

**Vyriausiasis redaktorius**

Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

**Atsakomoji redaktorė**

Brigita Šitkauskienė, habil. dr. prof.

**Redakcinė kolegija:**

Alfредas Bagdonas, dr. doc.  
Jolanta Kudzytė, dr. doc.  
Violeta Kvedarienė, dr.  
Palmira Leišytė, dr. doc.  
Kęstutis Malakauskas, dr. doc.  
Skaidrius Miliauskas, dr. doc.  
Valdonė Misevičienė, dr.  
Iveta Skurvydienė, dr.  
Ilma Valatkienė  
Arvydas Valavičius  
Rolandas Zablockis, dr.  
Marius Žemaitis, dr. doc.

**Kalbos redaktorė**

Rita Kliopmanienė  
rita@efarmacija.lt  
Tel. (8 ~ 37) 428 527

**Leidyba, dizainas**

Dovilė Levišauskienė  
dovile@efarmacija.lt  
Tel. (8 ~ 37) 221 157

**Reklamos projektų vadovė**

Violeta Kučinskienė  
violeta@efarmacija.lt  
Tel. 8 ~ 610 31 322

**Platinimo tarnyba**

redakcija@efarmacija.lt  
Tel. (8 ~ 37) 221 049

**Redakcijos adresas**

UAB „Medicinos spaudos namai“  
K. Mindaugo pr. 7, Kaunas,  
LT-44033  
Tel. (8 ~ 37) 221 049,  
Faksas (8 ~ 37) 221 157  
El. paštas redakcija@efarmacija.lt

**Leidėjas**

UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

Šiame žurnale pateikta informacija skiriama tik specialistams. Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių teiginiais. Už reklamų turinį redakcija neatsako.

Perspausdinti straipsnius, platinti šio leidinio tekstus ir vaizdo medžiagą galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą.

## TURINYS

### AKTUALIJOS

Paminėjome Lietuvos vardo tūkstantmetį 2

### DIAGNOZIŲ FORMULAVIMO REKOMENDACIJOS

Diagnozių formulavimo rekomendacijos 4

### PULMONOLOGIJA

Venų tromboembolijos patogenezė ir prognozė 15  
Vėžinio pleurito gydymas 18  
T limfocitų išskiriamo INF-γ vertinimas diagnozuojant tuberkuliozės infekciją 21

### ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Dažniausios vaistų sukeltos alerginės reakcijos 26  
Alergija antibakteriniams vaistams 30  
Alergijos jodo turintiems radiokontrastiniams tirpalams diagnostikos, gydymo ir profilaktikos principai 33  
Vaikų alergijos vaistams ypatumai 37  
Ekstrakorporinė fotoferezė 41

### FARMAKOTERAPIJA

Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostika ir gydymas 44  
LOPL gydymo naujovė – anksti pradėjus gydyti galima pristabdyti sunkią ligą 50

# Paminėjome Lietuvos vardo tūkstantmetį

**Prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė**



**1 pav.** PRANEŠIMĄ SKAITO PROF. GUY JOOS (GENTO UNIVERSITETAS)



**2 pav.** JAUNUOSIUS MOKSLININKUS SVEIKINA PROF. JAN LOTVALL (EAACI PREZIDENTAS) IR PROF. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS (LPAD PIRMININKAS)

Spalvingais pavasario žiedais pasipuošusį gegužės mėnesį, minėdamos Lietuvos vardo tūkstantmečio jubiliejų, trys pagrindinės šalies specialistų draugijos – Lietuvos pulmonologų ir alergologų (LPAD, vadovas prof. R. Sakalauskas), Lietuvos pulmonologų (LPD, vadovas doc. R. Nargėla), Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų (LAKID, vadovė doc. R. Ėmužytė) – bene pirmą kartą surengė jungtinę konferenciją „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2009“, kuri įvyko Kaune. Konferencijoje gausiai dalyvavo šalies pulmonologai, alergologai ir klinikiniai imunologai, bendrosios praktikos bei kitų specialybių vaikų ir suaugusiųjų gydytojai, kuriems buvo aktualios renginyje nagrinėtos temos. Konferencijos turinys buvo gana platus, pasistengta pateikti naujausių duomenų apie kasdienėje praktikoje dažnai pasitaikančias ligas: astmą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą, kvėpavimo takų infekcines ligas, plaučių vėžį, sarkoidozę, pleuros ligas, cistinę fibrozę, dilgėlinę, atopinį dermatitą, me-

