodiklių kitimą po 4 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios. **Rezultatai.** AKT balų skaičius po 4 mėn. gydymo mepolizumabu reikšmingai padidėjo abiejose grupėse ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ eozinofilų skaičiaus grupėje $11,1 \pm 3,8$ vs $15,3 \pm 4,5$, $p=0,016$, esant kraujo eozinofilams $> 0,30 \times 10^9/l$ – $11,8 \pm 4,5$ vs $18,4 \pm 5,3$, $p=0,001$). Po 12 mėn. (palyginus su pradiniais duomenimis) taip pat reikšmingai padidėjo AKT balų skaičius (grupėje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ $11,1 \pm 3,8$ vs $17,1 \pm 4,6$, $p=0,007$, grupėje $> 0,30 \times 10^9/l$ – $11,8 \pm 4,5$ vs $19,5 \pm 3,1$, $p=0,001$). GKK dozė reikšmingai sumažėjo po 4 mėn. ($16,0 \pm 10,2$ vs $5,5 \pm 9,3$ mg/d, $p=0,045$) ir po 12 mėn. ($16,0 \pm 10,2$ vs $0,5 \pm 1,6$ mg/d, $p=0,007$) toje grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$. FEV₁ reikšmingas padidėjimas stebėtas tik po 12 mėn. gydymo mepolizumabu ($1,86 \pm 1,00$ vs $2,31 \pm 1,00$ l, $p=0,017$) toje grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$. Metinis ligos paūmėjimų dažnis reikšmingai sumažėjo abiejose grupėse (grupėje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ – $3,2 \pm 0,8$ vs $0,6 \pm 1,0$, $p=0,011$, grupėje $> 0,30 \times 10^9/l$ – $3,8 \pm 2,7$ vs $0,6 \pm 1,4$, $p=0,001$). **Išvados.** Kauno klinikų SA centro patirtis parodė, kad 12 mėn. gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą mepolizumabu, reikšmingai pagerėja plaučių funkcija, sumažėja GKK dozė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje yra didesnis nei $0,3 \times 10^9/l$. **Reikšminiai žodžiai:** sunki nekontroliuojama eozinofilinė astma, mepolizumabas, eozinofilai.

Summary. Mepolizumab is a biological agent for add-on maintenance therapy in treating severe eosinophilic asthma. Numerous randomized clinical trials demonstrated the efficacy of this drug. However, many questions remain unanswered, particularly regarding the natural course of severe asthma (SA) as well as the predictive factors of successful SA treatment.

Objective. Based on baseline blood eosinophil count evaluate the efficacy of mepolizumab as an add-on treatment for severe uncontrolled eosinophilic asthma (a study of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos SA Center). **Methods.** A retrospective data analysis of 34 patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma treated with mepolizumab was performed. All subjects were divided into two groups based on baseline blood eosinophil count (9 patients with eosinophil count $\leq 0.30 \times 10^9/l$ and 25 patients with eosinophil count $> 0.30 \times 10^9/l$). The efficacy of mepolizumab was assessed by analyzing oral corticosteroid use (OCS), asthma control test (ACT), asthma exacerbation rate, and lung function parameters at 4 and 12 months after initiation of treatment. The data were also compared between the groups. **Results.** Treatment with mepolizumab improved asthma control yet after 4th month of treatment compared to the baseline in both groups (group $\leq 0.30 \times 10^9/l$ ACT score 11.1 ± 3.8 vs 15.3 ± 4.5 , $p=0.016$; group $> 0.30 \times 10^9/l$ 11.8 ± 4.5 vs 18.4 ± 5.3 , $p=0.001$). Asthma control remained improved after 12 months (comparing 12 months' data to the baseline ACT scores) in both groups too (group $\leq 0.30 \times 10^9/l$ 11.1 ± 3.8 vs 17.1 ± 4.6 , $p=0.007$; group $> 0.30 \times 10^9/l$ – 11.8 ± 4.5 vs 19.5 ± 3.1 , $p=0.001$). Moreover, this treatment enabled to decrease OCS dose

Moksliniai darbai ir apžvalgos

after 4th month (16.0±10.2 vs 5.5±9.3 mg/d, p=0.045) and 12th month (16.0±10.2 vs. 0.5±1.6 mg/d, p=0.007) for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l). The lung function also significantly improved after 12 months (FEV₁ 1.86±1.00 vs 2.31±1.00 l, p=0.017) for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l). Furthermore, reduced asthma exacerbation was also observed (group ≤0.30×10⁹/l 3.2±0.8 vs 0.6±1.0, p=0.011; group >0.30×10⁹/l – 3.8±2.7 vs 0.6±1.4, p=0.001) in both groups after one year. **Conclusions.** The experience of Kauno klinikos SA centre showed that 12-months severe uncontrolled eosinophilic asthma treatment with mepolizumab significantly improves lung function and decreases OCS dose for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l).

Keywords: severe uncontrolled eosinophilic asthma, mepolizumab, eosinophils.

ĮVADAS

Astma – viena iš dažniausių lėtinių ligų, kuria sergamumas palaipsniui didėja tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. 2018 m. statistikos duomenimis, sergančiųjų astma skaičius Lietuvoje siekė 55 679 (19,87 / 1000 gyventojų), o visame pasaulyje – 339 milijonus [1–2]. Nepaisant geros diagnostikos bei gydymo prieinamumo, astma, skirtingų literatūros šaltinių duomenimis, išlieka nekontroliuojama daugiau nei pusei sergančiųjų [3]. Didžioji dalis pacientų serga lengva arba vidutinio sunkumo astma, o apie 5–10 proc. pasireiškia sunki ligos forma [4], kurios gydymas yra didelė sveikatos priežiūros ekonominė ir socialinė problema [5].

Sunki astma (SA) yra įvairialypė liga, kuriai būdingi skirtingi fenotipai. Šiuo metu yra išskiriami penki pagrindiniai fenotipai: alerginė, nealerginė, vėlyvos pradžios, susijusi su nutukimu ir turinti stabilią bronchų obstrukciją [6]. Stebint skirtingą ligos eigą, patogenetinius mechanizmus, astma yra skirstoma į eozinofilinę (2-ojo tipo) ir neeozinofilinę (neutrofilinę, mišrią, paucigranulocitinę ir granulocitinę). Jei astma diagnozuojama vyresniame amžiuje, tuomet dažniausiai patogenetiškai vyrauja eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas (nealerginės kilmės), neretai kartu nustatomas ir lėtinis rinosinusitas arba nosies polipai [7]. Vėlyvos pradžios eozinofilinei astmai būdingi išreikšti ligos simptomai, dažni ir sunkūs paūmėjimai, nuolat prastėjanti gyvenimo kokybė, plaučių funkcija, rezistentiškumas gydymui gliukokortikoidais (GKK), struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai [8]. Tokia astma dažniausiai būna nekontroliuojama.

Sunkios nekontroliuojamos astmos gydymui yra skiriamas pridėtinis gydymas biologine terapija. Šiuo metu Lietuvoje SA gydymui gali būti skiriami tokie medikamentai: žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi su žmogaus imunoglobulinu E (omalizumabas), žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris slopina baltymo interleukino 5 (IL-5) veiklą (mepolizumabas) arba IL-5 receptorių veiklą (benralizumabas) [9].

Mepolizumabas – tai pirmasis biologinis vaistas, priklausantis IL-5 slopinančiųjų vaistų grupei, kuris skiriamas SA gydymui [10]. Šis vaistinis preparatas jungiasi prie žmogaus signalinio baltymo IL-5 – pagrindinio citokino, atsakingo už eozinofilų brendimą, augimą, diferenciaciją, aktyvumą, telkimąsi bei

gyvavimą. Mepolizumabas, prisijungdamas prie IL-5 ir neleisdamas jam prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančio receptorių komplekso, mažina eozinofilų koncentraciją kraujyje, skrepliuose ir audiniuose, taip slopindamas kvėpavimo takų uždegimą [10].

Prospektyviniai klinikiniai monokloninių antikūnų, slopinančių IL-5, tyrimai parodė, kad eozinofilų kiekio kraujyje įvertinimas prieš skiriant biologinę terapiją yra svarbus veiksnys, vertinant gydymo veiksmingumą [11–12], tačiau skiriant skirtingus vaistus, nustatomi ir skirtingi pradinio eozinofilų skaičiaus kraujyje intervalai, turintys prognostinę reikšmę [12–14]. Remiantis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, mažiausias pradinis eozinofilų kiekis kraujyje prieš skiriant mepolizumabą, kai stebimas kliniškinis gydymo efektas, yra ≥0,15×10⁹/l, tačiau kuo didesnis pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, tuo gydymas veiksmingesnis [15–17].

SA populiacija įvairiose šalyse yra nevienalytė ir skiriasi klinikinėmis charakteristikomis, gydymo strategijomis bei atsaku į gydymą (pvz., skirtingas geriamųjų gliukokortikoidų (GKK) vartojimo dažnis, populiacijos amžius, indikacijos skirti biologinę terapiją). Europos respiratologų draugijos ir Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) / *American Thoracic Society*, ATS) SA diagnostikos ir gydymo gairės skirtingose šalyse siek tiek skiriasi bei yra pritaikytos ir modifikuotos [18].

Buvo atlikti didelės apimties atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kurie įrodė mepolizumabo veiksmingumą, gydant sunkią eozinofilinę nekontroliuojamą astmą, tačiau klinikinės praktikos tyrimų vis dar stinga. Taigi, šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Sunkios astmos centro klinikinę patirtį, gydant sunkią eozinofilinę nekontroliuojamą astmą mepolizumabu bei nustatant jo veiksmingumą, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji pacientų, tirtų ir gydytų 2018 m. birželio 1 d.–2020 m. sausio 1 d. laikotarpiu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos (MA) Pulmonologijos klinikoje, duomenų analizė. Tyrimui atlikti gautas LSMU Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-LSMU(R-35). Į tyrimą

buvo įtraukti visi pacientai, sulaukę 18 metų, sergantys sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma (remiantis ERS/ATS gairėmis) ir kuriems paskirtas gydymas mepolizumabu (remiantis vaisto kompensavimo taisyklėmis ir SA gydymo rekomendacijomis Lietuvoje) Kauno klinikų Sunkios astmos centre. Tyrimas truko 12 mėnesių. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: $\leq 0,30 \times 10^9/l$ (apatinė riba $\geq 0,15 \times 10^9/l$) ir $> 0,30 \times 10^9/l$. Analizuoti sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma sergančių bei mepolizumabu gydytų pacientų medicininės dokumentacijos duomenys: demografiniai tiriamųjų rodikliai (amžius, lytis), rūkymo įpročiai, eozinofilų kiekis kraujyje, astmos kontrolės testo (AKT) įvertinimas, ligos paūmėjimų skaičius per metus, vartojamų GKK dozės (mg/d) pokyčiai (vertinant tik tų pacientų, kurie vartojo GKK prieš gydymą), plaučių funkcijos rodikliai (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) ir forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC)).

Gydymo mepolizumabu veiksmingumas vertintas po 4 ir po 12 mėn. pagal GKK dozės pokyčius, AKT vertinimo rezultatus, plaučių funkcijos rodiklius (FEV₁), o metinis ligos paūmėjimų skaičius vertintas prieš paskiriant gydymą ir po metų.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinės programos statistikos paketą SPSS 24.0. Nagrinėjamų požymių pasiskirstymui pasirinktoje imtyje įvertinti taikyta aprašomoji duomenų statistika – absoliutūs (n) ir procentiniai (proc.) dažniai. Aprašant intervalų skalės kintamuosius, duomenys pateikti vidurkiu (m) ir standartiniu nuokrypiu (SN). Dviejų priklausomų imčių, kurių skirstinys netenkinio normalumo prielaidos, skirstiniai lyginti Vilkssono testu. Dviejų nepriklausomų imčių, kurių skirstinys netenkinio normalumo prielaidos, skirstiniai lyginti Mano-Vitnio testu. Požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu, kai reikšmingumo lygmuo buvo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Detalūs tirtų pacientų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 1 lentelėje.

Detalūs pacientų, suskirstytų į tiriamųjų grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje prieš paskiriant mepolizumabą, demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 2 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp tirtų grupių (pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$) nenustatyta, išskyrus eozinofilų kiekį kraujyje.

Įvertinus visus tiriamuosius, nustatyta, kad eozinofilų kiekis kraujyje, gydant mepolizumabu, reikšmingai sumažėjo, lyginant su pradiniu eozinofilų kiekiu kraujyje ($0,61 \pm 0,60 \times 10^9/l$): po 4 mėn. gydymo sumažėjo iki $0,19 \pm 0,48 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$), po 12 mėn. – iki $0,12 \pm 0,17 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$).

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

| | Visi tyrimo dalyviai (n=34) |
|--|-----------------------------|
| Amžius, metais (m±SN) | 58,8±11,6 |
| Vyrai / moterys, n (proc.) | 12 (35,3) / 22 (64,7) |
| Rūkymas, n (proc.) | |
| Rūko | 3 (8,8) |
| Nerūko | 31 (91,2) |
| Astmos trukmė, metais | 16,7±10,8 |
| Alerginė eozinofilinė astma, n (proc.) | 5 (14,7) |
| Nealerginė eozinofilinė astma, n (proc.) | 29 (85,3) |
| GKK dozė, mg/d | 13,3±10,3 |
| n | 15 |
| Paūmėjimai, atvejų skaičiais | 3,7±2,3 |
| AKT, balais | 11,6±4,3 |
| FEV ₁ , l | 1,88±0,9 |
| FEV ₁ , proc. b.d. | 64,1±23,4 |
| FVC, l | 2,80±0,9 |
| FVC, proc. b.d. | 80,0±20,2 |

Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁); FVC – forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); GKK – geriamieji gliukokortikoidai; m – vidurkis; n – atvejų skaičius; proc. b. d. – procentai būtinąjo dydžio; SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Tiriamųjų, suskirstytų į grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje, klinikiniai rodikliai prieš paskiriant gydymą mepolizumabu

| Rodikliai | Pacientų grupė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ | Pacientų grupė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $> 0,30 \times 10^9/l$ |
|---|---|--|
| Tiriamųjų skaičius, n (proc.) | 9 (26,5 proc.) | 25 (73,5 proc.) |
| Eozinofilų kiekis kraujyje, $\times 10^9/l$ | 0,21±0,09 * | 0,83±0,80 * |
| GKK dozė, mg/d | 8,0±9,0 mg/d | 16,0±10,2 |
| n | 5 | 10 |
| Paūmėjimų skaičius, n | 3,2±0,8 | 3,8±2,7 |
| AKT, balais | 11,1±3,8 | 11,8±4,5 |
| FEV ₁ , l | 1,93±0,80 | 1,86±1,00 |
| FEV ₁ , proc. b.d. | 71,0±27,1 | 61,6±22,0 |
| FVC, l | 2,72±0,70 | 2,83±0,90 |
| FVC, proc. b.d. | 79,2±21,3 | 82,2±18,0 |

Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁); FVC – forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); GKK – geriamieji gliukokortikoidai; m – vidurkis; n – atvejų skaičius; proc. b. d. – procentai būtinąjo dydžio; SN – standartinis nuokrypis.

* – $p < 0,05$.

Tiriamuosius suskirsčius į grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$), gauti tokie rezultatai: grupėje, kai eozinofilų kiekis $\leq 0,30 \times 10^9/l$ po 4 mėn. pridėtinio gydymo mepolizumabu, eozinofilų skaičius sumažėjo nuo $0,21 \pm 0,09 \times 10^9/l$

Moksliniai darbai ir apžvalgos

iki $0,09 \pm 0,13 \times 10^9/l$, $p=0,093$, o po 12 mėn. – nuo $0,21 \pm 0,09 \times 10^9/l$ iki $0,05 \pm 0,04 \times 10^9/l$, $p=0,087$, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $>0,30 \times 10^9/l$, gautas statistiškai reikšmingas eozinofilų kiekio sumažėjimas ir po 4 mėn. (nuo $0,83 \pm 0,80 \times 10^9/l$ iki $0,18 \pm 0,38 \times 10^9/l$, $p=0,002$), ir po 12 mėn. (nuo $0,83 \pm 0,80 \times 10^9/l$ iki $0,15 \pm 0,20 \times 10^9/l$, $p=0,002$) gydymo mepolizumabu.

Astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo abiejose tirtų asmenų grupėse, vertinant tiek po 4, tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu (1 pav.). Tyrimo metu pastebėta, kad astmos kontrolės pagerėjimas, vertinant AKT, nei po 4, nei po 12 mėn. gydymo mepolizumabu nepriklausė nuo pradinio eozinofilų skaičiaus kraujyje.

Abiejose tirtų asmenų grupėse reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų skaičius per metus, skiriant pridėtinį gydymą mepolizumabu (lyginant su nustatyto paūmėjimų skaičiumi per metus, prieš paskiriant gydymą) (2 pav.).

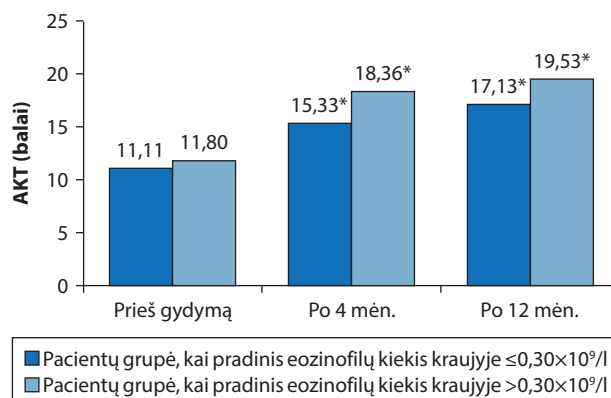
Vertinant plaučių funkcijos kitimą, skiriant papildomą gydymą mepolizumabu, nustatyta, kad FEV₁ po 4 mėn. biologinės terapijos skyrimo padidėjo abiejose tirtų asmenų grupėse, tačiau statistinis reikšmingumas nenustatytas. Tiriamųjų grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, FEV₁ padidėjo nuo $1,93 \pm 0,80$ l (68,2±27,1 proc.) iki $2,05 \pm 0,80$ l (71,0±24,2 proc.) ($p=0,889$ ir $p=0,779$); tiriamiesiems, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $>0,30 \times 10^9/l$ – nuo $1,86 \pm 1,00$ l (61,6±22,0 proc.) iki $2,15 \pm 0,80$ l (64,3±21,2 proc.) ($p=0,142$ ir $p=0,145$).

Taip pat nustatytas FEV₁ padidėjimas ir po 12 mėn. gydymo mepolizumabu, palyginus su pradiniu, tačiau statistiškai reikšmingas plaučių funkcijos pagerėjimas gautas tik tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $>0,30 \times 10^9/l$ ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ pradinio eozinofilų kiekio kraujyje grupėje FEV₁ padidėjo nuo $1,93 \pm 0,80$ l (68,2±27,1 proc.) iki $2,08 \pm 0,80$ l (74,0±24,7 proc.) ($p=0,446$ ir $p=0,779$), o grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje prieš paskiriant mepolizumabą buvo $>0,30 \times 10^9/l$, FEV₁ statistiškai reikšmingai padidėjo nuo $1,86 \pm 1,00$ l (61,6±22,0 proc.) iki $2,31 \pm 1,00$ l (74,4±25,4 proc.) ($p=0,01$ ir $p=0,036$).

3 paveiksle pateikiami duomenys rodo, kad palyginus FEV₁ pokyčius tarp abiejų tirtų asmenų grupių po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu, plaučių funkcijos pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis po 12 mėn. grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $>0,30 \times 10^9/l$, palyginus su grupe, kai eozinofilų $\leq 0,30 \times 10^9/l$.

Gydant sunkią astmą, svarbus gydymo veiksmingumo vertinimas yra ir pagal GKK dozę (mg/d). Po 4 mėn. pridėtinio gydymo mepolizumabu GKK nebevirtojo 7 pacientai, po 12 mėn. – 5 pacientai, kiti 3 tiriamieji tęsė GKK.

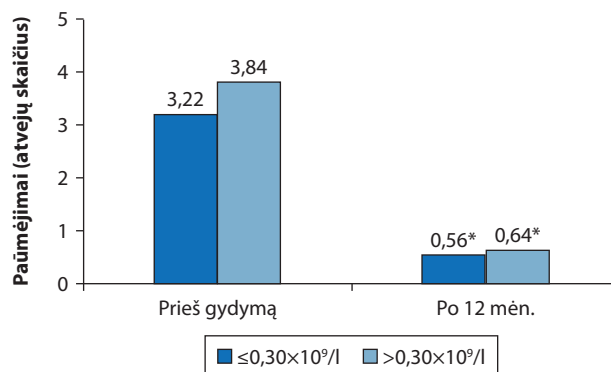
Abiejose tirtų asmenų grupėse, vertinant po 4



1 pav. Astmos simptomų kontrolė vertinta pagal AKT po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu

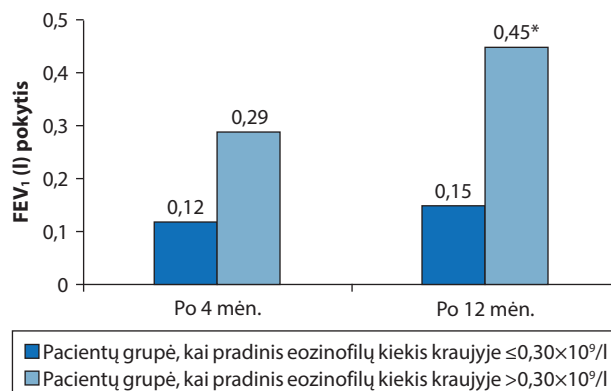
Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas.

* $p < 0,05$ AKT vertinimas grupėse, palyginus su pradiniu. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį



2 pav. Astmos paūmėjimų dažnis po 12 mėn. gydymo mepolizumabu

* $p < 0,05$ paūmėjimų dažnis grupėse, palyginus su pradiniu. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį



3 pav. FEV₁ (l) pokytis po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu skirtingose tiriamųjų grupėse

Santrumpos: FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

* $p < 0,05$, lyginant FEV₁ kitimą nuo gydymo mepolizumabu pradžios ir praėjus 12 mėn. skiriamo gydymo. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį

mėn. gydymo mepolizumabu, vartojamų GKK dozė mažėjo, palyginus su doze prieš gydymą, tačiau statistiškai reikšmingas GKK sumažėjimas gautas tik tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis buvo $>0,30 \times 10^9/l$ (grupėje, kai pradinis eozinofilų

kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, GKK dozė kito nuo $8,0 \pm 9,0$ mg/d iki $5,0 \pm 11,2$ mg/d ($p=0,715$), o grupėje, kai kraujo eozinofilų kiekis $> 0,30 \times 10^9/l$ – nuo $16,0 \pm 10,2$ mg/d iki $5,5 \pm 9,3$ mg/d ($p=0,045$).

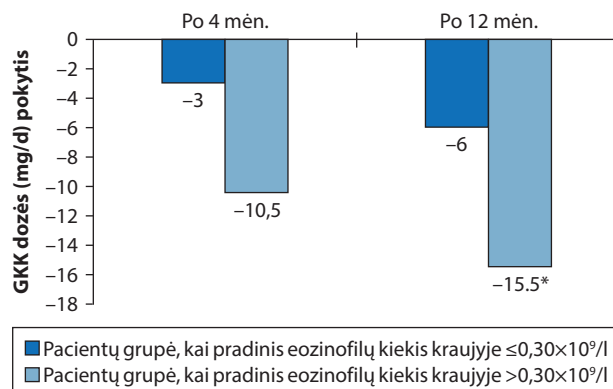
Vertinant pradines vartotas GKK dozes prieš paskiriant mepolizumą ir praėjus 12 mėn. gydymo biologine terapija, taip pat stebėtas dozės mažėjimas abiejose grupėse, tačiau statistiškai reikšmingas GKK sumažėjimas gautas tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ (grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, GKK dozė kito nuo $8,0 \pm 9,0$ mg/d iki $2,0 \pm 2,8$ mg/d ($p=0,258$), o grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ – nuo $16,0 \pm 10,2$ mg/d iki $0,5 \pm 1,6$ mg/d ($p=0,007$).

Palyginus GKK dozės pokyčius tarp abiejų tirtų asmenų grupių, suvartojamų GKK dozė po 12 mėn. gydymo mepolizumabu statistiškai reikšmingai sumažėjo tada, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, prieš paskiriant mepolizumą, buvo $> 0,30 \times 10^9/l$, palyginus su grupe, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$ (4 pav.).

DISKUSIJA

Šio Kauno klinikų SA centro klinikinės praktikos tyrimo metu nustatyta, kad tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo didesnis ($> 0,30 \times 10^9/l$), po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu reikšmingai sumažėjo GKK dozė, o po 12 mėn. statistiškai reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija (vertinant pagal FEV_1). Taip pat tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydant SA mepolizumabu reikšmingai sumažėjo ligos paūmėjimų dažnis per metus bei pagerėjo astmos kontrolė (tiek po 4 mėn., tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu) nepriklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje.

Vienas iš pagrindinių tikslų, gydant SA, yra sumažinti vartojamų GKK dozę. Atlikus tyrimą nustatyta, kad GKK dozė sumažėjo po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu abiejose grupėse, tačiau reikšmingi pokyčiai nustatyti toje pacientų grupėje, kurios pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ (palyginus su $\leq 0,30 \times 10^9/l$). SIRIUS atsitiktinių imčių tyrimo metu nustatyta, kad GKK dozė sumažėjo tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 0,15 - 0,30 \times 10^9/l$. Į tai turėtų būti atsižvelgiama parenkant tinkamą eozinofilų kiekio kraujyje slenkstį, kad kuo didesnė dalis pacientų gautų veiksmingą gydymą biologine terapija (tiek esant mažam, tiek dideliame eozinofilų kiekiui kraujyje). Skiriant vaistą tik esant didesniame eozinofilų kiekiui kraujyje prieš gydymą, dalis pacientų prarastų galimybę sumažinti GKK dozę, o tai yra aktualu gydant sunkią eozinofilinę astmą [16, 19]. Kitų klinikinės praktikos tyrimų, kaip ir šio tyrimo metu buvo nustatyta sumažėjusi GKK dozė skiriant



4 pav. Geriamųjų GKK dozės pokytis po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu skirtingose tiriamųjų grupėse

Santrumpos: GKK – geriamieji gliukokortikoidai.

* $p < 0,05$ po 12 mėn. gydymo mepolizumabu palyginus tarp grupių. Duomenys pateikti nurodant vidurkį

mepolizumabą bei esant ilgesniam gydymo laikotarpiui [20–21]. Mūsų atliktame tyrime reikšmingo GKK dozės sumažėjimo grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, negauta galbūt dėl mažo tiriamųjų skaičiaus.

Vertinant mepolizumabo veiksmingumą, atsitiktinių imčių tyrimų (DREAM/MENSA) metu reikšmingesnis plaučių funkcijos pagerėjimas nustatytas esant didesniame pradiniam eozinofilų kiekiui kraujyje ($\geq 0,30 \times 10^9/l$ arba $\geq 0,50 \times 10^9/l$), tačiau efektas buvo gautas esant ir nedideliame pradiniam eozinofilų kiekiui kraujyje ($\geq 0,15 \times 10^9/l$) [16–17]. Šio tyrimo metu buvo gauti tokie rezultatai – plaučių funkcija pagerėjo po 4 ir po 12 mėn. abiejose grupėse, tačiau statistiškai svarbūs pokyčiai nustatyti tik po 12 mėn. gydymo mepolizumabu toje tirtų asmenų grupėje, kurioje pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo didesnis (t. y. $> 0,30 \times 10^9/l$). Šiuos skirtumus galėjo sąlygoti maža tiriamųjų imtis (lyginant su atsitiktinių imčių tyrimuose analizuotų tiriamųjų populiacija) arba per trumpas gydymo laikotarpis (4 mėn.), todėl, kaip ir rekomenduojama vaisto apraše, gydymo mepolizumabu veiksmingumas turėtų būti vertinamas po 12 mėn. nuo vaisto paskyrimo pradžios.

Nepriklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje prieš gydymą arba gydymo mepolizumabu trukmės, tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas tiek po 4 mėn., tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu abiejose tirtų asmenų grupėse ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$). Taip pat abiejose grupėse nustatytas ir sumažėjęs ligos paūmėjimų skaičius per metus. Panašūs rezultatai gauti ir atsitiktinių imčių tyrimų (DREAM, MENSA ir MUSCA) metu, kai buvo įvertintas mepolizumabo veiksmingumas, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje. DREAM tyrimo metu buvo nustatyta, kad pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma bei gydomiems mepolizumabu, ženkliai sumažėjo eozinofilų kiekis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

kraujyje, paūmėjimų dažnis ir laikas iki pirmojo ligos paūmėjimo ($p \leq 0,0005$ visiems), palyginus su placebo grupe, toje tiriamųjų grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 0,30 \times 10^9/l$ [17]. Vėlesnėse DREAM, MENSA ir MUSCA analizėse nustatyta, kad kliniškai reikšmingai suretėja astmos paūmėjimų dažnis ir tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, prieš paskiriant mepolizumabą, buvo nuo 0,15 iki $0,30 \times 10^9/l$ [16–17]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys neprieštaruoja ir kito klinikinės praktikos tyrimo rezultatams (ištyrus 14 pacientų), kai vertintas SA gydymo mepolizumabu veiksmingumas ir nustatytas sumažėjęs ligos paūmėjimų dažnis (po 6 mėn.) bei pagerėjusi simptomų kontrolė (iškart po 1 mėn.) [20].

Šiuo tyrimu taip pagrįstas pagrindinis mepolizumabo veikimo mechanizmas, kuris nukreiptas prieš eozinofilinį uždegimą ir veikia jį slopindamas. Pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline nekontroliuojama astma, gydymą papildžius biologine terapija mepolizumabu, eozinofilų kiekis kraujyje sumažėjo vertinant jau po 4 mėn., o efektas tęsėsi visus 12 mėnesių. Šio tyrimo rezultatai sutapo tiek su didelės apimties klinikinių tyrimų duomenimis [17], tiek su klinikinės praktikos tyrimų duomenimis [20], tačiau tiriamuosius suskirsčius į grupes, gauta, kad eozinofilų kiekis mažėjo abiejose grupėse, bet statistiškai reikšmingas sumažėjimas nustatytas (po 4 ir po 12 mėn. gydymo mepolizumabu) tik toje grupėje, kai pradinis eozinofilų skaičius buvo $>0,30 \times 10^9/l$. Šiuos skirtumus galėjo sąlygoti maža grupės, kai pradinis eozinofilų skaičius $\leq 0,30 \times 10^9/l$, imtis.

Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis bei pacientų skaičius kol kas yra nedideli, tačiau numatoma tęsti šiuos klinikinius tyrimus su didesniu tiriamųjų skaičiumi, siekiant dar tikslesnių rezultatų arba rekomendacijų papildymo.

IŠVADOS

Apibendrinant šio klinikinio tyrimo duomenis, Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis dar kartą patvirtino mepolizumabo, gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą, veiksmingumą, kuris priklauso nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje – kuo eozinofilų kiekis didesnis, tuo gaunamas geresnis atsakas į pridėtinį gydymą mepolizumabu, vertinant plaučių funkciją arba GKK suvartojamą dozę. Vaisto veiksmingumą tikslinga vertinti ne anksčiau kaip po 12 mėn. nepertraukiamo išmesti gydymo biologine terapija.

Gauta 2020 03 09

Priimta 2020 04 15

LITERATŪRA

1. Higienos institutas. Sveikatos statistinių duomenų portalas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes. Prieiga per internetą: <https://stat.hi.lt> [žiūrėta 2020 02 25].
2. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand:

Global Asthma Network; 2018. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/> [accessed 20 02 2020].

3. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(123):66–74.
4. Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*. 2012; 149(6):1192–205.
5. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753466618808490.
6. The Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Main Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [accessed 20 02 2020].
7. De Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins [published correction appears in *ERJ Open Res*. 2016;2(3):]. *ERJ Open Res*. 2015; 1(1): pii: 00024-2015.
8. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3):551–69.
9. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija*. 2017; 1(1):8–16. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>. [žiūrėta 2020 02 25].
10. Kouro T, Takatsu T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*. 2009; 21(12):1303–09.
11. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842):651–9.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198–207.
13. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse W, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(11):879–90.
14. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355–66.
15. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842):651–9.
16. Yancey W, Bradford S, Oliver N. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of ≥ 150 –300 cells/ μL . *Respir Med*. 2019; 151:139–41.
17. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(7):549–56.
18. Bragt JM, Adcock IM, Bel EH, Braunstahl G, Ten Brinke A, Busby J, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J*. 2019; 55(1):1901163.
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1189–97.
20. Corrado P, Buscetta MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018; 53:1–5.
21. Montero-Pérez O, Contreras-Rey MB, Sánchez-Gómez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context*. 2019; 8:212584.

Plaučių navikų ilgosios ašies ir tūrių pokyčio palyginimas vertinant atsaką į gydymą

COMPARISON OF LINEAR MEASUREMENTS AND VOLUME CHANGES IN RESPONSE TO TREATMENT OF LUNG CANCER

ANDRIUS STRAZDAS¹, IGNĖ URBONAVIČIŪTĖ², JURGITA ZAVECKIENĖ¹

¹LSMU MA Radiologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Plečiantis plaučių vėžio (PV) gydymo metodams ir galimybėms, kasdienėje klinikinėje praktikoje vis dažniau susiduriama su taikomų naviko atsako į gydymą vertinimo metodikų ribotumo ir tobulinimo klausimais. Standartizuota solidinių navikų atsako vertinimo metodika RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 ne visais atvejais gali užtikrinti ankstyvą progresuojančios ligos nustatymą. **Tyrimo tikslas.** Išanalizuoti išmatuojamų navikų matmenų ir tūrių pokyčių skirtumus, vertinant PV atsaką į gydymą kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose. **Tyrimo metodai.** Retrospektyviai įvertinti 2016–2019 m. įprastai atliktų KT tyrimų duomenys. Atrankos kriterijai: verifikuotas nesmulkių ląstelių PV, KT tyrimas atliktas prieš gydymą ir du KT tyrimai gydant; plaučiuose nustatytas bent vienas išmatuojamas navikinis darinys. Matuotas navikinio darinio ilgosios ašies matmuo (IA) ir tūris pagal elipsės (VT) ir sferos modelius (VS). Matavimai atlikti rankiniu ir pusiau automatiniu būdu, naudojant VitreaWorkstation™ CAD programinę įrangą. Dydžių pokyčiai vertinti remiantis RECIST 1.1 kategorijomis: progresuojanti liga (PL), dalinis atsakas ir stabili liga. **Rezultatai.** Tyrime analizuoti 125 pacientų duomenys. Išmatuoti 145 navikiniai dariniai ir įvertintas jų atsakas į gydymą. Nustatytas labai stiprus ryšys tarp IA ir VT prieš gydymą ir gydant (atitinkamai $r=0,921$, I $r=0,937$, II $r=0,920$). Vertinant VT pokyčius I ir II kontrolinių tyrimų vaizduose, PL nustatyta dažniau nei vertinant IA pokyčius, atitinkamai – 13,8 proc. ir 6,9 proc. Remiantis VT padidėjimu, I kontroliniame tyrime nustatytas PL dažnis 36,6 proc. ($n=53$) atitiko IA II kontroliniame tyrime nustatytą PL dažnį 35,9 proc. ($n=52$). **Išvada.** Nustatytas labai stiprus ryšys tarp naviko IA ir VT. Naviko VT padidėjimas gali būti jautresnis būdas įvertinti PL PV sergantiems pacientams. **Reikšminiai žodžiai:** RECIST 1.1, tikrasis naviko tūris, kompiuterinė tomografija, plaučių vėžys.

Summary. The rapid improvements of lung cancer (LC) therapy are ahead of limited methods used in daily practice to evaluate the response to treatment. Standardized RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 approach towards solid tumor response evaluation cannot ensure the detection of early disease progression in some cases. **The aim** of this study was to analyze the differences between linear measurements and volume changes of measurable tumors in computed tomography (CT) images in response to treatment of LC. **Methods.** CT scans performed between 2016 and 2019 were analyzed retrospectively. Selection criteria included: verified non-small cells LC (NSCLC); availability of one pre-treatment and two CT scans during treatment; at least one measurable lung tumor. Linear measurement (LM) and volume (V) by an ellipse (VE) and spherical (VS) models of tumor were measured. Manual and semi-automated measurements (VitreaWorkstation™ CAD software) were performed. Size alterations were assessed according to RECIST 1.1: progressive disease (PD), partial response (PR) and stable disease (SD). **Results.** 125 cases were analyzed. 145 tumors were measured and response to treatment was evaluated. A very strong correlation between LM and VE was found before and during treatment (respectively $r=0.921$, I $r=0.937$, II $r=0.920$). PD was found more often evaluating VE changes in I and II control scans compared to LM changes, respectively 13.79% and 6.9%. Assessing an increase of VE in I control scan, PD frequency was 36.6% ($n=53$) accordingly matched with PD frequency 35.9% ($n=52$) detected in II control scan. **Conclusion.** A very strong correlation between LM and VE was found. An increase in tumor VE could be more sensitive when evaluating lung cancer progression.

Keywords: RECIST 1.1, real tumor volume, computed tomography, lung cancer.

IVADAS

Plaučių vėžys (PV) yra dažniausia mirčių nuo vėžio priežastis pasaulyje [1]. Per pastaruosius kelis dešimtmečius PV gydymo galimybės labai išsiplėtė. Taikoma ne tik chirurginis, spindulinis bei ilgą laiką pasirinkimo metodu buvusi chemoterapija, tačiau atsirado taikinių ir biologinė terapija, kuri prailgina

pacientų išgyvenamumą [2–4]. Nuo 2009 m. PV atsako į gydymą vertinimui klinikinėje praktikoje vis dažniau naudojama standartizuota atsako vertinimo kriterijų sistema RECIST 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [5, 6]. Tačiau, atsirandant naujoms galimybėms, susiduriama su RECIST 1.1 ribotumais klinikinėje praktikoje. Taikant biologinę terapiją, gy-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

dant tirozinkinazių inhibitoriais (TKI), angiogenezę slopinamaisiais vaistais arba imunoterapija, darinys gali padidėti dėl gero atsako sukeltų intranavikinių hemoragijų, nekrozės, edemos arba infiltracijos imuninėmis ląstelėmis, o PL gali būti nustatoma klaidingai [7–9]. Nustačius PL pagal RECIST 1.1, kartais gydymas TKI neturėtų būti nutraukiamas, kadangi navikinės ląstelės auga lėtai ir išlieka jautrios TKI [10]. RECIST 1.1 kiekybiškai neapibrėžia nereikšmingo netaikininio darinio didėjimo, todėl nuostata, jog toks pokytis nereikšmingas PL identifikavimui [7], leidžia daryti prielaidą, kad taikinių didėjimui, nesiekiant ribinio dydžio ir neatsiradus naujų darinų, stabilios ligos (SL) kategorinis vertinimas gali kelti abejonių ir yra diskutuotinas. Taikant imunoterapiją, dažnai nustatomas pseudoprogresas, todėl šiais atvejais taikant RECIST 1.1 PL gali būti nustatoma klaidingai [7–9].

Gydant angiogenezę slopinamaisiais vaistais, dažnai nustatomas navikų irimas [10, 11], tačiau RECIST 1.1 neįvertina ertminio komponento reikšmės, todėl kategorinis atsako vertinimas gali būti klaidingas. Kitas RECIST 1.1 sistemos ribotumas yra matavimų skirtumai tarp tyrėjų [7]. Dinkel J. ir bendraautoriai nustatė, jog taikant pusiau automatinę naviko tūrio matavimą, nuo tyrėjo priklausomas rezultatų kintamumas, lyginant su linijiniais matavimais, gali būti sumažinamas nuo trečdalis iki pusės atvejų [12]. Nishino M. ir kiti įrodė dar vieną RECIST 1.1 sistemos naudojimo ribotumą, kai išmatuojamas naviko IA ašies padidėjimas yra minimalus, tačiau įvertinus tūrius, nustatomas reikšmingas dydžio pokytis [10].