dikamentinę alergiją ir kitas. Renginį oficialiai rėmė ir Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija (EAACI). Konferencijoje pranešimus skaitė ne tik žymūs Lietuvos lektoriai, bet ir garbingi svečiai, iškilūs užsienio mokslininkai, pasaulyje gerai žinomi lektoriai: prof. Jan Lotvall iš Švedijos Geteborgo universiteto (naujai išrinktas EAACI prezidentas) ir prof. Guy Joos iš Belgijos Gento universiteto (Europos respiratologų sąjungos (ERS) kvėpavimo takų uždegimo ligų ir klinikinės alergijos asamblėjos sekretorius).

Kaip ir kasmet, jaunieji mokslininkai savo darbų rezultatus pristatė pateikdami stendinius pranešimus, geriausių darbų autoriai buvo apdovanoti.

Tūkstantmečio dvasia subūrusi ir suvienijusi įvairaus amžiaus Lietuvos specialistus suteikė galimybę ne tik įgyti naujų žinių, bet ir pasidalyti asmenine patirtimi, maloniai pabendrauti bei turiningai praleisti laiką, pasisemiant jėgų naujo tūkstantmečio darbams.



3 pav. KONFERENCIJOS DALYVIAI

## Būsimų renginių kalendorius

Data	Renginys	Vieta
2010-02-26–03-02	AAAAI (angl. <i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> ) metinė konferencija	Naujasis Orleanas, JAV
2010-04-28–05-01	Antroji Europos plaučių vėžio konferencija	Ženeva, Šveicarija
2010-05-07	Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD) metinė konferencija	Kaunas, Lietuva
2010-05-14–19	Tarptautinė ATS (angl. <i>American Thoracic Society</i> ) konferencija	Naujasis Orleanas, JAV
2010-05-21	Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugijos (LAKID) jubiliejinė konferencija	Vilnius, Lietuva
2010-06-04–08	ASCO (angl. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) metinė konferencija	Čikaga, JAV
2010-06-05–09	29-asis EAACI (angl. <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> ) kongresas	Londonas, JK
2010-06-24-28	FOCIS (angl. <i>Federation of Clinical Immunology Societies</i> ) metinė konferencija	Bostonas, JAV
2010-09-18–22	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i> ) metinis kongresas, šventinis ERS 20-mečio paminėjimas	Barselona, Ispanija
2010-10-01	LPAD rudens seminaras	Lietuva
2010-10-30–11-04	CHEST (angl. <i>American College of Chest Physicians</i> ) metinė konferencija	Vankuveris, Kanada
2010-11-03–06	INTERASMA (angl. <i>International Association of Asthmology</i> ) konferencija	Atėnai, Graikija

# Diagnozių formulavimo rekomendacijos

## Kvėpavimo sistemos, alerginių, imuninių ir genetinių ligų diagnozių formulavimo rekomendacijos

R. Sakalauskas, D. Barkauskienė, K. Malakauskas, S. Miliauskas, D. Serapinas, J. Staikūnienė, B. Šitkauskienė, M. Žemaitis  
Recenzavo doc. J. Kudzytė, dr. K. Stravinskaitė

### TURINYS

1. Kvėpavimo sistemos ligos
  - 1.1. Infekcinės kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos ligos
  - 1.2. Lėtinės kvėpavimo takų ir obstrukcinės plaučių ligos
  - 1.3. Plaučių ir pleuros navikai
  - 1.4. Plaučių kraujagyslių ligos
  - 1.5. Pleuros ligos
  - 1.6. Intersticinės plaučių ligos
  - 1.7. Kvėpavimo ir miego sutrikimai
2. Alerginės ligos
3. Imuninės sistemos ligos
4. Įgimtos kvėpavimo organų ligos

### PRATARMĖ

Praėjo 24 metai nuo išleisto kvėpavimo sistemos ligų klasifikacijos ir diagnozių formulavimo leidinio. Natūralu, kad per šį laikotarpį pasikeitė ne tik ligų diagnostikos ir gydymo galimybės, bet ir pats diagnozių formulavimas. Nuo 1997 metų Lietuvoje pradėta taikyti Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų (dešimtosios redakcijos) klasifikacija (TLK-10). Atsirado poreikis išleisti naujas kvėpavimo sistemos, taip pat ir alerginių, imuninių, įgimtų plaučių ligų diagnozių formulavimo rekomendacijas.