1 lentelė. Navikinio darinio linijinių ir tūrio dydžių atsako į gydymą vertinimo kriterijai

| | Stabili liga | Progresuojanti liga | Dalinis atsakas |
|------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Ilgoji ašis* | Dydis padidėja <20 proc., sumažėja <30 proc. | Dydis padidėja ≥20 proc. | Dydis sumažėja ≥30 proc. |
| Tikrasis tūris** | Dydis padidėja <20 proc., sumažėja <30 proc. | Dydis padidėja ≥20 proc. | Dydis sumažėja ≥30 proc. |
| Sferinis tūris** | Dydis padidėja <73 proc., sumažėja <65 proc. | Dydis padidėja ≥73 proc. | Dydis sumažėja ≥65 proc. |

*Remiantis RECIST 1.1 gairėmis. **Pagal Hayes S. [7] ir Therasse P. [13]

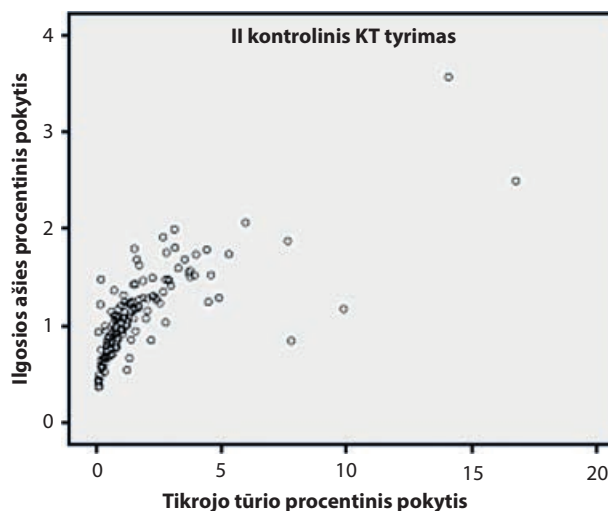
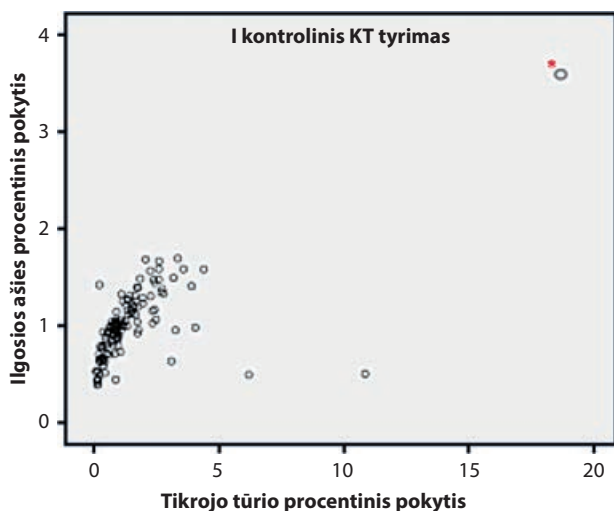
2 lentelė. Navikinių darinių dydžiai

| | Matavimai | Vidurkis | Didžiausia reikšmė | Mažiausia reikšmė | Standartinis nuokrypis |
|---------------------|--------------|----------|--------------------|-------------------|------------------------|
| Ilgoji ašis (cm) | 1 (pradinis) | 3,8 | 8,1 | 1,0 | 1,79 |
| | 2 (I) | 3,6 | 10,4 | 0,8 | 1,80 |
| | 3 (II) | 3,9 | 11,5 | 1,0 | 1,99 |
| Tikrasis tūris (ml) | 1 (pradinis) | 23,49 | 156,32 | 0,23 | 29,92 |
| | 2 (I) | 20,72 | 260,78 | 0,30 | 31,57 |
| | 3 (II) | 24,78 | 232,80 | 0,26 | 39,84 |

Siekiant optimizuoti PV gydymą, sumažinti vėlyvosios PL diagnostikos tikimybę bei didinti racionalų resursų naudojimą, ieškoma papildomų objektyvaus atsako radiologinio įvertinimo būdų ir metodikų.

TYRIMO METODIKA

Retrospektyviai vertinti pacientų, 2016–2019 m. tirtų ir gydytų Kauno klinikose, įprastai pagal standartizuotą protokolą Toshiba Aquilion One 320 pjūvių kompiuterinės tomografijos (KT) aparatu atliktų krūtinės KT tyrimų duomenys. Atrankos kriterijai: verifikuotas NSLPV, gydytas chemoterapija, taikinių ir biologine terapija, KT vaizduose plaučiuose nustatytas bent vienas, bet ne daugiau nei du išmatuojami navikiniai dariniai.



1 pav. Navikinio darinio ilgosios ašies ir tikrojo tūrio pokyčių koreliacija

Santrumpos: KT – kompiuterinė tomografija.

* – kritinė reikšmė ($x=53$; $y=4,43$).

Pagal RECIST 1.1 reikalavimus, bazinis KT tyrimas buvo atliktas praėjus ≤ 28 dienoms iki gydymo pradžios bei vertinti du pirmieji KT tyrimai pradėjus gydymą (I ir II). Atmetimo kriterijai: kontroliniuose tyrimuose išryškėjo plaučių infiltracija, dalinė/visiška atelektazė arba kita būklė, neleidžianti tiksliai išmatuoti navikinio darinio, pasiektas visiškas atsakas. Įvertinti 145 išmatuojami navikiniai dariniai plaučiuose. Matuotas darinio ilgosios ašies matmuo (IA) ir naviko tūris (V) pagal elipsės (tikrasis) (VT) ir sferos modelius (VS). Matavimai atlikti rankiniu ir pusiau automatiniu būdu rekonstrukciniuose 1,25 mm storio pjūvių vaizduose vieno gydytojo radiologo. VT išmatuotas naudojant VitreaWorkstation™ CAD programinę įrangą, taikant rankinę korekciją (iškerpant kraujagysles, ertmes, pažymint ribą nuo gretimų struktūrų). Dydžių pokyčiai vertinti grupėse remiantis RECIST 1.1 kategorijomis – PL, dalinis atsakas (DA), stabili liga (SL) (1 lentelė).

Vertintas kiekvieno matuoto darinio atsakas. Nematuojami dariniai tyrime nevertinti.

Kauno regioninio Biomedicininų tyrimų Etikos komiteto leidimas Nr. BE-2-6 buvo išduotas 2019-02-07. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 25.0 statistinės analizės paketą. Grupių homogeniškumas vertintas naudojant neparametrinį chi kvadrato (χ^2) požymių nepriklausomumo kriterijų. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti naudotas Mann-Whitney U testas. Koreliacijai vertinti pasirinktas neparametrinis Spearman'o koreliacijos koeficientas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p \leq 0,05$.

REZULTATAI

Atlikta 2411 pacientų įprastų KT tyrimų vaizdų retrospektyvioji analizė, kriterijus atitiko 125 pacientų atvejai. Atrinkti ir įvertinti 145 plaučių navikiniai dariniai. Tiriamosios grupės pacientų amžiaus vidurkis buvo $65,7 \pm 11,01$ m., vyrai sudarė 78 proc., moterys – 28 proc. Navikinių darinių dydžiai pateikti 2 lentelėje.

Visuose trijuose KT tyrimuose nustatyti IA dydžių skirtumai tarp vertintojo matavimų ir VitreaWorkstation™ CAD sistemos buvo nereikšmingi (atitinkamai: $p=0,579$, I $p=0,141$ ir II $p=0,389$).

Nustatyta labai stipri koreliacija tarp IA ir VT prieš gydymą ir gydant (I ir II), atitinkamai: $r=0,921$, $r=0,937$, $r=0,920$ ($p < 0,01$).

Vertinant IA ir VT pokytį, nustatyta stipri koreliacija gydant (I ir II): $r=0,755$ ir $r=0,815$, ($p < 0,01$) (1 pav.).

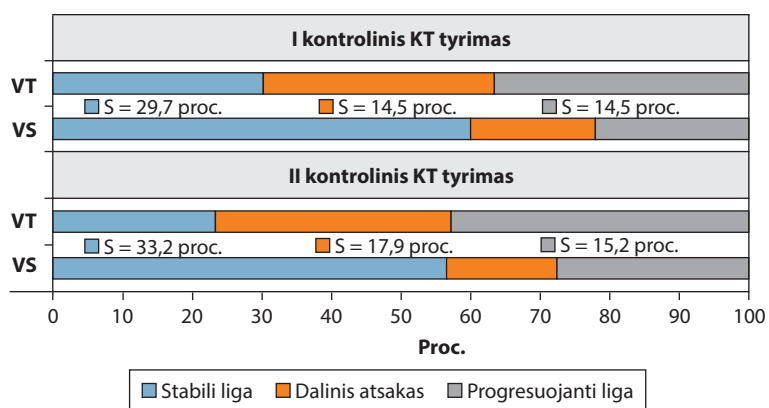
Po II kontrolinio KT tyrimo nustatyta, kad IA ir VT

3 lentelė. Navikinio darinio atsako palyginimas, vertinant IA ir VT po I ir II kontrolinio KT tyrimo

| | | IA | VT | Skirtumas (proc.) |
|---------------------|------------|-------------|-------------|-------------------|
| Stabili liga | I (proc.) | 59,3 (n=86) | 30,3 (n=44) | 29,0 |
| | II (proc.) | 49,0 (n=71) | 23,4 (n=34) | 25,6 |
| Progresuojanti liga | I (proc.) | 22,8 (n=33) | 36,6 (n=53) | 13,8 |
| | II (proc.) | 35,9 (n=52) | 42,8 (n=62) | 6,9 |
| Dalinis atsakas | I (proc.) | 17,9 (n=26) | 33,1 (n=48) | 15,2 |
| | II (proc.) | 15,2 (n=22) | 33,8 (n=49) | 18,6 |

Santrumpos: I – pirmas kontrolinis kompiuterinės tomografijos tyrimas gydant; II – antras kontrolinis kompiuterinės tomografijos tyrimas gydant; IA – ilgoji ašis; KT – kompiuterinė tomografija; n – atvejų skaičius; VT – tikrasis tūris.

Skirtumas išreiškiamas kaip neatitikimas tarp tikrojo tūrio ir ilgosios ašies matmens, nustatant atsako kategoriją.



2 pav. Navikinio darinio atsako į gydymą palyginimas, vertinant IA ir VT po I ir II kontrolinio KT tyrimo

Santrumpos: KT – kompiuterinė tomografija; S – skirtumas; VS – sferinis tūris; VT – tikrasis tūris.

neatitikimas, kai nustatoma PL, statistiškai reikšmingai mažėja didėjant tiriamojo amžiui ($r=-0,278$, $p=0,029$).

Vertinant naviko tūrio pokyčius I ir II kontrolinių tyrimų vaizduose, PL ir DA nustatyti dažniau nei vertinant IA, atitinkamai: 13,8 proc. ir 6,7 proc. bei 15,2 proc. ir 18,6 proc. Pagal VT padidėjimą I tyrime nustatyta PL 36,6 proc. (n=53) atitiko pagal IA II tyrime nustatytą PL 35,9 proc. (n=52) (3 lentelė).

Vertinant VS pokyčius, SL nustatyta dažniau, o PL nustatyta rečiau nei vertinant IA pokyčius po II kontrolinio tyrimo, atitinkamai 7,6 proc. ir 8,3 proc.

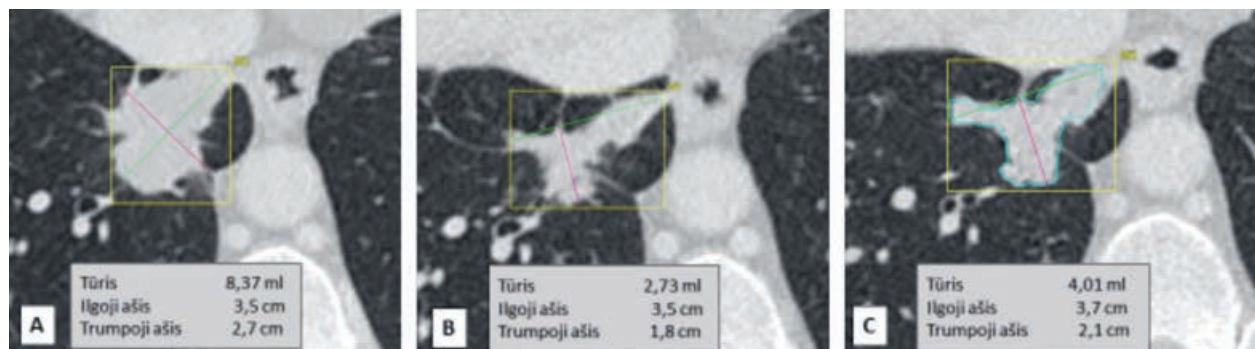
Po abiejų kontrolinių tyrimų (I ir II) nustatyti statistiškai reikšmingi IA ir VT pokyčiai visose grupėse: SL, DA, PL ($p < 0,05$). Vertinant IA ir VS pokyčius, statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik PL grupėje po II kontrolinio tyrimo ($p < 0,05$).

Gydant VT ir VS pokytis skyrėsi statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$): didžiausias skirtumas nustatytas SL grupėje, o DA ir PL grupėse skirtumas buvo panašus (2 pav.).

REZULTATŲ APTARIMAS

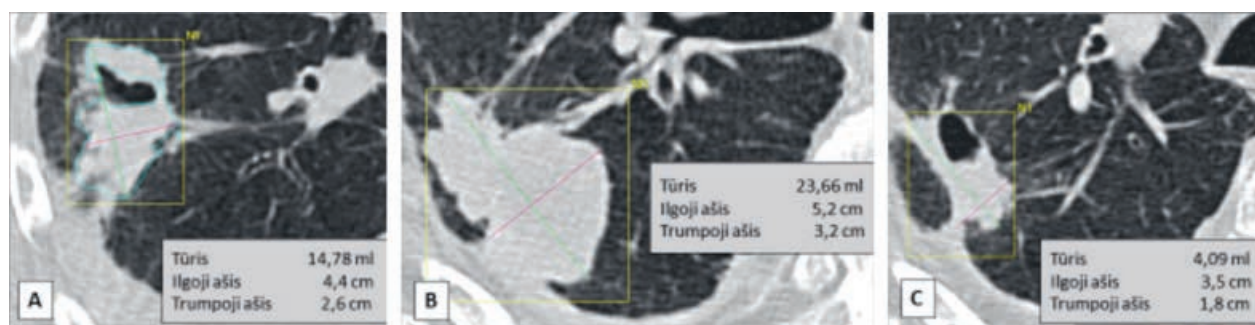
Šiuo metu klinikinėje praktikoje vertinant navikų atsaką į gydymą dažniausiai naudojama RECIST 1.1

Moksliniai darbai ir apžvalgos



3 pav. (A) – KT tyrimas prieš gydymą; (B) – po I kontrolinio KT tyrimo; (C) – po II kontrolinio KT tyrimo; pagal RECIST 1.1 – po abiejų kontrolinių tyrimų nustatyta SL; pagal VT – po I kontrolinio KT tyrimo gautas DA, po II – PL

Santrumpos: DA – dalinis atsakas; KT – kompiuterinė tomografija; PL – progresuojanti liga; SL – stabili liga; VT – tikrasis tūris.



4 pav. (A) – KT tyrimas prieš gydymą; (B) – po I kontrolinio KT tyrimo; (C) – po II kontrolinio KT tyrimo; pagal RECIST 1.1 – po abiejų kontrolinių tyrimų nustatyta SL; pagal VT – po I kontrolinio KT tyrimo gauta PL, po II – DA

Santrumpos: DA – dalinis atsakas; KT – kompiuterinė tomografija; PL – progresuojanti liga; SL – stabili liga; VT – tikrasis tūris.

sistema. Plečiantis PV gydymo galimybėms tikslus atsako įvertinimas ir ankstyvas PL nustatymas yra ypač svarbus ir sąlygoja savalaikę gydymo taktikos korekciją. Tai gali padėti išvengti ne tik tolesnio ligos progresavimo, bet ir šalutinių poveikių, susijusių su neveiksmingu gydymu. Pristatant RECIST 1.1 sistemą, darbo grupė teigė, kad taikinio didžiausio matmens pokytis nėra absoliutus, vertinant gydymo veiksmingumą, ir darė prielaidą, jog tūriniai vertinimo kriterijai gali būti tikslesni [6]. Tyrimų duomenys ir mokslinėje literatūroje publikuojami tyrimų rezultatai patvirtina, jog VT pokyčių vertinimas yra jautresnis atsako vertinimo metodas, lyginant su IA matavimais [14–17].

Tyrimo imtis atitinka literatūroje pateikiamus sergančiųjų PV demografinius duomenis: amžiaus vidurkis siekia 60–70 metų, PV dažniau serga vyrai [18].

Tyrimo nustatyta stipri koreliacija tarp IA ir VT ($r=0,920$), o ištirti dydžių skirtumai tarp rankinių ir pusiau automatinių matavimų nebuvo reikšmingi. Tai leidžia nustatytus IA ir VT dydžių pokyčius vertinti kaip patikimus.

Remiantis tyrimo duomenimis, VT vertinimas yra jautresnis metodas nustatyti PL bei DA nei IA ir VS matavimai (3 pav.). Gauti rezultatai atitinka Force J. ir bendraautorių pateiktą išvadą, kad tūrio matavimas yra jautresnis vertinant PL [16]. Remiantis gautais duomenimis, PL vertinant VT I ir II kontroliniuose

tyrimuose nustatoma atitinkamai 13,8 proc. ir 6,9 proc. dažniau nei vertinant IA pokytį. Panašus 9 proc. PL neatitikimas nustatytas ir publikuotame kitų tyrėjų darbe [16]. Šio tyrimo rezultatai patvirtina Force J. ir kitų autorių išvadą, jog atliekant VT matavimus PL nustatoma dažniau ir anksčiau nei taikant RECIST 1.1 kriterijus, todėl VT matavimas gali būti ypač svarbus, kai atsako vertinimas pagal RECIST 1.1 kelia abejonių, o nustatomi IA pokyčių dydžiai yra ribiniai, nes tai gali sąlygoti optimalios gydymo taktikos parinkimą. Visa tai rodo šio tyrimo rezultatai. IA didėjimas, atitinkantis PL, nustatytas II kontroliniame tyrime siekė 35,9 proc. ir atitiko jau I kontroliniame tyrime pagal VT pokyčius nustatytą PL (36,6 proc.). Taigi, šiuo atveju klinikinėje praktikoje 52 iš 53 pacientų, vertinant naviko tūrio pokytį, PL galėjo būti nustatyta anksčiau.

Ankstyvas PL nustatymas chemoterapija gydomiems pacientams gali padėti išvengti reikšmingų hemo-pozės sutrikimų, nefrotoksinio ir kitų šalutinių su chemoterapija siejamų poveikių [19]. Gydant taikinių terapija, ~25 proc. atvejų formuojasi ertmės ir galimas navikinių masių augimas ertmės viduje (progresavimas iš vidaus). Šiais atvejais RECIST 1.1 klinikinis panaudojimas labai ribotas, atsakas gali būti įvertinamas neteisingai (4 pav.).

Naviko tūrio vertinimas gali būti alternatyva linijiniams matavimams, tačiau reikalingi tolesni tyrimai,

siekiant standartizuoti metodiką [20]. Tūrio matavimas pusiau automatiniu būdu neabejotinai paprastesnis ir greitesnis, lyginant su rankiniu metodu, tačiau dėl segmentacijos klaidų išmatuotos reikšmės skirtumai gali siekti 80 proc., o trečdaliu atveju tai sąlygoja klaidingą atsako vertinimą [8, 21]. Svarbi tyrėjo kompetencija atliekant segmentavimo korekcijas: įvertinti darinių ryšį su bronchais, pleura arba kraujagyslėmis, koreguoti darinio ribas [10]. Lubner MG. išskyrė trijų skirtingų kompetencijų vertintojus, kurių linijinių matavimų ir tūrių rezultatų pasiskirstymas tarp grupių (PL, DA, SL) skyrėsi apie 20 proc., o labiausiai skyrėsi tarp PL bei SL grupių [17]. Tyrimo duomenimis, reikšmingų skirtumų tarp rankinio ir pusiau automatinio matavimo nenustatyta.

Vertinant tūrį, gauti reikšmingi rezultatai, kai matuotas ir vertintas tikrasis – elipsės, o ne sferinis tūris. Panašius rezultatus gavo ir Hayes S. su bendraautoriais. Jie teigia, jog elipsės forma atitinka tikrąją naviko formą bei nustatė, kad elipsės VT vertinimas yra geresnis išgyvenamumo prognostinis rodiklis [7].

Tyrimo robotumas, kad šiame retrospektyviame tyrime neanalizuoti galimi atsako kategorinio vertinimo skirtumai pacientui, nevertinti matavimų skirtumai tarp tyrėjų, netirtas galimas ryšys su taikytu gydymu. Tyrime neanalizuota galima laiko intervalų tarp kontrolinių KT tyrimų įtaka kategoriniam atsako įvertinimui.

IŠVADOS

Nustatytas labai stiprus ryšys tarp naviko ilgosios ašies ir tikrojo tūrio. Tikrojo naviko tūrio analizė yra jautresnis metodas vertinant atsaką į gydymą ir nustatant progresuojančią ligą pacientams, kurie serga plaučių vėžiu.

Tikrojo naviko tūrio pokytį gali būti tikslinga vertinti šiais atvejais: kai ilgosios ašies padidėjimas nesiekia ribinės 20 proc. reikšmės; kai naviko ilgoji ašis dinamikoje mažai kinta, lyginant su trumpąja ašimi; kai navike yra erkmės.

*Gauta 2020 03 15
Priimta 2020 04 17*

LITERATŪRA

1. Blandin Knight S, Crosbie P, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017; 7(9). pii:170070.
2. Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discov Med.* 2018; 26(143):155-66.
3. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikstrom A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014; 25(5):1044-52.
4. Patel SA, Minn AJ. Combination Cancer Therapy with Immune Checkpoint Blockade: Mechanisms and Strategies. *Immunity.* 2018; 48(3):417-33.
5. Morgan RL, Camidge DR. Reviewing RECIST in the Era of Prolonged and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(2):154-64.
6. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2):228-47.
7. Hayes S, Pietanza M, O'Driscoll D, Zheng J, Moskowitz C, Kris M, et al. Comparison of CT volumetric measurement with RECIST response in patients with lung cancer. *Eur J Radiol.* 2016; 85(3):524-33.
8. Nishino M. Tumor Response Assessment for Precision Cancer Therapy: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38:1019-29.
9. Ma Y, Wang Q, Dong Q, Zhan L, Zhang J. How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *Am J Cancer Res.* 2019; 9(8):1546-53.
10. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology.* 2014; 271(1):6-27.
11. Marom EM, Martinez CH, Truong MT, Lei X, Sabloff BS, Munden RE, et al. Tumor cavitation during therapy with antiangiogenesis agents in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(4):351-7.
12. Dinkel J, Khalilzadeh O, Hintze C, Fabel M, Puderbach M, Eichinger M, et al. Inter-observer reproducibility of semi-automatic tumor diameter measurement and volumetric analysis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2013; 82(1):76-82.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(3):205-16.
14. Gavrielides M, Kinnard L, Myers K, Petrick N. Noncalcified Lung Nodules: Volumetric Assessment with Thoracic CT. *Radiology.* 2009; 251(1):26-37.
15. Greenberg V, Lazarev I, Frank Y, Dudnik J, Ariad S, Shelef I. Semi-automatic volumetric measurement of response to chemotherapy in lung cancer patients: How wrong are we using RECIST? *Lung Cancer.* 2017; 108:90-5.
16. Force J, Rajan A, Dombi E, Steinberg SM, Giaccone G. Assessment of objective responses using volumetric evaluation in advanced thymic malignancies and metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(7):1267-73.
17. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, Pickhardt PJ. Volumetric Versus Unidimensional Measures of Metastatic Colorectal Cancer in Assessing Disease Response. *Clin Colorectal Cancer.* 2017; 16(4):324-33.
18. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1):9-29.
19. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11):847-57.
20. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(3):404-10.
21. Gietema HA, Schaefer-Prokop CM, Mali WP, Groenewegen G, Prokop M. Pulmonary nodules: Interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT-influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance. *Radiology.* 2007; 245(3):888-94.

Kūno pletizmografijos rodiklių pokyčiai po bronchų dilatacinio mėginio

CHANGES IN BODY PLETHYSMOGRAPHY PARAMETERS AFTER BRONCHODILATATION TEST

MONIKA JAŠINSKAITĖ, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Smulkieji kvėpavimo takai dėl specifinių anatominių ir fiziologinių savitumų paprastai nesukelia akivaizdžių spirometrinių rodiklių pokyčių. Todėl, norint vertinti ir smulkiųjų kvėpavimo takų būklę bei jų atsaką į skiriamą gydymą, tikslinga atlikti išsamesnę plaučių funkcijos įvertinimą. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti kūno pletizmografijos rodiklių pokyčius po bronchų dilatacinio mėginio pacientams, sergantiems lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis, ir palyginti su spirometriniais rodikliais. **Tyrimo metodika.** Atliktas prospektyvinis tyrimas, kuriame dalyvavo lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ($n=21$) ir astma ($n=21$) sergantys asmenys. Kiekvienam tiriamajam buvo atlikta spirometrija ir kūno pletizmografija prieš ir praėjus 20 min. po 400 μg salbutamolio įkvėpimo. Pagal bronchų dilatacinio mėginio rezultatus ($\Delta\text{FEV}_1 \geq 12$ proc. ir ≥ 200 ml, palyginus su pradine verte) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: teigiamo ir neigiamo dilatacinio mėginio. **Rezultatai.** Iš viso ištirti 42 vidutinio amžiaus ($59,8 \pm 2,1$ m.) asmenys. Teigiamas dilatacinis mėginys nustatytas 12 tiriamųjų (28,6 proc.), neigiamas – 30 (71,4 proc.). Abiejose tyrimo grupėse po salbutamolio įkvėpimo reikšmingai sumažėjo sRaw, padidėjo sGaw, tačiau FRC, RV, RV/TLC kito tik teigiamo dilatacinio mėginio grupėje. Nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos abiejose grupėse tarp FEV_1 ir sRaw, RV/TLC prieš ir po dilatacinio mėginio. Abiejose grupėse nustatyta reikšminga sąsaja tarp FEV_1 ir RV verčių prieš dilatacinį mėginį. **Išvados.** Kūno pletizmografija suteikia išsamesnės informacijos, palyginus su spirometrija, apie kvėpavimo takų, ypač smulkiųjų, funkcinis sutrikimus sergantiesiems obstrukcinėmis plaučių ligomis.

Reikšminiai žodžiai: bronchų dilatacinis mėginys, salbutamolis, kūno pletizmografija, spirometrija.

Summary. Background. Small airways, due to specific anatomical and physiological features, usually do not cause obvious spirometric changes. Therefore, in order to assess both the condition of the small airways and their response to treatment, a more detailed assessment of lung function is appropriate. **The aim of the study.** To evaluate changes in plethysmography-derived indices of the body after bronchodilatation test in patients with chronic obstructive pulmonary diseases, and compare it with spirometric indicators. **Methods.** A prospective study was conducted in respondents with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($n=21$) and asthma ($n=21$). Spirometry and body plethysmography were performed prior and after 20 min of inhalation of 400 μg salbutamol. Based on the results of the bronchodilatation test ($\Delta\text{FEV}_1 \geq 12\%$ and ≥ 200 ml from baseline), subjects were divided into two groups: positive and negative response. **Results.** A total number of 42 middle-aged (59.8 ± 2.1 yrs.) subjects were studied. A positive response was found in 12 subjects (28.6%), a negative – in 30 individuals (71.4%). In both study groups, there was a significant decrease in sRaw and an increase in sGaw after salbutamol inhalation, but FRC, RV, RV/TLC changed only in the positive response group. Statistically significant correlations were found in both groups between FEV_1 and sRaw, RV/TLC before and after bronchodilatation test. In both groups, a significant correlation was found between FEV_1 and RV values before bronchodilatation test. **Conclusion.** Comparing with spirometry body plethysmography provides more detailed information about airways, especially small airways dysfunction in patients with obstructive pulmonary diseases.

Keywords: bronchodilatation tests, salbutamol, body plethysmography, spirometry.

ĮVADAS

Sergant astma, lėtinis kvėpavimo takų uždegimas apima tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Manoma, kad, esant sunkiau kontroliuojamai astmai, lėtinis uždegimas gali būti labiau išreikštas smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [1, 2]. Todėl, skiriant gydymą, norint kontroliuoti jo poveikį, svarbu neapsiriboti stambiųjų kvėpavimo takų obstrukcijos vertinimu. Jei įkvepiamieji vaistai nepatenka į smulkiuosius kvėpavimo takus, dažnu atveju klinikinis gydymo poveikis bus nepakankamas, nors ir spirometriniai rodikliai būtų normos ribose.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) atveju smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas yra pagrindinė oro srauto ribojimo vieta. Pokyčiai pasireiškia jau pačioje ligos pradžioje ir ryškėja ligai progresuojant [2]. Bendras LOPL gydymo tikslas – gerinti smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, didinant oro srautą ir mažinant alveolių hipoventiliaciją (kitais tarant, oro srauto pokyčiai), taip pat mažinant „oro spąstus“ bei plaučių hiperinfliaciją (tūrio pokyčiai). Todėl, sergant LOPL, ypač svarbu kontroliuoti gydymo, nukreipto į „oro spąstų“ ir plaučių hiperinfliacijos mažinimą, veiksmingumą.

Klinikinėje praktikoje tinkamai objektyvizuoti bronchus plečiančiųjų vaistų veiksmingumą yra sudėtinga [3–5]. Atlikti spirometriją ir išmatuoti forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) yra paprasta ir greitai. Vis tik FEV₁ daugiausia atspindi oro srauto ribojimą ir pasipriešinimą centriniuose kvėpavimo takuose, tačiau nepakankamai informatyvus vertinant smulkiųjų kvėpavimo takų būklę [2, 6]. Todėl svarbu išmatuoti tiek stambiųjų, tiek smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą (angl. *airway resistance*, Raw), pralaidumą (angl. *airway conductance*, Gaw), ypač specifinius (sRaw ir sGaw), apskaičiuojamus pagal konkretaus paciento plaučių tūrį. Šie rodikliai vertinami atliekant kūno pletizmografiją – vieną iš pažangesnių ir informatyvesnių, palyginus su spirometrija, funkcinės diagnostikos tyrimų [7, 8]. Kūno pletizmografijos metu taip pat išmatuojami visi plaučių tūriai ir talpos, iš kurių svarbiausi – plaučių liekamasis tūris (angl. *residual volume*, RV), bendroji plaučių talpa (angl. *total lung capacity*, TLC), funkcinė liekamoji talpa (angl. *functional residual capacity*, FRC) [7]. Kadangi kūno pletizmografijai atlikti nereikalingi forsuoti kvėpavimo manevrai [9], todėl tyrimas gali būti atliekamas netgi sunkesnės būklės pacientams, kuriems spirometrijos tyrimo vertė žymiai mažėja. Nors kūno pletizmografija ir spirometrija papildo viena kitą, nepakanka duomenų apie šių tyrimų rodiklių vertę analizuojant bronchus plečiančiųjų vaistų poveikį kvėpavimo takams (įskaitant smulkiuosius). Atlikto tyrimo tikslas buvo išanalizuoti kūno pletizmografijos rodiklių pokyčius po bronchų dilatacinio mėginio pacientams, sergantiems lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis (astma ir LOPL).

METODIKA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Pulmonologijos klinikoje, gavus LSMU Bioetikos centro leidimą (Nr. BEC-LSMU (R)-34), atliktas prospektyvinis tyrimas, kuris truko nuo 2018 m. liepos mėn. iki 2019 m. rugpjūčio mėn. Tyrime dalyvavo lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis (astma arba LOPL) sergantys asmenys. Įtraukimo kriterijai: 18 metų amžius ir vyresni; LOPL arba astmos diagnozė, nustatyta ≥ 1 metai laiko. Neįtraukimo kriterijai: ligos paūmėjimas per paskutinį mėnesį; sisteminių gliukokortikoidų vartojimas per paskutinį mėnesį; rūkymas (astma sergantiems pacientams).

Trumpo ir ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai prieš numatomą ištyrimą buvo nutraukti atitinkamai nuo 6 iki 24 val., priklausomai nuo sukvėpuoto vaisto veikimo trukmės (pvz., salbutamolis nutrauktas prieš 6 val., tiotropis – prieš 24 val.). Visiems tyrimo dalyviams atlikti plaučių funkcijos tyrimai – spirometrija ir kūno pletizmografija, kurie pakartoti praėjus 20 min. po 400 μ g salbutamolio įkvėpimo. Įvertinus bronchų

dilatacinio mėginio rezultatus, pacientai suskirstyti į dvi grupes: teigiamo ir neigiamo dilatacinio mėginio grupės.

Spirograma

Plaučių funkcija vertinta matuojant FEV₁ ir FEV₁/FVC santykį Ganshorn spirometru (Ganshorn Medizin Electronic, Vokietija) ir gautas vertes palyginant su būtinuoju dydžiu, apskaičiuotu pagal standartinę metodiką, remiantis amžiumi, ūgiu, lytimi. Kiekvienas matavimas atliktas, analizei pasirenkant didžiausią matuojamo rodiklio vertę, įvertinus, kad pūtimas atliktas techniškai taisyklingai.

Bronchų dilatacinis mėginys

Bronchų dilatacinis mėginys atliktas tiriamiesiems įkvėpiant 400 μ g salbutamolio per aerozolinį inhaliatorių, panaudojant tarpinę, ir kartojant spirometriją po 20 min. Mėginys vertintas kaip teigiamas, kai FEV₁ padidėjo ≥ 12 proc. ir ≥ 200 ml, palyginus su pradine verte, išmatuota prieš skiriant bronchus plečiantįjį vaistą.

Kūno pletizmografija

Tyrimas atliktas specialioje hermetiškoje pletizmografinėje kameroje Ganshorn PowerCube Body+ (Ganshorn Medizin Electronic, Vokietija). Ramaus iškvėpimo pabaigoje vožtuvu uždaromas oro srautas kandiklyje ir tiriamasis neforsuotai įkvėpia bei iškvėpia. Plaučių tūriai matuojami remiantis pletizmografinės kameros slėgių skirtumo principu. Suplanuotam tyrimui atlikti buvo vertinti šie rodikliai: sGaw, sRaw, FRC, RV, TLC ir RV/TLC (analizei naudotas keturių taisyklingai atliktų manevrų vidurkis).

Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Socialinių mokslų statistinio paketo (angl. *Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS) 23.0 versiją. Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti taikytas Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus. Duomenys pateikti nurodant vidurkį ir standartinę vidurkio klaidą (angl. *standard error of mean*, SEM). Kintamųjų skirtumui tarp dviejų priklausomų grupių vertinti taikytas porinis Stjudento t testas, tarp dviejų nepriklausomų grupių – Stjudento t kriterijus. Statistinėms hipotezėms tikrinti pasirinktas kriterijaus reikšmingumo lygmuo (p) $<0,05$.

REZULTATAI

Tyrimo metu iš viso ištirti 42 asmenys: 32 vyrai (76,2 proc.) ir 10 moterų (23,8 proc.), sergančių lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis (astma $n=21$, LOPL $n=21$). Pacientų amžiaus vidurkis buvo $59,8 \pm 2,1$ metų. Visi pacientai suskirstyti į dvi grupes pagal bronchų dilatacinio mėginio rezultatus: teigiamo dilatacinio mėginio grupė ($n=12$, 28,6 proc.) ir neigiamo dilatacinio mėginio grupė ($n=30$, 71,4 proc.). Teigiamo dilatacinio mėginio grupės tiriamieji buvo jaunesnio amžiaus. Abiejose

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tiriamųjų grupėse buvo tiek sergančiųjų astma, tiek LOPL, dominavo vyriškoji lytis. Reikšmingų plaučių funkcijos skirtumų tarp tirtų grupių nustačius. Išsamesni tiriamųjų pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Teigiamo dilatacinio mėginio grupėje nustatyta, kad po dilatacinio mėginio reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo sGaw ir sumažėjo sRaw (1 pav.) bei sumažėjo FRC, RV, RV/TLC, o TLC – nepakito (2 pav.). Neigiamo dilatacinio mėginio grupėje reikšmingai padidėjo sGaw ir sumažėjo sRaw ($p < 0,05$), palyginus su pradinėmis reikšmėmis, tačiau FRC, RV, TLC ir RV/TLC žymiau nekito.

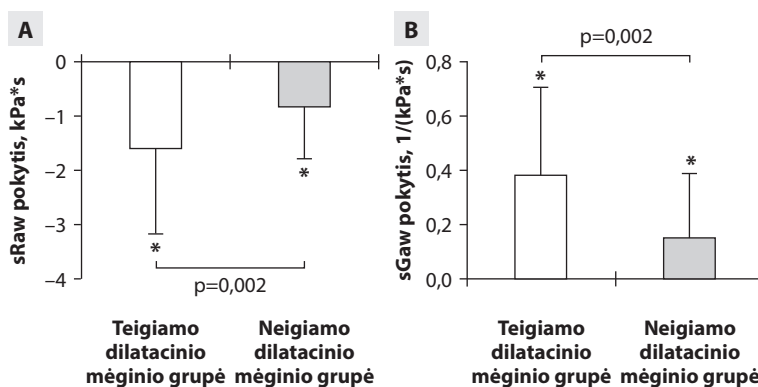
Ivertintos galimos FEV₁ koreliacijos su tirtais plietzmoografiniais rodikliais. Teigiamo dilatacinio mėginio grupėje prieš bronchų dilatacinį mėginį nustatyta tiesinė koreliacija tarp FEV₁ ir sGaw bei atvirkštinė koreliacija su sRaw, RV ir RV/TLC. Taip pat nustatytos reikšmingos atvirkštinės koreliacijos tarp FEV₁ ir RV/TLC po salbutamolio mėginio (2 lentelė).

Neigiamo dilatacinio mėginio grupėje prieš bronchų dilatacinį mėginį nustatyta reikšminga tiesinė koreliacija tarp FEV₁ ir sGaw bei atvirkštinė koreliacija su sRaw, RV, RV/TLC (2 lentelė). FEV₁ po dilatacinio mėginio su salbutamoliu koreliavo su TLC bei sGaw, taip pat nustatyta atvirkštinė koreliacija su sRaw, RV/TLC (2 lentelė).

REZULTATŲ APITARIMAS

Atlikto tyrimo metu teigiamo dilatacinio mėginio grupėje po salbutamolio sukvėpavimo reikšmingai padidėjo sGaw bei sumažėjo sRaw, FRC, RV ir RV/TLC, o TLC reikšmingai nekito. Neigiamo dilatacinio mėginio grupėje reikšmingai padidėjo sGaw ir sumažėjo sRaw, tačiau FRC, RV, TLC ir RV/TLC žymiau nekito. Tai rodo, kad iškvėpto oro srauto pagerėjimas buvo susijęs su plaučių tūrio pokyčiais. Ir nors spirometrija yra paprastas bei lengvai prieinamas tyrimas, vis tik jo vertė ribota, vertinant bronchus plečiančiųjų vaistų gydymo poveikį mažinti „oro spąstus“ ir plaučių hiperinfliaciją.

Kvėpavimo takų pralaidumo vertinimas padeda diagnozuoti obstrukcines kvėpavimo takų ligas, o kvėpavimo takų pasipriešinimo vertinimas padeda diferencijuojant astmą (kai nustatoma bronchų



1 pav. Specifinio kvėpavimo takų pasipriešinimo (A) ir pralaidumo (B) pokytis po bronchų dilatacinio mėginio su salbutamoliu

Duomenys pateikiami vidurkiu ir standartine vidurkio klaida.

* $p < 0,05$, palyginus su pradinėmis reikšmėmis toje pačioje grupėje.

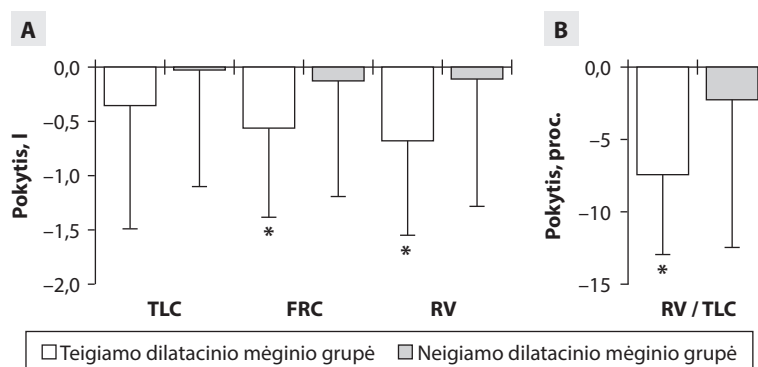
Santrumpos: sGaw – specifinis kvėpavimo takų pralaidumas; sRaw – specifinis kvėpavimo takų pasipriešinimas.

1 lentelė. Tyrimo pacientų, sergančių lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis, demografiniai ir klinikiniai duomenys

| | Visi tiriamieji (n=42) | Teigiamo dilatacinio mėginio grupė (n=12) | Neigiamo dilatacinio mėginio grupė (n=30) | p |
|--------------------------------|------------------------|---|---|------|
| Lytis, n (proc.) | | | | NA |
| Vyrai | 32 (76,2) | 8 (25) | 24 (75) | |
| Moterys | 10 (23,8) | 4 (40) | 6 (60) | |
| Amžius, m. | 59,8 ± 2,1 | 51,2 ± 4,2 | 63,3 ± 2,2 | 0,03 |
| Liga, n (proc.) | | | | NA |
| Astma | 21 (50) | 9 (42,9) | 12 (57,1) | |
| LOPL | 21 (50) | 3 (14,3) | 18 (85,7) | |
| FEV ₁ , l | 1,69 ± 0,11 | 1,90 ± 0,22 | 1,61 ± 0,12 | 0,25 |
| FEV ₁ , proc. b. d. | 51,6 ± 2,9 | 52,8 ± 4,9 | 51,1 ± 3,6 | 0,86 |
| FVC, l | 3,11 ± 0,16 | 3,30 ± 0,31 | 3,04 ± 0,2 | 0,44 |
| FVC, proc. b. d. | 74,1 ± 3,0 | 72,5 ± 4,2 | 74,7 ± 3,9 | 0,77 |

Santrumpos: b. d. – būtiną dydžio; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NA – nevertinta.

Duomenys lentelėje pateikiami vidurkiu ir standartine vidurkio klaida.



2 pav. Plaučių tūrių ir talpų pokyčiai po bronchų dilatacinio mėginio su salbutamoliu

Duomenys pateikiami vidurkiu ir standartine vidurkio klaida.

* $p < 0,05$, palyginus su pradinėmis reikšmėmis toje pačioje grupėje.

Santrumpos: FRC – funkcinė liekamoji talpa; RV – liekamasis tūris; TLC – bendroji plaučių talpa.

2 lentelė. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę ir forsutos gyvybinės plaučių talpos koreliacijos su kvėpavimo takų pasipriešinimo ir plaučių tūrių rodikliais

| | Teigiamo dilatacinio mėginio grupė | | Neigiamo dilatacinio mėginio grupė | |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | FEV ₁ , l | | FEV ₁ , l | |
| | Prieš bronchų dilatacinį mėginį | Po bronchų dilatacinio mėginio | Prieš bronchų dilatacinį mėginį | Po bronchų dilatacinio mėginio |
| sGaw, l/(kPa*s) | r=0,7 p=0,009 | sn | r=0,5 p=0,002 | r=0,5 p=0,002 |
| sRaw, kPa*s | r=-0,7 p=0,010 | r=-0,6 p=0,010 | r=-0,6 p<0,001 | r=-0,7 p<0,001 |
| RV, l | r=-0,6 p=0,037 | sn | r=-0,5 p=0,005 | sn |
| TLC, l | sn | sn | sn | r=0,4 p=0,027 |
| RV/TLC, proc. | r=-0,9 p<0,001 | r=-0,9 p<0,001 | r=-0,8 p<0,001 | r=-0,6 p=0,001 |

Santrumpos: FEV₁ – forsuto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FRC – funkcinė liekamoji talpa; p – reikšmingumo lygmuo; r – koreliacijos koeficientas; RV – liekamasis tūris; RV/TLC – liekamojo tūrio ir bendrosios plaučių talpos santykis; sGaw – specifinis kvėpavimo takų pralaidumas; sn – statistškai nereikšminga; sRaw – specifinis kvėpavimo takų pasipriešinimas; TLC – bendroji plaučių talpa.

obstrukcija) nuo LOPL [10]. Kitaip negu kiti autoriai [1, 3, 6, 8, 11], remiantis smulkiųjų kvėpavimo takų anatomiais ir fiziologiniais savitumais, nusprendėme sujungti dvi dažniausias lėtines obstrukcines plaučių ligas – astmą ir LOPL (pagal bendrą jų patofiziologinį sutrikimą – bronchų obstrukciją) ir atlikome plaučių funkciją bei mechanines plaučių savybes apibrėžiančių rodiklių pokyčių vertinimą pagal atsaką į salbutamolį. Atskira analizė tarp sergančiųjų astma ir LOPL nebuvo atlikta, nes tai ir nebuvo tyrimo tikslas. Visi tyrimo pacientai suskirstyti į dvi grupes pagal bronchų dilatacinio mėginio rezultatus (teigiamo ir neigiamo mėginio grupės).

Tarptautinės gairės reikšmingą atsaką į bronchus plečiančiuosius vaistus apibūdina kaip absoliučius bei procentinius FEV₁ ir FVC pokyčius, tačiau to nepakanka, norint įvertinti pacientus, kuriems pasireiškia tam tikras bronchų obstrukcijos išnykstamumas [1]. Todėl mes siekėme nustatyti, kaip kinta lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis sergančių asmenų spirometrijos bei kūno pletizmografijos rodikliai, atsižvelgiant į bronchų obstrukcijos išnykstamumą (smulkiųjų ir stambiųjų kvėpavimo takų), nepriklausomai nuo obstrukciją sukėlusio mechanizmo.

Tyrimo tikslui įgyvendinti iš spirometrinių duomenų bronchų obstrukcijos sunkumo vertinimo pagrindiniu rodikliu pasirinkome FEV₁, nors žinoma, kad bronchų dilatacinis mėginys gali būti vertinamas kaip teigiamas tiek FEV₁, tiek FVC padidėjus ≥ 12 proc. ir ≥ 200 ml, palyginus su pradine verte. Pasirinkome vertinti tik FEV₁ pokytį, nes būtent jis laikomas auksiniu standartu, siekiant įvertinti bronchų obstrukcijos sunkumą ir

stambiųjų kvėpavimo takų pralaidumą. FVC vertė bronchų obstrukcijos vertinimui didėja tik esant sunkiai obstrukcijai [12, 13], tačiau mūsų tyrime tokia pasitaikė tik mažai daliai pacientų. Nedidelis smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas gali būti vertinamas atsižvelgiant ir į įkvėpimo plaučių talpą (angl. *inspiratory capacity*, IC), tačiau mes jos netyrėme, nes tikslas buvo įvertinti salbutamolio poveikį obstrukcijai naudojant standartinius kriterijus [13].

Visiems tiriamiesiems pradinio tyrimo metu (prieš bronchų dilatacinį mėginį) buvo atlikta kūno pletizmografija ir nustatytas padidėjęs sRaw bei sumažėjęs sGaw, taip pat pastebėtos reikšmingos koreliacijos tarp FEV₁ ir kūno pletizmografijos rodiklių, kurių pokyčiai atspindi „oro spąstų“ fenomeną (RV/TLC, RV), specifinius kvėpavimo takų pasipriešinimą bei pralaidumą (sRaw ir sGaw). Nustatėme, kad sRaw ir sGaw vertinimas naudingas diferencijuojant visiškai / iš dalies iš-

nykstamą (teigiamo dilatacinio mėginio grupė) nuo stabilios bronchų obstrukcijos (neigiamo dilatacinio mėginio grupė). Todėl gali padėti atskirti sutrikusį pasipriešinimą bei pralaidumą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Taigi, remiantis atliktų tyrimų ir mūsų tyrimo duomenimis, sRaw vertingas diagnozuojant obstrukcines plaučių ligas [14–17].

sRaw ir RV/TLC gali padėti anksčiau nustatyti smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukciją, nei tai pastebima atliekant spirometriją. Todėl kūno pletizmografija galima anksčiau nustatyti ligos progresavimą, tiksliau vertinti ligos simptomų kontrolę [17] bei atsaką į bronchus plečiančiuosius vaistus nepriklausomai nuo sergančiojo fizinių galimybių, netgi esant mažam plaučių tūriui [10] arba negebant atlikti forsuto kvėpavimo manevrų [14], kurie iš esmės ir nėra fiziologiniai. Bronchų obstrukcijos sunkumo vertinimas pagal FEV₁ suteikia tik ribotą apibendrintą informaciją, nesant galimybės įvertinti atskirų plaučių mechaninių savybių pokyčius. Juolab kad prastėjant plaučių funkcijai, kai sergančiajam sudėtinga arba neįmanoma atlikti forsutos kvėpavimo manevrus, FEV₁ vertinimas netenka prasmės ir neatspindi realios plaučių funkcijos.

Tiek LOPL, tiek astmos atvejais smulkieji kvėpavimo takai yra pagrindinė oro tėkmės obstrukcijos vieta. Nedidelis kvėpavimo takų pasipriešinimas iš esmės nepriklauso nuo plaučių tūrio, tačiau keičiantis plaučių tūriui, reikšmingai kinta didelis kvėpavimo takų pasipriešinimas. Bronchų pasipriešinimo sumažėjimas susijęs su laidumo pagerėjimu, nes priešingai nei FEV₁, jo matavimas atliekamas ramiai kvėpuojant. Nors FEV₁ sumažėjimas gali atspindėti oro srauto obstrukciją, jis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

taip pat priklauso nuo plaučių tūrio, krūtinės ląstos elastingumo, kvėpavimo raumenų jėgos ir paciento pastangų. Tai lemia labiau išreikšto oro spastų komponento įtaką ir iš dalies iškreipia tikrąjį bronchų laidumo pokytį po skirto bronchus plečiančio vaisto. Taigi FEV₁ didžiąja dalimi atspindi stambiųjų kvėpavimo takų obstrukciją [19].

Tokio pobūdžio tyrimų, kuriuose lyginami spirometriniai ir kūno pletizmografiniai rodikliai pagal atsaką į bronchų dilatacinį mėginį, yra nedaug. Viename jų analizuoti 73 pacientų su nustatyta bronchų obstrukcija duomenys (t. y. tyrime dalyvavo asmenys, sergantys LOPL ir astma). Tiriemieji buvo suskirstyti į grupes pagal obstrukcijos grįžtamumą (stabili arba ne). Tyrimo metu nustatyta, kad RV/TLC santykis buvo didesnis neigiamo bronchų dilatacinio mėginio grupėje, palyginus su teigiamo atsako grupe [18]. Keletas ankstesnių tyrimų [1, 8, 9, 17] parodė, kad po bronchus plečiančiųjų vaistų vartojimo plaučių tūriai nekito, tačiau visų šių tyrimų imtys buvo nedidelės ir pasirinktas kitoks nei mūsų tyrimo grupavimas (nagrinėta kiekviena liga atskirai). Mūsų tyrimu nustatėme, kad teigiamo dilatacinio mėginio grupėje FEV₁ reikšmingai koreliavo su RV, RV/TLC prieš ir po salbutamolio įkvėpimo, o tai rodo platesnio plaučių mechaninių savybių vertinimo poreikį sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis. Dviejų labiausiai paplitusių lėtinė obstrukcinė ligų grupavimas ir skirstymas pagal dilatacinį mėginį leidžia geriau suprasti spirometrijos ir kūno pletizmografijos tyrimų specifiškumą, vertinant pačią bronchų obstrukciją (ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose) bei su ja susijusias plaučių mechanines savybes, neatsižvelgiant į patogenetinius ligų vystymosi mechanizmus.

Tyrimo trūkumas – tai nedidelė tiriamųjų imtis, todėl gauti rezultatai atspindi tik tendenciją. Todėl atsakyti, koks metodas tikslesnis ir patikimesnis, vertinant smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą, sergant obstrukcinėmis plaučių ligomis, bei kada ir kuriems pacientams būtų tikslinga gydyti bronchus plečiančiais vaistais atsaką vertinti kartotiniaisiais pletizmografiniais tyrimais, būtų galima tik atlikus didesnės imties tyrimus. Netolygus tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį bei amžių tyrimo rezultatų neturėtų reikšmingai keisti, nes pradiniai spirometriniai rodikliai, suskirsčius tiriamuosius į dvi grupes, tarpusavyje nesiskyrė.

IŠVADOS

Trumpo veikimo bronchus plečiantieji vaistai sukelia kvėpavimo takų pasipriešinimo ir pralaidumo bei plaučių tūrių ir talpų (FRC, RV, RV/TLC) pokyčius. Tai rodo, kad iškvėpto oro srauto pagerėjimas buvo susijęs su plaučių tūrio pokyčiais, todėl, siekiant įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų būklę ir skiriamų

bronchus plečiančiųjų vaistų gydymo poveikį, sergant obstrukcinėmis plaučių ligomis, kūno pletizmografija yra informatyvus tyrimas, papildantis spirometriją.

Gauta 2020 04 01

Priimta 2020 04 21

LITERATŪRA

1. **Tavares e Castro A, Matos P, Tavares B, Matos MJ, Segorbe-Luis A.** Alternative functional criteria to assess airflow-limitation reversibility in asthma. *Rev Port Pneumol.* 2015; 21(2):69-75.
2. **Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T.** Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. *Respir Med.* 2016; 119:e2-9.
3. **Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Hautmann H, Jörres RA.** Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(24):405-11.
4. **Bokov P, Martin C, Graba S, Gillet-Juvin K, Essalhi M, Delclaux C.** Bronchodilator Response Assessment of the Small Airways Obstructive Pattern. *Open Respir Med J.* 2017; 11:47-53.
5. **O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA.** Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J.* 2001; 18(6):914-20.
6. **Aliverti A, Rodger K, Dellacà RL, Stevenson N, Lo Mauro A, Pedotti A, et al.** Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax.* 2005; 60(11):916-24.
7. **Tang Y, Zhang M, Feng Y, Liang B.** The measurement of lung volumes using body plethysmography and helium dilution methods in COPD patients: a correlation and diagnosis analysis. *Sci Rep.* 2016; 6:37550.
8. **Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, Vestbo J, Singh D.** Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59(4):379-84.
9. **Milne S, Hammans C, Watson S, Farah CS, Thamrin C, King GG.** Bronchodilator Responses in Respiratory Impedance, Hyperinflation and Gas Trapping in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2018; 15(4):341-9.
10. **Topalovic M, Derom E, Osadnik CR, Troosters T, Decramer M, Janssens W, et al.** Airways resistance and specific conductance for the diagnosis of obstructive airways diseases. *Respir Res.* 2015; 16:88.
11. **Luo J, Liu D, Ghen G, Liang B, Liu C.** Clinical Roles of Lung Volumes Detected by Body Plethysmography and Helium Dilution in Asthmatic Patients: A Correlation and Diagnosis Analysis. *Sci Rep.* 2017; 7:40870.
12. **Sim YS, Lee JH, Lee WY, Suh DI, Oh YM, Yoon JS, et al.** Spirometry and Bronchodilator Test. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2017; 80(2):105-12.
13. **Bokov P, Martin C, Graba S, Gillet-Juvin K, Essalhi M, Delclaux C.** Bronchodilator Response Assessment of the Small Airways Obstructive Pattern. *Open Respir Med J.* 2017; 11:47-53.
14. **Nensa F, Marek W, Marek E, Smith HJ, Kohlhäufel M.** Assessment of airway hyperreactivity: comparison of forced spirometry and body plethysmography for methacholine challenge tests. *Eur J Med Res.* 2009; 14(4):170-6.
15. **Jarenbäck L, Eriksson G, Peterson S, Ankerst J, Bjerner L, Tufvesson E.** Bronchodilator response of advanced lung function parameters depending on COPD severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11:2939-50.
16. **Korten I, Zacharasiewicz A, Bittkowski N, Lex C.** Asthma control in children: Body plethysmography in addition to spirometry. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(8):1141-8.
17. **Pornsuriyasak P, Khiawwan S, Rattanasiri S, Unwanatham N, Petnak T.** Prevalence of small airways dysfunction in asthma with- and without-fixed airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019.
18. **Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, et al.** ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev.* 2015; 24(136):204-15.
19. **McNulty W, Usmani OS.** Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J.* 2014; 1: 10.3402/ecrj.v1.25898.

Nekoduojančiųjų RNR reikšmė astmos patogenezei

NON-CODING RNA IN ASTHMA PATHOGENESIS

EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Astma serga daugiau nei 300 milijonų žmonių visame pasaulyje ir 250 000 kasmet jų miršta, o ligos patogenezė vis dar nėra pakankamai iširta. Tai itin heterogeninė, lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi dusulio, švokštimo, kosulio epizodai, pasireiškiantys dėl kvėpavimo takų obstrukcijos ir hiperreaktyvumo. Astmos uždegiminis atsakas apima daugybę skirtingų specializuotų imuninių ląstelių, iš kurių svarbiausi yra eozinofilai. Šios ląstelės patenka į kvėpavimo takus per kraują bei išskiria katijoninius baltymus, citokinus, chemokinus ir lipidų mediatorius, esančius jų citoplazminėse granulėse. Taip pat nustatyta, kad eozinofilai į aplinką gali išskirti ir nekoduojančiąsias ribonukleorūgštis (nkRNR) tarpląstelių nanopūslelių–egzosomų pagalba. Eozinofilų egzosomose yra supakuojami dideli kiekiai nkRNR, taip šios ribonukleorūgštys (RNR) pernešamos kitoms ląstelėms. Visos RNR, kurių seka nėra tiesiogiai transliuojama į baltymo seką, yra vadinamos nkRNR. Remiantis grandinės nukleotidų skaičiumi, nkRNR skirstomos į trumpąsias ir ilgąsias. Svarbiausios trumposios nkRNR yra mažosios mikro RNR (miRNR), su Piwi baltymais susijusios RNR (piRNR) bei interferuojančios RNR (siRNR), kurios skirtingais keliais, tačiau visos slopina informacinės RNR (iRNR) transliaciją į baltymus. Ilgosios nekoduojančiosios RNR (inkRNR) yra kita nkRNR rūšis, kuriai taip pat tenka svarbus vaidmuo reguliuojant genų raišką. Be to, pastebėta, kad miRNR ir inkRNR gali sąveikauti tarpusavyje ir netiesiogiai kitų mediatorių pagalba reguliuoti viena kitos raišką. Žinoma, kad nkRNR turi skirtingą raiškos profilį, priklausomai nuo ląstelės tipo ir ligos būklės. Įrodyta, kad nkRNR yra susijusios su eozinofilinės astmos patogeneze, o jų raiškos spektras gali suteikti naudingos informacijos apie šios ligos egzistavimą. Kadangi nkRNR kiekis serume yra stabilus ir atsparus kraujyje esančioms ribonukleazėms, ši molekulė gali tapti itin naudingu biožymeniu astmai ir jos fenotipams bei endotipams nustatyti. Šioje apžvalgoje pristatomos nkRNR, didžiausią dėmesį sutelkiant į šiuo metu daugiausia tyrinėjamas miRNR bei inkRNR, jų reguliuojamų genų įtaką astmos patogenezei, įvertinamas šių molekulių tinkamumas ligos diagnostikai.

Reikšminiai žodžiai: miRNR, inkRNR, astma, eozinofilai, egzosomos.

Summary. Asthma affects more than 300 million people worldwide, and 250,000 of them die each year; however, the pathogenesis of the disease has not been thoroughly investigated. Asthma is heterogeneous, chronic inflammatory airway disease characterized by episodes of dyspnea, wheezing, coughing due to airway obstruction and hyperreactivity. The inflammatory response of asthma involves many different specialized immune cells, but the most important are eosinophils. These cells are recruited to the actual site of inflammation and secrete cationic proteins, cytokines, chemokines, and lipid mediators contained in their cytoplasmic granules. It has also been found that eosinophils can release non-coding RNA (ncRNA) into the environment via their exosomes. Large quantities of ncRNA are packed in eosinophil exosomes, thereby transferring these RNAs to other cells. All RNAs that are not directly translated into the protein sequence are called ncRNAs. ncRNAs are classified as short or long, based on the number of nucleotides in their strand. The most important of the short ncRNAs are microRNA (miRNA), Piwi protein-related RNA (piRNA), and small interfering RNA (siRNA) that all inhibit the messenger RNAs translation into proteins. Long non-coding RNA (lncRNA) is another type of ncRNA that is also closely involved in the regulation of gene expression. Moreover, miRNAs and lncRNAs can interact with each other and indirectly regulate their own expression via other mediators. ncRNAs have different expression profiles depending on the cell type and disease state. One study found ncRNA is related to the eosinophilic asthma pathogenesis, and their expression spectrum can provide useful insights to the existence of the disease. Serum ncRNA levels are stable and resistant to circulating ribonucleases. Therefore, this molecule could be a beneficial biomarker for asthma and its phenotypes and endotypes. This review present ncRNAs, focusing on the current miRNAs and lncRNAs studies, the influence of its regulated genes in asthma pathogenesis, and the relevance of these molecules for disease diagnosis.

Keywords: miRNA, lncRNA, asthma, eosinophils, exosomes.

IVADAS

Astma – tai lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Astmos uždegiminis atsakas apima daugybę skirtingų specializuotų imuninių ląstelių (putliąsias ląsteles, eozinofilus, neutrofilus, T limfocitus, makrofagus) bei kvėpavimo takų struktūrines ląsteles (kvėpavimo takų

epitelines, fibroblastų bei bronchų lygiųjų raumenų ląsteles). Jų tarpusavio sąveika sukelia padidėjusią gleivių gamybą, lygiųjų raumenų susitraukimą, kvėpavimo takų sienelių remodeliaciją ir kvėpavimo takų susiaurėjimą [1]. Astma serga apie 4 proc. žmonių visame pasaulyje, tačiau ligos patogenezė nėra pakankamai iširta.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Eozinofilai yra diferencijuoti granulocitai, kurie itin svarbūs astmos patogenezėi. Šios ląstelės iš kaulų čiulpių per kraują patenka į kvėpavimo takus, kur išskiria įvairias molekules, paveikiančias kitas ląsteles ir pačius eozinofilus [2]. Taip pat nustatyta, kad eozinofilai į aplinką gali išskirti nekoduojančiąsias ribonukleorūgštis (nkRNR) egzosomų pagalba [3]. nkRNR skirstomos į ilgąsias nekoduojančiąsias RNR (inkRNR) ir trumpąsias RNR (mikro RNR (miRNR)), su Piwi baltymais susijusias RNR (piRNR) bei interferuojančias RNR (siRNR)). nkRNR reguluoja genų raišką ir pasižymi skirtingu raiškos profiliu, priklausomai nuo ląstelės tipo ir ligos sunkumo. Įrodyta, kad nkRNR gali padėti diagnozuoti eozinofilinę astmą bei prisidėti prie šios ligos vystymosi. Taip pat nustatyta, jog nkRNR kiekis serume yra stabilus ir atsparus kraujyje esančioms ribonukleazėms [4], todėl ši molekulė yra potencialus biožymuo, norint nustatyti esminius ląstelių pokyčius sergantiesiems astma.

Tyrimų, susijusių su nkRNR įtaka astmos patogenezėi, įskaitant pagrindines uždegimines ląsteles – eozinofilus, yra itin nedaug. Manoma, kad ši sritis, siekiant geriau suprasti astmos patogenezę bei diagnostinę nkRNR vertę, pritaikant individualizuotą astmos gydymą, yra nepakankamai įvertinta. Šia mokslinė apžvalga siekiama pristatyti nekoduojančiąsias miRNR ir inkRNR, jų reguliuojamų genų įtaką astmos patogenezėi bei įvertinti šių molekulių tinkamumą ligos diagnostikai.

METODAI

Mokslinėje apžvalgoje pateikiama informacija, gauta iš laisvai prieinamų užsienyje leidžiamų periodinių mokslo leidinių, turinčių cituojamumo rodiklį (angl. *Impact Factor*) Clarivate Analytics Web of Science, Scopus ir Springerlink duomenų bazėse. Informacija buvo renkama naudojantis National Center for Biotechnology Information (NCBI) PubMed ir PMC, Google Scholar ir Wiley Online Library paieškos sistemomis. Informacijai surinkti buvo taikyti raktiniai žodžiai (angliški atitikmenys) – nekoduojančioji RNR, mikroRNR, ilgosios nekoduojančiosios RNR, nkRNR, miRNR, inkRNR, astma, astmos fenotipai, nkRNR ir astma, nkRNR reikšmė astmos patogenezėi, eozinofilai, eozinofilų egzosomos, nkRNR ir egzosomos, eozinofilų išskiriamos nkRNR, diagnostinė nkRNR vertė.

NEKODUOJANČIOSIOS RNR

Visos RNR, kurių seka nėra tiesiogiai transliuojama į baltymo seką, t. y. visos, išskyrus iRNR, vadinamos nkRNR. Didžiąją dalį žmogaus genomo nkRNR galima suskirstyti į ribosominės RNR (rRNR), interferencijos procesus reguliuojančias inkRNR ir mažąsias RNR (mnkRNR). inkRNR sudaro ilgesnės nei 200 nukleotidų (nt) sekos ilgio RNR, skirstomos į ilgąsias

intergenines nekoduojančiąsias RNR, antiprasmines RNR, žiedines RNR ir pseudogenus [5]. Mažas nkRNR sudaro trumpesnės nei 200 nt sekos RNR, joms priskiriamos miRNR, siRNR, piRNR, mažosios branduolio (mbRNR) bei transportinės (tRNR).

Mažosios nekoduojančiosios RNR

Kaip minėta, šiai grupei priklauso miRNR, piRNR, siRNR, mbRNR bei tRNR. tRNR nekoduoja baltymų sekų, o dalyvauja baltymų sintezės procesuose, atnešdamos aminorūgštis į ribosomas. mbRNR atsakingos už RNR sekos iškirpimą iš polimerinės struktūros grandinės (splainingą) [6]. Šios dvi RNR priskiriamos mnkRNR tik pagal ilgį, tuo tarpu likusios trys eukariotų mnkRNR klasės pasižymi panašiu 20–30 nt ilgiu, visos rišasi su pagrindiniais RNR nutildymo procese dalyvaujančiais Argonautų (AGO) šeimos baltymais (angl. *argonaute protein family*), taip sudarydamos RNR indukuotus nutildymo kompleksus (angl. *RNA-induced silencing complex*, RISC), kurių pagalba vykdo potranskripcinius genų-taikinių nutildymo procesus [7].

Mažosios genų raišką reguliuojančiosios nkRNR molekulės užtildo tikslines iRNR specifiniu sekų nutildymo būdu. Pagrindinės mažosios RNR yra miRNR, piRNR ir siRNR. siRNR aptinkamos tik keletoje ląstelių rūšių, jos slopina genų raišką, sukarpydamos tikslines RNR [8]. piRNR būna ilgesnės nei siRNR arba miRNR ir rišasi su Piwi pošeimio AGO baltymais, taip pat piRNR susiformavimui nereikia specifinių endonukleazių veikimo, karpančių nesubrendusias nt grandines, kurios būtinos siRNR ir miRNR biosintezei. Tai rodo šių molekulių skirtingas veikimo vietas – piRNR daugiausia palaiko genomo vientisumą, piRNR, kaip ir siRNR, gali dalyvauti transpozonų nutildymo mechanizmuose [9].

Skirtingai nei siRNR, miRNR gyvūnuose nutildo tikslinę iRNR, nekirdama RNR sekos. miRNR atsiranda iš plaukų segtuko formos pirminio transkripto (pri-miRNR). Jo kilpa ir laisvi nesuporuoti galai nukerjami, taip susidarant kreipiančiosios ir lydinčiosios miRNR grandinės dupleksui (miRNR/miRNR*). Plaukų segtuko struktūra pašalinama ląstelės branduolyje dalyvaujant heterodimeriniam Drosha ir Di Džordžo sindromo chromosominio regiono 8 (angl. *DiGeorge syndrome chromosomal region 8 (DGCR8)*) baltymų kompleksui (Drosha-DGCR8) – pagrindiniams komponentams, atsakingiems už miRNR brendimą, o citoplazmoje specifinė endonukleazė Dicer suskaido pri-miRNR, sukurdamą miRNR/miRNR* dupleksą. Vėliau miRNR grandinė, kuri yra komplementari savo tikslinei iRNR, rišasi su AGO pošeimio baltymais, o miRNR* dažniausiai suyra [8]. miRNR nomenklatūra remiasi jos atradimo laiku – visos naujai identifikuotos miRNR yra žymimos iš eilės. Jeigu miRNR sutampa tarp skirtingų organizmų, pavadinimo priekyje žy-

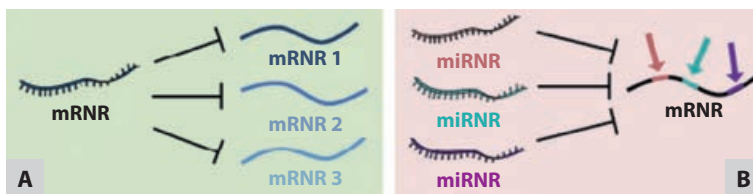
mimas lotyniškas tos organizmo rūšies sutrumpinimas. Jeigu ta pati miRNR gali susiformuoti iš skirtingų pirminių RNR, tokiu atveju pavadinimo gale yra pridama papildoma numeracija.

Ilgosios nekoduojančiosios RNR

inkRNR neturi arba turi ribotą baltymų kodavimo potencialą. Ši RNR yra tiek branduolyje, tiek citoplazmoje ir gali sąveikauti su deoksiribonukleorūgštimi (DNR), RNR arba baltymais, taip koreguojant genų transkripciją, baltymų raišką ir epigenetinį reguliavimą [10]. inkRNR daugelyje audinių kontroliuoja įvairius procesus, įskaitant genų nuskaitymą iš abiejų tėvų perduoto genomo, alternatyvųjį splaisingą, chromatinio modifikaciją, ląstelių diferenciaciją ir organogenezę. Šios RNR panašios į iRNR, tačiau skiriasi tuo, kad yra trumpesnės, turi mažiau, bet ilgesnius egzonus ir labiau specifiskos audinių ląstelėms. Svarbu, kad inkRNR gali būti konkuruojanti endogeninė RNR, kuri modifikuoja miRNR taikinių genų raišką. Be to, pastebėta, kad miRNR ir inkRNR gali sąveikauti tarpusavyje ir netiesiogiai kitų mediatorių pagalba reguliuoti viena kitos raišką [11]. inkRNR nomenklatūra yra griežtai reglamentuota ir paremta pagal žinomą jų produktų funkciją.

MIKRO IR ILGŪJŲ NEKODUOJANČIŪJŲ RNR VAIDMUO ORGANIZME

miRNR yra trumpa nekoduojanti viengrandinė RNR, turinti vidutiniškai 22 nt ir dalyvauja genų raiškos reguliacijoje po transkripcijos. Ši molekulė sintetinama pagal nt komplementarumo principą DNR matricoje. miRNR yra dominuojanti klasė somatinėse ląstelėse, todėl yra geriausiai ištirta. miRBase duomenimis (2018), šių molekulių žinoma daugiau nei 38 000. Manoma, kad iki 60 proc. baltymus koduojančiųjų genų gali būti reguliuojami nuo miRNR priklausomais keliais, todėl ji yra viena didžiausių genus reguliuojančiųjų molekulių klasių [12]. Taip pat miRNR gali būti išskiriama į ląstelių aplinką, todėl užląstelinė miRNR plačiai žinoma kaip įvairių ligų biožymuo bei yra naujų molekulių gydymo priemonių taikiny. miRNR veikia kaip signalinė molekulė, tarpininkaujanti ląstelių tarpusavio signalų perdavime. Taip pat miRNR yra labai svarbi normaliam organizmo vystymuisi. Ji dalyvauja biologiniuose procesuose, tokiuose kaip ląstelės augimas, proliferacija, diferenciacija ir apoptozė, imuninė reakcija, signalo perdavimas, organų vystymasis, hematopoetinės linijos diferenciacija, metabolizmas ir homeostazė [13]. Sutrikusi miRNR raiška yra susijusi su daugybe žmonių ligų, tokių kaip cukrinis diabetas, neurodegeneracinės, širdies, kraujagyslių, inkstų ligos bei storosios žarnos, skrandžio, plaučių, krūtinės, prostatos ir skydliaukės vėžys [14].



1 pav. miRNR reguliavimas: A – viena miRNR gali reguliuoti keletą skirtingų mRNR; B – keletas skirtingų miRNR gali reguliuoti vieną mRNR [16]

Žinoma, kad viena miRNR gali reguliuoti kelias iRNR, o atskira iRNR gali būti tiesiogiai reguliuojama kelių miRNR (1 pav.). Tai labai priklauso nuo ląstelių tipo, audinio ar net ląstelės būklės [15].

Žmogaus genomas susideda iš daugiau nei 51 000 inkRNR, kurios gali sąveikauti su kitomis molekulėmis, tokiomis kaip DNR, RNR, baltymai arba metalo jonai [10]. Tai rodo didelę žmogaus genomo įvairovę. Dėl sutrikusio inkRNR reguliavimo gali atsirasti daugybė ligų, įskaitant vėžį, širdies ir kraujagyslių ligas, cukrinį diabetą, kitus kompleksinius sutrikimus ir astmą (lentelė) [17]. Skirtinga inkRNR raiška gali paveikti T ląstelių vystymąsi ir diferenciaciją [18], dendritinių ląstelių vystymąsi [19] bei CD4+ T ląstelių aktyvaciją [20]. inkRNR gebėjimą reguliuoti genų raišką transkripciniu arba potranskripciniu būdu galima paaiškinti konkuruojančios endogeninės RNR teorija. Ji teigia, jog inkRNR gali veikti kaip endogeninė RNR, konkurencingai prisijungdama atitinkamas miRNR bazių komplementarumo principu, taip slopindama šių miRNR jungimąsi su jų tikslinėmis iRNR ir netiesiogiai sukeldama šių genų raiškos pokyčius [21].

NEKODUOJANČIŪJŲ RNR VAIDMUO ASTMOS PATOGENEZĖJE

Nekoduojančiosios RNR, sergant astma

Astma yra heterogeninė liga, kuriai būdinga kintamoji kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjęs bronchų jautrumas, todėl jos gydymui ieškoma įvairių potencialių terapinių taikinių. Atliktuose tyrimuose įrodytas miRNR funkcionalumas astmos patogenezėje (lentelė). Viename pirmųjų tyrimų miR-19a buvo nustatyta CD4+ T ląstelėse kaip 2-ojo tipo citokino interleukino (IL) 13 išskyrimo stimulatorius [15]. Ankstesni miR-17-92 grupės, kuriai priklauso miR-19a, tyrimai parodė, kad ji skatina CD4+ T ląstelių išgyvenamumą ir proliferaciją [22]. Taip pat miR-17-92 grupė turėjo svarbų funkcinį poveikį 2-ojo tipo įgimtoms limfoidinėms ląstelėms (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2), nes, esant šios miRNR grupės trūkumui, sumažėjo ILC2 išskiriamų citokininų gamyba ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, gleivinės hipersekrecija bei eozinofilinų infiltracija į kvėpavimo takus. Pažymėtina, kad ILC2 ir 2-ojo tipo T limfocitų pagalbininkų (angl. *T-helper cell type 2*, Th2) ląstelėse miR-19a kontroliuojamo IL-13 gamyba reguliuojama per bendruosius

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Lentelė. nkRNR reikšmė astmos patogenezei

| nkRNR | Funkcija | Literatūros šaltinis |
|------------------------------|--|----------------------|
| miRNR | | |
| miR-19a | CD4+ T ląstelėse 2-ojo tipo citokino IL-13 išskyrimo stimulatorius | [15] |
| miR17-92 grupė | Skatina CD4+ T ląstelių išgyvenamumą ir proliferaciją Sumažėjus miRNR raiškai, sumažėja ILC2 citokinių gamyba ir kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, gleivinės hipersekrecija bei eozinofilų infiltracija į kvėpavimo takus | [23] |
| miR-27 ir miR-24 | Slopina IL-4 gamybą CD4+ T ląstelėse, o miRNR pašalinimas skatina nuo Th2 priklausomą atsaką <i>in vivo</i> | [24] |
| miR-371a-5p | miRNR raiškos sutrikimai prisideda prie bronchiolito, astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vystymosi | [25] |
| miR-126 | Padidėjusi raiška netiesiogiai didina transkripcijos veiksnio GATA-3 raišką T ląstelėse, o tai gali skatinti Th2 limfocitus išskirti citokinus IL-5 bei IL-13, kurie aktyvina eozinofilus | [26] |
| miR-16 | miRNR raiška padidėja kvėpavimo takuose pelių modelyje, peles veikiant namų dulkių erkių alergenais | [27] |
| miR-145 ir miR-106a | miRNR slopinimas sumažino namų dulkių erkių alergenų sukeltą alerginį uždegimą kvėpavimo takuose | [28] |
| miR-570 | Suriša ir reguliuoja HuR baltymo, dalyvaujančio kvėpavimo takų lėtiniame uždegime, raišką | [29] |
| miR-485-3p | Padidėja astma sergančių vaikų kraujyje, palyginus su sveikais asmenimis | [30] |
| miR-221 | Padidėja astma sergančių vaikų kraujyje, palyginus su sveikais asmenimis Reguliuoja BLR ląstelių augimą ir IL-6 gamybą | [30, 34] |
| miR-155 | Padidėjusi raiška astma sergančiųjų bronchų epitelinėse ląstelėse, palyginus su sveikais asmenimis | [31] |
| miR-1 | miRNR sumažėjimas gali būti siejamas su BLR ląstelių hipertrofija | [32] |
| miR-26a | Gali perduoti hipertrofinį signalą, nuslopindamas glikogeno sintazės kinazės-3β (GSK-3β) iRNR molekulę | [33] |
| miR-200 šeima | Kontroliuoja kvėpavimo takų epitelinį-mezenchiminį perėjimą remodeliacijos metu | [35] |
| Let-7 šeimos miRNR ir miR-98 | Rodo ligos sunkumą (sergant lengva astma, aptikta maža miRNR raiška; didžiausia raiška pastebėta sergant sunkia astma) | [38] |
| miR-155 ir miR-21 | miRNR raiška skiriasi priklausomai nuo eozinofilų kiekio: didžiausia raiška nustatoma sergant eozinofiline astma, mažiausia – neeozinofiline astma | [38] |
| miR-146 | miRNR raiška sumažėja CD8+ bei CD4+ T ląstelėse sunkios astmos pacientams, kuriems skiriamas gydymas gliukokortikoidais | [39] |
| miR-223 | Reguliuoja eozinofilų progenitorinių ląstelių proliferaciją Esant stygiui, eozinofilų progenitorinės ląstelės turi hiperproliferacinį pajėgumą | [40] |
| miR-21 | Yra vienas pagrindinių pusiausvyros tarp 1-ojo tipo T limfocitų pagalbininkų (Th1) ir Th2 reakcijų į alergenus reguliatorius, atsirandantis dėl padidėjusio kvėpavimo takų jautrumo ir alerginio uždegimo miRNR raiška yra padidėjusi astma sergančių pacientų kvėpavimo takų uždegimo vietoje Gali reguliuoti eozinofilų išgyvenamumo veiksnių – GM-CSF | [41, 42] |
| miR-203, miR-130 ir miR-125b | Sergant astma, miRNR raiška yra mažesnė, lyginant su sveikais asmenimis | [43] |
| inRNR | | |
| LINC00882, LINC00883 ir PVT1 | Diferencijuotai ekspresuojamas BLR ląstelėse, esant skirtingiems astmos fenotipams | [44] |
| PVT1 | Sumažėja pacientams, sergantiems lengva astma, kuri jautri gliukokortikoidams, tačiau padidėja pacientams, sergantiems sunkia astma, kuri silpnai reaguoja į gliukokortikoidų gydymą | [45] |
| GASS | Veikia kaip gliukokortikoidų receptoriaus Sumažinus šios inRNR, sumažėja kvėpavimo takų hiperreaktyvumas Reguliuoja BLR ląstelių proliferaciją per miR-10a | [21, 46] |
| BCYRN1 | Padidina BLR ląstelių proliferaciją bei migraciją, taip skatinamas remodeliacijos vystymasis | [47] |
| LNC_000127 | inRNR raiška padidėja CD4+ T ląstelėse, sergant eozinofiline astma, tačiau, taikant gydymą, šios molekulės raiška sumažėja, įrodant jos dalyvavimą reguliuojant Th2 uždegiminį atsaką | [48] |
| MEG3 | Reguliuoja miR-17 kaip endogeninę RNR, netiesiogiai paveikdama transkripcijos veiksnių Foxp3 ir RORγt raiškas, o tai galiausiai lemia Treg/Th17 ląstelių pusiausvyros sutrikimą | [36] |

taikinius, todėl mokslininkai pasiūlė, kad miR-19a galėtų būti tinkamas terapinis taikynys, gydant 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimą [23]. Tačiau yra įrodymų, jog kelios miRNR slopina Th2 ląstelių aktyvumą, pvz., miR-24 ir miR-27 slopina IL-4 gamybą CD4+ T ląstelėse, o šių miRNR pašalinimas paskatino nuo Th2 priklausomą atsaką *in vivo* [24].

miRNR yra susijusi su plaučių ligų vystymusi. miR-371a-5p raiškos sutrikimai prisideda prie bronchiolito, astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vystymosi [25]. Taip pat žinoma, kad miR-126 raiška padidėja pacientams, sergantiems alerginiu rinitu ir astma – ji netiesiogiai didina transkripcijos veiksnio GATA-3 (angl. *GATA binding protein 3*) raišką T ląstelėse, o tai gali skatinti Th2 limfocitus išskirti citokinus IL-5 bei IL-13, kurie aktyvina eozinofilus [26]. Taip pat pastebėtas miR-16 raiškos padidėjimas kvėpavimo takuose pelių modelyje, jas veikiant namų dulkių erkių alergenais [27], tačiau miR-145 ir miR-106a slopinimas sumažino namų dulkių erkių alergenų sukeltą alerginį uždegimą kvėpavimo takuose [28]. Papildomai nustatyta, jog miR-570 suriša ir reguliuoja HuR (angl. *human RNA-binding protein*) baltymo raišką, kuris dalyvauja kvėpavimo takų lėtiniame uždegime astmos metu [29]. Kiti atlikti tyrimai nustatė miR-485-3p ir miR-221 padidėjimą astma sergančių vaikų kraujyje, palyginus su sveikais asmenimis [30]. Be to, padidėjusi miR-155 raiška buvo pastebėta astma sergančiųjų bronchų epitelinėse ląstelėse, palyginus su sveikais asmenimis [31].