Šiame leidinyje pateikiami dažniausių kvėpavimo organų, alerginių ir imuninės sistemos bei įgimtų plaučių ligų diagnozių formulavimo principai ir pavyzdžiai, reikalingi praktikos gydytojų darbe. Kadangi Lietuvoje gydytojai kasdieniame darbe vartoja ne tik lotyniškus, bet ir lietuviškus medicinos terminus, leidinyje diagnozių pavyzdžiai pateikti lietuvių ir lotynų kalbomis kartu su TLK kodu.

Autoriai stengėsi susieti diagnozes su TLK kodu užtikrinant sergamumo ir mirtingumo duomenų sisteminį registravimą, analizę, interpretavimą ir palyginimą.

Tikimės, jog leidinyje pateikti nauji ligų klasifikacijos ir diagnozės formulavimo pavyzdžiai padės gydytojams taisyklingai rašyti diagnozes.

Leidinyje skiriamas medicinos studentams, gydytojams rezidentams, šeimos gydytojams, vidaus ligų gydytojams, pulmonologams, alergologams ir klinikiniam imunologams, genetikams, kitų specialybių gydytojams.

# 1. KVĖPAVIMO SISTEMOS LIGOS

## 1.1. Infekcinės kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos ligos

### ŪMINĖS APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKČINĖS LIGOS

#### Diagnozių pavyzdžiai:

Ūminis bronchitas. *Bronchitis acuta* (TLK kodas J20).  
Ūminis streptokokinis bronchitas. *Bronchitis acuta*

*streptococcica* (TLK kodas J20.2).

Ūminis bronchiolitas. *Bronchiolitis acuta* (TLK kodas J21).

### PNEUMONIJA

#### Diagnozėje nurodoma:

1. Etiologija (jei nustatyta);
2. Lokalizacija:
  - a) viršutinės, vidurinės, apatinės skilties, kelių skilčių;
  - b) dešiniojo plaučio, kairiojo plaučio, abiejų plaučių.
3. Kitos pneumonijos ypatybės: hospitalinė, sunki, absceduojanti (jei pneumonija yra visuomenėje įgyta ir/ar nesunki, šie diagnozės komponentai nenurodomi);
4. Komplikacijos, lydinčios pneumoniją (pleuritas, kvėpavimo nepakankamumas ir pan.), nurodomos atskirai.

#### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Adenovirusinė sunki dešiniojo plaučio vidurinės ir apatinės skilčių pneumonija. *Pneumonia adenovirosa lobi medii et inferioris dextri gravis* (TLK kodas J12.0).
2. Dešiniojo plaučio viršutinės skilties virusinė pneumonija. *Pneumonia virosa lobi superioris dextri* (TLK kodas J12.9).
3. Sunki dešiniojo plaučio vidurinės ir apatinės skilčių pneumokokinė pneumonija. *Pneumonia pneumococcica lobi medii et inferioris dextri gravis* (TLK kodas J13).
4. Kairiojo plaučio apatinės skilties pneumonija, su-

- kelta influencos hemofilo. *Pneumonia lobi inferioris sinistri e haemophilo influenzae* (TLK kodas J14).
5. Dešiniojo plaučio vidurinės ir apatinės skilčių pneumonija, sukelta pneumonijos klebsielės. *Pneumonia lobi medii et inferioris dextri klebsiellica* (TLK kodas J15.0).
6. Sunki kairiojo plaučio apatinės skilties pseudomoninė pneumonija. *Pneumonia lobi inferioris sinistri pseudomonica gravis* (TLK kodas J15.1).
7. Sunki hospitalinė absceduojanti stafilokokinė abiejų plaučių apatinių skilčių pneumonija. *Pneumonia abscedens gravis staphylococcica hospitalis lobi inferioris pulmonis utriusque* (TLK kodas J15.2).
8. Dešinėsios apatinės skilties pneumonija, sukelta žarnyno lazdelės. *Pneumonia lobi inferioris dextri ex escherichia coli* (TLK kodas J15.5).
9. Sunki kairiojo plaučio legionelinė pneumonija. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas. *Pneumonia legionellica sinistra gravis. Insufficiencia pulmonalis acuta* (TLK kodas A48.1).
10. Sunki kairiojo plaučio viršutinės ir apatinės skilčių pneumonija. Kairės pusės eksudacinis pleuritas. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas. *Pneumonia lobi superioris et inferioris pulmonis sinistri gravis. Pleuritis exsudativa sinistra. Insufficiencia pulmonalis acuta* (TLK kodas J18.9).