Vertinant astmos patofiziologiją, ypatingas dėmesys skiriamas bronchų lygiesiems raumenims (BLR) ir jų struktūriniais pokyčiais (padidėjusi masė dėl audinio hiperplazijos ir hipertrofijos), kurie įvardijami kaip pagrindiniai, simptomus sukeliantys veiksniai, sergant astma. Yra įrodymų, jog miR-1 sumažėjimas gali būti siejamas su BLR ląstelių hipertrofija, sergant astma [32]. Be to, miR-26a gali perduoti hipertrofinį signalą, nuslopindamas glikogeno sintazės kinazės-3β (GSK-3β) iRNR molekulę [33]. Taip pat pastebėta, kad miR-221 reguliuoja BLR ląstelių augimą ir IL-6 gamybą [34], o miR-200 šeima kontroliuoja kvėpavimo takų epitelinį-mezenchiminį perėjimą remodeliacijos metu, sergant astma [35]. miRNR tyrimai yra perspektyvūs, nustatant tikruosius ląstelių pokyčius, sergant įvairiomis

ligomis, tačiau, siekiant personalizuoto astmos gydymo, pasitelkiant miRNR, reikia išsamesnių veikimo mechanizmo tyrimų.

Apie inkRNR poveikį astmos patogenezei duomenų itin stinga. Daugiausia tyrimų yra apie jų sąsajas su miRNR. Astmos patogenezėje inkRNR-MEG3 reguliuoja miR-17 kaip endogeninę RNR, netiesiogiai paveikdama transkripcijos veiksnio Foxp3 (angl. *forkhead box P3*) (jo stygius lemia nepakankamą CD4+ ląstelių diferenciaciją į reguliacinio tipo T (Trego) ląsteles) ir RORγt (angl. *retinoic acid receptor-related orphan receptor-γt*) (reguliuoja CD4+ T ląstelių diferenciaciją į 17-ojo tipo T limfocitų pagalbininkų (Th17) ląsteles) raiškas, o tai galiausiai lemia Trego/Th17 ląstelių pusiausvyros sutrikimą [36]. Th17 ląstelės išskiria citokiną IL-17, skatindamos uždegiminį atsaką, įtraukiant neutrofilus. CD4+CD25+ Trego ląstelės reguliuoja imuninį atsaką, slopinant Th ląsteles iki tinkamo raiškos lygio, norint išvengti žalos organizmui, tačiau jų pusiausvyros sutrikimas lemia stiprų kvėpavimo takų uždegimą [37].

nkRNR pokyčiai, esant skirtingiems astmos fenotipams

Identifikuoti astmos fenotipai tarpusavyje skiriasi klinikiniais duomenimis, ligos anamneze, eozinofilų kiekiu kraujyje ir medikamentų poreikiu ligos kontrolei pasiekti [49]. Klaidinga astmos diagnozė pasitaiko iki 30 proc. atvejų, todėl svarbu rasti efektyvų būdą tiksliai nustatyti astmos fenotipą ir pritaikyti veiksmingą gydymą. Konkretūs ligos biožymenys leistų geriau identifikuoti astmos fenotipus, padėtų geriau parinkti tinkamą gydymą, numatyti jo rezultatus ir suteiktų papildomos informacijos, kokie imuniniai keliai yra įtraukti konkrečiu atveju.

Tarp astmos grupių buvo nustatytos konkrečios miRNR, susijusios su padidėjusiu astmos sunkumu ir eozinofilija. Let-7 šeimos miRNR ir miR-98 raiška pasirodė tiksliausiai rodanti astmos sunkumą. Mažiausia šių miRNR raiška buvo aptikta lengva astma sergantiems pacientams, didesnė raiška pastebėta, sergant vidutinio sunkumo astma, o didžiausia raiška užfiksuota, sergant sunkia astma. Kalbant apie specifinę eozinofilus identifikuojančią miRNR, nepriklausomai nuo astmos sunkumo, nustatytos dvi miRNR:

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>Lengva astma</p> <ul style="list-style-type: none"> Mažiausias eozinofilų kiekis kraujyje Mažos įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozės | <p>Vidutinio sunkumo astma</p> <ul style="list-style-type: none"> Vidutinis arba didesnis eozinofilų kiekis kraujyje | <p>Sunki astma</p> <ul style="list-style-type: none"> Didžiausias eozinofilų kiekis kraujyje Dažniau serga moterys Nutukimas | <p>Sunki astma</p> <ul style="list-style-type: none"> Vidutinis eozinofilų kiekis kraujyje |
| <p>Mažai Let-7, miR-98 Mažai miR-21, -155 Daug miR-1, -330-5p, -570-3p</p> | <p>Mažai Let-7, miR-98 Daug miR-21, -155 Mažai miR-1, -330-5p, -570-3p</p> | <p>Daug Let-7, miR-98 Daug miR-21, -155 Mažai miR-1, -330-5p, -570-3p</p> | <p>Daug Let-7, miR-98 Vidutinis kiekis miR-21, -155 Daug miR-1, -330-5p, -570-3p</p> |

2 pav. Klinikinės astmos fenotipų charakteristikos ir potencialūs miRNR biožymenys

Moksliniai darbai ir apžvalgos

miR-155 ir miR-21. Šių miRNR raiška buvo išreikšta skirtingai, priklausomai nuo eozinofilų kiekio: didžiausia raiška pastebėta, sergant eozinofiline astma, mažiausia – sergant neeozinofiline astma [38] (2 pav.). Taip pat nustatyta, jog, sergant sunkia astma ir skiriant gydymą gliukokortikoidais, miR-146 raiška sumažėja CD8+ bei CD4+ T ląstelėse [39].

Nustatant skirtingą inkRNR raišką, sergant eozinofiline ir neutrofiline astma, eozinofilinės astmos atveju buvo rasta 190 specifinių inkRNR ir 166 specifinės inkRNR, esant neutrofilinei astmai. Kai kurios iš šių diferencijuotai išreikštų inkRNR gali dalyvauti naviko nekrozės faktoriaus (angl. *tumor necrosis factor*, TNF), chemokinių, B ląstelių receptorių signalo perdavime bei citokino-citokino receptorių sąveikoje. Įrodyta, kad inkRNR LNC_000127 raiška padidėja CD4+ T ląstelėse, sergant eozinofiline astma, tačiau, taikant gydymą, šios inkRNR raiška sumažėja. Tai rodo, kad ji dalyvauja reguliuojant Th2 uždegiminį atsaką [48]. Taip pat įrodyta, kad BCYRN1 didina BLR ląstelių proliferaciją bei migraciją, taip skatinamas remodeliacijos vystymasis [47]. Be to, nustatyta, kad, gydant steroidams atsparią astmą, inkRNR GAS5 veikia kaip gliukokortikoidų receptorių, o prouždegiminiai mediatoriai didina GAS5 kiekį tiek BLR ląstelėse, tiek kvėpavimo takų epitelyje [46]. Taip pat įrodyta, kad, sumažinus GAS5 raišką, sumažėjo kvėpavimo takų hiperreaktyvumas. Tuo pačiu tyrimu nustatyta, kad GAS5 reguliuoja BLR ląstelių proliferaciją per miR-10a [21]. Ankstesniuose tyrimuose nustatyta, kad inkRNR LINC00882, LINC00883 ir PVT1 yra diferencijuotai ekspresuojamos BLR ląstelėse, esant skirtingiems astmos fenotipams [44], pvz., PVT1 raiška sumažėja pacientams, sergantiems lengva astma, kuri jautri gliukokortikoidams, tačiau padidėja pacientams, sergantiems sunkia astma, kuri silpnai reaguoja į gydymą gliukokortikoidais [45]. Tai tik nedaugelis tyrimų, padedančių geriau suvokti ligos patogenezės kelius, tačiau kol kas stinga tikslesnių duomenų apie inkRNR, sergant astma. Tai yra gana nauja tyrimų sritis.

NEKODUOJANČIOSIOS RNR IR EOZINOFILAI

miRNR reikšmė eozinofilų brendimui

Didelis eozinofilų skaičius atsiranda dėl padidėjusio jų brendimo kaulų čiulpuose, aktyvacijos ir išgyvenamumo. Eozinofilai vystosi kaulų čiulpuose iš CD34+ progenitorinių ląstelių, kontroliuojant IL-5, IL-3 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiam veiksmui (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). Eozinofilai yra daugiafunkcinės efektorinės ląstelės, susijusios su įvairiomis ligomis, įskaitant astmą. Nustatyta, kad miRNR yra reikšminga, kontroliuojant imuninių ląstelių vystymąsi bei imuninį atsaką. Taip pat įrodyta, kad miR-223 reguliuoja eozinofilų progenitorinių ląstelių proliferaciją [40].

Įvairių tyrimų duomenimis, miRNR reguliuoja hematopoetinių ląstelių diferenciaciją ir funkcijas, priklausomai nuo jų linijos. Kuriant naują alerginio uždegimo molekulinį gydymą, buvo atlikti tyrimai su miR-21. Pranešta, kad miR-21 yra vienas pagrindinių pusiausvyros tarp Th1 ir Th2 reakcijų į alergenus reguliatorius, atsirandantis dėl padidėjusio jautrumo ir alerginio uždegimo [41]. miR-21 raiška yra padidėjusi astma sergančių pacientų kvėpavimo takų uždegimo vietoje. Nustatyta, kad ši molekulė gali reguliuoti eozinofilų išgyvenamumo veiksnį GM-CSF [42]. Taip pat svarbu, kad miR-223 stygiuimi pasižymintios eozinofilų progenitorinės ląstelės turėjo hiperproliferacinį pajėgumą [40]. Taigi, matyti, kad suderintas miRNR tinklo veikimas gali tiesiogiai reguliuoti eozinofilų vystymąsi, paveikdamas eozinofilų progenitorinių ląstelių dauginimąsi ir diferenciaciją.

Eozinofilų egzosominė nkRNR

Eozinofilai prisideda prie astmos patofiziologijos, išskirdami katijoninius baltymus, chemokinus, citokinus, augimo veiksmus ir lipidų mediatorius. Šios molekulės yra supakuojamos ir saugomos eozinofilų viduląstelinėse granulėse ir gali būti greitai išskiriamos į aplinką bei veikti kitas ląsteles arba pačios save [2]. Kai kurios iš granuliu, kol yra saugojamos eozinofilų viduje, yra vadinamos endosomomis. Jos po susilietimo su eozinofilų plazmine membrana yra išleidžiamos į aplinką egzosomų pavidalu [3]. Eozinofilai išskiria apie 162 nm dydžio egzosomas, kurios susideda iš CD63, CD9 bei ALIX baltymų, o tai rodo endosominę šių pūslelių kilmę. Ląstelės į egzosomas supakuoja nukleorūgštis (DNR, RNR), baltymus ir lipidų mediatorius, bet eozinofilų egzosomos taip pat turi didijį bazinį baltymą bei eozinofilų peroksidazę, kurie gali sukelti audinių pažeidimus ir astmos paūmėjimus. Kūno skysčiuose, įskaitant kraują, ašaras, šlapimą, seiles ir pieną, randami itin dideli kiekiai egzosomų. Be to, egzosomų sekrecija yra žymiai didesnė astma sergančių žmonių eozinofiluose, lyginant su sveikais asmenimis [3]. Eozinofilų egzosomose esantys mediatoriai sukelia reaktyvių deguonies formų bei azoto oksido gamybos padidėjimą, padidina eozinofilų migraciją, jų adheziją ir adhezijos molekulių raišką, taip darydamos žalą kvėpavimo takų epiteliui ir skatindamos astmos paūmėjimą. Tyrimai rodo, kad egzosominės miRNR ir inkRNR atlieka svarbias funkcijas plaučių ligų progresavimui, įskaitant astmą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą ir tuberkuliozę [43].

miRNR buvimas kūno sekretų egzosomose yra patvirtintas tyrimais, kuriuose bronchoalveoliniame skystyje nustatytos 24 miRNR. Šių identifikuotų miRNR raiškos profiliai tirtose pacientų grupėse labai siejosi su plaučių funkcija (forsuotu iškvėpimo tūriu per pirmąją sekundę, angl. *forced expiratory volume in*

one second, FEV₁). Kelios iš tirtų miRNR turėjo poveikį citokinų kiekiui, įskaitant IL-6, IL-13, IL-10 ir IL-8. Taip pat įrodyta, kad šių RNR raiška labai skiriasi tarp sergančiųjų lengva astma ir sveikų žmonių mėginių: ryškiausi skirtumai pastebėti Let-7 šeimos RNR ir miR-200 profiliuose. Be to, nustatyta, kad miR-203, miR-130 bei miR-125b raiška yra mažesnė, sergant astma [43].

Ilgosios nekoduojančiosios RNR taip pat gali būti supakuotos į egzosomas ir dalyvauti ląstelių tarpusavio sąveikoje [10]. Įdomu tai, kad kai kuriose egzosomose yra labai daug inkRNR, o kai kuriose labai mažai, o tai rodo, jog šios molekulės yra atrankiai paskirstomos į konkrečias egzosomas. Taip pat yra keli specifiniai inkRNR pernašos baltymai, kurie kontroliuoja šių molekulių patekimą į egzosomas, tačiau tikslūs mechanizmai nėra iki galo iširti. Kraujyje esančios inkRNR daugiausia randamos egzosomose, todėl molekulės nėra paveikiamos ribonukleazijų. Remiantis naujausiais duomenimis, dėl integrino CD47 raiškos egzosomų paviršiuje, šios pūslelės yra apsaugotos nuo monocitų ir makrofagų fagocitozės [50]. Taip pat inkRNR yra stabili kituose kūno skysčiuose, įskaitant šlapimą, seiles, bronchoalveolinį skystį [4]. Kaip ir miRNR, taip ir inkRNR raiška skiriasi tarp sergančių plaučių ligomis ir sveikų žmonių, tačiau stinga duomenų apie egzosominės inkRNR dalyvavimą astmos patogenezėje.

IŠVADOS

Tik nedidelėje žmogaus genomo dalyje yra baltymus koduojančiosios informacijos. Genominė analizė parodė, kad 75 proc. žmogaus genomo yra perrašomi į RNR ir tik 1 proc. jų koduoja baltymus, todėl įsitikinimas, kad nekoduojančiosios RNR yra „transkripcijos triukšmas“, per pastaruosius dešimtmečius pasikeitė ir šiuo metu nkRNR yra pagrindinis biologinių procesų reguliatorius. Didžiausią nkRNR grupę sudaro inkRNR ir miRNR, kurios reguliuoja platų ląstelių funkcijų spektrą, įskaitant genomo organizavimą, stabilumą bei genų raišką, atlikdamos potranskripcinį reguliavimą.

Didėjantis sergamumas astma bei mirštamumas, ypač nuo sunkesnės jos formos, pabrėžia poreikį gilinti žinias apie šios ligos patogenezę. Todėl labai svarbu rasti naujus biožymenis, kurie galėtų geriau apibūdinti astmos fenotipus, kad gydymas būtų kiek įmanoma tikslesnis, individualizuotas kiekvienam pacientui. Nors eozinofilija pasireiškia daugeliu astmos atvejų, o eozinofilų egzosomų pagalba į mikroaplinką išskirta nkRNR gali turėti didelę įtaką ligos vystymuisi, tyrimų šioje srityje atliekama nepakankamai. Atsižvelgiant į biologines savybes ir dalyvavimą beveik visuose molekulinuose mechanizmuose, sergant astma, nkRNR atrodo tinkami naujos kartos biožymenys. Taip pat susidomėjimas nkRNR tyrimais ir jų rezultatų aktualumas nuolat auga, todėl tikėtina, kad per kelerius metus tai padės geriau suprasti astmos patogenezę.

Norint apibrėžti, kurie epigenetiniai pokyčiai yra priežastys, o kurie – ligos padariniai, reikia išsamesnių tyrimų. Taip pat reikia patvirtinti identifikuoatų pagrindinių inkRNR ir miRNR raiškos pokyčius didesnių tiriamųjų imčių tyrimuose ir toliau tirti svarbią šių molekulių biologinę reikšmę, siekiant suprasti patofiziologiją ir atrasti naujus vaistų taikinius šiai ligai gydyti. Eozinofilų išskirtos inkRNR ir miRNR poveikis bei tarpusavio sąveika astmos patogenezėje tik pradėdama tyrinėti, tačiau panašu, kad tai bus daug žadanti perspektyva.

Gauta 2020 03 15

Priimta 2020 03 25

LITERATŪRA

1. **Lambrecht BN, Hammad H.** The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 16(1):45.
2. **Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS.** Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1):9-22.
3. **Mazzeo C, Canas JA, Zafra MP, Rojas Marco A, Fernandez-Nieto M, Sanz V, et al.** Exosome secretion by eosinophils: A possible role in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(6):1603-13.
4. **Boukouris S, Mathivanan S.** Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers. *Proteom Clin Appl.* 2015; 9(3-4):358-67.
5. **Laurent GS, Wahlestedt C, Kapranov P.** The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet.* 2015; 31(5):239-51.
6. **Bohnsack MT, Sloan KE.** Modifications in small nuclear RNAs and their roles in spliceosome assembly and function. *Biol Chem.* 2018; 399(11):1265-76.
7. **Arif M, Islam SU, Adnan M, Anwar M, Ali H, Wu Z.** Recent progress on gene silencing/suppression by virus-derived small interfering RNAs in rice viruses especially Rice grassy stunt virus. *Microb Pathog.* 2018; 125:210-8.
8. **Carthew RW, Sontheimer EJ.** Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009; 136(4):642-55.
9. **Rojas-Ríos P, Simonelig M.** piRNAs and PIWI proteins: regulators of gene expression in development and stem cells. *Development.* 2018; 145(17):dev161786.
10. **Quinn JJ, Chang HY.** Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(1):47-62.
11. **Yamamura S, Imai-Sumida M, Tanaka Y, Dahiya R.** Interaction and cross-talk between non-coding RNAs. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(3):467-84.
12. **Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP.** Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19(1):92-105.
13. **Wang J, Chen J, Sen S.** MicroRNA as biomarkers and diagnostics. *J Cell Physiol.* 2016; 231(1):25-30.
14. **Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al.** Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol.* 2018; 233(3):2007-18.
15. **Simpson LJ, Patel S, Bhakta NR, Choy DF, Brightbill HD, Ren X, et al.** A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nat Immunol.* 2014; 15(12):1162-70.
16. **Johansson K.** ILC2s and miRNA regulation in allergy and asthma. 2018. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/ILC2s-and-miRNA-regulation-in-allergy-and-asthma-Johansson/536f7656b702199c7934a586145691cb77c69b93>
17. **Shan K, Liu C, Liu B-H, Chen X, Dong R, Liu X, et al.** Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation.* 2017; 136(17):1629-42.
18. **Kanduri K, Tripathi S, Larjo A, Mannerström H, Ullah U, Lund R, et al.** Identification of global regulators of T-helper cell lineage specification. *Genome Med.* 2015; 7(1):122.
19. **Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, et al.** The STAT3-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*. 2014; 344(6181):310-3.
20. Xia F, Dong F, Yang Y, Huang A, Chen S, Sun D, et al. Dynamic transcription of long non-coding RNA genes during CD4+ T cell development and activation. *PLoS One*. 2014; 9(7):e101588.
 21. Zhang X-Y, Tang X-Y, Li N, Zhao L-M, Guo Y-L, Li X-S, et al. GAS5 promotes airway smooth muscle cell proliferation in asthma via controlling miR-10a/BDNF signaling pathway. *Life Sci*. 2018; 212:93-101.
 22. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol*. 2008; 9(4):405-14.
 23. Singh PB, Pua HH, Happ HC, Schneider C, von Moltke J, Locksley RM, et al. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and function in allergic inflammation. *J Exp Med*. 2017; 214(12):3627-43.
 24. Pua HH, Steiner DF, Patel S, Gonzalez JR, Ortiz-Carpena JF, Kageyama R, et al. MicroRNAs 24 and 27 suppress allergic inflammation and target a network of regulators of T helper 2 cell-associated cytokine production. *Immunity*. 2016; 44(4):821-32.
 25. Brown JN, Brewer HM, Nicora CD, Weitz KK, Morris MJ, Skabelund AJ, et al. Protein and microRNA biomarkers from lavage, urine, and serum in military personnel evaluated for dyspnea. *BMC Med Genomics*. 2014; 7(1):58.
 26. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19(8):977-9.
 27. Panganiban RP, Wang Y, Howrylak J, Chinchilli VM, Craig TJ, August A, et al. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(5):1423-32.
 28. Sharma A, Kumar M, Ahmad T, Mabalirajan U, Aich J, Agrawal A, et al. Antagonism of mmu-mir-106a attenuates asthma features in allergic murine model. *J Appl Physiol*. 2012; 113(3):459-64.
 29. Roff AN, Craig TJ, August A, Stellato C, Ishmael FT. MicroRNA-570-3p regulates HuR and cytokine expression in airway epithelial cells. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014; 3(2):68-83.
 30. Liu F, Qin H-B, Xu B, Zhou H, Zhao D-Y. Profiling of miRNAs in pediatric asthma: upregulation of miRNA-221 and miRNA-485-3p. *Mol Med Report*. 2012; 6(5):1178-82.
 31. Jardim MJ, Dailey L, Silbajoris R, Diaz-Sanchez D. Distinct microRNA expression in human airway cells of asthmatic donors identifies a novel asthma-associated gene. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 47(4):536-42.
 32. McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*. 2007; 102(1):306-13.
 33. Mohamed JS, Lopez MA, Boriek AM. Mechanical stretch upregulates microRNA-26a and induces human airway smooth muscle hypertrophy by suppressing glycogen synthase kinase-3 β . *J Biol Chem*. 2010; 285(38):29336-47.
 34. Perry MM, Baker JE, Gibeon DS, Adcock IM, Chung KF. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50(1):7-17.
 35. Hackett T-L. Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(1):53-9.
 36. Qiu Y-y, Wu Y, Lin M-j, Bian T, Xiao Y-l, Qin C. LncRNA-MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate Treg/Th17 balance in patients with asthma by targeting microRNA-17/ROR γ t. *Biomed Pharmacother*. 2019; 111:386-94.
 37. Liang P, Peng S, Zhang M, Ma Y, Zhen X, Li H. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *Biosci Rep*. 2017; 37(6): BSR20171071.
 38. Zhang S, Laryea Z, Panganiban R, Lambert K, Hsu D, Ishmael FT. Plasma microRNA profiles identify distinct clinical phenotypes in human asthmatics. *J Transl Genet Genom*. 2018; 2:18.
 39. Tsitsiou E, Williams AE, Moschos SA, Patel K, Rossios C, Jiang X, et al. Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8+ T cells in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(1):95-103.
 40. Lu TX, Lim E-J, Besse JA, Itskovich S, Plassard AJ, Fulkerson PC, et al. MiR-223 deficiency increases eosinophil progenitor proliferation. *J Immunol*. 2013; 190(4):1576-82.
 41. Lu TX, Hartner J, Lim E-J, Fabry V, Mingler MK, Cole ET, et al. MicroRNA-21 limits in vivo immune response-mediated activation of the IL-12/IFN- γ pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity. *J Immunol*. 2011; 187(6):3362-73.
 42. Wong CK, Lau KM, Chan IHS, Hu S, Lam YYO, Choi AOK, et al. MicroRNA-21* regulates the prosurvival effect of GM-CSF on human eosinophils. *Immunobiology*. 2013; 218(2):255-62.
 43. Levänen B, Bhakta NR, Paredes PT, Barbeau R, Hiltbrunner S, Pollack JL, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3):894-903. e8.
 44. Perry MM, Tsitsiou E, Austin PJ, Lindsay MA, Gibeon DS, Adcock IM, et al. Role of non-coding RNAs in maintaining primary airway smooth muscle cells. *Respir Res*. 2014; 15(1):58.
 45. Austin PJ, Tsitsiou E, Boardman C, Jones SW, Lindsay MA, Adcock IM, et al. Transcriptional profiling identifies the long noncoding RNA plasmacytoma variant translocation (PVT1) as a novel regulator of the asthmatic phenotype in human airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3):780-9.
 46. Keenan CR, Schuliga MJ, Stewart AG. Pro-inflammatory mediators increase levels of the noncoding RNA GAS5 in airway smooth muscle and epithelial cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015; 93(3):203-6.
 47. Zhang X-Y, Zhang L-X, Tian C-J, Tang X-Y, Zhao L-M, Guo Y-L, et al. LncRNAs BCYRN1 promoted the proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells in asthma via upregulating the expression of transient receptor potential 1. *Am J Transl Res*. 2016; 8(8):3409-18.
 48. Zhu Y, Mao D, Gao W, Han G, Hu H. Analysis of lncRNA expression in patients with eosinophilic and neutrophilic asthma focusing on LNC_000127. *Front Genet*. 2019; 10:141.
 49. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(4):315-23.
 50. Matsumoto A, Takahashi Y, Nishikawa M, Sano K, Morishita M, Charoenviriyakul C, et al. Role of phosphatidylserine-derived negative surface charges in the recognition and uptake of intravenously injected B16BL6-derived exosomes by macrophages. *J Pharm Sci*. 2017; 106(1):168-75.

Mokslinės tezės

T limfocitų kraujo plazmoje ryšys su tuberkuliozės sukelta plaučių destrukcija ir gydymo baigtimis

THE CORRELATION BETWEEN PERIPHERAL T LYMPHOCYTES, LUNG DESTRUCTION, CAUSED BY TUBERCULOSIS AND ITS TREATMENT OUTCOMES

GRETA MUSTEIKIENĖ¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, JURGITA ZAVECKIENĖ², DAIVA URBONIENĖ³, ASTRA VITKAUSKIENĖ³, MARIUS ŽEMAITIS¹, ALBINAS NAUDŽIŪNAS⁴

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika, ⁴LSMU MA MF Vidaus ligų klinika

Įvadas. T limfocitai atlieka pagrindinį vaidmenį, lemiant baigtį po ekspozicijos su *Mycobacterium tuberculosis* ir kontroliuojant šių bakterijų replikaciją. Geresnis šių mechanizmų supratimas gali pasitarnauti siekiant sukurti efektyvesnes tuberkuliozės (TB) gydymo schemas.

Tyrimo tikslas. Nustatyti T limfocitų kraujo plazmoje sąsajas su TB sukelta plaučių destrukcija ir TB gydymo baigtimis.

Tyrimo metodai. Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje ir truko dvejus metus. Visiems hospitalizuotiems pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta vaistams jautri plaučių TB, neturintiems neįtraukimo kriterijų, buvo rekomenduota dalyvauti tyrime. Analizuoti 62 pacientai. Prieš pradedant gydymą atlikta krūtinės ląstos rentgenograma ir paimta periferinio kraujo tėkmės citometrijai atlikti. Po mėnesio vertinta skreplių kultūros konversija. Praėjus 5 mėn. po gydymo pradžios, kartota krūtinės ląstos rentgenograma ir kraujo tyrimai. Pacientai stebėti metus laiko, užfiksuotos gydymo baigtys. Krūtinės ląstos rentgenogramas pagal Ralph AP ir kt. [1] aprašytą metodiką įvertino ir rentgeno skalės rezultatą apskaičiavo patyręs gydytojas radiologas. Tėkmės citometrijos mėginiai analizuoti naudojantis FACSCanto tėkmės citometru.

Rezultatai. Tarp tiriamųjų: 77,4 proc. vyrų ir 22,6 proc. moterų. Po pirmo gydymo mėnesio skreplių kultūros konversija nustatyta 38,7 proc. pacientų. Didesni rentgeno skalės įverčiai nustatyti pacientams, kuriems konversija neįvyko ($p < 0,001$). Tarp konversijos grupių taip pat nustatyti statistškai reikšmingi limfocitų populiacijų skirtumai. 56 pacientai pasveiko, 5 mirė, vieno paciento baigtis nežinoma. Tarp gerų ir blogų baigčių grupių taip pat pastebėti limfocitų subpopuliacijų skirtumai (blogos baigties grupėje mažesni kiekiai CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD45RA+/CD27; CD4+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD45RA+/CD27-; CD8+/CD45RA+/CD27+; CD8+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD38-) ($p < 0,05$). Mirusiesiems diagnozės metu nustatyti didesni rentgeno skalės įverčiai ($p = 0,007$). Nustatyta neigiama koreliacija tarp tam tikrų limfocitų subpopuliacijų (CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD45RA-/CD27-; CD4+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD45RA+/CD27+; CD8+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD38-) ir rentgeno skalės įverčio prieš pradedant gydymą.

Išvados. T limfocitų kiekio sumažėjimas gali turėti įtakos labiau išreikštai plaučių destrukcijai ir blogai ligos prognozei.

[1] Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al. A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65(10):863-9.

IL-22 pokyčiai sergant namų dulkių erkių alergenų sukeltomis kvėpavimo takų ligomis: pilotinis tyrimas

IL-22 LEVEL IN PATIENTS WITH ALLERGIC AIRWAY DISEASES CAUSED BY HOUSE DUST MITES: A PILOT STUDY

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, VILTĖ MARIJA GINTAUSKIENĖ, EDITA GASIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Alerginis rinitas (AR) ir alerginė astma (AA) yra vienos dažniausių alerginių ligų, kurių paplitimas didėja visame pasaulyje. Vienas pagrindinių alergenų, sąlygojančių šias patologijas, yra namų dulkių erkės (NDE). Alerginių kvėpavimo takų ligų patogenezėje svarbus vaidmuo tenka daugeliui įvairių citokinų. Neseniai mokslinėje literatūroje aprašytas interleukinas (IL) 22 dalyvauja lėtinio uždegimo vystymesi, galimai ir alerginių kvėpavimo takų ligų metu.

Tyrimo tikslas. Ištirti IL-22 kiekį sergant NDE alergenų sukeltomis kvėpavimo takų ligomis bei nustatyti šio citokino ryšį su eozinofilų kiekiu ir bendruoju immunoglobulinu (Ig) E.

Tyrimo metodai. Įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota AA (pagal Pasaulinę astmos iniciatyvą, GINA) ir (arba) nuolatinis AR (pagal Alerginio rinito ir jo įtakos astmai iniciatyvą, ARIA; simptomų trukmė ≥ 2 metai) bei sveiki asmenys. Įsijautrinimas įvertintas odos dūrio mėginiais. Paimtas nosies lavažo skystis (pagal Hentschel J. ir kt., 2014), tirtas eozinofilų kiekis kraujyje ir nosies sekrete, bendrasis IgE serume. IL-22 kiekis tirtas nosies lavažo skystyje ir serume, naudojant komercinę imunofermentinės analizės (ELISA) rinkinį.

Rezultatai. Ištirta 40 pacientų: 22 sergantys AR, 9 – AR ir AA ir 9 sveiki asmenys. IL-22 kiekis reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, sergančių AR, AR ir AA bei sveikų tiriamųjų (nosies lavažo skystyje: $8,14 \pm 1,63$ pg/ml ir $3,77 \pm 1,22$ pg/ml, ir $4,45 \pm 1,02$ pg/ml; serume: $22,25 \pm 6,44$ pg/ml ir $24,35 \pm 6,22$, ir pg/ml ir $13,11 \pm 2,52$ pg/ml). Palyginus IL-22 kiekį tarp visų sergančiųjų alerginėmis kvėpavimo takų ligomis ir sveikų asmenų, reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta (serume: $22,86 \pm 4,86$ pg/ml ir $13,11 \pm 2,52$ pg/ml; nosies lavažo skystyje: $6,87 \pm 1,25$ pg/ml ir $4,45 \pm 1,02$ pg/ml). Pastebėta tendencija, kad IL-22 kiekis nosies lavažo skystyje ir serume yra didesnis tarp sergančiųjų alerginėmis kvėpavimo takų ligomis nei kontrolinėje grupėje. Nustatyta reikšminga neigiama koreliacija tarp IL-22 kiekio nosies lavažo skystyje ir eozinofilų kiekio nosies sekrete sergantiesiems AR ir AA ($r = -0,84$, $p = 0,01$). Nenustatyta reikšmingų sąsajų tarp IL-22 kiekio serume ir nosies lavažo skystyje su eozinofilų kiekiu kraujyje ir bendruoju IgE.

Išvados. Remiantis rastais IL-22 pokyčiais, galima daryti prielaidą, kad šis citokinas gali dalyvauti NDE alergenų sukeltų kvėpavimo takų ligų patogenezėje.

Skirtingų eozinofilų subtipų integrinų raiška bei įtaka bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai sergant astma

INTEGRINS EXPRESSION OF DISTINCT EOSINOPHILS SUBTYPES AND EFFECT ON AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS PROLIFERATION IN ASTHMA

EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Eozinofilų (EOS) integrinai yra ne tik atsakingi už EOS adheziją bei migraciją, bet gali perduoti ir aplinkos signalą ląstelei. Intensyvesnė EOS adhezija gali didinti jų išgyvenamumą bei kartu su išskiriamais tarpininkais skatinti bronchų lygiųjų raumenų (BLR) proliferaciją. Manoma, kad skirtingi EOS subtipai – plaučių rezidentiniai (rEOS) ir uždegiminiai (uEOS) – gali skirtis integrinų raiška bei kitų ląstelių proliferaciją skatinančiomis savybėmis sergant astma.

Tyrimo tikslas. Ištirti rEOS ir uEOS $\alpha_4\beta_1$ ir $\alpha_M\beta_2$ integrinų genų raišką bei įvertinti EOS subtipų įtaką BLR ląstelių proliferacijai sergant astma.

Tyrimo metodai. Tyrime dalyvavo 10 sergančiųjų sunkia eozinofiline astma (SEA), 8 naujai diagnozuoti alerginės astmos pacientai (AA) ir 11 sveikų asmenų (SA). EOS iš kraujo išskirti centrifugavimo aukšto tankio gradientu ir magnetinio atskyrimo būdu, fenotipavimui naudojant CD62L antikūnus. Paruošta individuali išskirtų EOS ir nemirtingų BLR kombinuotoji ląstelių kultūra. Genų raiška įvertinta kiekybine polimerazės grandininės reakcijos (PGR) analize. BLR ląstelių proliferacija nustatyta Alamaro mėlio analize. Duomenys pateikiami vidurkiu ir standartinės paklaidos vidurkiu.

Rezultatai. Nustatyta, kad rEOS išsiskyrė didesne β_1 integrino subvieneto genų raiška – $3,8 \pm 1,6$ kartų SEA ir $1,9 \pm 0,4$ kartų AA grupėse, lyginant su uEOS, $p < 0,05$. Tačiau tiek α_M , tiek β_2 integrino subvienetai buvo labiau išreikšti uEOS, lyginant su rEOS: $13,2 \pm 4,2$ ir $2,8 \pm 0,9$ kartų SEA bei $5,9 \pm 2,0$ ir $1,6 \pm 0,1$ kartų AA grupėse, $p < 0,05$. Nors tarp astmos grupių integrinų raiška nesiskyrė, tačiau buvo reikšmingai didesnė, lyginant su SA, $p < 0,001$. SA grupėje pastebėta $2,3 \pm 0,5$ kartų padidėjusi α_4 ir $1,4 \pm 0,2$ kartų β_2 integrino subvienetų genų raiškos rEOS, lyginant su uEOS, $p < 0,05$. Taip pat abu EOS subtipai reikšmingai skatino BLR ląstelių proliferaciją, tačiau visose tirtose grupėse rEOS poveikis buvo stipresnis, lyginant su uEOS: $42,6 \pm 12,5$ prieš $21,6 \pm 7$ proc. SEA, $29,1 \pm 4,2$ prieš $15,6 \pm 2,8$ proc. AA ir $11,8 \pm 3,0$ prieš $3,9 \pm 1,8$ proc. SA grupėse, $p < 0,05$. Astma sergančiųjų grupėse rEOS ir uEOS poveikis proliferacijai tarpusavyje nesiskyrė, tačiau buvo didesni, lyginant su SA grupe ($p < 0,05$).

Išvados. Sergant astma, rEOS pasižymi didesne įtaka BLR ląstelių proliferacijai, lyginant su uEOS, ir tai gali būti susiję su didesne β_1 bei mažesne $\alpha_M\beta_2$ integrinų raiška.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Asmenų, tirtų dėl nevaisingumo, autoimuninių žymenų vertinimas

EVALUATION OF AUTOIMMUNE BIOMARKERS IN PATIENTS INVESTIGATED FOR INFERTILITY

GIRENA SLATKEVIČIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Pasaulyje yra apie 10–15 proc. porų, negalinčių susilaukti vaikų. Pora laikoma nevaisinga ir pradedama tirti bei gydyti, jei gyvendama reguliarių lytinį gyvenimą ir nevengdama pastojimo, negali pastoti per 6–12 mėn. Nevaisingumo priežastys moterims ir vyrams gali būti įvairios (pvz., ovuliacijos sutrikimai, endometriozė, hipogonadizmas). Mokslinės literatūros duomenimis, autoimuniniai procesai gali būti susiję su 10–20 proc. nevaisingumo atvejų.

Tyrimo tikslas. Įvertinti asmenų, tirtų dėl nevaisingumo, autoimuninius žymenis.

Tyrimo metodai. Analizuoti LSMU Imunologijos ir alergologijos klinikoje 2018–2019 m. tirtų suaugusiųjų, kuriems įtartas autoimuninis nevaisingumas, gydymo išrašų ir autoimuninių tyrimų duomenys. Vertinti antikūnai kraujyje: prieš kiaušialąstes ir gimdos, placentos ląsteles (moterims), prieš sėklidžių ląsteles (vyrams), prieš spermatozoidus (vyrams ir moterims).

Rezultatai. 78 tiriamieji: 30 vyrų ir 48 moterys. Amžiaus vidurkis – $34,2 \pm 1,14$ metų. 74,3 proc. asmenų tirti dėl pirminio nevaisingumo (neturintys vaikų), 25,7 proc. – dėl antrinio nevaisingumo (turintys vaikus). Nepastojimo laikotarpio trukmė – $4,03 \pm 0,68$ metų. Rasti antikūnai kraujyje: prieš kiaušialąstes – 6,0 proc. tiriamųjų; prieš gimdos ląsteles – 9,0 proc.; prieš placentos ląsteles – 10,0 proc.; prieš spermatozoidus – 33,0 proc. vyrų, 45,0 proc. moterų; prieš sėklidžių ląsteles – nerasta. Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp vyresnio amžiaus ir nepastojimo laikotarpio ($r=0,33$, $p<0,05$).

Išvados: Asmenims, tirtiems dėl autoimuninio nevaisingumo, dažniausiai rasta antikūnų prieš spermatozoidus.

Eozinofilų vaidmuo bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir plaučių fibroblastų migracijai sergant astma

THE ROLE OF EOSINOPHILS IN MIGRATION OF AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS AND PULMONARY FIBROBLASTS IN ASTHMA

IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹,
BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ¹, EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ²,
JOLITA PALAČIONYTĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1, 2}

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

Įvadas. Alerginei astmai (AA) būdinga kvėpavimo takų remodeliacija, kurios metu vyksta struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai. Teigiama, kad eozinofilai yra vienos svarbiausių ląstelių, dalyvaujančių šiuose pokyčiuose. Vienas iš kvėpavimo takų remodeliacijos požymių yra bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelių ir plaučių fibroblastų migracija. Nuo migracijos priklauso ląstelių paplitimas, proliferacija, kontraktiliškumas bei fibrozė. Migracijos intensyvumas priklauso nuo struktūrinių ląstelių gebėjimo gaminti užląstelinio užpildo baltymus bei diferencijuoti į aktyvesnius – kontraktilinius – ląstelių fenotipus.

Tyrimo tikslas. Įvertinti eozinofilų reikšmę BLR ląstelėms ir plaučių fibroblastams migruoti, diferencijuotis į kontraktilinį fenotipą bei užląstelinio užpildo baltymų raiškai.

Tyrimo metodai. Į tyrimą įtraukta 15 AA sergančiųjų ir 10 sveikų asmenų (SA). Eozinofilai iš periferinio kraujo išskirti taikant aukšto tankio centrifugavimą ir magnetinę separaciją. Iš išskirtų eozinofilų ir BLR ląstelių

bei plaučių fibroblastų (MRC-5) sudarytos individualios kombinuotosios kultūros. Migracija vertinta žaizdos gijimo metodu po 24, 48 ir 72 val. inkubacijos. Kontraktiliškumas vertintas kolageno gelio metodu. Genų raiškai vertinti po 24 val. inkubacijos eozinofilai atskirti, o BLR ląstelės / plaučių fibroblastai lizuoti. Išskirta suminė ribonukleorūgštis analizuota tikrojo laiko polimerazės grandininės reakcijos metodu.

Rezultatai. BLR ląstelių ir plaučių fibroblastų migracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė po inkubacijos su AA eozinofilais, lyginant su SA eozinofilais, kiekvieno inkubacijos intervalo metu (po 24, 48, 72 val.; $p < 0,05$). Panaši tendencija pastebėta vertinant ir BLR ląstelių bei plaučių fibroblastų kontraktiliškumą ($p < 0,05$). Pagrindinių diferenciacijos į kontraktilinį fenotipą žymenų raiška BLR ląstelėse (α -aktino, sm-MHC, SM22, sm-MLCK) ir plaučių fibroblastuose (α -aktino) buvo reikšmingai didesnė po inkubacijos su AA eozinofilais, lyginant su SA eozinofilų poveikiu ($p < 0,05$). Taip pat nustatyta, kad užląstelinio užpildo baltymų kolageno I, kolageno V ir fibronektino genų raiškos buvo reikšmingai didesnės BLR ląstelėse po inkubacijos su AA eozinofilais, lyginant su SA eozinofilų poveikiu, kuomet AA eozinofilai plaučių fibroblastuose reikšmingai didino kolageno I, kolageno III, kolageno V ir fibronektino genų raiškas, lyginant su SA eozinofilais ($p < 0,05$).

Išvados. Eozinofilai keičia BLR ląstelių ir plaučių fibroblastų elgseną, skatindami migraciją per diferenciaciją į kontraktilinį fenotipą bei užląstelinio užpildo baltymų raišką, sergant astma.

Eozinofilų reikšmė užkrūčio liaukos stromos limfopoetino izoformų genų raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma

EOSINOPHILS EFFECT ON GENE EXPRESSION OF DIFFERENT ISOFORMS OF THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN IN AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS IN ASTHMA

BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹,
EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ²,
VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Astmos patogenezei būdingas 2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimas. Uždegime dalyvauja 2-ojo tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2), eozinofilai, putliosios ląstelės, kurie tampa pagrindinėmis ląstelėmis ir infiltruoja audinius. Sergant astma, epitelinės ir plaučių struktūrinės ląstelės išskiria užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (TSLP). TSLP atlieka svarbią funkciją, reguliuojant uždegimą astmos metu, skatindamas eozinofilų aktyvumą ir chemotaksį, reguliuodamas adhezijos molekulių raišką bei mažindamas apoptozę. TSLP gali būti dviejų izoformų: uždegiminis (TSLPI) ir homeostazinis (TSLPsh). TSLP signalų perdavimas veikia per heterodimerinių receptorių kompleksą, susidedantį iš TSLP receptoriaus ir interleukino 7 receptoriaus α (IL-7Ra) grandinės.

Tyrimo tikslas. Įvertinti eozinofilų reikšmę TSLP ir jo izoformų TSLPI ir TSLPsh bei TSLP receptorių (TSLPR), IL-7Ra genų raiškai bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelėse bei nustatyti TSLPR ir IL-7Ra genų raiškas eozinofiluose sergant astma.

Tyrimo metodai. Tyrime dalyvavo 11 sergančiųjų alergine astma (AA) ir 12 sveikų asmenų (SA). Iš kraujo išskirti eozinofilai ir su BLR linijos ląstelėmis sudarytos individualios kombinuotosios kultūros. Po 24 val. nuo kombinuotųjų kultūrų sudarymo, iš ląstelių lizato išskirta suminė ribonukleorūgštis bei atlikta tikrojo laiko polimerazės grandininė reakcija.

Rezultatai. Vertinant TSLP geno raišką BLR ląstelėse po inkubacijos su eozinofilais, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo, tačiau TSLPI geno raiška buvo reikšmingai didesnė po inkubacijos su AA eozinofilais, lyginant su SA eozinofilų poveikiu, atitinkamai $-2,73 \pm 0,65$, palyginus su $0,48 \pm 0,22$ karto nuo kontrolinių BLR ląstelių ($p < 0,05$). TSLPsh geno raišką reikšmingai didino SA eozinofilai, lyginant su AA eozinofilais, atitinkamai $-0,97 \pm 0,16$, palyginus su $1,96 \pm 0,25$ karto nuo kontrolinių BLR ląstelių ($p < 0,05$). AA sergančiųjų eozinofiluose TSLPR ir IL-7Ra genų raiškos buvo reikšmingai didesnės, atitinkamai $-4,0 \pm 0,9$ ir $2,3 \pm 0,4$ kartus nuo SA eozinofilų ($p < 0,05$), kuomet reikšmingų genų raiškos skirtumų BLR ląstelėse tarp grupių nenustatyta.

Išvados. Padidėjusi TSLPI geno raiška BLR ląstelėse gali prisidėti prie eozinofilų sukeltos kvėpavimo takų remodeliacijos, veikiant per padidėjusią TSLPR raišką eozinofiluose, sergant astma.

Bendrojo nosies simptomų balo (TNSS) vertinimo klausimyno adaptavimas ir validavimas Lietuvoje

ADAPTION AND VALIDATION OF THE TOTAL NASAL SYMPTOMS SCORE (TNSS) IN LITHUANIA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, EDITA GASIŪNIENĖ, VILTĖ KRIŠTOPAITYTĖ,
BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Lėtiniu rinitu visame pasaulyje serga apie 30 proc. žmonių. Alerginis rinitas yra dažniausias lėtinio rinito fenotipas. Jis diagnozuojama remiantis paciento skundais ir įrodytu išjautrinimu alergenams, provokuojantiems simptomus. Dažniausiai gydymo veiksmingumas vertinamas remiantis subjektyviais požymiais, kuriuos nurodo pacientas. Siekiant objektyvizuoti paciento nusiskundimus, tinkamai vykdyti ligos kontrolę, pildyti medicininę dokumentaciją bei lyginti tarptautinių mokslinių tyrimų rezultatus, būtina turėti greitai ir nesunkiai užpildomą rinito simptomus vertinančią klausimyną, kurį būtų patogu naudoti kasdienėje praktikoje. Bendrasis nosies simptomų balas (angl. *total nasal symptom score*, TNSS) (Downie S. ir kt., 2004) yra klausimynas, sudarytas iš trijų klausimų, vertinančių pagrindinius nosies simptomus.

Tyrimo tikslas. Išversti TNSS į lietuvių kalbą ir validuoti Lietuvoje.

Tyrimo metodai. TNSS lingvistinė validacija atlikta pagal standartizuotas rekomendacijas. Į tyrimą įtraukti lėtiniu alerginiu (AR) ir nealerginiu rinitu (NAR) sergantys pacientai (diagnozuota pagal Alerginio rinito ir jo įtakos astmai iniciatyvą, ARIA, ir Europos Alergologų ir klinikinių imunologų akademijos, EAACI, rekomendacijas) bei sveiki tiriamieji. Išjautrinimas alergenams įvertintas atlikus odos dūrio mėginius ir (arba) alergeniui specifinių imunoglobulinų (Ig) E tyrimą. Visiems tiriamiesiems buvo pateiktas TNSS klausimynas, AR sergantiesiems – gyvenimo kokybės, sergant AR, vertinimo klausimynas (RQLQ). Patikimumas vertintas naudojant Cronbach α koeficientą, pagrįstumas – lyginant TNSS balą tarp sergančiųjų rinitu ir sveikų asmenų bei nustatant ryšį tarp TNSS balo ir bendrojo RQLQ balo bei RQLQ klausimo, vertinančio tik nosies simptomus.

Rezultatai. Tirti 76 asmenys: 16 sergančiųjų NAR, 49 – AR ir 11 sveikų asmenų. TNSS Cronbach α buvo 0,87 (aukštas patikimumas). Nustatytas stiprus statistiškai reikšmingas ryšys tarp skirtingų TNSS klausimų balų tarpusavyje ir su bendroju TNSS balu. TNSS balas buvo reikšmingai didesnis pacientų, sergančių NAR ir AR grupėse, palyginus su sveikais tiriamaisiais ($3,5 \pm 2,3$ ir $4,3 \pm 2,5$, ir $0,3 \pm 0,9$, $p < 0,01$). Nustatytas teigiamas reikšmingas ryšys tarp TNSS bendrojo balo ir RQLQ bendrojo balo ($r = 0,77$, $p < 0,01$) bei tarp TNSS bendrojo balo ir RQLQ klausimo, vertinančio tik nosies simptomus ($r = 0,85$, $p < 0,01$).

Išvada. Sėkmingai validuotas TNSS klausimynas lietuvių kalba yra patikima priemonė nosies simptomams vertinti sergantiesiems alerginiu ir nealerginiu rinitu.

Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą

TREATMENT OF SEVERE UNCONTROLLED EOSINPHILIC ASTHMA: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS SEVERE ASTHMA CENTRE

KAMILĖ PORUTYTĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Sunkia astma serga apie 5 proc. visų astma sergančių asmenų. Didelės apimties atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai įrodė, kad biologinė terapija turi teigiamą poveikį gydant sunkią nekontroliuojamą astmą. Tačiau sunki astma yra heterogeninė liga, kurios natūrali eiga, gydymo strategijos įvairiose šalyse skiriasi.

Tyrimo tikslas. Įvertinti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Sunkios astmos centro patirtį, gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą (SNKEA) mepolizumabu.

Tyrimo metodai. Retrospektyviai vertinti pacientų, sergančių SNKEA ir gydytų mepolizumabu bent metus laiko intervale nuo 2018 04 iki 2020 02 duomenys. Analizuotas eozinofilų kiekio kraujyje, astmos kontrolės testo balų, astmos paūmėjimų dažnio, forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV₁) kitimas praėjus 4 mėn. ir vieneriems metams nuo biologinės terapijos taikymo pradžios. Rezultatai pateikiami vidurkiu ± vidurkio standartine paklaida.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukta 18 pacientų, kurie sirgo SNKEA ir tirtuoju laikotarpiu buvo gydomi mepolizumabu. Iš jų 67 proc. (n=12) buvo moterys, 33 proc. (n=6) – vyrai. Vidutinis pacientų amžius – 55,9±11,3 metų. Vertinant mepolizumabo veiksmingumą, gydant SNKEA, nustatyta, kad, lyginant su pradiniu vizitu, po 4 mėn. ir vienerių metų statistiškai reikšmingai (p<0,05) sumažėjo eozinofilų kiekis kraujyje (0,93±0,27×10⁹/l; 0,13±0,08×10⁹/l; 0,11±0,04×10⁹/l), pagerėjo astmos kontrolės testo (AKT) rezultatai (11,5±0,8; 16,1±1,1; 18,4±1,0 balo), suretėjo ligos paūmėjimai (3,3±0,5; 0,9±0,3; 0,3±0,1). Taip pat pastebėta nežymi teigiama dinamika, vertinant plaučių funkciją, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta – FEV₁, 2,12±0,23 l; 2,16±0,26 l; 2,27±0,23 l (atitinkamai p=0,23 ir p=0,19) ir FEV₁ 69,1±6,1 proc. b. d.; 72,7±6,2 proc. b. d.; 73,8±5,8 proc. b. d. (atitinkamai p=0,35 ir p=0,41).

Išvados. Kauno klinikų Sunkios astmos centre po 4 mėn. ir vienerių metų trukmės SNKEA gydymo mepolizumabu nustatytas teigiamas poveikis – sumažėjo eozinofilų kiekis kraujyje, padidėjo AKT balai, suretėjo ligos paūmėjimai.

Eozinofilai, skatindami užląstelinio užpildo baltymų gamybą, didina bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją sergant astma

EOSINOPHILS ENHANCE AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS PROLIFERATION BY PROMOTING EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS PRODUCTION IN ASTHMA

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, IEVA JANULAITYTĖ¹, EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, BEATRIČĖ TAMAŠAUSKAITĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Į kvėpavimo takus migravę eozinofilai gali tiesiogiai prisitvirtinti prie plaučių struktūrinių ląstelių arba užląstelinio užpildo baltymų (UUB) bei vietiška išskirti įvairius tarpininkus, pakeičiant UUB apykaitą kvėpavimo takuose. Tyrime siekiama išsiaiškinti, ar sergančiųjų astma eozinofilai gali skatinti bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelių proliferaciją dėl poveikio jų išskiriamiesiems UUB.

Tyrimo tikslas. Įvertinti eozinofilų poveikį BLR ląstelių proliferacijai, skatinant UUB gamybą sergant astma.

Tyrimo metodai. Tiriamųjų imtis: 8 alergine astma (AA) sergantys pacientai, 6 sunkia eozinofiline astma (SEA) sergantys pacientai bei 5 nerūkantys sveiki asmenys (SA). Eozinofilai iš kraujo buvo išskirti naudojant centrifugavimą aukšto tankio Ficoll gradientu ir magnetinę separaciją. Kiekvienam tiriamajam buvo sudaromos individualios kombinuotosios kultūros tarp išskirtų eozinofilų ir nemirtingų žmogaus BLR ląstelių arba jų pagamintų UUB. Struktūriniai UUB išgryninti pritaikant ląstelių lizės metodą – amonio hidroksido pagalba saardoma ląstelinė kultūros dalis, tačiau lėkštelės dugne išsaugoma stabili nepakitusi UUB tinklinė struktūra. Eozinofilų adhezinės savybės įvertintos matuojant eozinofilų peroksidazės aktyvumą kombinuotosiose kultūrose; BLR ląstelių proliferacija įvertinta naudojant Alamaro mėlio reagentą.

Rezultatai. Po 1 val. nuo kombinuotųjų kultūrų sudarymo, SEA grupėje 69,0±5,3 proc. eozinofilų stabiliai prisitvirtino prie BLR ląstelių bei 90,2±0,8 proc. prie tik jų pagamintų struktūrinių UUB; AA grupėje atitinkamai – 78,1±2,0 proc. bei 89,0±1,0 proc., SA grupėje – 57,2±5,4 proc. ir 76,6±1,0 proc. Eozinofilų adhezija tarp astmos grupių patikimai nesiskyrė, bet buvo didesnė, lyginant su SA. Taip pat visose grupėse adhezija prie

Moksliniai darbai ir apžvalgos

UUB buvo reikšmingai didesnė, lyginant su adhezija prie BLR ląstelių ($p < 0,05$). Išskirti UUB po kombinuotųjų kultūrų su SEA ir AA eozinofilais sudarymo skatino BLR ląstelių proliferaciją, atitinkamai – BLR ląstelių skaičius po 48 val. buvo $12,9 \pm 1,6$ proc. ir $13,5 \pm 1,7$ proc. didesnis ($p < 0,05$), lyginant su BLR ląstelėmis, augintomis su eozinofilais, nepaveiktais UUB. Reikšmingų skirtumų tarp astmos grupių nenustatyta, tačiau proliferacija buvo intensyvesnė, lyginant su SA grupe ($p < 0,05$), kurioje UUB poveikio BLR ląstelių proliferacijai nenustatyta.

Išvados. Po sąveikos su eozinofilais pakitusi BLR ląstelių UUB gamyba skatino jų proliferaciją sergant astma.

Alergeniui specifinės imunoterapijos veiksmingumas gydant pacientus, sergančius alerginiu rinitu kartu su alergine astma

EFFICACY OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

LAURA SAUDARGAITĖ, KAMILĖ PORUTYTĖ, LAURA TAMAŠAUSKIENĖ,
BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Alerginė astma yra dažna alerginė liga, kurios paplitimas pasaulyje nuolat didėja. Mokslinėje literatūroje pateikiama įrodymų, kad alergenai specifinė imunoterapija (ASIT) gali turėti teigiamą poveikį šios ligos eigai. Nors šiuo metu dažniausia ASIT indikacija yra alerginis rinitas, tačiau apie 80 proc. šių pacientų serga ir alergine astma. Jei astma yra lengva arba vidutinio sunkumo ir kontroliuojama, kontraindikacijų taikyti ASIT nėra.

Tyrimo tikslas. Įvertinti ASIT veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, sergančius alerginiu rinitu kartu su alergine astma.

Tyrimo metodai. Retrospektyvusis tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Buvo analizuoti pacientų, sergančių alerginiu rinitu kartu su alergine astma ir gydytų ASIT 2018–2019 m., duomenys: ASIT tipas, astmos kontrolės testo (AKT) balas ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (budezonido) suminė paros dozė prieš ASIT paskyrimą ir po vienerių metų gydymo.

Rezultatai. 2018–2019 m. 15 pacientų, sergančių alerginiu rinitu kartu su alergine astma, buvo taikytas gydymas ASIT. 9 pacientai buvo gydyti ASIT namų dulkių erkių alergenais, 6 pacientai – ASIT pelėsių, šuns arba katės alergenais. 14 pacientų buvo skirta poodinė ASIT forma, o vienas – poliežuvinė. Po vienerių metų gydymo, vertinant AKT balo pokytį ($18,5 \pm 1,9$ ir $20,25 \pm 2,2$) ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (budezonido) suminės paros dozės pokytį ($400,0 \pm 136,6$ μg ir $353,3 \pm 95,5$ μg), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Nepageidaujamų reakcijų gydymo metu neužfiksuota.

Išvados. Šio tyrimo rezultatai rodo tendenciją, kad po vienerių metų gydymo ASIT gerėja astmos kontrolė ir mažėja inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikis, tačiau papildomas vertinimas, praėjus ilgesniam laikui nuo ASIT taikymo pradžios, būtų informatyvesnis.

Fizinio aktyvumo svarba sergant lėtine obstrukcine plaučių liga

THE IMPORTANCE OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra lėtine, progresuojanti ir neįgalumą sukianti liga. Ligai būdinga nuolat blogėjanti plaučių funkcija, mažėjantis fizinis aktyvumas ir pajėgumas. Tai reikšmingai apriboja kasdienę žmogaus veiklą, skatina ligą progresuoti. Bronchus plečiantieji vaistai yra LOPL gydymo pagrindas. Tačiau pastaraisiais metais išskirtinis dėmesys skiriamas fizinio aktyvumo ir pajėgumo gerinimui, ką veiksmingai galima pasiekti, derinant medikamentinį gydymą su elgesio terapija, sudaromos palankios sąlygos gerinti fizinį aktyvumą, turintį tiesioginį ryšį su ligos baigtimis.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, fizinis aktyvumas ir pajėgumas, įkvėpiamieji bronchus plečiantieji vaistai, elgesio terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is chronic, progressive, and disabling. The disease is characterized by a progressive decline in lung function and a decrease in physical activity and physical capacity. This significantly limits daily human activity and promotes disease progression. Bronchodilators are the key to treating COPD. However, recent attention has focused improvement of physical activity and capacity, which can be effectively achieved by combining pharmacotherapy with behavioral therapy: facilitates the improvement of physical activity that is directly related to the outcome of the disease.

Keywords: COPD, physical activity and capacity, inhaled bronchodilators, behavioral intervention.

ĮVADAS

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo, mirtingumo ir ekonominės naštos priežasčių visame pasaulyje [1]. LOPL būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai, tokie kaip kosulys, skrepliavimas, dusulys bei neišnykstanti bronchų obstrukcija. Liga vystosi daugelį metų, todėl dažniausiai pasireiškia vidutinio ir vyresnio amžiaus žmonėms. Ligos paplitimas įvairiose šalyse siekia 8–15 proc. [2] ir yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje [1]. Pagrindinis ligos priežastinis veiksnys yra rūkymas – tiek aktyvus, tiek pasyvus. Svarbūs rizikos veiksniai yra oro tarša, degimo produktai, profesinių dulkių poveikis. Retesniais atvejais LOPL diagnozuojama dėl įgimto $\alpha 1$ antitripsino trūkumo. Nepaisant LOPL etiologinio veiksnio, tai yra neįgalumą sukianti liga. Absoliutus dėl LOPL sąlygoto neįgalumo prarastų metų skaičius yra didesnis nei gyvenimo metai, prarasti dėl priešlaikinės mirties [3]. LOPL, nepaisant ligos sunkumo, reikšmingai keičia kasdienę veiklą, socialinį gyvenimą, sąlygoja mažesnę LOPL sergančiojo fizinį aktyvumą [4–6]. Kadangi didžioji LOPL sergančiųjų dalis yra rūkantys asmenys, jie linkę prisitaikyti prie atsiradusių respiracinių simptomų, blogesnio fizinio krūvio toleravimo, kasdienės veiklos aktyvumo apribojimo, delsia kreiptis į gydytoją. Dažnesniu atveju kreipiasi pagalbos tik tada, kai simptomai vargina ir nepraeina, jau yra sunkių kvėpavimo sistemos sutrikimų [7]. Dusulio atsiradimas fizinės veiklos metu

yra pirmasis jau esančio fizinio pajėgumo apribojimo požymis [8]. Siekiant gerinti LOPL sergančiųjų gydymą, reikia daugiakrypčio požiūrio, nes vien medikamentinio gydymo nepakanka rezultatams pagerinti [9]. Skiriamas dėmesys fiziniam aktyvumui, jo svarbai ligos eigai, gydymo baigtims. Pastebėta, kad nuolatinis fizinis neveiklumas susijęs su blogesne gyvenimo kokybe, gali prisidėti prie ligos progresavimo: nustatomas dažnesnio stacionarinio gydymo poreikis, fiksuojamas didesnis mirtingumas [7, 10–14]. Tai rodytų, kad didesnis fizinis aktyvumas gali būti ligos eigą modifikuojantysis veiksnys su geresniais ligos ilgalaikiais rezultatais [7].

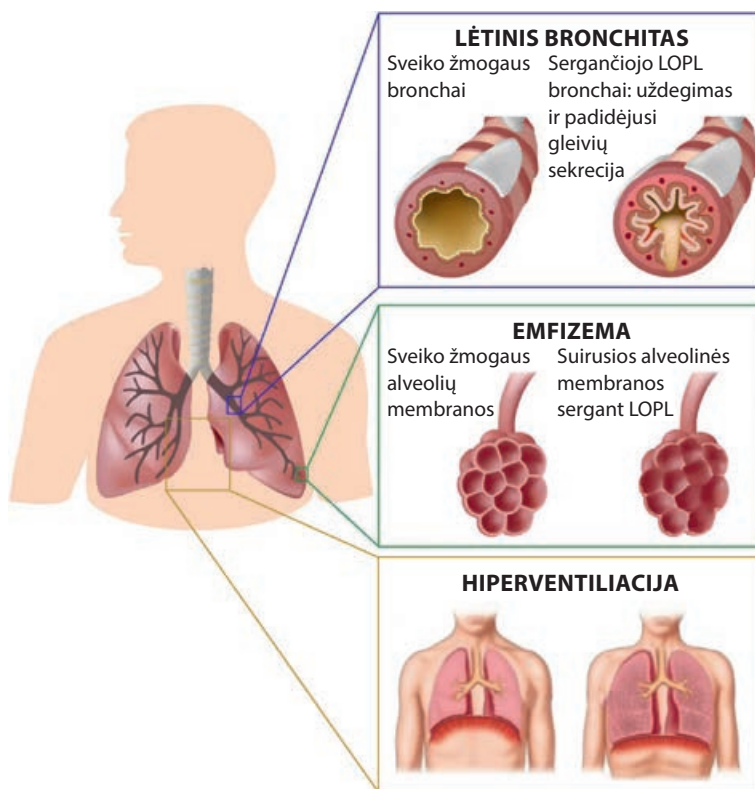
LOPL PATOGENEZĖ IR FIZINIO AKTYVUMO SVARBA

Sergant LOPL pažeidžiami stambieji ir ypač smulkieji kvėpavimo takai, alveolinis tarpas, plaučių kraujagyslės ir parenchima. Lėtinio uždegimo fone vystosi minėtų struktūrų remodeliacija. Būdingiausi kvėpavimo takų pokyčiai yra lėtinis uždegimas, virpamojo epitelio metaplazija į plokščiąją, taurinių ląstelių padaugėjimas, bronchų pogleivio liaukų hiperplazija, bronchų lygiųjų raumenų hipertrofija, smulkiųjų kvėpavimo takų susiaurėjimas, bronchų sienelės sustorėjimas, padidėjusi bronchų sekreto gamyba, jo kaupimasis spindžiuose (1 pav.) – dėl to vargina kosulys, skrepliavimas, pasireiškia bronchų obstrukcija. Smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcija ir respiracinių bronchiolių jungčių su alveolėmis suirimas sukelia ekspiracinį

Farmakoterapija

bronchiolių kolapsą ir oro spąstus, dėl ko sutrinka oro pasišalinimas iš plaučių, jie „išsipučia“ (įvyksta hiperinfliacija) (1 pav.), didėja plaučių funkcinė liekamoji talpa, mažėja įkvėpimo talpa, o tai sukelia dusulį ir riboja fizinį pajėgumą. Bronchų obstrukcija ir plaučių emfizema sutrikdo alveolių ventilaciją bei plaučių ventilacijos ir perfuzijos santykį. Tai sukelia hipoksemiją, o esant vėlyvoms stadijoms – ir hiperkapniją. LOPL būdingi plaučių parenchimos pokyčiai yra peribronchinė fibrozė, emfizema, plaučių kraujagyslių uždegimas ir hipertrofija. Dėl emfizemos sumažėja plaučių difuzinė geba. Hipoksija, emfizemos sukelta smulkiųjų plaučių arterijų konstrikcija ir plaučių kapiliarų tinklo retėjimas sukelia plautinę hipertenziją, lėtinę plautinę širdį ir dešiniojo skilvelio nepakankamumą. Plaučių emfizema ir pneumofibrozę sumažina plaučių elastingumą, jų paslankumą kvėpuojant, todėl pasunkėja kvėpavimo raumenų darbas. Kvėpavimo raumenys pavargsta, pradeda silpniau susitraukinėti, dar labiau blogėja plaučių ventilacija, kliniškai ryškėja dusulys, toliau mažėja fizinis pajėgumas. Taigi, LOPL sergantys pacientai paprastai riboja intensyvesnę fizinę veiklą, kad išvengtų nemalonių simptomų. Laikui bėgant, respiracinių simptomų ryškėjimas, fizinio pajėgumo sumažėjimas ir dėl to vis mažesnis pacientų aktyvumas sudaro tarsi užburtą ratą [15] ir liga progresuoja.

Fizinis aktyvumas ir jo lygis yra svarbus, prognozuojant LOPL baigtis. Pastebėta, kad, jau sergant vidutinio sunkumo LOPL, pacientai yra nepakankamai fiziškai aktyvūs [16, 17]. Tai yra susiję su dažnesniais ligos paūmėjimais [18], didesniu stacionarinio gydymo poreikiu ir didesniu mirtingumu nuo visų priežasčių [13, 19], kas rodo, kad fizinio aktyvumo palaikymas turi apsauginį poveikį [20, 21]. Todėl vien medikamentinio gydymo neužtenka, reikalinga kuo anksčiau keisti ir gyvenimo būdą, ne tik atsisakant rūkymo, vengiant buvimo žalingomis įkvėpiamomis dalelėmis užterštoje aplinkoje, bet ir didinant arba bent išlaikant adekvatų fizinį aktyvumą [7]. Teigiamas fizinio aktyvumo poveikis, derinant su medikamentiniu gydymu, gali veiksmingai sumažinti dusulio intensyvumą ir pagerinti fizinį pajėgumą, sergant įvairaus sunkumo LOPL [1, 7, 22, 23]. Nors reabilitacinės priemonės, didinančios LOPL sergančiųjų aktyvumą, yra sudėtinė gydymo dalis, vis tik nepakankamai įvertinta – retas sergantysis išnaudoja medikamentinio gydymo suteikiamas galimybes didinti fizinį aktyvumą ir pajėgumą. Manoma, kad plaučių hiperinfliacija turi tiesioginį ryšį tarp sumažėjusio fizinio aktyvumo ir



1 pav. Esminiai lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezės etapai

Santrumpos: LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Adaptuota pagal Oliver B, Milne S. Explainer: what is chronic obstructive pulmonary disease? Prieiga internete: <http://theconversation.com/explainer-what-is-chronic-obstructive-pulmonary-disease-25539>. Paveikslas iš Shutterstock.

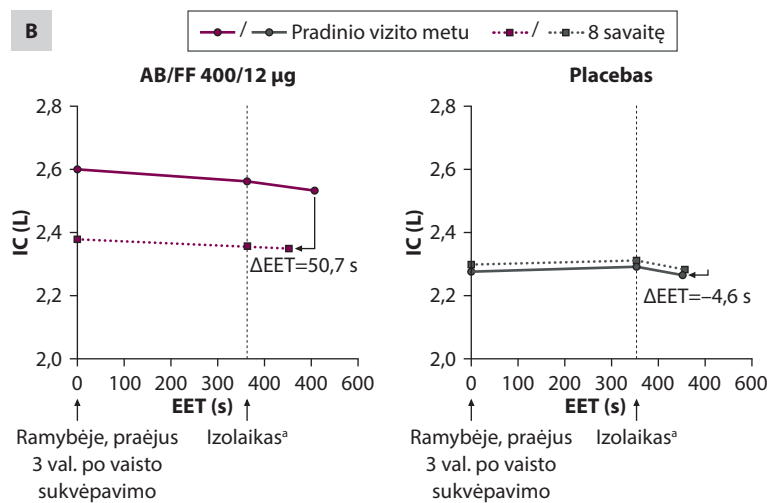
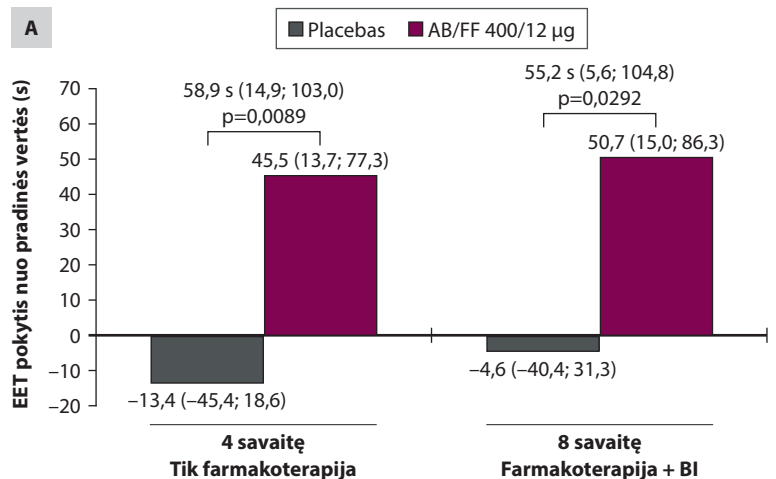
oro srauto apribojimo pacientams, sergantiems LOPL [24, 25]. Kasdienėje praktikoje fizinis aktyvumas LOPL sergantiems asmenims vertinamas, pvz., žingsnių skaičiumi per dieną, o funkcinis pajėgumas matuojamas, atliekant krūvio mėginius, naudojant dviratį treniruoklį arba bėgimo takelį [26, 27]. Atlikta nemažai tyrimų, kurių metu pastebėta, kad LOPL gydymas bronchus plečiančiais ir plaučių hiperinfliaciją mažinančiais vaistais pagerina fizinį pajėgumą [24, 26–30], tačiau bronchus plečiančiųjų vaistų poveikis fiziniam aktyvumui nėra išsamiai ištirtas [26–33]. Publikuotas tyrimas, kuriame po 3 mėn. plaučių reabilitacinių procedūrų taikymo LOPL sergantieji padidino savo kasdienį fizinį aktyvumą daugiau nei 600 žingsnių per dieną ir buvo nustatyta mažesnė stacionarinio gydymo poreikio rizika [34]. Kitame tyrime, kuriame 4 mėn. vertintas nueitų žingsnių kiekis žingsniamačiu, pastebėta, kad 780 žingsnių per dieną padidėjimas buvo susijęs su reikšmingu LOPL sergančiųjų sveikatos būklės pagerėjimu [35]. Taigi, fizinio aktyvumo didinimas arba kvėpavimo sistemos reabilitacinės priemonės yra svarbus terapinis metodas modifikuoti patofiziologines LOPL savybes ir pagerinti ilgalaikius rezultatus [8, 14, 36, 37].

Fizinis aktyvumas apibūdinamas kaip bet koks kūno judesys, atsirandantis dėl skeleto raumenų susitraukimo, dėl kurio energijos sąnaudos padidėja virš bazinio

lygio [38]. Sergant LOPL, fiziniam aktyvumui įtakos turi tiek fiziologinės, tiek elgesio, socialinės ir kultūrinės priežastys [39]. Fizinis neveiklumas yra apibrėžiamas kaip mažesnis fizinis aktyvumas nei reikia palaikyti optimaliai sveikatai ir užkirsti kelią priešlaikinei mirčiai [40]. Jis sukelia negalią ir prisideda prie blogos fizinės ir psichinės sveikatos netgi sveikiems asmenims. Pacientai, sergantys LOPL, yra mažiau fiziškai aktyvūs nei jų sveiki bendraamžiai (nepriklausomai nuo lyties) arba pacientai, sergantys kitomis lėtinėmis ligomis [5, 17, 41–43]. Yra duomenų, kad tik mažiau nei 1 proc. LOPL sergančių pacientų taiko veiksmingas reabilitacines priemones [44]. Tačiau LOPL sergantys asmenys, kuriems pavyksta išlikti fiziškai aktyviems, pasižymi geresne sveikatos būkle ir gyvenimo kokybe, mažesniu mirštamumu [13, 20, 45–47]. Egzistuoja atvirkštinis ryšys tarp dienos fizinio aktyvumo ir dinaminės hiperinfliacijos [48], kuri stipriai koreliuoja su dusuliu, išryškėjančiu fizinio krūvio metu [49]. LOPL sergančių pacientų apatinių galūnių jėgos ir mankštos testai, priešingai nei plaučių funkcija, yra susiję su mažesniu fiziniu aktyvumu [10, 50], o dienos simptomai, tokie kaip dusulys ir nuovargis, yra susiję su fizinio aktyvumo lygiu [5, 10].

Vidutinio intensyvumo fizinis aktyvumas gali pagerinti deguonies suvartojimą ir miegą, leisti jaustis energingesniam, mažina nerimą, stresą ir depresiją, didina raumenų jėgą, kardiovaskulinį pajėgumą, mažina dusulį [51]. Fizioterapinės procedūros, kvėpavimo gimnastika, fizinės treniruotės pagerina bronchų sekreto pašalinimą bei kvėpavimo raumenų funkciją. Kvėpavimo pratimai pagerina alveolių ventilaciją, diafragmos funkciją, sumažina kvėpavimo pastangas, išmoks-tama kvėpuoti aktyviai dalyvaujant pilvo presui, iškvėpti per vamzdeliu sudėtas lūpas. Taip kvėpuojant, susidaro papildomas pasipriešinimas iškvėpti orą, todėl padidėja slėgis kvėpavimo takuose ir sumažėja eksipracinis bronchiolių kolapsas. Iškvėpimas prailgėja, kvėpavimo dažnis sumažėja, geriausiai išnaudojamas turimas kvėpavimo tūris.

Fizinis neveiklumas yra įprastas pacientams, sergantiems LOPL [51], ir neretai siejamas su pažengusia liga [3]. Tačiau pastebėta, kad jis sumažėja jau ankstyvosiose ligos stadijose, dar net nepasireiškus kvėpavimo takų simptomams [9].



| IC aštuntą tyrimo savaitę | Poilsio metu | Izolaikas | Mankštos pabaigoje |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Gydymo skirtumas AB/FF 400/12 µg, palyginus su placebo, I (95 proc. PI) | 0,244 (0,159–0,329) p<0,0001 | 0,226 (0,149–0,304) p<0,0001 | 0,194 (0,115–0,272) p<0,0001 |

2 pav. (A) Pratimų ištvėrmės laiko (EET) pokyčiai, palyginus su pradine verte ketvirtą tyrimo gydymo savaitę (skiriant vaistus) ir aštuntą savaitę (vaistus derinant su elgesio terapija); (B) Įkvėpimo talpos (IC), esant pastoviam darbo greičiui ergometrinio tyrimo metu aštuntą tyrimo savaitę (ketinimo gydyti grupėje)

Pastabos: ^akiekvieno paciento izolaikas buvo apibrėžtas kaip minimalus EET tarp pastovių darbo krūvio testų, esant 75 proc. W_{max} , atliktų 2, 3, 4 ir 5 vizitų metu.

Duomenys pateikti mažiausių kvadratų vidurkiais, esant 95 proc. pasikliautiniam intervalui.

Santrumpos: AB – aklidinio bromidas; BI – (angl. *behavior intervention*) elgesio terapija; CI – (angl. *confidence interval*) pasikliautinasis intervalas; EET – (angl. *exercise endurance time*) – pratimų ištvėrmės laikas; FF – formoterolio fumaratas; IC – (angl. *inspiratory capacity*) įkvėpimo talpa; ITT – (angl. *intent-to-treat*) ketinimas gydyti; LSM – (angl. *least squares mean*) mažiausių kvadratų vidurkis; W_{max} – (angl. *peak work rate*) didžiausias darbo greitis.

ACTIVATE TYRIMAS

Analizuojant fizinio aktyvumo svarbą, sergant LOPL, vienas informatyviausių tyrimų buvo IV fazės, aštuonių savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas ACTIVATE [52]. Tyrimo metu vertinta, kaip aklidinis / formoterolis (AB/FF) 400/12 µg, skiriamas du kartus per parą sergantiesiems

Farmakoterapija

vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, veikia plaučių hiperinflaciją, fizinį aktyvumą ir fizinį pajėgumą. Pacientai aštuonias savaites vartojo AB/FF (n = 134) arba placebo (n = 133) per „Genuair™“ / „Pressair®“ sausiųjų miltelių inhaliatorių. Nuo penkių iki aštuonių savaičių visiems tyrimo dalyviams taikyta elgesio terapija (elgesio terapija apibendrintai vadintas fizinio aktyvumo didinimas, priklausomai nuo sergančiojo galimybių, pvz., mankštos, papildomai nueiti žingsniai, papildomi judėjimo veiksmų, siekiant geriau apsitarnauti save ir pan.). Pirminė vertinamoji baigtis buvo plaučių funkcinė liekamoji talpa (angl. *forced residual capacity*, FRC) ketvirtą tyrimo savaitę (išmatuota prieš skiriant vaisto dozę). Pratimų išstvermės trukmė ir fizinis aktyvumas vertinti ketvirtą savaitę (skiriant tik įkvepiamuosius vaistus) ir aštuntą savaitę (aštuonias savaites taikytas gydymas įkvepiamaisiais vaistais ir papildomai – keturias savaites elgesio terapija). Kitos vertinamosios baigtys buvo FRC po vaisto dozės, liekamasis tūris (angl. *residual volume*, RV) ir įkvėpimo talpa (angl. *inspiratory capacity*, IC) ramybėje ir fizinio aktyvumo metu. Po keturių savaičių, vartojant AB/FF, FRC buvo išmatuota prieš paskiriant vaisto dozę ir palyginta su placebo, tačiau statistinio reikšmingumo nepasiekė (125 ml; p=0,0690). Tačiau FRC po vaisto dozės, RV ir IC ramybėje, vartojant AB/FF, reikšmingai pagerėjo, vertinant ketvirtą tyrimo savaitę, palyginus su placebo (visi p<0,0001). Vartojant AB/FF, reikšmingai prailgėjo pratimų išstvermės laikas (angl. *exercise endurance time*, EET) (3 pav., A) ir ilgiau išliko nekintamas IC, vertinant tiek ketvirtą gydymo savaitę (atitinkamai – p<0,01 ir p<0,0001), tiek aštuntą gydymo savaitę (atitinkamai – p<0,05 ir p<0,0001), palyginus su placebo (2 pav., B). Ketvirtą tyrimo savaitę AB/FF vartoję asmenys buvo fiziškai aktyvesni (p<0,0001), nuedavo daugiau žingsnių (p<0,01) (3 pav.), palyginus su placebo grupe. Fizinio aktyvumo patirtis buvo vertinta naudojantis Dienos fizinio aktyvumo (angl. *Daily PROactive Physical Activity in COPD*, D-PPAC) klausimynu (vertintas balais fizinio aktyvumo kiekis, kylantys sunkumai ir bendrasis balas). Suaktyvėjus fizinei veiklai ir tęsiant AB/FF vartojimą, tiriamiesiems pavyko išlaikyti fizinio aktyvumo pagerėjimą ir aštuntą tyrimo savaitę, kai, kartu vartojant placebo, reikšmingo pagerėjimo nenustatyta. Taigi, vartojant AB/FF 400/12 µg, sumažėja plau-

čių hiperinflacija, padidėja fizinis aktyvumas ir fizinis pajėgumas, palyginus su placebo.

Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys tarp grupių buvo panašūs (1 lentelė).

Tyrimo rezultatai patvirtina svarbų bronchus plečiančiųjų vaistų poveikį įvykti plaučių defliacijai ir sumažinti hiperinflacijos sukeltą dusulį fizinio krūvio metu pacientams, sergantiems LOPL. Taigi, derinant bronchus plečiančiuosius vaistus su nemedikamentinėmis priemonėmis, siekiant padidinti fizinį aktyvumą arba pagerinti plaučių reabilitaciją, tikėtina, kad galima modifikuoti patofiziologines ligos savybes ir pagerinti tolimąsias LOPL baigtis [8, 14, 36, 37].

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

| | Placebo grupė (n=133) | AB/FF 400/12 µg grupė (n=134) | Bendras tirtų asmenų skaičius (n=267) |
|--|--|--|---|
| Amžius, metais (vidurkis ir SN) | 62,1 (7,7) | 62,6 (7,9) | 62,3 (7,8) |
| Vyriškoji lytis, proc. | 59,4 | 60,5 | 59,9 |
| Rūkantys asmenys, proc. | 62,4 | 63,4 | 62,9 |
| Rūkymo stažas, pakme- čiai (vidurkis ir SN) | 46,4 (21,6) | 48,4 (24,0) | 47,4 (22,8) |
| LOPL sunkumas, proc. • vidutinio sunkumo • sunkus | 82,0 18,0 | 76,7 23,3 | 79,3 20,7 |
| Podilatacinis FEV ₁ , proc. b. d. (vidurkis ir SN) | 61,0 (10,7) | 60,3 (10,7) | 60,7 (10,7) |
| FRC proc. b. d. (vidurkis ir SN) | 148,0 (26,2) | 151,4 (27,7) | 149,7 (27,0) |
| mMRC skalė, proc. • 2 laipsnis • 3 laipsnis | 91,7 8,3 | 91,0 9,0 | 91,4 8,6 |
| Iki tyrimo taikytas gydymas: • IVMA, n (proc.) • IVBA, n (proc.) • IGK, n (proc.) • IVMA/IVBA, n (proc.) • IVBA/IGK, n (proc.) • IVMA/IGK, n (proc.) • IVMA/IVBA/IGK, n (proc.) | 23 (17,3) 11 (8,3) 8 (6,0) 40 (30,1) 14 (10,5) 1 (0,8) 5 (3,8) | 24 (17,9) 16 (11,9) 2 (1,5) 34 (25,4) 17 (12,7) 2 (1,5) 11 (8,2) | 47 (17,6) 27 (10,1) 10 (3,8) 74 (27,7) 31 (11,6) 3 (1,1) 16 (6,0) |
| Paūmėjimų skaičius per praėjusius metus, k./m. (vidurkis ir SN) | 0,4 (1,0) | 0,3 (0,5) | 0,3 (0,8) |
| Vidutinis išstvermės laikas, s (SN) | 456,9 (181,7) | 455,8 (184,9) | 456,3 (183,0) |
| Neaktyvūs pacientai, ^a proc. | 48,1 | 54,6 | 51,4 |
| Vidutinis žingsnių skaičius per dieną (SN) | 6186,9 (3066,5) | 6368,4 (3398,6) | 6278,0 (3232,5) |

Pastaba: ^aNeaktyviais įvardyti <6000 žingsnių per dieną nueinantys lėtine obstrukcine plaučių liga sergantys asmenys.

Santrumpos: AB – akilidinio bromidas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 s*); FF – formoterolio fumaratas; FRC – (angl. *functional residual capacity*) funkcinė liekamoji talpa; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; ITT – (angl. *intent-to-treat*) ketinimas gydyti; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino antagonistai; mMRC – (angl. *modified Medical Research Council*) modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos klausimynas dusuliui įvertinti; SN – standartinis nuokrypis.

INHALIATORIŲ SVARBA

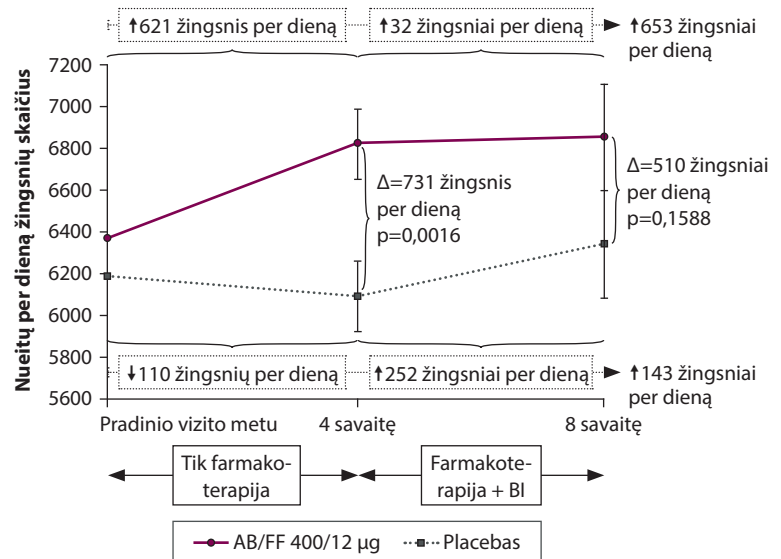
Inhaliatorių technologijos žengia į priekį, prietaisai tobulinami, tačiau sergantiesiems LOPL gana dažna problema – netinkamas inhaliacinio prietaiso naudojimas ir netinkama inhaliavimo technika [53, 54]. Dėl šios priežasties gali būti įkvepiama nepakankama vaistų dozė, o tai turi įtakos simptomų suintensyvėjimui, paūmėjimams atsirasti arba padidėja stacionarinio gydymo poreikis. Todėl labai svarbu, kad LOPL gydymui skirti prietaisai būtų ne tik pažangios technologijos, tačiau ir būtų paprasta juos naudoti, bei turėtų kontrolės mechanizmus, apsaugančius nuo klaidų.

APIBENDRINIMAS

LOPL yra progresuojanti liga. Varginantys respiraciniai simptomai dėl lėtinio uždegimo sukelia kvėpavimo takų, ypač smulkiųjų, plaučių parenchimos, kraujagyslių struktūrinius pokyčius, sutrikdoma dujų apykaita, mažėja fizinis aktyvumas ir pajėgumas. Sergantieji, vengdami didesnio respiracinių simptomų suintensyvėjimo, stengiasi riboti fizinį aktyvumą, o tai sudaro pasikartojantį cikliškumą, liga progresuoja, dažnėja paūmėjimai, stacionarinio gydymo poreikis, didėja mirtingumas. Bronchus plečiantieji vaistai pagerina įkvepiamo oro praeinamumą, padeda išlaikyti bronchioles ilgiau nesubliušusias, sudaro sąlygas didinti fizinį aktyvumą ir pajėgumą, o tai yra svarbu, siekiant sulėtinti ligos progresavimą. Tyrimais įrodyta medikamentinio gydymo, derinant su elgesio terapija, nauda.

LITERATŪRA

1. **Global Initiative for Chronic Lung Disease.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/>
2. **Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas A, Biekšienė K, ir kt.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas. Vilnius: UAB "Vaistų žinios"; 2019. Prieiga per internetą: http://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=1225
3. **McKenna MT, Michaud CM, Murray CJL, Marks JS.** Assessing the burden of disease in the United States using disability-adjusted life years. *Am J Prev Med.* 2005; 28(5):415–23.
4. **Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchery ZA, et al.** Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2012; 40(5): 1115–22.
5. **Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H.** Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33(2):262–72.
6. **van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, Langer D, Burtin C, Decramer M, et al.** Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax.* 2013; 68(10):962–3.
7. **O'Donnell DE, Gebke KB.** Activity restriction in mild COPD: a challenging clinical problem. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:577–88.
8. **Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al.** An official European Respiratory



3 pav. Absolutus žingsnių skaičius per dieną po aštuonių savaičių (ketinimo gydyti grupėje)

Pastaba: žingsnių per dieną duomenys pateikti mažiausių kvadratų vidurkais ± standartine klaida.

Santrumpos: AB – akilidinio bromidas; BI – elgesio terapija (angl. *behavior intervention*); FF – formoterolio fumaratas; LSM – (angl. *least squares mean*) mažiausių kvadratų vidurkis; SE – (angl. *standart error*) standartinė klaida.

Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44(6):1521–37.

9. **IOM (Institute of Medicine).** Crossing the Quality Chasm A New Health System for the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press; 2001.
10. **Waschki B, Spruit MA, Watz H, Albert PS, Shrikrishna D, Groenen M, et al.** Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med.* 2012; 106(4):522–30.
11. **Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcels E, de Batlle J, Ramon MA, Rodriguez E, et al.** Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J.* 2015; 46(5):1281–9.
12. **Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, et al.** Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(3):295–306.
13. **Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al.** Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011; 140(2):331–42.
14. **Troosters T, van der Molen T, Polkey M, Rabinovich RA, Vogiatzis I, Weisman I, et al.** Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res.* 2013; 14:115.
15. **ZuWallack R.** How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. *COPD.* 2007; 4(3):293–7.
16. **Schonhofer B, Ardes P, Geibel M, Kohler D, Jones PW.** Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997; 10(12):2814–9.
17. **Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R.** Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(9):972–7.
18. **Donaldson GC, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA.** Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(5):446–52.
19. **Garcia-Rio E, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al.** Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest.* 2012; 142(2):338–46.
20. **Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM.**

- Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61(9):772–8.
21. **Martinez F, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al.**; NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(12):1326–34.
 22. **Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al.** Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011; 155(3):179–91.
 23. **O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J*. 2007; 14(Suppl B):5B–32B.
 24. **Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al.** Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015; 109(7):785–802.
 25. **Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE.** No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J*. 2013; 22(1): 101–11.
 26. **Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A.** Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:503–13.
 27. **Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, et al.** Improvements in symptomlimited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(3):1168–78.
 28. **Maltais F, Celli B, Casaburi R, Porszasz J, Jarreta D, Seoane B, et al.** Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2011; 105(4):580–7.
 29. **O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al.** Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011; 105(7):1030–6.
 30. **Beeh KM, Watz H, Puente-Maestu L, de Teresa L, Jarreta D, Caracta C, et al.** Acclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm Med*. 2014; 14(1):209.
 31. **Watz H, Krippner F, Kirsten A, Magnussen H, Vogelmeier C.** Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease—a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:158.
 32. **Watz H, Mailänder C, Baier M, Kirsten A.** Effects of indacaterol/ glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebocontrolled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1):95.
 33. **Troosters T, Sciruba FC, Decramer M, Siafakas NM, Klioze SS, Sutradhar SC, et al.** Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: a randomised placebo-controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014; 24:14003.
 34. **Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, Camillo CA, Van Reemoortel H, Langer D, et al.** The minimal important difference in physical activity in patients with COPD. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0154587.
 35. **Moy ML, Collins RJ, Martinez CH, Kadri R, Roman P, Holleman RG, et al.** An internet-mediated pedometer-based program improves health-related quality-of-life domains and daily step counts in COPD: a randomized controlled trial. *Chest*. 2015; 148(1):128–37.
 36. **Troosters T, Bourbeau J, Maltais F, Leidy N, Erzen D, De Sousa D, et al.** Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebocontrolled study design. *BMJ Open*. 2016; 6(4):e010106.
 37. **Santus P, Radovanovic D, Balzano G, Pecchiari M, Raccanelli R, Sarno N, et al.** Improvements in lung diffusion capacity following pulmonary rehabilitation in COPD with and without ventilation inhomogeneity. *Respiration*. 2016; 92(5): 295–307.
 38. **Shin KC.** Physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: clinical impact and risk factors. *Korean J Intern Med*. 2018; 33(1):75–7.
 39. **Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L.** Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(8):924–33.
 40. **Booth FW, Roberts CK, Laye MJ.** Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012; 2(2):1143–211.
 41. **Troosters T, Sciruba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, et al.** Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med*. 2010; 104(7):1005–11.
 42. **Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, Krijnen WP, Ten Hacken NH.** Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*. 2011; 8(4):306–19.
 43. **Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, et al.** Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care*. 2009; 27(3):141–7.
 44. **Johnston K, Grimmer-Somers K.** Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? *Physiother Can*. 2010; 62(4):368–73.
 45. **Garcia-Aymerich J, Serra I, Gomez FP, Farrero E, Balcells E, Rodríguez DA, et al.** for Phenotype and Course of COPD Study Group. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest*. 2009; 136(1):62–70.
 46. **Pitta F, Troosters T, Probst VS, Lucas S, Decramer M, Gosselink R.** Potential consequences for stable chronic obstructive pulmonary disease patients who do not get the recommended minimum daily amount of physical activity. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(4):301–8.
 47. **Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H.** Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(7):743–51.
 48. **Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al.** Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(6):506–12.
 49. **O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA.** Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(5):770–7.
 50. **Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al.** An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014; 44(6):1447–78.
 51. **American Lung Association.** Physical activity and COPD. Available at: <https://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/copd/living-with-copd/physical-activity.html>
 52. **Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, et al.** ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:2545–58.
 53. **Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al.** Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011; 105(6):930–8.
 54. **Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J*. 2017; 49(2):1601794.

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio su ROS1 geno translokacija gydymo galimybės tirozino kinazės inhibitoriais

TREATMENT OPTIONS FOR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ROS1 GENE TRANSLOCATION BY TYROSINE KINASE INHIBITORS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. ROS1 geno translokacija nustatoma apie 1–4 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atvejų. ALK (anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė) ir ROS1 (ROS 1 onkogeno tirozino kinazės receptoriaus) teigiamo metastazavusio NSLPV atveju rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (TKI). Krizotinibas – tai geriamasis pirmosios kartos ALK, ROS1 ir MET receptorių TKI, kuris tapo pirmuoju pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo NSLPV gydymo standartu klinikinėje praktikoje. PROFILE 1001 tyrimo duomenimis, pacientams, sergantiems metastazavusiu ROS1 teigiamu NSLPV, bendro išgyvenamumo mediana, vartojant krizotinibą, siekia kiek daugiau nei ketverius metus. Svarbu tai, kad krizotinibas saugus vartoti ilgą laiką, o pasitaikantis nepageidaujamas poveikis yra trumpalaikis.

Reikšminiai žodžiai: ROS1, NSLPV, TKI, krizotinibas.

Summary. ROS1 (c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase) rearrangements occur in 1–4% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Tyrosine kinase inhibitor (TKI) is recommended in the first-line setting in patients with metastatic NSCLC with ROS1 and ALK (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase) rearrangements. Crizotinib is an oral, first-generation ALK, ROS1 and MET receptor TKI, which become the first-line treatment in patients with ALK-positive metastatic NSCLC. In PROFILE 1001 trial, the population of ROS1-positive patients, who had administered Crizotinib, median objective survival was more than 4 years. Crizotinib is also safe for long-term administration; thus, possible side effects are short-term.

Keywords: ROS1, NSCLC, TKI, crizotinib.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sukeliančių onkologinių ligų visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2018 m. nuo plaučių vėžio mirė apie 1,8 mln. mūsų planetos gyventojų – tai sudaro beveik 19 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų [1]. Lietuvoje mirštamumo nuo plaučių vėžio rodikliai taip pat išlieka aukšti. 2018 m. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje užregistruota 1200 mirčių nuo plaučių vėžio [2]. Prognozuojama, kad 2035 m. mirčių skaičius nuo plaučių vėžio visame pasaulyje išaugs iki 3 mln. atvejų per metus [3].

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) – tai dažniausia plaučių vėžio forma, nustatoma apie 85 proc. visų atvejų [3]. Anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacija nustatoma apie 5 proc., o c-ROS onkogeno 1 receptoriaus tirozinkinazės (angl. *c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase*, ROS1) geno translokacija apie 1–4 proc. NSLPV atvejų. Dažniausiai ALK ir ROS1 genų translokacijos nustatomos, esant adenokarcinomos histolo-

giniam variantui ir labai retais atvejais sergantiesiems plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Pacientai, kuriems nustatyta ALK translokacija, yra santykinai jaunesnio amžiaus (amžiaus mediana – apie 52 metai), nerūkantys arba turintys nedidelį rūkymo stažą (<10 pakmečių) [4].

Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas ir inovatyvus plaučių vėžio gydymo būdas, dėl kurio sumažėja onkogenų raiška navikiniame plaučių audinyje. ALK ir ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV atveju rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais (angl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI). Krizotinibas – tai geriamasis pirmosios kartos ALK, ROS1 ir hepatocitų augimo veiksnio (angl. *Hepatocyte Growth Factor*, HGF, c-Met) receptorių TKI, kuris tapo pirmuoju pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo standartu klinikinėje praktikoje. PROFILE 1014 klinikiniam tyrimo buvo palygintas standartinės pirmos eilės chemoterapijos cisplatina arba karboplatina derinyje su pemetreksedu ir krizotinibo veiksmingumas pacientams, sergantiems ALK teigiamu metastazavusiu NSLPV. Pacientų, gydomų

Farmakoterapija

krizotinibu, palyginus su pirmos eilės chemoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 10,9 mėn., palyginus su 7,0 mėn. [5].

METASTAZAVUSIO NSLPV GYDYMAS TKI

PROFILE 1001 – tai daugiacentris, atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, trukęs trejus metus (2010–2013 m.), kuriame dalyvavo 53 tiriamieji, sergantys metastazavusiu NSLPV. Dauguma tiriamųjų buvo jaunesni nei 65 metų amžiaus, geros funkcinės būklės, niekada nerūkė vyrai ir moterys, kuriems diagnozuotas metastazavęs plaučių vėžys ir nustatytas histologinis adenokarcinomos variantas su ROS1 geno translokacija. Molekulinės citogenetikos ir atvirkštinės polimerazinės grandininės reakcijos metodais nustatytus ROS1 geno translokaciją navikiniame plaučių audinyje, ji buvo laikoma teigiama, kai geno raiška branduolyje buvo didesnė nei 15 proc. Pradiniai tyrimo duomenys parodė, kad objektyvaus atsako į gydymą dažnis siekė 72 proc., gydymo atsako mediana buvo 17,6 mėn., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 19,2 mėn. Šie duomenys patvirtino krizotinibo gydymo veiksmingumą, sergant metastazavusiu NSLPV su nustatyta ROS1 geno translokacija. 2016 m. krizotinibas buvo patvirtintas Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) bei Europos Sąjungoje (ES) kaip pirmaeilis gydymo standartas, nustatytas metastazavusių NSLPV su ROS1 geno translokacija. Pagal šią indikaciją krizotinibas registruotas kiek daugiau nei 70 pasaulio šalių [6].

PROFILE 1001 KLINIKINIO TYRIMO TIKSLAI

2019 m. buvo publikuoti atnaujinti PROFILE 1001 klinikinio tyrimo duomenys. Pacientams, kuriems buvo nustatytas metastazavęs NSLPV su ROS1 translokacija, skirtas gydymas krizotinibu 250 mg du kartus per parą. Gydymas tęstas iki ligos progresavimo, gyvybei pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo, mirties ar tiriamojo sprendimo nutraukti dalyvavimą tyrime. Gydymo atsakas vertintas pagal RECIST (angl. *the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijus, atliekant krūtinės ląstos, pilvo ir dubens kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą kas du gydymo kursus. Dvejus metus po baigto gydymo buvo renkami ir atnaujinami duomenys apie pacientų išgyvenamumą. Objektyvus gydymo atsako dažnio apskaičiavimas pagrįstas visiško

arba dalinio atsako į gydymą išvestine proporcija. Tyrimo metu taip pat buvo įvertinta gydymo atsako trukmė, laikotarpis iki gydymo atsako, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrasis išgyvenamumas bei išgyvenamumas po 6, 12, 24, 36 ir 48 mėn. gydymo trukmės. Nepageidaujami poveikiai, susiję su krizotinibo vartojimu, buvo vertinami nuo pirmos vaisto dozės iki 28 dienų po paskutinės suvartotos dozės [6].

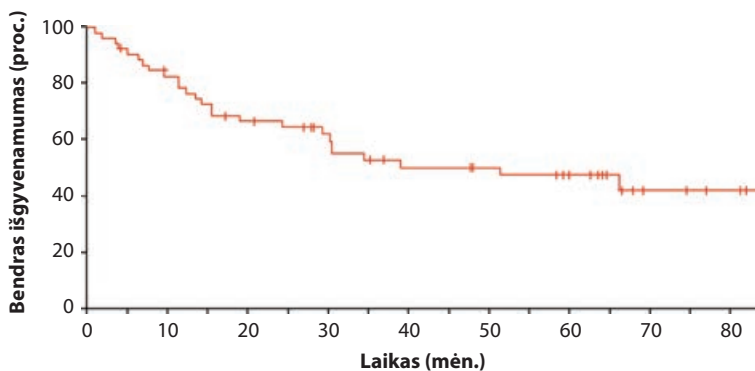
NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI IR SAUGUMAS, VARTOJANT TKI

Atnaujintais PROFILE 1001 tyrimo duomenimis, iki 2018 m. birželio mėn. beveik ketvirtadalis pacientų vis dar tęsė gydymą krizotinibu, nepaisant to, didžiajai daliai tiriamųjų – 41 (77 proc.) pacientui gydymas jau buvo nutrauktas anksčiau. Dažniausios gydymo

1 lentelė. Nepageidaujami poveikiai, vartojant krizotinibą (N=53)

| Nepageidaujamas poveikis | Bet kokio laipsnio nepageidaujamas poveikis, n (proc.) | 3 laipsnio nepageidaujamas poveikis, n (proc.) |
|-------------------------------------|--|--|
| Regos pablogėjimas | 46 (87) | 0 (0) |
| Pykinimas | 27 (51) | 1 (2) |
| Edema | 25 (47) | 0 (0) |
| Viduriavimas | 24 (45) | 0 (0) |
| Vėmimas | 20 (38) | 2 (4) |
| Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas | 19 (36) | 2 (4) |
| Vidurių pūtimas | 18 (34) | 0 (0) |
| Bradikardija | 11 (21) | 0 (0) |
| Šleikštulys | 11 (21) | 0 (0) |
| Galvos svaigimas | 10 (19) | 0 (0) |
| Nemalonus skonis burnoje | 10 (19) | 0 (0) |
| Hipofosfatemija | 9 (17) | 8 (15) |
| Sumažėjęs apetitas | 8 (15) | 1 (2) |
| Neutropenija | 8 (15) | 5 (9) |
| Išbėrimai | 7 (13) | 0 (0) |
| Bet kuris | 53 (100) | 19 (36) |

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejo dažnis.



Pav. Bendrasis pacientų išgyvenamumas, sergant ROS1 teigiamu metastazavusiu nesmulkių ląstelių plaučių vėžiu, skiriant gydymą krizotinibu

Farmakoterapija

nutraukimo priežastys: 45 proc. – ligos progresavimas, 15 proc. – klinikinis būklės pablogėjimas be objektyvių ligos progresavimo požymių, 11 proc. – paciento pasitraukimas iš tyrimo savo noru, 4 proc. – kompensuojamojo vaisto atsiradimas šalies rinkoje, 2 proc. – mirtis. Gydomo trukmės mediana žymiai prailgėjo, palyginus su pradiniais tyrimo duomenimis – nuo 14,8 mėn. iki 22,4 mėn. Visi tiriamieji patyrė bent vieną nepageidaujamą poveikį, kurių dauguma lengvi ir nutraukti ilgalaikio gydymo krizotinibu neprireikė. Per visą tyrimo laikotarpį 4 ir 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių nebuvo užregistruota. Apibendrinus klinikinio tyrimo rezultatus, galima teigti, kad krizotinibas yra pakankamai iširtas ir saugus vartoti ilgalaikiam gydymui. Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami poveikiai pateikiami 1 lentelėje [6].

ATNAUJINTI PROFILE 1001 TYRIMO DUOMENYS

PROFILE 1001 tyrimo metu krizotinibas skirtas kaip standartinis gydymas pacientams, sergantiems ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV. Daugiau nei po trejų metų nuo tyrimo pradžios atlikta atnaujintų duomenų analizė parodė prailgėjusį pacientų išgyvenamumą, palyginus su pradiniais tyrimo duomenimis. Pacientų išgyvenamumo mediana išaugo iki 51,4 mėn. (pav.), o 51 proc. tiriamųjų nustatyta 48 mėn. bendrojo išgyvenamumo trukmė. Pradinė duomenų analizė buvo atlikta po 16,4 mėn. stebėsenos. Objektyvaus atsako į gydymą dažnis siekė 72 proc. (95 proc. PI, 58–84 proc.), o išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 19,2 mėn. (95 proc. PI, 14,4 mėn. – viršutinė riba nepasiekta), kai 50 proc. tiriamųjų vis dar buvo stebimi dėl ligos progresavimo. Atnaujintų duomenų analizė buvo atlikta po 62,6 mėn. stebėsenos (2 lentelė). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis ir vidutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo panašūs į pradinis duomenis, t. y. atitinkamai 72 proc. (95 proc. PI, 58–83 proc.) ir 19,3 mėn. (95 proc. PI, 15,2–39,1 mėn.), kai 15 proc. tiriamųjų vis dar buvo stebimi dėl ligos progresavimo. Svarbu pabrėžti tai, kad atnaujintoje PROFILE 1001 tyrimo duomenų analizėje gydymo atsako trukmės mediana buvo ilgesnė – atitinkamai 24,7 mėn. (95 proc. PI, 15,2–45,3 mėn.) ir 17,6 mėn. nei analizuojant pradinis tyrimo duomenis (95 proc. PI, 14,5 mėn. – viršutinė riba nepasiekta) [6].

EUROPOS ONKOLOGŲ DRAUGIJOS GAIRĖS

2019 m. ESMO (angl. *European Society for Medical Oncology*) pateiktose klinikinės praktikos rekomendacijose apžvelgiami naujausi ir reikšmingiausi klinikiniai tyrimai, kurių pagrindu pateikiamos tolesnės ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo indikacijos. Prospektyvinio II fazės prancūzų ir retrospektyvinio EUROS1 klinikinio tyrimų imtys yra gana mažos – tyrimuose dalyvavo apie 30 pacientų, sergančių ROS1

2 lentelė. Pacientų bendrojo išgyvenamumo duomenys

| Reikšmė | Pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV (N=53) |
|---|--|
| Mirtys, n (proc.) | 26 (49) |
| Bendrojo išgyvenamumo mediana, mėn. (95 proc. PI) | 51,4 (29,3 – viršutinė riba nepasiekta) |
| Atnaujintų duomenų mediana, mėn. (95 proc. PI) | 62,6 (58,2–66,6) |
| Išgyvenamumo tikimybė, proc. (95 proc. PI): | |
| 6 mėn. | 91 (79–96) |
| 12 mėn. | 79 (65–88) |
| 24 mėn. | 67 (52–78) |
| 36 mėn. | 53 (38–66) |
| 48 mėn. | 51 (36–64) |

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; NSLPV – nesmulkių ląstelių plaučių vėžys; mėn. – mėnesiai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.

teigiamo metastazavusio NSLPV, kurie pirmaeiliam gydymui vartojo krizotinibą. Nepaisant to, pradiniai tyrimo duomenų rezultatai daug žadantys: išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai buvo 10,0 ir 9,1 mėn., o objektyvus atsako dažnis – 72 ir 80 proc. [7, 8]. Rytų Azijoje atliktas kur kas didesnės imties II fazės mokslinis tyrimas, kuriame dalyvavo 127 pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV. Pacientų pirmaeiliam gydymui buvo taikyta chemoterapija, po kurios, ligai progresuojant, skirtas krizotinibas. Visiems tiriamiesiems krizotinibas buvo skirtas pirmą kartą, pacientai iki tyrimo pradžios nebuvo gydyti kitais TKI. Išanalizavus duomenis, nustatyta išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 13,4 mėn. [9]

Ceritinibas yra selektyvus ALK inhibitorius, kuris taip pat slopina ir ROS1 geno ekspresiją. Korėjoje atliktame II fazės tyrime dalyvavo 32 pacientai, sergantys ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV, kuriems gydyti buvo skirtas ceritinibas po 750 mg per parą [10]. Tarp pacientų, kurie anksčiau nebuvo vartoję krizotinibo, objektyvaus atsako dažnis buvo 67 proc., o ligos kontrolės dažnis – 87 proc. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 9,3 mėn. visose tiriamųjų grupėse. Pacientų, kurie anksčiau nebuvo vartoję krizotinibo, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana žymiai skyrėsi ir siekė 19,3 mėn. Dviem pacientams, kurie anksčiau vartojo krizotinibą, toliau skiriant ceritinibą, klinikinio atsako į gydymą nepastebėta. Iiklinikinių tyrimų duomenimis, brigatinibas, lorlatinibas, repotrektinibas ir entrektinibas taip pat slopina ROS1 geno raišką, tačiau duomenys riboti, todėl būtini išsamūs moksliniai tyrimai [11].

ESMO rekomendacijos dėl ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV gydymo [12]:

- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, pirmos eilės gydymui rekomenduojama skirti krizotinibą.

- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, kurie nebuvo gydyti krizotinibu, antros eilės gydymui rekomenduojamas ceritinibas.
- Pacientams, sergantiems metastazavusiu NSLPV su ROS1 geno translokacija, kuriems pirmos eilės gydymui buvo skirtas krizotinibas, antros eilės gydymui rekomenduojama chemoterapija platinos pagrindu arba įtraukimas į klinikinius tyrimus, kuriuose skiriami naujos kartos TKI.

APIBENDRINIMAS

Pacientų, sergančių išmesti ROS1 teigiamu metastazavusiu NSLPV, gydymo pagrindas yra TKI. Šiuo metu daugiausiai ištirtas ir plačiausiai klinikinėje praktikoje vartojamas TKI – krizotinibas. Apibendrinus PROFILE 1001 klinikinio tyrimo duomenis, galima teigti, kad krizotinibas žymiai pagerino bendrąjį pacientų išgyvenamumą. Svarbu pabrėžti tai, kad pasitaikęs nepageidaujamas poveikis buvo minimalus ir nereikalaujantis visiško krizotinibo nutraukimo, todėl vaistas nuodugnai ištirtas ir saugus vartoti ilgą laikotarpį. Šiuo metu ROS1 teigiamo metastazavusio NSLPV pirmaeiliam gydymui krizotinibas registruotas JAV ir ES. Lietuvoje šis vaistas kompensuojamas tik ALK teigiamam NSLPV gydyti, tačiau greitu laiku tikimasi praplėsti indikacijų sąrašą ir Lietuvos rinkoje.

LITERATŪRA

1. The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. Higienos institutas. Statistinių duomenų apie mirties priežastis paieškos priemonė. 2018. Available at: http://hi.lt/lt/paieskos_priemone.html
3. **Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Łobaszewski J.** Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016; 4(8):150.
4. **Iwama E, Okamoto I, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y.** Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. *Oncotargets Ther.* 2014; 7:375-85.
5. **Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al.** First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23):2167-77.
6. **Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al.** Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019; 30(7):1121-6.
7. **Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, Perol M, Barlesi F, Monnet JO, et al.** Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSE phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(Suppl):abstr. 8065.
8. **Mazieres J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al.** Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROSI cohort. *J Clin Oncol.* 2015; 33(9):992-9.
9. **Goto K, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al.** Phase II study of crizotinib in east Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl):abstr. 9022.
10. **Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al.** Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol.* 2017; 35(23):2613-8.
11. **Cho BC, Drilon AE, Doebele RC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, et al.** Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J Clin Oncol.* 2019; 37(Suppl):abstr. 9011.
12. **Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EE, Faivre-Finn C, et al.** Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):863-70.

NEXThaler® – inovatyvus sausųjų miltelių, ypač smulkias vaisto daleles formuojantis fiksuotų dozių beklometazono ir formoterolio inhaliatorius, skirtas smulkiųjų kvėpavimo takų gydymui sergant astma

NEXTHALER, AN INNOVATIVE DRY POWDER INHALER DELIVERING AN EXTRA-FINE COMBINATION OF BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL TO TREAT LARGE AND SMALL AIRWAYS IN ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Naujausių tyrimų duomenimis, smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai, sergant astma, yra gana dažni ir gali būti randami netgi tiems pacientams, kuriems nėra proksimalinių bronchų obstrukcijos požymių. Periferiniai, labiausiai nutolę kvėpavimo takai, paprastai vadinami smulkiaisiais bronchais ir jų vidinis skersmuo yra <2 mm, o tai sukelia didžiąją oro srauto pasipriešinimo dalį sergant astma. Paprastai į kvėpavimo takus įkvepiamos dalelės turi būti mažesnės nei 5 µm. Tačiau tik gerokai mažesni vidutinį aerodinaminį skersmenį (MMAD) turinčios dalelės gali veiksmingai patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus ir juose nusėsti. Įrodyta, kad inhaliatorius yra labai svarbus veiksnys, užtikrinantis, kad inhaliuojamasis vaistas pasiektų netgi tolimiausią bronchų medžio dalis bei taip pagerintų astmos gydymo rezultatus ir simptomų kontrolę. NEXThaler® sausųjų miltelių inhaliatorius (DPI) buvo sukurtas specialiai atsižvelgiant į astma sergančių ir kasdien įkvepiamuosius vaistus vartojančių pacientų poreikius. Gydant NEXThaler® DPI, vaistai patenka tiek į stambiuosius, tiek į smulkiuosius kvėpavimo takus. Atliktų tyrimų duomenimis, NEXThaler® DPI: 1) patogus naudoti kiekvieną dieną, nes lengvai paruošiamas: „atidaryti – įkvėpti – uždaryti“; 2) triguba grįžtamojo ryšio sistema, susieta su prietaiso aktyvinimu, tik esant pakankamai įkvėpimo srovei, o tai užtikrina, kad pacientas įkvėps visą reikalingą vaisto dozę kiekvienos inhaliacijos metu; 3) prietaiso generuojamos ypač smulkiosios vaisto dalelės veiksmingai pasiekia ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

Reikšminiai žodžiai: NEXThaler®, ypač smulkiųjų dalelių, sausųjų miltelių inhaliatorius, astma.

Summary. Recent studies have reported that small airway abnormalities are common among patients with asthma and can also be found in patients without signs of proximal airflow obstruction. The peripheral airways commonly referred to as the small airways, are airways with <2 mm in internal diameter and account for a significant part of the total airflow resistance in asthmatics. Generally, particles <5 µm have the potential to be deposited into the airways. Formulations with a small mass median aerodynamic diameter (MMAD) have been shown to provide higher lung deposition with better penetration into the small airways than those with a higher MMAD. The inhaler has been shown to be a very important factor in ensuring that the inhaled drug reaches the entire bronchial tree, even its peripheral parts, and thus improves asthma management and symptom control. The NEXThaler® dry powder inhaler (DPI) has been specifically designed to meet the requirements of patients with persistent asthma with a regular daily treatment that can allow maximum efficacy in both the large and small airways. The available information confirms that the NEXThaler® DPI addresses these needs as 1) the open-inhale-close inhalation sequence makes NEXThaler® DPI easy to be used by patients every day, 2) the triple full dose feedback system linked to the BAM activation permits that the full therapeutic dose is taken by the patients at each inhalation, and 3) the extra-fine formulation allows the drug particles to be delivered throughout the entire bronchial tree.

Keywords: NEXThaler®, extra-fine particle, dry powder inhaler, asthma.

ĮVADAS

Astma yra reikšminga visuomenės sveikatos problema, paveikianti milijonus žmonių visame pasaulyje [1]. Ligai patogenetiškai būdingas bronchų lėtinis uždegimas, pažeidžiantis visus kvėpavimo takus [2]. Periferiniai, labiausiai nutolę kvėpavimo takai, paprastai vadinami smulkiąisiais bronchais. Jų vidinis skersmuo yra <2 mm ir sukelia didžiąją oro srauto pasipriešinimo dalį sergant astma [3]. Smulkieji kvėpavimo takai neretai apibūdinami kaip „tylioji zona“. Vis tik yra atvirkščiai – jie svarbūs astmos kontrolei, ypač fizinio krūvio sukeltos arba labiau nakties metu pasireiškiančios astmos atvejais [4–8]. Nustatyta, kad smulkieji kvėpavimo takai taip pat susiję su padidėjusia astmos paūmėjimo rizika [6]. Na, o įprastas plaučių funkcijos vertinimas, matuojant didžiausią iškvėpimo srautą (angl. *peak expiratory flow*, PEF) ir forsotą iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV₁), neparodo realios smulkiųjų kvėpavimo takų būklės, jų pokyčių [4, 5].

Naujausių tyrimų duomenimis, smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiai, sergant astma, yra gana dažni ir gali būti randami netgi tiems pacientams, kuriems nėra proksimalinių bronchų obstrukcijos požymių [9–11]. Taip pat pastebėta, kad plaučių ventilacijos heterogeniškumas ryškesnis pacientams, sergantiems prastai kontroliuojama astma, todėl ventilacijos heterogeniškumo rodikliai yra vieninteliai nepriklausomi prognostiniai veiksniai, galintys paaiškinti apie 20 proc. astmos kontrolės pokyčių dispersiją vartojant įkvėpamuosius gliukokortikoidus (IGK). Todėl tikimasi, kad astmos kontrolę galima pagerinti, vartojant vaistus, kurie po tinkamo įkvėpimo tolygiai pasiskirsto visame bronchų medyje, taip pasiekdami ir sukeldami įkvėpamųjų vaistų poveikį tiek stambiuju, tiek smulkiųjų kvėpavimo takų gydymui [10, 11].

Įrodyta, kad tinkamas inhaliatoriaus veikimo būdas yra pagrindinis veiksnys, užtikrinantis, kad inhaliuojamasis vaistas pasiektų būtent visą bronchų medį, netgi tolimiausias jo dalis bei taip pagerintų astmos kontrolę [13]. Tačiau realiame gyvenime gana dažnai nustatomi ir kiti svarbūs veiksniai, pvz., inhaliavimo klaidos, taip pat susijusios su bloga astmos simptomų kontrole [14–16]. Įrodyta, kad, netinkamai sukėpaujant įkvėpamuosius vaistus, padidėja skubiosios pagalbos bronchus plečiančiųjų vaistų ir skubiosios medicinos pagalbos paslaugų poreikis, atsiranda astmos simptomų variabilumas [17, 18]. Siekiant išvengti arba sumažinti inhaliavimo klaidų tikimybę, reikalingas ne tik gerai parengtas medicinos personalas, paaiškinantis, kaip elgtis su prietaisu, bet labai svarbu ir pats inhaliatorius, jo struktūra, kad pacientui pavyktų lengvai įsisavinti inhaliavimo techniką, o prietaisą būtų paprasta naudoti [19, 20].

Siekiant pagerinti vaistų patekimą į smulkiuosius bronchus, patobulinti inhaliacijos techniką ir kaip

įmanoma sumažinti vaistų vartojimo klaidų galimybes, sukurta daugybė įvairių vaistų, prietaisų, skirtų įkvėpti – tiek miltelinių, tiek aerozolinių. Inhaliacinių prietaisų naujovė – fiksuotų dozių vaistų derinys su IGK / ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) beklometazono dipropionatu / formoterolio fumaratu (BDP/F), kuris inovatyvaus sausųjų miltelių inhaliatoriaus (angl. *dry powder inhaler*, DPI) NEXThaler® pagalba formuoja ypač smulkias įkvėpamojo vaisto daleles.

INOVATYVAUS INHALIATORIAUS KŪRIMO PAGRINDAS

Norint, kad įkvėpamieji vaistai pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus, įkvėpamos dalelės turi būti atitinkamo vidutinio aerodinaminio skersmens (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) [21]. Paprastai į kvėpavimo takus įkvėpamos dalelės turi būti mažesnės nei 5 μ m. Tačiau tik gerokai mažesni MMAD turinčios dalelės gali veiksmingai patekti į smulkiuosius kvėpavimo takus ir juose nusėsti [2]. Paprastai tokių dalelių MMAD yra <2 μ m ir jos vadinamos ypač smulkiomis [22–24]. Pirmasis vaistams įkvėpti skirtas prietaisas, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles, buvo beklometazonas suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI). Po to buvo sukurtas IGK/IVBA derinys, įkvėpiamas per pMDI, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles, kurios nusėda tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [25].

Siekiant palyginti skirtingų dydžių įkvėpamųjų vaistų dalelių nusėdimą kvėpavimo takuose, buvo taikytas vienfotonės emisijos kompiuterinės tomografijos vaizdavimo tyrimas (kompiuterinės tomografijos γ scintigrafija) [22]. Pastebėta, kad 77 proc. ne ypač smulkios flutikazono ir salmeterolio suspensijos dalelės, turinčios hidrofluoralkano propelento (angl. *hydrofluoroalkane*, HFA) ir įkvėpiamos per pMDI, daugiausia nusėda orofaringiniame tarpe ir tik apie 16 proc. plaučiuose, palyginus su atitinkamai 35 ir 58 proc. ypač smulkiomis beklometazono dipropionato tirpalo dalelėmis su HFA. Nors DPI yra dažniausiai naudojami prietaisai, skiriant įkvėpamuosius vaistus, tačiau iki šiol nebuvo sukurta DPI, išskiriančio ypač smulkias vaisto daleles [26]. Inhaliacinių sausųjų miltelių pavidalo prietaiso sukūrimas yra gana sudėtingas. Per inhaliatorių įkvėpamo vaisto veiksmingumas priklauso nuo inhaliatoriaus ir DPI pasipriešinimo sąsajų, taip pat labai svarbus sergančiojo atliekamas įkvėpimas, sukeliantis vaisto deagregaciją, tai yra vaisto dalelių, galinčių patekti ir nusėsti kvėpavimo takuose, atsiskyrimą, o vėliau ir patekimą į per inhaliatorių įkvėpamo oro srautą [27]. Kiekvienas DPI turi tam tikrą slenkstinę įkvėpimo energiją, žemiau kurios tik ribotas vaisto dalelių kiekis atsiskiria nuo nešiklio (paprastai laktozės) arba neatsiskiria visai [28]. Todėl

Farmakoterapija

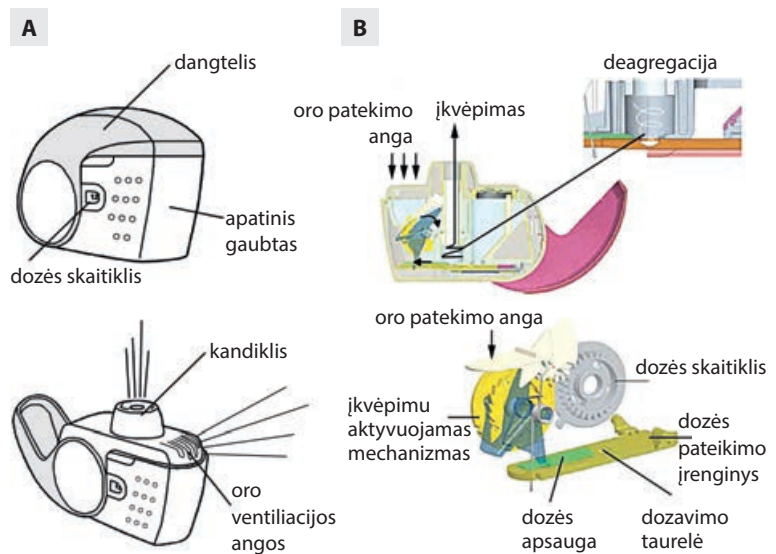
labai svarbu, kad prietaiso veiksmingumas nepriklaustų nuo įkvėpimo būdo ir tai nedarytų įtakos vaistų vartojimui. NEXThaler® DPI buvo sukurtas generuoti ypač smulkias abiejų aktyvių komponentų (BDP/F 100/6 μg, o tai atitinka 81,9 μg įkvėpto BDP ir 5,0 μg įkvėpto F dozę) daleles, siekiant užtikrinti tolygų dozės patekimą į kvėpavimo takus nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo.

PAGRINDINĖS PRIETAISO NEXTHALER® CHARAKTERISTIKOS

NEXThaler® yra daugiadozis, įkvėpimu aktyvuojamas DPI, kurio ikvepiamo oro srauto pasipriešinimas yra 0,036 kPa1 / 2 l/min., atitinkantis 55 l/min. srauto greitį, esant 4 kPa. Pagrindinės inhaliatoriaus ir jo išorinių bei vidinių komponentų charakteristikos pateikiamos 1 pav. NEXThaler® DPI įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas (angl. *breath-actuated mechanism*, BAM) užtikrina, kad vaisto dozė atpalaiduojama tik pasiekus 35 l/min. įkvėpimo srovės greitį. Dozės saugiklis apsaugo, kad vaistas nebūtų įkvėptas, kol nesugeneruojama deagregacijai reikalinga oro srovė. Vaisto įkvėpimas yra paprasta trijų žingsnių procedūra: atslenkant inhaliatoriaus kandiklio dangtelį, fiksuota vaisto dozė patenka į specialų konteineriuką ir yra paruošta įkvėpti. Dozės skaičius sumažėja vienetu tik po veiksmingo vaisto įkvėpimo ir uždarius prietaiso kandiklio dangtelį. Po šio veiksmo inhaliatoriaus mechanizmas iš naujo paruošiamas kitam įkvėpimui.

Dar vienas naujojo inovatyvaus inhaliatoriaus pranašumas – grįžtamojo ryšio sistema pacientui, padedanti įsitikinti, ar vaisto dozė buvo įkvėpta. Pirmiausia, pasigirsta spragtelėjimas, kai pacientui pavyksta sugeneruoti tinkamą įkvėpimo oro srovę, kad būtų aktyvuojamas inhaliatorius ir vidinis dozės atpalaidavimo mechanizmas. Jei inhaliatorius atidaromas ir, neįkvėpus vaisto, uždaromas, dozė neprarandama – ji grįžta į bendrąją miltelių talpyklą, taip apsaugant pacientą, kad kitą kartą nebūtų įkvėpta dviguba vaisto dozė. Antra, dozių skaičiuoklė sujungta su BAM mechanizmu, todėl vienetu sumažėja ne po vaisto dozės paruošimo, o tik ją tinkamai įkvėpus. Taigi, jei pacientas paruošia dozę, bet neįkvėpia, dozės skaitiklis nemažėja. Beje, vaisto nešiklis yra laktozė, todėl, tinkamai įkvėpus vaistą, juntamas dar ir saldus skonis. Ši triguba grįžtamojo ryšio sistema pacientams ir sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams sudaro galimybes kontroliuoti, ar vaisto dozė buvo tinkamai įkvėpta.

2 pav. pateikiama įkvėpimo vaisto dozės emisija, užfiksuota esant trimis skirtingiems oro srautams (40, 60 ir 100 l/min.) [29]. Visų trijų patikrintų srautų



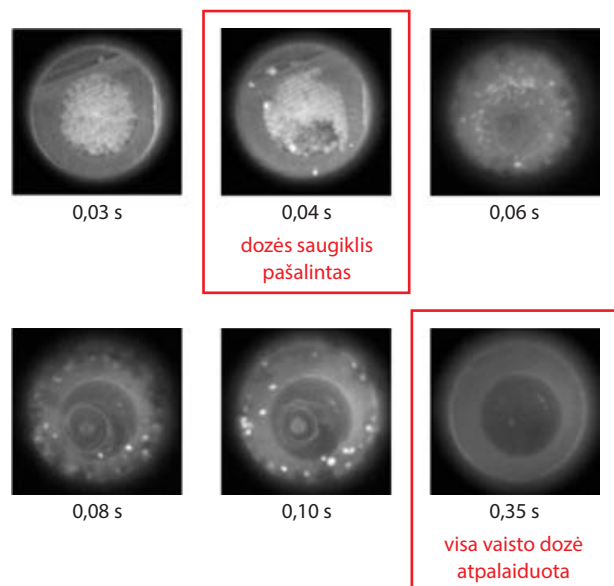
1 pav. NEXThaler® DPI komponentai ir veikimo mechanizmas: (A) išoriniai komponentai; (B) vidiniai komponentai ir veikimo mechanizmas

Santrumpos: DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*).

metu dalelės greitai pakeliamos ir įtraukiamos į sukurtą prietaiso centrinėje kameroje. 2 pav. taip pat parodyta, kad, suaktyvinus BAM, visa dozė iš dozavimo taurelės išleidžiama per 0,35 sek. naudojant 40 l/min. oro srautą. Panašūs rezultatai gauti naudojant visus tirtus srautus.

YPAČ SMULKIŲ VAISTO DALELIŲ PATEKIMAS IR NUSĖDIMAS KVĖPAVIMO TAKUOSE

NEXThaler® šiuo metu rinkoje yra vienintelis DPI, formuojantis ypač smulkias vaisto daleles. Ši unikali prietaiso savybė priklauso nuo dviejų veiksnių: 1) NEXThaler® DPI prietaisas sukuria ypač smulkias



2 pav. Dalelių deagregacija ir atspalaidavimas NEXThaler® DPI sukurtos kameroje

Santrumpos: DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*).

Farmakoterapija

vaisto daleles, sujungtas su didesnėmis nei paprastai naudojamos laktozės kaip nešiklio dalelėmis; 2) įkvėpimo metu didelių laktozės kaip nešiklio dalelių migracija iš rezervuaro į prietaiso ciklono kamerą ir vėlesnis dalelių susidūrimas su kameros sienelėmis sąlygoja, kad nuo nešiklio greitai atsiskiria reikalingas kiekis ypač smulkių vaisto dalelių.

Ypač smulkių fiksuotos dozės BDP/F dalelių gebėjimas pasiekti pagrindinius ir smulkiuosius kvėpavimo takus tirtas atvirame vienos dozės paralelinių grupių tyrime, kuriame dalyvavo dešimt sveikų savanorių ir devyni astma sergantys pacientai, kurių plaučių funkcija pagal FEV₁ buvo ne mažesnė kaip 30 proc. ir ne didesnė kaip 80 proc. Ypač smulkios BDP/F derinio dalelės buvo pažymėtos ⁹⁹mTc, γ-daleles spinduliuojamuoju izotopu, po to atlikti viršutinės tiriamųjų kūno dalies vaizdiniai, radiologiniai tyrimai gama kameroje [30], prieš tai specialiais *in vitro* tyrimais patikrinus, kad radioaktyvusis žymėjimas nekeičia BDP ir F (tiek pažymėtų, tiek nepažymėtų) dalelių dydžio [31]. *In vivo* kiekvieno paciento plaučių kontūrai buvo nuskaityti naudojant 81 m-Kriptono ventilacijos skenavimą. Aktyvumas matuotas: 1) plaučiuose; 2) ne krūtinės zonoje; 3) iškvėptas vaisto kiekis nustatytas γ-scintigrafijos būdu po keturių radioaktyviai pažymėto BDP/F derinio inhaliacijų. Sveikų savanorių ir astma sergančių pacientų plaučiuose vaisto dalelių nusėdimas buvo atitinkamai 41 ir 42 proc. nominalios dozės – tai atitinka 55 ir 56 proc. įkvėptos vaisto dozės. Apytikslis iškvėpto vaisto kiekis svyravo nuo 1,2 iki 2,5 proc. nominalios dozės, o tai patvirtina, kad, įkvėpus vaistą ypač smulkių dalelių pavidale, iškvėpiama tik labai maža dozės dalis.

Šie rezultatai parodė, kad didelis kiekis ypač smulkių BDP/F dalelių, įkvėptų per NEXThaler® DPI, sėkmingai pasiekė gydymo taikinį ir nusėdo kvėpavimo takuose. Panašūs rezultatai buvo gauti ir ankstesniuose tyrimuo-

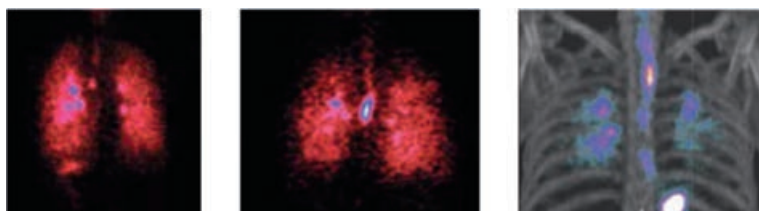
se, vertinant ypač smulkių BDP/F dalelių patekimą per pMDI (3 pav.). Tačiau lyginamosios grupės, gydytos flutikazono propionato ir salmeterolio deriniu į kvėpavimo takus patenkančių dalelių, turinčių didesnę MMAD, būdu, depozicija plaučiuose buvo mažesnė (3 pav.) [32].

KLINIKINIS BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO / FORMOTEROLIO FUMARATO DERINIO, ĮKVĖPTO PER NEXTHALER® INHALIATORIŲ, VEIKSMINGUMAS

Vertinant ypač smulkių BDP/F dalelių, įkvėpiamų per NEXThaler® DPI, veiksmingumą, buvo atliktas tyrimas, kurio metu 754 sergantieji astma, kuriems pasiekta ligos kontrolė ir kurie jau buvo gydomi vidutine IGK doze arba fiksuotu IGK/IVBA deriniu, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama BDP/F 100/6 μg dozė du kartus per parą per ypač smulkias daleles formuojantį NEXThaler® DPI arba BDP/F 100/6 μg dozė du kartus per parą per ypač smulkias daleles formuojantį pMDI, arba BDP/F 100/6 μg dozė du kartus per parą per ypač smulkių dalelių neformuojantį inhaliatorių [33]. Pirminė vertinamoji baigtis buvo rytinio PEF pokytis po aštuonių savaičių gydymo, palyginus su pradine verte tyrimo pradžioje. Kliniškai reikšmingai geresni rytinio PEF matavimų rezultatai, taip pat astmos kontrolės klausimyno balai ir didesnė procentinė dienų, kai nereikėjo vartoti skubiosios pagalbos vaistų, skaičiaus dalis nustatyta abiejose ypač smulkių BDP/F 100/6 μg dalelių grupėse (tiek skiriant per DPI, tiek per mMDI). Taip pat nustatytas geras vaistų saugumo profilis.

Palyginus ypač smulkias BDP/F daleles formuojantį NEXThaler® DPI su ypač smulkias BDP/F daleles formuojančiu pMDI, nustatyta, kad vidutinė rytinė PEF vertė, prieš įkvėpiant vaisto dozę, buvo didesnė asmenims, gydytiems DPI grupėje nei gydytiems pMDI grupėje (palyginus su pradinėmis vertėmis ir esant iš anksto nustatyta ribai: –15 l/min.; nustatytas vidutiniškirtumas: –1,84; 95 proc., pasikliautinis intervalas (PI): –6,73 iki 3,05). Šio tyrimo rezultatai užtikrina, kad gydymo veiksmingumas (atsižvelgiant į ligos kontrolę), gydant BDP/F per pMDI, gali būti pasiektas ir naudojant NEXThaler® DPI.

Kitame tyrime buvo lyginamas ypač smulkių dalelių BDP/F skyrimas per NEXThaler® DPI (viena arba dvi inhaliacijos du kartus per dieną) ir ypač smulkių dalelių BDP/F skyrimo per pMDI (viena arba dvi inhaliacijos du kartus per dieną) veiksmingumas plaučių funkcijos rodikliams. Tirti 69 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia astma ir gydyti IGK (<2000 μg BDP arba jo ekvivalentais).



A. Ypač smulkios BDP/F dalelės, įkvėptos per NEXThaler® DPI

B. Ypač smulkios BDP/F dalelės, įkvėptos per pMDI

C. Ne ypač smulkios FP/Salm dalelės, įkvėptos per pMDI

3 pav. Scintigrafiškai įvertintas vaisto dalelių nusėdimas astma sergančiojo plaučiuose įkvėpus per (A) ypač smulkių BDP/F dalelių NEXThaler® DPI, (B) ypač smulkių BDP/F dalelių pMDI ir (C) ne ypač smulkių FP/Salm dalelių pMDI

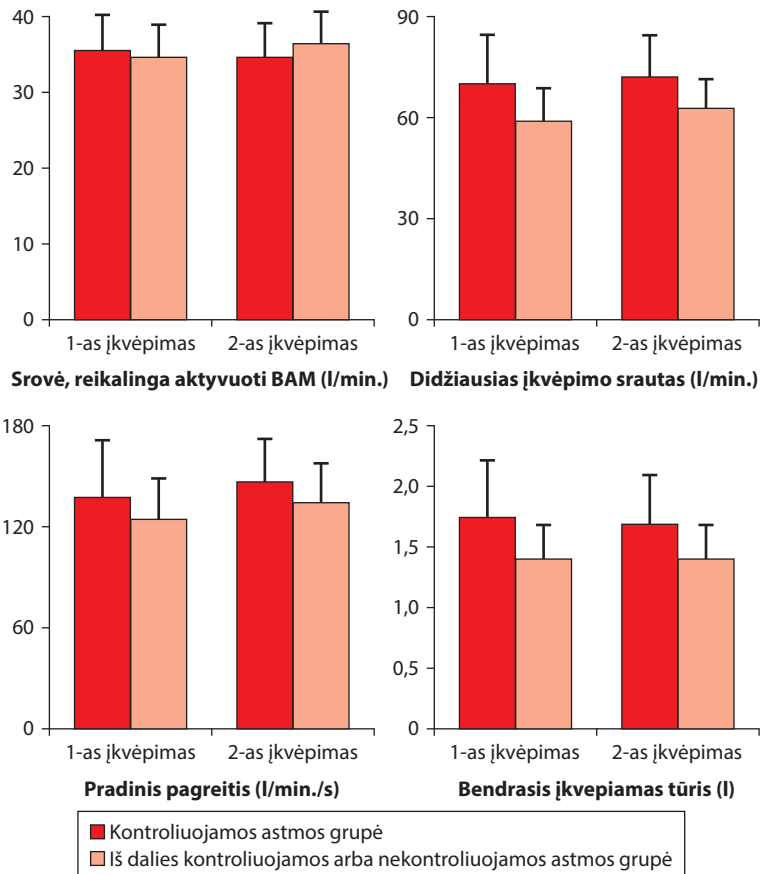
Santrumpos: BDP/F – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas; BUD/F – budezonidas / formoterolis; DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); FP/Salm – flutikazono propionatas / salmeterolis; pMDI – suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius (angl. *pressurized metered dose inhaler*).

Rezultatai parodė statistiškai ir kliniškai reikšmingą dozės ir PEF atsaką abiejose tirtose grupėse. Pacientams, gydytiems BDP/F per NEXThaler® DPI, vidutinis PEF pokytis, palyginus su pradiniu rodikliu, buvo reikšmingai didesnis skiriant po du vaisto įkvėpimus du kartus per dieną, palyginus su vienu įkvėpimu du kartus per dieną (atitinkamai – 10,5 + 47,4 l/min. (n=111) ir 25,7 + 42,9 l/min. (n=105), p=0,007) [34].

NUOSEKLUS VISOS VAISTO DOZĖS ATPALAVIMAS

Veiksmingas vaistų patekimas iš DPI į plaučius priklauso nuo vaisto formos, prietaiso ir paciento įkvėpimo. Šiuo atveju svarbu įkvėpimo oro srovė (pasipriešianti DPI prietaiso rezistentiškumui ir suteikianti reikalingos energijos vaisto miltelių deagregacijai), įkvėpimo ir įkvėpimo tūrio pagreičio greitis, siekiant užtikrinti vaisto patekimą ir nusėdimą kvėpavimo takuose. Buvo atliktas tyrimas, siekiant įvertinti skirtingą ligos kontrolę turinčių astma sergančiųjų galimybes sugeneruoti pakankamą įkvėpimo srautą, norint tinkamai įkvėpti vaistą per NEXThaler® DPI [35]. Pacientų buvo prašoma atlikti dvi atskiras inhaliacijas per NEXThaler® DPI, vertinant informaciją, pateiktą vaisto informaciniame lapelyje. Akustinio vertinimo būdu išmatuoti šie įkvėpimo kintamieji: 1) įkvėpimo oro srautas, inicijuojantis BAM aktyvaciją; 2) didžiausias įkvėpimo srovės greitis (angl. *peak inhalation flow*, PIF); 3) pradinis pagreitis (srauto kitimo greitis įkvėpiant); 4) įkvėpimo tūris.

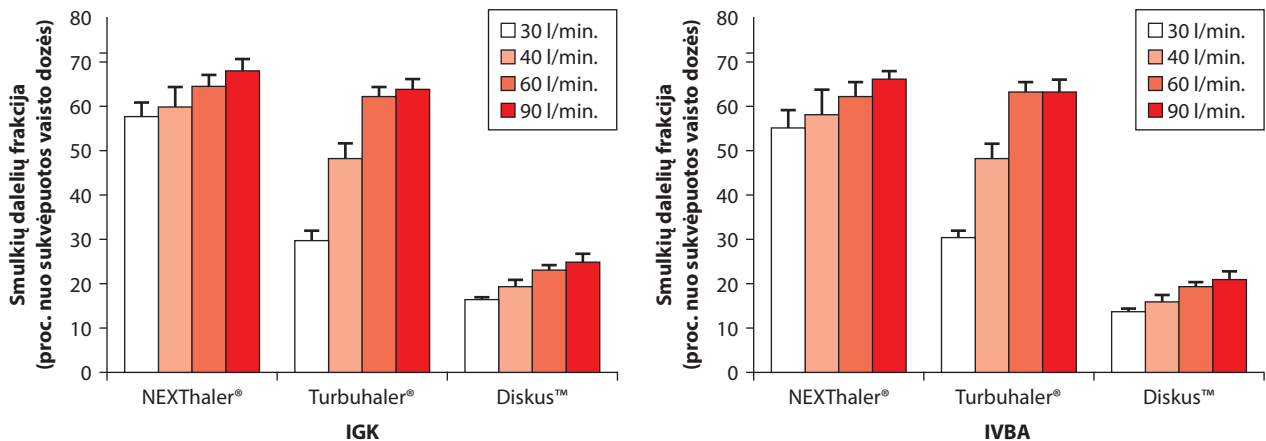
Iš viso tirta 40 suaugusių astma sergančiųjų asmenų. Iš jų



4 pav. NEXThaler® DPI inhaliaciniai kintamieji, išmatuoti pacientams, sergantiems astma su skirtingais astmos kontrolės lygiais

Santrumpos: BAM – įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas (angl. *breath-actuated mechanism*); DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*)

20 turėjo kontroliuojamą stabilios eigos ligą, 20 – iš dalies kontroliuojamą arba nekontroliuojamą astmą (remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos gydyti (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) kriterijais). Apibendrinti tyrimo rezultatai pateikiami 4 pav. BAM suaktyvino visi tyrimo dalyvavę asmenys, esant vidutiniškai 35 l/min. oro srautui. PIF vertės buvo didesnės nei reikia suaktyvinti



5 pav. Smulkių dalelių frakcija, įkvėpus fiksuotų dozių IGK/IVBA derinį per DPI, esant skirtingiems įkvėpimo srautams

Santrumpos: DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius (ang. *dry powder inhaler*); IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β_2 -agonistas

Farmakoterapija

BAM, o tai reiškia, kad visi tirti pacientai, nepriklausomai nuo astmos kontrolės lygio, prietaisą naudojo teisingai. Vidutinis įkvėpimo srautas (\pm standartinis nuokrypis) buvo 70,5 (28,2) l/min. kontroliuojamos astmos grupėje

ir 58,8 (20,1) l/min. – nekontroliuojama arba iš dalies kontroliuojama astma sergantiesiems. Be to, pradinis pagreitis, kuris yra papildomas, bet labai svarbus veiksnys veiksmingai įkvėpimo vaisto miltelių deagregacijai, nuo inhaliacijų nesiskyrė ir nepriklausė nuo astmos kontrolės lygio (4 pav.).

Lentelė. Sausųjų miltelių inhaliatorių, talpinančių fiksuotą IGK/IVBA derinį, pagrindinių charakteristikų palyginimas

| | NEXThaler® DPI | Seretide® Diskus™ | Symbicort® Turbuhaler® |
|---|---|---|--|
| Molekulės | Beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas (BDP/F) | Flutikazono propionatas / salmeterolis (FP/Salm) | Budezonidas / formoterolio fumaratas (BUD/F) |
| MMAD | 1,4/1,5 μ m (BDP/F) | 3,6/3,5 μ m (FP/Salm)*** | 3,1/3,3 μ m (BUD/F)*** |
| Formuoja ypač smulkiąsias įkvėpimo vaisto daleles | Taip | Ne | Ne |
| Žingsnių kiekis, kuriuos reikia atlikti, norint paruošti inhaliatorių naudojimui | 3 <ul style="list-style-type: none"> • Atidaryti • Įkvėpti • Uždaryti | 4 <ul style="list-style-type: none"> • Atidaryti • Paruošti dozę • Įkvėpti • Uždaryti | 5 <ul style="list-style-type: none"> • Atidaryti • Pasukti judančią inhaliatoriaus dalį viena kryptimi • Pasukti judančią inhaliatoriaus dalį priešinga kryptimi • Įkvėpti • Uždaryti |
| Grįžtamojo ryšio sistema | 3 <ul style="list-style-type: none"> • Visos sėkmingai įkvėptos vaisto dozės grįžtamojo ryšio sistema* (spragtelėjimas) • Dozių skaitiklis • Savitas skonis (laktozės) | 2 <ul style="list-style-type: none"> • Dozių skaitiklis* • Savitas skonis (laktozės) | 1† <ul style="list-style-type: none"> • Dozės indikatorius* |
| Įkvėpimo vaisto dalelių nusėdimas plaučiuose [¶] | 56 proc. nuo iš inhaliatoriaus įkvėptos vaisto dozės [¶] | 16 proc. nuo įkvėptos vaisto dozės** | 22 proc. dozės*** |
| Nepriklauso nuo įkvėpimo srauto | Taip | Taip | Ne |
| Procentinė pacientų dalis, kurie padaro kritinių klaidų, naudodami inhaliatorių | 29 proc. ^{§§} | 35–41 proc. ^{§§-¶¶} | 44–53 proc. ^{§§-¶¶} |
| Procentinė pacientų dalis, kurie patenkinami lengvu inhaliatoriaus naudojimu [§] | 74,2 proc. | 16,7 proc. | 9,1 proc. |

Santrumpos: MMAD – vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*).

*Dozės skaitiklis skaičiuoja kiekvieną atskirą dozę ir rodo tikslų inhaliatoriuje likusių dozių skaičių; dozės indikatorius grafiškai arba skaitmeniniu būdu rodo inhaliatoriuje likusių dozių skaičių (pvz., graduota spalvota juosta arba skaičiai su dešimtosiomis dalimis), tačiau nėra tikslaus matavimo.

†Symbicort® Turbuhaler® sudėtyje esančiame BUD/F derinyje yra laktozės, tačiau tai informaciniame vaisto lapelyje, skirtame pacientui, nenurodytas kaip galimas grįžtamasis ryšys pacientui.

§Duomenų apie įkvėpimo vaisto dalelių per Symbicort® Turbuhaler® inhaliatorių nusėdimą plaučiuose nėra. Pateikiami duomenys iš tyrimų su budezonidu, įkvėpimu per Turbuhaler®.

¶Astma sergančiųjų duomenys: *30 lit. šaltinis; **22 lit. šaltinis; ††23 lit. šaltinis; §§38 lit. šaltinis; ¶¶20 lit. šaltinis; ***25 lit. šaltinis.

Farmacinėse įkvėpimų ir nazalinių produktų kokybės gairėse [36] rekomenduojama, kad per DPI patektų pastovus gydyti skirtos medžiagos kiekis nepriklausomai nuo įkvėpimų kiekio arba įkvėpimo pastangų diapazono, kuris turėtų atitikti numatytą pacientų populiaciją. Ypač smulkių BDP/F dalelių per NEXThaler® DPI 100/6 μ g dozės emisijos charakteristikos *in vitro* sąlygomis buvo išmatuotos skirtingais srautais su 4 l įkvėpimo tūriu ir tinkamu smogtuvu, šiuo atveju – Next kartos smogtuvu. Panašios *in vitro* dozės emisijos charakteristikos buvo išmatuotos ir flutikazono propionato / salmeterolio (FP / Salm) deriniui per Seretide® Diskus™ (250/50 μ g) ir budezonido / formoterolio fumarato (BUD / F) deriniui per Symbicort® Turbuhaler® (160/4,5 μ g). NEXThaler® DPI prietaisas tiek BDP, tiek formoteroliui, įkvėpiant nuo 30 iki 90 l/min. oro srove, nuosekliai atpalaidavo didelę smulkių dalelių frakciją (smulkių dalelių dozė, išreikšta procentais nuo tinkamai įkvėptos vaisto dozės) (5 pav.). Rezultatai taip pat rodo, kad NEXThaler® DPI gali sugeneruoti didesnę smulkių dalelių frakciją, palyginus su Seretide® Diskus®, esant 30–40–60–90 l/min. įkvėpimo oro srovės greičiams. Be to, rezultatai parodė, kad smulkių dalelių frakcija nebuvo tokia priklausoma nuo įkvėpimo oro srauto kaip Symbicort® Turbuhaler, kuris yra jautresnis įkvėpimo oro srauto pokyčiams (vertintas srautas nuo 30 iki 60 l/min.). Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, vaisto dozės, įkvėptos per NEXThaler® DPI, taip pat per Seretide® Diskus®, emisija yra gana nepriklausoma nuo įkvėpimo oro srauto.

ĮKVEPIAMŲJŲ VAISTŲ PRIETAISO PATOGUMAS

Lentelėje pateikiamos skirtingų, šiuo metu prieinamų DPI, talpinančių IGK/IVBA, charakteristikos. Pastebėta, kad, siekiant geros astmos kontrolės, yra svarbios tiek inhaliacijoms naudojamų prietaisų savybės, tiek pacientų teikiama pirmenybė vienam arba kitam prietaisui [37]. Atliktas

tyrimas, kurio metu nustatyta, kad inhaliatoriaus pasirinkimas gali turėti įtakos tiek klinikiniam rezultatams, tiek sąlygoti sveikatos priežiūros išteklių panaudojimą. Prielankumas kuriam nors iš inhaliatorių gali sąlygoti geresnį sergančiojo gydymo režimo laikymąsi, kuris vis dar nėra optimalus ir siekia 16–50 proc. [37].

Taigi, palygintas NEXThaler® DPI ir kitų DPI, skirtų fiksuotiems IGK/IVBA deriniams įkvėpti (Seretide® Diskus™ ir Symbicort® Turbuhaler®), naudojimo patogumas. Vertintas pacientų požiūris į prietaisus: kam teikia pirmenybę, kokias inhaliatorių savybes vertina. Tyrimas buvo atsitiktinių imčių, kryžminis, iš viso įtraukti 66 suaugę tiriamieji, sergantys astma ir anamnezėje nenaudoję DPI [38]. Inhaliatoriaus naudojimo patogumas buvo vertintas šiais aspektais: 1) veiksmingumas: kiekvieno prietaiso nepavykusių žingsnių skaičius ir žmonių, kurie negalėjo sėkmingai naudotis šiuo prietaisu, skaičius; 2) laikas, skirtas prietaisui parngti įkvėpimui, ir laikas, skirtas vaisto informaciniam lapeliui perskaityti, taip pat laikas, kurio pacientams prireikė paruošti prietaisą vaistui įkvėpti; 3) pasitenkinimas: kuriam prietaisui pacientas teikia pirmenybę. Inhaliatoriaus naudojimo technika buvo įvertinta po vaisto informacinio lapelio perskaitymo. Nustatyta, kad NEXThaler® DPI yra pranašesnis už kitus du lygintus DPI – nustatytas mažesnis klaidų skaičius, naudojant prietaisus ($p < 0,001$), trumpesnis inhaliatoriaus paruošimo laikas vaistui įkvėpti ($p < 0,001$) bei trumpesnis laikas, reikalingas informaciniam lapeliui perskaityti ($p < 0,001$). Be to, dalyvių, sėkmingai be klaidų įkvėpusių vaistą, dalis buvo žymiai didesnė vartojant NEXThaler® DPI nei Seretide® Diskus™ ir Symbicort® Turbuhaler® ($p < 0,001$). Pacientai įvertino NEXThaler® DPI kaip lengviausiai naudojamą inhaliatorių ($p < 0,001$), kurio pasirinkimui 97 proc. pacientų teiktų pirmenybę. Dėl to manoma, kad inhaliatoriaus naudojimo paprastumas ir galimybė turėti grįžtamąjį ryšį (ar vaisto dozė buvo įkvėpta, ar tai atlikta tinkamai) yra susiję su gydymo režimo laikymusi [39].

APIBENDRINIMAS

NEXThaler® DPI buvo specialiai sukurtas atsižvelgiant į astma sergančių ir kasdien įkvėpiamuosius vaistus vartojančių pacientų poreikius. Gydant NEXThaler® DPI, vaistai pasiekia tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Atliktų tyrimų duomenimis, NEXThaler® DPI: 1) patogus naudoti kiekvieną dieną, nes lengvai paruošiamas: „atidarai – įkvėpi – uždarai“ principas; 2) triguba grįžtamojo ryšio sistema, susieta su prietaiso aktyvinimu tik esant pakankamai įkvėpimo srovei, o tai užtikrina, kad pacientas įkvėps visą reikalingą vaisto dozę kiekvienos inhaliacijos metu; 3) prietaiso generuojamos ypač smulkios vaisto dalelės veiksmingai pasiekia ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

LITERATŪRA

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(3):404-6.
2. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2012; 44(2):146-56.
3. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol.* 1992; 72(3):1016-23.
4. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med.* 2001; 95(9):703-19.
5. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(5 Pt 2):S181-3.
6. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80(2):120-6.
7. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, Feldsien DC, Wagner EM, Liu MC, et al. Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(6 Pt 1):1784-90.
8. Kraft M, Djukanovic R, Torvik J, Cunningham L, Henson J, Wilson S, et al. Evaluation of airway inflammation by endobronchial and transbronchial biopsy in nocturnal and non-nocturnal asthma. *Chest.* 1995; 107(3 Suppl):162S.
9. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(3):185-9.
10. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* 2013; 107(11):1667-74.
11. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(4):326-32.
12. Farah CS, King GG, Brown NJ, Downie SR, Kermod JA, Hardaker KM, et al. The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):381-7.
13. Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(3):365-78.
14. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, Kriegsman DM, van Eijk JT. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scan J Prim Health Care.* 2001; 19(4):255-60.
15. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy.* 1986; 41(2):118-24.
16. Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, et al. Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18(2):77-80.
17. Bryant L, Bang C, Chew C, Baik SH, Wiseman D. Adequacy of inhaler technique used by people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Prim Health Care.* 2013; 5(3):191-8.
18. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care.* 2005; 50(10):1360-74.
19. Ninane V, Brusselle GG, Louis R, Dupont L, Liistro G, De Backer W, et al. Usage of inhalation devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a Delphi consensus statement. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11(3):313-23.
20. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011; 105(6):930-8.
21. Usmani OS, Biddiscombe ME, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(12):1497-504.
22. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, Ketani L, Norenberg JP, McDonald JD. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydro-

Farmakoterapija

- fluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108(3):195-200.
23. **Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, Silvasti M, Newman SP.** A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med.* 2001; 95(9):720-7.
 24. **Paggiaro P, Nicolini G, Papi A.** Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2008; 2(2):161-6.
 25. **Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V.** Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy.* 2013; 6:11-21.
 26. **Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al.** Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013; 107(12):1817-21.
 27. **Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al.** What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37(6):1308-31.
 28. **Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, Pratt B, Parry-Billings M.** Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest.* 1995; 115(4):952-6.
 29. **Pasquali I, Brambilla G, Long E, Hargrave GK, Versteeg HK.** A visualization study for the aerosol generation in NEXThaler®. Poster presentation at the 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14-18; 2012; Chicago. Poster: M1150.
 30. **Mariotti F, Sergio F, Acerbi D, Meyer T, Herpichet Ch.** Lung deposition of the extra-fine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. Presented at the European Respiratory Society 21st Annual Congress; 24 - 28 September 2011; Amsterdam. *Eur Respir J.* 2011; 38(Suppl 55):830.
 31. **Mitchell JP, Nagel MW.** Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. *J Aerosol Med.* 2003; 16(4):341-77.
 32. **De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, et al.** Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010; 23(3):137-48.
 33. **Sergio F, Francisco C, Muraro A, Kannies F.** Beclomethasone/formoterol administered via extrafine dry powder inhaler in controlled asthmatic patients: comparison with pMDI and beclomethasone monotherapy. Presented at the European Respiratory Society 22st Annual Congress; 1 - 5 September 2012; Vienna, Austria. *Eur Respir J.* 2012; 40(Suppl 56):P1798.
 34. **Zuccaro F, Sergio F, Petruzzelli S, Singh D.** Therapeutic equivalence of beclomethasone dipropionate/formoterol administered via NEXTTM DPI with beclomethasone dipropionate/formoterol administered via HFA pMDI in adult asthmatic patients. Presented at the European Respiratory Society 20th Annual Congress 18-22 September 2010; Barcelona, Spain. *Eur Respir J.* 2010; 36(54):829s.
 35. **Scuri M, Alfieri V, Giorgio A, Pisi R, Ferrari F, Taverna MCh, et al.** Measurement of the inhalation profile through a novel dry powder inhaler (NEXThaler) in asthmatic patients using acoustic monitoring. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187:A1931.
 36. **EMA/CHMP/QWP/49313/2005corr.** London, 21 June 2006. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-nasal-products_en.pdf
 37. **Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R.** Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med.* 2003; 97(1):12-9.
 38. **Voshaar T, Spinola M, Linnane P, Campanini A, Lock D, Lafratta A, et al.** Comparing usability of NEXThaler® with other inhaled corticosteroid/longacting beta2-agonist fixed combination dry powder inhalers in asthma patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014; 27(5):363-70. doi: 10.1089/jamp.2013.1086.
 39. **Anderson P.** Patient preference for and satisfaction of inhaler devices. *Eur Respir Rev.* 2005; 14:109-16.

Parengta pagal straipsnį: Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. Expert Opin Drug Deliv. 2014; 11(9):1497-506.

Tinkamo vaistų derinio ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimo svarba gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

THE IMPORTANCE OF CHOOSING THE RIGHT DRUG AND RIGHT INHALER DEVICE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos medikamentinio gydymo pagrindas yra įkvėpiamieji bronchus plečiantieji vaistai. Atlikti klinikiniai tyrimai įrodė, kad įkvėpiamieji ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA), derinami kartu, yra veiksmingesni nei įprasti trumpo veikimo vaistai, o jų farmakologiniai profiliai veiksmingai vienas kitą papildo. Tačiau be veiksmingo vaistų derinio labai svarbus ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimas. Respimat® smulkią miglą formuojantis inhaliatorius – tai unikalus prietaisas, pasižymintis ypač didele vaisto dalelių depozicija net smulkiausiuose kvėpavimo takuose, palyginus su kitais prietaisais.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, Respimat®, smulkią miglą formuojantis inhaliatorius, tiotropis, olodaterolis.
Summary. The main treatment of chronic obstructive pulmonary disease is inhaled bronchodilators. Clinical trials showed and proved long-acting anti-muscarines (LAMA) and long-acting β_2 agonists (LABA) are both more effective than regular short-acting drugs. Complementary pharmacological profiles of tiotropium and olodaterol and data from studies of double therapy showed that these medicinal products effectively supplement each other. Combined LAMA LABA therapy increases the general therapeutic benefit. However, choosing the right inhaler is very important in addition to an effective combination of drugs. Respimat® soft mist inhaler is a unique device that delivers extremely high deposition of drug particles even in the smallest airways, compared to other devices.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Respimat®, soft mist inhaler, tiotropium, olodaterol.

ĮVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, pasireiškianti dėl kvėpavimo takų pažeidimo, kurią dažniausiai sukelia įkvėpamos žalingos dalelės arba dujos, susijusios su ilgalaikiu tabako rūkymu. Šiai ligai būdingas kosulys, skrepliavimas arba oro stygius bei nuolatinė bronchų obstrukcija, randama ir atliekant funkcinis kvėpavimo mėginis. Svarbiausia LOPL patogenezės grandis – kvėpavimo takų, ypač smulkiųjų, spindžio susiaurėjimas (obstrukcija) ir oro spūstai, sutrikdantys oro pasišalinimą iš plaučių, dėl to išsivysto hiperinfliacija, o esant fiziniam krūviui, mažėja įkvėpimo talpa, kuri sukelia dusulį bei riboja fizinį krūvį [1]. Pacientui itin svarbu parinkti ne tik adekvatų medikamentinį gydymą, bet ir jam tinkamiausią inhaliatorių, užtikrinantį veiksmingą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą.

STABILIOS LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo uždaviniai yra skirtingi ir individualūs kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į jo būklę, tačiau esminiai išskiriami šie: metimas rūkyti (bei kitų rizikos veiksnių šalinimas), bronchų laidumo gerinimas ir bronchų sekreto šalinimo užtikrinimas,

kvėpavimo nepakankamumo korekcija (siekiant mažinti hipoksemiją ir hiperkapniją), fizinio aktyvumo didinimas bei kvėpavimo takų uždegiminių ligų prevencija. Pagrindinės vaistų grupės, skirtos stabiliai LOPL gydyti: ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB), ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) bei įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) [2].

Pagrindinė farmakologinė vaistų grupė LOPL gydyti, rekomenduojama ir Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra bronchus plečiantieji vaistai [3]. Pagal LOPL gydymo rekomendacijas, trumpo veikimo β_2 agonistai, IVBA, IVMB, vartojami dusulio priepuolio metu arba pastoviai, pagerina plaučių funkciją ir sumažina dusulį, tačiau, vartojant IVBA ir IVMB derinį, nustatytas geresnis poveikis: veiksmingesni bei patogesni vartoti nei įprasti vienkomponenčiai vaistiniai preparatai. Ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir dusulį, taip pagerindami fizinio krūvio toleranciją, gyvenimo kokybę bei mažindami paūmėjimų riziką. IGK poveikis gali būti veiksmingas, kai yra nustatytas astmos – LOPL persidengimo fenomenas, t. y., esant dažniems neinfekcinės kilmės

Farmakoterapija

paūmėjimams ir padidėjusiam eozinofilų skaičiui. Tačiau pirmojo pasirinkimo vaistai turėtų būti ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai.

Remiantis Lietuvos pulmonologų sutarimu, rekomenduojamas pakopinis LOPL gydymas, atsižvelgiant į LOPL stadiją, kuri nustatoma pagal forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 sec.*, FEV₁). Tad, atsižvelgiant į tai, LOPL gydymas pradedamas įkvėpiamoju bronchus plečiančiuoju vaistu. Kokį vaistą iš bronchus plečiančiųjų pasirinkti pacientui, yra individualu: jei yra dažnesni LOPL paūmėjimai, rekomenduojama ir teikiamas prioritetas IVMB, o vyraujant oro stygiui, sunkumui krūtinėje arba dusuliui – IVBA. Esant nepakankamam gydymo poveikiui (esant išreikštiems LOPL simptomams), svarstoma galimybė rinktis kompleksinį gydymą IVMB/IVBA deriniu. Tačiau svarbu atsižvelgti, kad veiksmingam LOPL gydymui svarbu ne tik tinkamas vaisto, bet ir inhaliatoriaus parinkimas bei taisyklingas jo naudojimas. Tai pagrindiniai aspektai, siekiant geros klinikinės ligos kontrolės bei gyvenimo kokybės pagerinimo [4].

TIOTROPIO BROMIDAS IR OLODATEROLIS

Tiotropio bromidas jau ilgą laiką yra vienas iš svarbiausių vaistų LOPL gydyti. Jis buvo pirmasis IVMB grupės vaistas, patvirtintas LOPL gydymui palaikyti. Tiotropio bromidas turi dvi skyrimo formas: Respimat® išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*, SMI) arba Handi-Haler® inhaliatorių – sausųjų miltelių pavidalo. Abiem formomis vaistas vartojamas vieną kartą per parą. Tiotropio bromido veiksmingumą, skiriant vieną kartą per parą, užtikrina jo ilgesnis pusinės eliminacijos laikas, palyginus su kitais IVMB (27–45 val. po inhaliacijos, kai tuo tarpu aklidinio pusinės eliminacijos laikas – tik 2–3 val.).

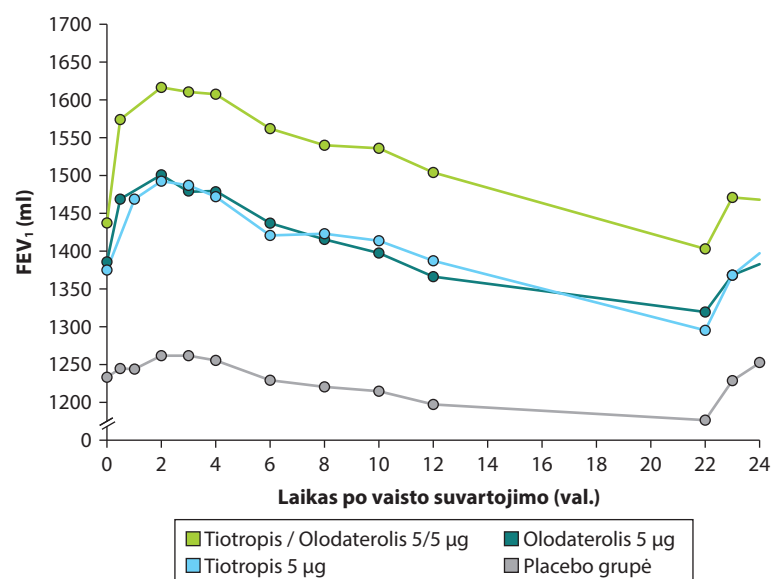
Olodaterolis – IVBA grupės vaistas, veikiantis 24 val. bei pasižymintis selektyviu poveikiu β₂ adrenoreceptoriams. Po įkvėpimo jis prisijungia prie β₂ receptorių ir juos aktyvina, nes stimuliuojama viduląstelinė adenilatciklazė (ciklinio 3,5 adenozinmonofosfato (cAMP) sintezės tarpininko fermentas). Padidėjusi cAMP koncentracija atpalaiduoja kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląsteles ir išplečia bronchus. Olodaterolio poveikis prasideda iškart ir tęsiasi ne trumpiau nei 24 val. Jo metabolizmas vyksta per kepenis, o metabolitai išskiriami su išmatomis (palyginus su tiotropiu, kurio metabolitai šalinami per inkstus). Esant inkstų nepakankamumui, dozės korekcija nenurodyta, tačiau rekomenduojama, kad pacientams, kuriems

yra sunkus inkstų pažeidimas, tiotropis arba tiotropio su olodateroliu derinys turėtų būti skiriamas atidžiau.

Taigi, kaip apžvelgta aukščiau, IVMB ir IVBA grupių vaistai veikia per skirtingus mechanizmus, tačiau, vartojami kartu, jie stiprina bronchus plečiantįjį poveikį. Siekiant iširti gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu per Respimat® inhaliatorių poveikį, palyginus su vienkomenčiais vaistiniais preparatais (tiotropiu arba olodateroliu), buvo parengta išplėstinė klinikinė tyrimų programa ToviTO. Šių tyrimų pagrindinis tikslas – įrodyti, kad dviejų vaistų derinys viename inhaliatoriuje yra patogesnis vartoti, padidina vaisto dalelių patekimą į smulkiuosius kvėpavimo takus, taip su mažesne vaisto doze pasiekiant geriausią gydymo poveikį (ypač naudojant smulkią miglą formuojantį inhaliatorių Respimat®). Šioje programoje dalyvavo daugiau nei 16 tūkst. pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, iš daugiau nei 50 šalių.

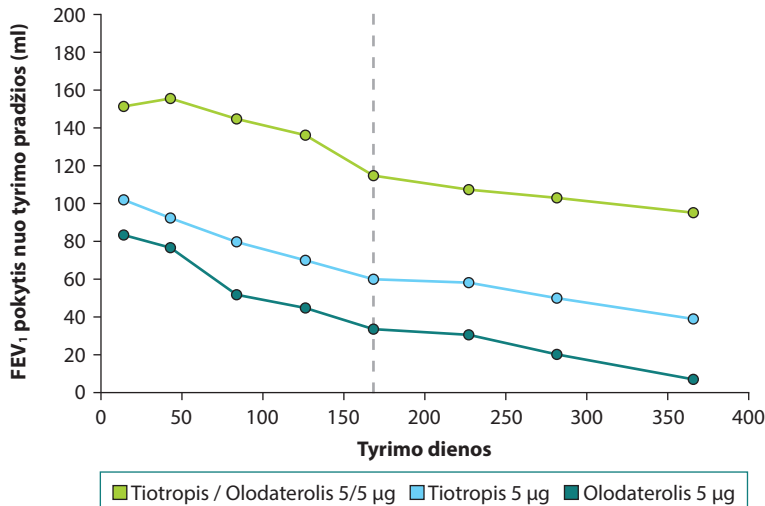
TIOTROPIO SU OLODATEROLIU VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMO ĮVERTINIMAS KLINIKINIUIOSE TYRIMUOSE

Pirmuoju ToviTO programos klinikinio tyrimu VIVACITO siekta įvertinti 24 val. kvėpavimo funkciją asmenims, sergantiems LOPL ir vartojantiems tiotropio su olodateroliu derinį per Respimat® inhaliatorių. Šio tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti FEV₁ plotą po kreive (angl. *Area Under the Curve*) nuo 0 iki 24 val. (FEV₁ AUC 0–24 val.). Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai padidino FEV₁ AUC 0–24 val., palyginus su monoterapija tiotropiu 5 μg bei olodateroliu 5 μg (atitinkamai – 110 ml palyginus su tiotropiu 5 μg, p<0,0001, 115 ml – su olodateroliu 5 μg, p<0,0001 ir net 280 ml – su placebo, p<0,0001) (1 pav.) [5].



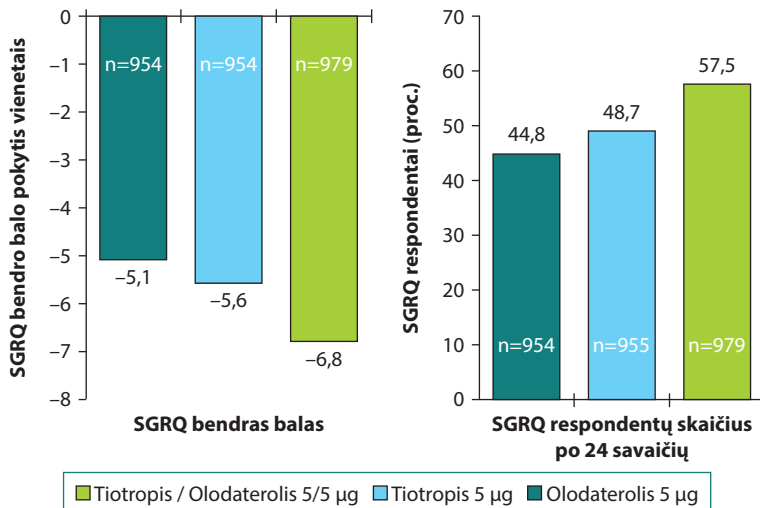
1 pav. VIVACITO klininis tyrimas. FEV₁ atsakas, vertintas praėjus 24 val. po vaisto suvartojimo

Santrumpos: FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę.



2 pav. TONADO klininis tyrimas. FEV₁ pokytis nuo tyrimo pradžios per 52 savaičių gydymo laikotarpį

Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę.



3 pav. SGRQ bendrojo balo pokytis ir procentinis respondentų skaičius po 24 savaičių

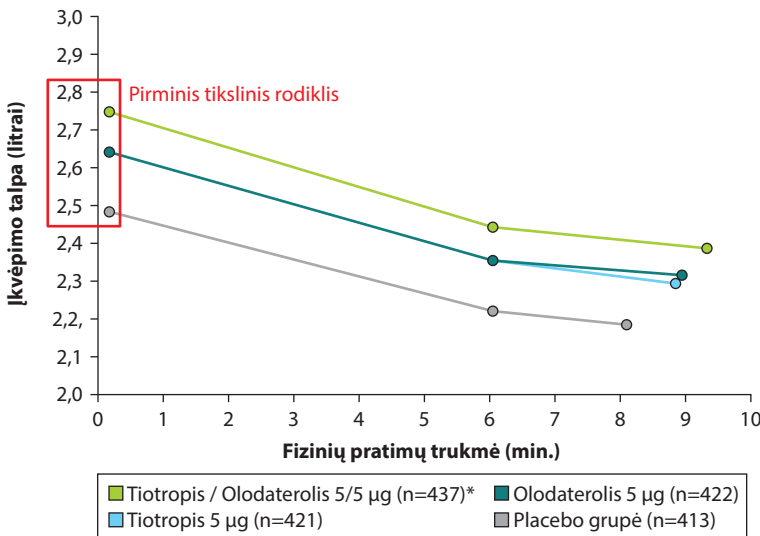
Santrumpos: SGRQ – Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).

Vienas iš skaitlingiausių ToviTO programos klininių tyrimų TONADO įrodė, kad, palyginus su vienkomponentiais preparatais, tiotropis su olodateroliu užtikrina ilgalaikį ir reikšmingą plaučių funkcijos pagerėjimą. Tiotropio ir olodaterolio fiksuotų dozių derinys reikšmingai pagerino mažiausio FEV₁ (angl. *trough FEV₁* – reikšmių vidurkis atlikus matavimus 1 val. ir 10 min. prieš pirmąją tiriamo preparato dozę ir tyrimo pabaigoje) pokytį nuo tyrimo pradžios praėjus 24 sav., palyginus su vienkomponentiais vaistiniais preparatais dviejuose pakartotiniuose tyrimuose (tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio grupėje (136 ml), palyginus su tiotropiu 5 µg (65 ml) ir olodateroliu 5 µg (54 ml); abiem atvejais $p < 0,0001$), šis poveikis buvo ilgalaikis ir išliko visą 52 savaičių tyrimo laikotarpį (2 pav.) [6].

Siekiant sužinoti, kaip minėti pokyčiai veikia paciento savijautą, ar jis jaučia pagerėjimą, šiuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) po 24 sav. gydymo. Atlikus analizę, paaiškėjo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (SGRQ 6,8 b.) grupėje pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis nei asmenų, gydomų vien tiotropiu 5 µg (SGRQ 5,6 b.) arba vien olodateroliu 5 µg (SGRQ 5,1 b.), palyginus su duomenimis tyrimo pradžioje. Skirtumai tarp gydymo tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg deriniu bei gydymo vienkomponentiais vaistiniais preparatais, skiriant juos atskirai, buvo statistiškai reikšmingi (kiekvienu atveju $p < 0,05$) (3 pav.).

Su fizine veikla susijęs hiperinflacijos sukeltas dusulys – vienas būdingiausių LOPL sutrikimų, ribojantis fizinio krūvio toleranciją, kasdienę veiklą, o svarbiausia – bloginantis gyvenimo kokybę. Kitu TOviTO programos klininiu tyrimu MORACTO siekta ištirti tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumą plaučių hiperinflacijai, matuojant įkvėpimo talpą prieš ir po fizinio krūvio bei vertinant krūvio tolerancijos pokyčius, palyginus su placebo ir vienkomponentiais vaistiniais preparatais po šešių savaičių gydymo. Tiotropio ir olodaterolio derinys sumažina plaučių hiperinflaciją, palyginus tiek su tiotropiu, tiek su olodateroliu arba placebo, bei padidina fizinio krūvio toleranciją (4 pav.) [7].

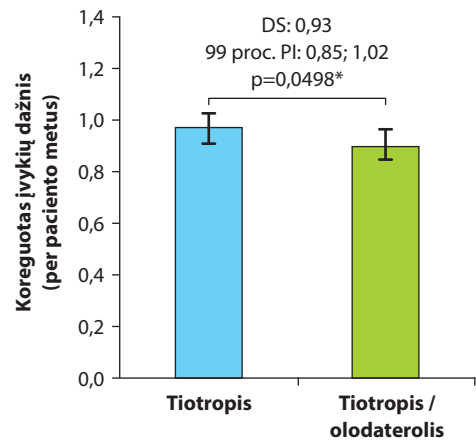
Vienas svarbiausių veiksnių, galinčių sukelti reikšmingą plaučių funkcijos pablogėjimą sergantiesiems LOPL, yra paūmėjimai. Jie blogina LOPL sergančiojo gyvenimo kokybę, spartina plaučių funkcijos blogėjimą, emfizemos progresavimą, didina hospitalizacijos dažnį ir mirštamumą [2]. Tyrimai taip pat rodo, kad, pasibaigus ligos paūmėjimui, daliai ligonių plaučių funkcija ir sveikatos būklė negrįžta į pradinį lygį, o po antro sunkaus paūmėjimo dažniausiai sparčiai blogėja. Todėl svarbi vaistinio preparato charakteristika – paūmėjimų riziką mažinantis poveikis. Daugeliu ankstesnių klininių tyrimų buvo įrodyta, kad tiotropis – itin veiksmingas mažinant vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką, pvz., INVIGORATE klininiame tyrimo buvo įrodytas geresnis tiotropio poveikis metiniam paūmėjimų skaičiui, palyginus su indakateroliu (tiotropio grupėje vidutiniškai sunkių ir sunkių paūmėjimų



4 pav. MORACTO klininis tyrimas. Fizinio krūvio tolerancija, skiriant tiotropio ir olodaterolio derinį bei vienkomponentinius vaistinius preparatus

dažnis per 52 savaites buvo 0,61, o olodaterolio grupėje – 0,79, tai yra net 29 proc. daugiau paūmėjimų, $p < 0,0001$); taip pat SPARK tyrimo metu, gydant glikopironio / indakaterolio deriniu, nepavyko įrodyti reikšmingo paūmėjimų dažnio skirtumo, palyginus vien su tiotropiu, ir vertinant jo poveikį vidutiniams ir sunkiems (dažnio santykis (DS) – 0,90; 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,79–1,02; $p = 0,096$) bei sunkiems paūmėjimams (DS – 1,16; 99 proc. PI 0,84–1,61; $p = 0,36$). Vykdamas klinikinių tyrimų programą TOviTO, atkreiptas dėmesys į tiotropio / olodaterolio derinio veiksmingumą, mažinant paūmėjimų dažnį, palyginus su tiotropiu. Remiantis šių duomenų analize ir buvo suprojektuotas DYNAGITO klininis tyrimas, kuriuo buvo siekiama įvertinti tiotropio bei tiotropio su olodateroliu derinio veiksmingumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, vertinant jų paūmėjimų dažnį. Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo 7 proc. mažesnis, gydant tiotropio / olodaterolio deriniu, palyginus su monoterapija tiotropiu (vidurkis – 0,93; 99 proc. PI 0,85–1,02; $p = 0,0498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui įvertinti. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygį, nustatyti reikšmingai retesni LOPL paūmėjimai. Koreguotas įvykių dažnis vidurkis per paciento metus tiotropio grupėje buvo 0,97 (PI 0,90–1,03), o tiotropio ir olodaterolio grupėje – 0,90 (PI 0,84–0,96) (5 pav.) [8].

Gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu tyrimai parodė pranašumą, palyginus su gydymu vienkomponentiniais vaistiniais preparatais, gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, plaučių hiperinfliaciją, didinant fizinį aktyvumą bei retinant LOPL paūmėjimus.



5 pav. DYNAGITO klininis tyrimas. Tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumas paūmėjimų dažniui

*Pirminis tikslinis rodiklis nebuvo pasiektas

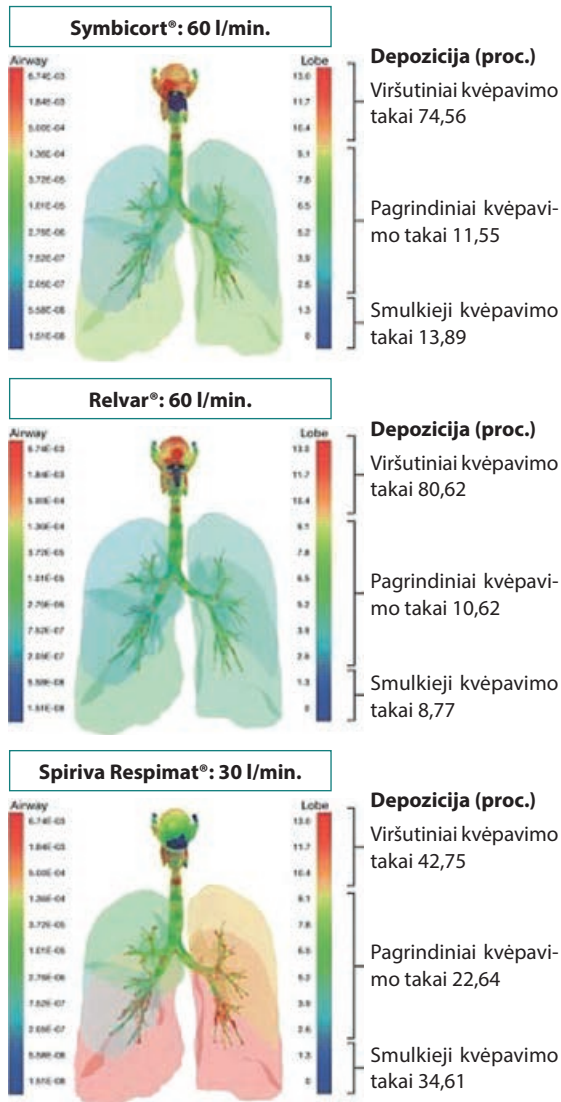
Santrumpos: DS – dažnio santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

TINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMO SVARBA

Sėkmingas kvėpavimo takų ligų gydymas priklauso ir nuo vaisto patekimo į plaučius. Skirtingi inhaliatoriai pasižymi skirtingomis savybėmis, turinčiomis įtakos vaisto patekimui į plaučius ir paciento pasitenkinimui dėl paprasto naudojimo, o tai gali turėti įtakos klinikiškiems LOPL gydymo rezultatams. Respimat® SMI buvo sukurtas, siekiant užtikrinti kuo didesnę vaisto dalelių patekimą į kvėpavimo takus, ypač į smulkiuosius, sumažinti paciento pastangas bei pagerinti pasitenkinimą naudojant šį inhaliatorių. Klinikiniai tyrimai lygino Respimat® SMI su Respimat® sausųjų miltelių inhaliatoriumi (angl. *dry powder inhaler*, DPI) bei su slėgtų fiksuotų dozių inhaliatoriumi (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI).

Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiesiems suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems netinka DPI inhaliatoriai. Naudojant pMDI inhaliatorių, dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas, su tuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Taip pat pMDI inhaliatorių trūkumas – kad didžioji vaisto dalis nusėda burnaryklėje, o giliai į plaučius, ypač į smulkiuosius kvėpavimo takus, patenka tik maža vaisto dalis. SMI inhaliatorius pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko apie šešis kartus ilgiau, palyginus su pMDI, ir tai sąlygoja padidėjusią sėkmingo įkvėpimo galimybę, pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose ir sumažėjusį nusėdimą burnoje arba ryklėje [9].

Respimat® SMI inhaliatorius buvo sukurtas, atsižvelgiant į idealaus inhaliatoriaus savybes ir poreikį turėti kišenėje telpantį prietaisą, kuris galėtų generuoti vieno įkvėpimo aerozolį. Idealus inhaliatoriaus savy-



6 pav. IVMB ir IVBA dalelių depozicija kvėpavimo takuose naudojant skirtingus inhaliatorius. Paveiksle pavaizduota skirtingų vaistų, įkvėpiamų per skirtingus inhaliatorius, depozicija to paties paciento plaučiuose.

Santrumpos: IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistai; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai.

Raudona spalva reiškia didelį vaisto dalelių atsidėjimą, mėlyna – labai negausų.

bės apima: vaisto nugabenimą ir įsisavinimą (didelė depozicija plaučiuose; nuo įkvėpimo srovės nepriklausomas aerosolio generavimas; didelė smulkiųjų dalelių (<5 μm dydžio) frakcija; lėtai generuojama vaisto dozė (per >1 sekundę); nedidelis aerosolio dalelių greitis), naudojimo patogumą (telpantis kišenėje, lengvai naudojamas, talpinantis daugiau nei 50 dozių ir turintis dozių skaitiklį) bei farmakologinių savybių užtikrinimą (neturi propelento, išskiria vienodą dozę, atsparus taršai, drėgmė nekeičia įkvėpiamojo vaisto savybių) [10].

Respimat® SMI inhaliatorius, palyginus su MDI ir DPI, turi pranašesnę vaisto depozicijos plaučiuose profilį pacientams, sergantiems astma arba LOPL. Iwanaga T. su bendraautoriais tyrimo metu, atliekant

radiologinius (vaizdinius) kvėpavimo takų matavimus, buvo nustatyta, kad šešioms pacientams, sergantiems astma, naudojant Respimat® SMI, vaisto depozicija plaučiuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose siekė atitinkamai 57,1 ir 39,7 proc. ir buvo didesnė, negu naudojant MDI arba DPI tipo inhaliatorius (atitinkamai visuose plaučiuose buvo 20,0 ir 44,3 proc.; o depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose – 11,3 ir 29,2 proc.) (6 pav.) [11].

Respimat® SMI, palyginus su MDI ir DPI, depoziciją burnaryklėje ištyrė Ciciliani AM. *In vitro* kompiuterinio modeliavimo tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat®, Breezhaler®, Genuair® ir Ellipta™. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti aerosolio kaupimąsi burnaryklėje ir plaučiuose Respimat® ir kitų SMI atvejais. Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *modeled dose to the lung*, mDTL). Pagrindinėse šio tyrimo išvadose teigiama, kad į plaučius įkvėpiama vaisto dozė per Respimat® inhaliatorių buvo didesnė (67 proc. \pm 5 proc.), palyginus su Breezhaler® (51 proc. \pm 2 proc.) arba Genuair® (42 proc. \pm 1 proc.). Taip pat įrodyta, kad, įkvėpiant per Respimat® inhaliatorių, vaistas mažiau kaupiasi burnaryklės srityje negu per Breezhaler® arba Genuair® inhaliatorius [12].

Hochrainer D. *in vitro* palyginamajame tyrime vertintas Respimat® SMI inhaliatoriaus generuojamo aerosolio greitis ir patvarumas, palyginus su hidrofluoralkano (HFA) bei chlorofluorokarbono (CFC) nešiklius turinčiais pMDI. Nustatyta, kad per Respimat® inhaliatorių įkvėpiamo aerosolio greitis yra mažiausias, t. y. 0,8 m/s (taip pat svarbu, kad vaisto dalelės yra išliekančios iki 1,5 s, o smulkiųjų dalelių frakcija sudaro net 75 proc. vaisto dozės), o CFC pMDI aerosolių greičiai siekė 5,6–8,3 m/s, HFA-sMDI aerosolių greičiai buvo 2,0–8,4 m/s. Ilgai kvėpavimo takuose išliekančios vaisto dalelės, nedidelis aerosolio greitis bei didelė smulkiųjų dalelių frakcija padeda užtikrinti, kad didžioji vaisto dalis su įkvėpimo srove pateks giliai į kvėpavimo takus, o burnoje ir ryklėje nusės tik minimalus vaisto kiekis [13].

Taip pat svarbu paminėti, kad Respimat® inhaliatoriaus privalumas yra aplinkos taršos mažinimas. Tai užtikrina naujos kartos inhaliatoriaus prietaisais, turėdamas galimybę naudoti tą patį inhaliatorių šešis kartus ilgiau (keičiant užtaisus). Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. O naujo kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatoriaus anglies junginių emisija yra dar 50–63 proc. mažesnė už vienkartinio naudojimo Respimat® ir net iki 98,5 proc. mažesnė, palyginus su pMDI. Atsižvelgiant į LOPL sergančiųjų skaičių, statistika dar reikšmingesnė. Jei kiekvienas LOPL sergantis gydymui naudotų kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatorių šešis mėn.,

Farmakoterapija

tai padėtų sutaupyti 2,51 mlrd. inhaliatorių ir leistų sumažinti CO₂ emisiją daugiau nei 17,5 mln. tonų [14].

IŠVADOS

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, svarbiausia parinkti ne tik tinkamą vaistą arba jo derinį, bet ir tinkamą inhaliatorių, išmokyti juo naudotis bei nuolat kontroliuoti inhaliavimo techniką. Respimat® – smulkią, patvarią ir lėtai judančią miglą formuojantis inhaliatorius, užtikrinantis itin didelę vaisto dalelių depoziciją net pačiuose smulkiausiuose kvėpavimo takuose (LOPL – smulkiųjų kvėpavimo takų liga), ypač tinka pacientams, kurių įkvėpimo srovė maža, o įkvėpimo koordinacija – bloga. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio ir olodaterolio derinys greitai ir patikimai padidina bronchų laidumą, pagerina simptomų kontrolę, fizinio krūvio toleranciją, sumažina hiperinfliaciją ir paūmėjimų riziką bei reikšmingai prisideda mažinant oro taršą.

LITERATŪRA

1. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019; 20(1):49.
2. Danila E, Zablockis R, Miliuskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2019. p. 27-9.
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019; 53(5). pii: 1900164.
4. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15:461–72.
5. Beeh KM, LaForce C, Gahlemann M, Wenz A, Toorawa R, Fležar M. Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate different dosing regimens of olodaterol delivered via Respimat® in patients with moderate to severe persistent asthma. *Respir Res.* 2015; 16:87.
6. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 45(4):969–79.
7. O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2017; 49(4). pii:1601348.
8. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a doubleblind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(5):337-44.
9. Dekhuijzen P, Vincken W, Virchow J, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013; 107(12):1817–21.
10. Iwanaga T, Tohda Y, Nakamura S, Suga Y. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of drug delivery characteristics for patients. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(11):1021–30.
11. Iwanaga T, Kozuka T, Nakanishi J, Yamada K, Nishiyama O, Sano H, et al. Aerosol Deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β₂-agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm Ther.* 2017; 3(1):219–31.
12. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:1565-77.
13. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005 Fall; 18(3):273-82.
14. Sustainable Development Unit. Pilot scheme for NHS Trusts - Recycle inhalers through the Complete the Cycle scheme. 2019. Available at: <https://www.sduhealth.org.uk/news/240/pilot-scheme-for-nhs-trusts--recycle-inhalers-through-the-complete-the-cycle-scheme>

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo "Pulmonologija ir alergologija" redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautoriai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. 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 tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant tyrimą (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 prisiimančys 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 atitiktens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis išpėja 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 „Farmakoterapija“ 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. Pusp lapiai ir eilutės 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).
 - Disertacijos.
 - 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. Tyrimo 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, tirtų asmenų ar medžiagos skaičius ir apibūdinimas, aprašomas gydymas arba intervencijos, naudoti sta-

tistinės 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 2.11 punkte).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai).

Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitiktų mokslinio straipsnio struktūrinės dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. 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 struktūrinės santraukos dalis: Įvadas. Tyrimo 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.** Svoriui, matmenims, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % 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 bei įmonės pavadinimą.

Pirmą kartą tekste minimi sutrumpinimai turi būti paaiškinti. Skaičių trupmeninė dalis skiriama kableliu (pvz., 2,15, o ne 2.15).

2.8. **Paveikslai** (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas

rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint paveikslo eilės numerį, pvz., 1 pav. Paveikslus pateikti atviru formatu (kad būtų galima redaguoti). Visi skaitiniai arba raidiniai žymėjimai paveiksle turi būti aiškūs ir pakankamo dydžio (1,5–2 mm).

2.9. **Lentelės.** Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

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 pradėdant 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

Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory Medicine*. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.

• Knyga

Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung Transplantation: Principles and Practice*. 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LLC; 2015.

• Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

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

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento (kurio pasirašymui prilyginamas rankraščio pateikimas redakcijai) pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>

Requirements for authors

1. GENERAL INFORMATION

1.1. By submitting the manuscript to the editorial office of the journal "Pulmonology and Allergology", the author confirms that the other co-authors (if there is any) have reviewed the manuscript agreed to publish it; there is no conflict of interest. Manuscript submission to the editorial office is equivalent to a signed "Copyright Confirmation Document". Thus, the publisher acquires the right to the manuscript, protecting it from illegal copying and reproduction.

1.2. The published material must be new and relevant; correct, accurate, clearly and logically analyzed and discussed in all cases.

1.3. Previously published articles may not be submitted, except those published as abstracts, lectures or reviews. If at least one of the authors has previously published an article using the same research material or part of it, he must inform the publisher by providing a copy(s) of the previously printed article(s).

1.4. The number of manuscript authors should not exceed six. Recommendations do not object to authorship restrictions. Each author of the manuscript must be actively involved both in the study and in writing the manuscript.

1.5. Authors can be individuals:

- Directly involved in planning the study (hypothesizing, selecting research methods) or analyzing and interpreting the results.
- Writing a manuscript or advising the writer on a specific topic.
- Agree to all information provided in the final version of the manuscript and take full responsibility for the accuracy of that information.

All authors must meet all three criteria listed. Other people who contributed to the manuscript may be mentioned separately in the section 'Acknowledgments'.

1.6. Assessments, opinions and recommendations of the authors reflected in the articles do not necessarily coincide with the opinions of the editors or the publisher. Therefore, neither the editors nor the publisher accepts responsibility for this information.

1.7. The manuscript must be free of typing errors.

1.8. Each manuscript is reviewed by a journal editor, language editor, the layout is performed, and forwarded to the author for review before printing. The author is responsible for finding typing errors; text changes and additions are made if necessary. Proofread PDF files must be returned to the publisher within 48 hours. After this last alignment, the manuscript will be published. Subsequent additions will not be accepted.

1.9. Manuscript in the "Scientific Papers and Reviews" section of the journal is **peer-reviewed**. Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style, and the terms must be written in the original language of the manuscript or in Latin if there is no equivalent. The terms are the responsibility of the author.

1.10. The author may choose a secret review whilst the reviewers are not provided with information about the author of the manuscript. In this case, the author must request the

editor-in-chief for a secret review in an email when sending the manuscript.

1.11. Information on newly published books is printed after the original non-returnable copy of the book has been received by the editorial office.

2. REQUIREMENTS FOR THE STRUCTURE OF THE MANUSCRIPT

2.1. The whole manuscript must not exceed 20,000 characters, counting without spaces (including tables), except for articles in the Pharmacotherapy section, which must not exceed 15,000 characters, counting without spaces (including tables). The description of clinical cases should not exceed 5,000 characters, based on up to 10 literature sources.

2.2. The manuscript must be submitted by email as a Word text document, 6 mm between printed lines (1.5 intervals), font size Times New Roman 12 pt., alignment of 2.5 cm the margin on both sides. The lines and pages of the manuscript must be numbered.

2.3. All scientific papers have the same general format. They are divided into distinct sections, and each section contains a specific type of information:

- **Title page:** Title of the manuscript (in Lithuanian and English), names and surnames of the authors, their workplaces, person contacting the editorial board, email address, preferably, a mobile number. Specified section of the journal wherein the manuscript should be printed:
 - Topic news.
 - Recommendations.
 - Pulmonology and allergology.
 - Dissertations.
 - Scientific articles and reviews (articles are peer-reviewed).
 - Scientific theses.
 - Pharmacotherapy.

- **Manuscript summary and keywords** (in Lithuanian and English). Each summary must not exceed 1,000 characters, except for scientific papers and reviews, up to 2,000 characters, without spaces. Up to five informative words or phrases as keywords.

The summary of the manuscript in the "Scientific articles and reviews" section should be structured, all others are written in standard.

Structured summary. Up to 2,000 characters. Consists of the following parts: *Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion/Summary.*

Standard summary. Up to 1,000 characters. The clinical case summary should not exceed 600 characters.

2.4. **Requirements for a scientific article (peer-reviewed):**

- *Introduction.* Names the purpose of the scientific research project, the most important scientific works in the field, the aim and objective(s) of the research, novelty and the originality of the research idea.
- *Materials and methods* section indicates the location of the research project, the number and description of subjects or substances tested, describes the treatment or interventions and statistical analysis methods used.

If any methods used are uncommon or not commonly accepted, the reasons for the authors choice must be stated. Original methods should be described or references to standard methods provided in references, any used equipment should be specified. Research involving human must be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

- *Results* section describes the outcome of the study, provides a concise, consistent and logical summary, and indicates its statistical reliability. Some of the results can be presented in the form of graphs, tables.
- *Discussion of results*. At the beginning of the discussion, we recommend presenting the main original statements (conclusions) of the article, derived from the research data. It is recommended to structure the discussion of results by distinguishing subtopics (we recommend discussing each original statement discovered in a separate subtopic). Results and conclusions of the research are compared with the analogous data published by other authors; their identities and differences are evaluated. It is especially important to emphasize the originality and novelty of the research. Avoid repeating the facts presented in the research results section.
- *Conclusion/summary* describe the importance and usefulness of the research results. Indication of perspectives of further research is recommended.
- *References* (detailed requirements are given below).

2.5. Requirements for scientific review (peer-reviewed).

Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and preferably comply with the structural parts of the scientific article (see 2.4). However, when submitting a scientific review, singling out points 2.4.3–2.4.7 is not necessary (the coherence of these points can be felt in the text), omitting points that would be illogical by the nature of the manuscript. The manuscript must not exceed 20,000 characters without spaces (including tables). The summary should be in a standard format, with 1,500–3,000 characters without spaces and 3–5 keywords.

The methods section should indicate the databases used. The results of retrospective and prospective studies are summarized separately. Requirements for the bibliography can be found in 2.10.

2.6. Requirements for scientific thesis. The text must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and comply with the parts of the structural summary: Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion, Summary. The volume of the thesis must not exceed 2,000 characters without spaces. There can be one table or graph.

2.7. Text writing style. Arabic numerals and the International System of Units (SI): kg, g, mg, mmol, m, cm, etc. must be used to indicate weights, dimensions, percentages and degrees. The % sign is used in English text and tables. Use the abbreviation 'proc.' in the Lithuanian text. Indicate the international names of all pharmacological preparations (medicinal products), the group to which they belong and, where appropriate, the trade name and company name in brackets. Abbreviations mentioned for the first time in the text should be explained.

The fractional part of numbers in Lithuanian is separated by a comma (for example, 2,15), in English – by a dot (for example, 2.15).

2.8. Figures (preferably no more than 4-5 figures) are marked in Arabic numerals in sequence and presented in a

separate document from the main text. The title is written below the figure, first marking the sequence number of the figure, e.g., Figure 1. Submit images in an open format (for editing). All numerical or alphanumeric markings in the figure must be clear and of sufficient size (1.5–2 mm).

2.9. Tables. The title of each table must be numbered in Arabic numerals and printed on a separate sheet. Only standard universally understood abbreviations explained below the table should be used. The authors must prepare the material of the tables in an understandable way. In the text, they must be marked as 'Table 1', etc.

2.10. Acknowledgements. Acknowledgements are written only to individuals or organizations who were directly involved in or supported the study, both intellectually and materially.

2.11. References. The bibliography is based on the Vancouver system and the Uniform Requirements for Manuscripts of Biomedical Journals (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals JAMA. 1997; 277: 927–34). A maximum of 25 references should be cited, with the exception of scientific reviews and recommendations, a maximum of 50 references; preferably in the last decade. References are listed in the language in which they were published, and in the manuscript, they are indicated in Arabic numerals in square brackets starting with a citation from [1]. Indicate all authors if there are six or fewer. When there are more authors, the first six are listed and "ir kt." (in Lithuanian) or "et al." (in English) is written.

Examples of references:

- **A journal article:**
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.
- **An article from conferences, congresses:**
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.*
- **An article from a book:**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory Medicine.* 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung Transplantation: Principles and Practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.
- **The internet addresses and other electronic sources:**
WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

2.12. Manuscripts for the sections "Scientific Papers and Reviews" and "Scientific Theses" of the journal are submitted by March 1 or 1 August of the current year, other articles - until 15 March or August 1, respectively.

2.13. Electronic forms of the requirements for authors, the review and the copyright confirmation document (the signing of which is equivalent to the submission of the manuscript to the editor) are submitted at <http://www.pulmoalerg.lt>