### PŪLINĖS PLAUČIŲ LIGOS

Formuluojant absceso diagnozę, nurodoma, ar abscesas ūminis (iki 2 mėnesių) ar lėtinis bei jo lokalizacija (nurodant pažeistą plautį, esant galimybei – ir skiltį). Komplikacijos (kraujavimas, kvėpavimo nepakankamumas ir kt.) nurodomos papildomai.

Formuluojant bronchektazių diagnozę, nurodoma jų lokalizacija. Komplikacijos (kraujavimas, kvėpavimo nepakankamumas, inkstų amiloidozė ir kt.) nurodomos papildomai.

#### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Ūminis kairiojo plaučio abscesas. *Abscessus pulmonis sinistri acutus* (TLK kodas J85.2).
2. Lėtinis dešiniojo plaučio viršutinės skilties abscesas. *Abscessus lobi superioris pulmonis dextri chronicus* (TLK kodas J85.2).
3. Plaučių gangrena. *Gangraena pulmonum* (TLK kodas J85.0).
4. Tarpuplaučio abscesas. *Abscessus mediastini* (TLK kodas J85.3).
5. Kairiosios apatinės skilties bronhektazės. *Bronchoectasiae lobi inferioris sinistri* (TLK kodas J47).
6. Dešinėsios viršutinės ir apatinės skilčių bronhektazės. Atsikosėjimas krauju. *Bronchoectasiae lobi superioris et inferioris dextri. Haemoptoë* (TLK kodas J47).

## TUBERKULIOZĖ

#### Tuberkuliozės diagnozėje nurodoma:

1. Klinikinė tuberkuliozės forma.
2. Lokalizacija:
  - a) trupmenos skaitiklis atspindi dešinįjį plautį, vardiklis – kairįjį plautį;
  - b) segmentai – žymima raide S;
  - c) viršutinė, vidurinė, apatinė skiltys, kelios skiltys – žymima raide L ir skaičiumi (1, 2, 3).
3. Baciliariškumas:
  - a) tuberkuliozės mikobakterijų randama – TM+;
  - b) tuberkuliozės mikobakterijų nerandama – TM–.
4. Komplikacijos (atsikosėjimas krauju, empiema).
5. Jei tuberkuliozė kliniškai yra pagydyta, bet rentgenogramoje matyti liekamųjų pokyčių, rašant diagnozę, nurodomi esantys liekamieji pokyčiai.

#### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Židininė plaučių tuberkuliozė S1, 2/0 TM–. *Tuberculosis pulmonum focalis S1, 2/0* (TLK kodas A16.0).
2. Diseminuota plaučių tuberkuliozė 1, 2, 3/1 TM+. *Tuberculosis pulmonum disseminata 1,2,3/1, TM+* (TLK kodas A15.0).
3. Infiltracinė plaučių tuberkuliozė 0/S 6, TM+. Atsikosėjimas krauju. *Tuberculosis pulmonum infiltrativa 0/S6, TM+*. *Haemoptoë* (TLK kodas A15.1).
4. Fibrozinė kaverninė plaučių tuberkuliozė S1/L1, S6 TM+. *Tuberculosis pulmonum fibrocavernosa S1/L1, S6 TM+* (TLK kodas A15.0).
5. Liekamieji pokyčiai po persirgtos plaučių tuberkuliozės 1/1. *Residua post tuberculosim 1/1* (TLK kodas B90.9).

## 1.2. Lėtinės kvėpavimo takų ir obstrukcinės plaučių ligos

### ASTMA

#### Astmos diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos ligos aspektus:

1. Kilmę – alerginė, nealerginė. Astmos kilmė diagnozėje nurodoma tik tada, kai ji esti pagrįsta objektyviais astmos alerginės kilmės diagnostikos tyrimais (mėginiais, laboratoriniais tyrimais). Nesant galimybės įrodyti alerginės kilmės arba ją atmesti, ji nenurodoma, o toks ligos atvejis koduojamas TLK kodu J45.9.
2. Eigą – intermituojanti, persistuojanti.
3. Kontrolės laipsnį – kontroliuojama, iš dalies kontroliuojama, nekontroliuojama. Jei diagnozuojamas astmos paūmėjimas, kontrolės laipsnis diagnozėje nenurodomas.
4. Paūmėjimą – lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus ar labai sunkus.

#### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Intermituojanti alerginė astma. *Asthma allergicum intermittens* (TLK kodas J45.0).
2. Alerginė ir nealerginė nuolatinė nekontroliuojama astma. *Asthma persistens allergicum et non allergicum non recognoscendum* (TLK kodas J45.8).
3. Nuolatinė iš dalies kontroliuojama astma. *Asthma persistens partim recognoscendum* (TLK kodas J45.9).
4. Nealerginė nuolatinė astma, lengvas (vidutinio sunkumo, sunkus, labai sunkus) paūmėjimas. *Asthma non allergicum persistens, exacerbatio levis (moderata, gravis, gravissima)* (TLK kodas J45.1).

## LĒTINĖ OBSTRUKcinĖ PLAUCIŲ LIGA

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos ligos aspektus:

1. Ligos sunkumą – lengva, vidutinio sunkumo, sunki, labai sunki.
2. Lėtinį kvėpavimo nepakankamumą, kai  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg kvėpuojant aplinkos oru ramybėje.
3. Ligos paūmėjimą.

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Vidutinio sunkumo lėtinė obstrukcinė plaučių liga. *Morbus pulmonum obstructivus chronicus moderatus* (TLK kodas J44.8).
2. Paūmėjusi labai sunki lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Paūmėjęs lėtinis kvėpavimo nepakankamumas. *Morbus pulmonum obstructivus chronicus gravissimus exacerbatus. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata* (TLK kodas J44.8).

## LĒTINIS BRONCHITAS

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Lėtinis katarinis bronchitas. *Bronchitis simplex (catarrhalis) chronica* (TLK kodas J41.0);
2. Paūmėjęs lėtinis gleivingai pūlinis bronchitas. *Bronchitis mucopurulenta chronica exacerbata* (TLK kodas J41.1).

## 1.3. Plaučių ir pleuros navikai

Plaučių vėžio diagnozėje nurodoma:

1. Morfologinis plaučių vėžio variantas (nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių).
2. TNM klasifikacija (jei atlikta operacija rašoma patologinė TNM) ir stadija (smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju dar nurodoma, ar vėžys yra neišplitęs ar išplitęs). Nustatytos TNM kategorijos bei ligos stadija vėliau nekeičiamos.
3. Nurodoma atokiųjų metastazių lokalizacija (jei yra).  
Pleuros mezoteliomos atveju nurodoma TNM klasifikacija ir stadija.

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Dešiniojo plaučio adenoma, chondroma, hamartoma. *Adenoma, chondroma, hamartoma pulmonis dextri* (TLK kodas D14.3).
2. Kairiojo plaučio neišplitęs smulkiųjų ląstelių vėžys, T2bN1M0, II B stadija. *Carcinoma parvicellulare pulmonis sinistri non generalisatum, T2bN1M0, stadium IIB* (TLK kodas C34).
3. Dešiniojo plaučio išplitęs smulkiųjų ląstelių vėžys, T3N3M0, III B stadija. *Carcinoma parvicellulare pulmonis dextri generalisatum, T3N3M0, stadium IIB* (TLK kodas C34).
4. Dešiniojo plaučio nesmulkiųjų ląstelių vėžys, T1aN0M0, I A stadija. *Carcinoma non parvicellulare pulmonis dextri, T1aN0M0, stadium IA* (TLK kodas C34).
5. Kairiojo plaučio nesmulkiųjų ląstelių vėžys, T3N1M1b, IV stadija, metastazės kaklo limfmazgiuose, pleuroje, kairiajame antinksnyje, kepenyse, kauluose, dešiniajame plautyje, smegenyse. *Carcinoma non parvicellulare pulmonis sinistri, T3N1M1b, stadium IV. Carcinoma metastaticum multiplex lymphonodorum colli, pleurae, glandulae suprarenalis sinistralis, hepatis, ossium, pulmonis dextri, cerebri* (TLK kodas C34).
6. Piktybinė pleuros mezotelioma, T3N1M0, III stadija. *Mesothelioma pleurae malignum. T3N1M0, stadium III*. (TLK kodas C45.0).

## 1.4. Plaučių kraujagyslių ligos

### PLAUČIŲ ARTERIJOS EMBOLIJA

Plaučių arterijos embolijos diagnozėje nurodoma:

1. Ar embolija masyvi (yra šokas) arba submasyvi (nėra šoko, yra dešiniojo skilvelio perkrova ir sienelės hipokinezė, nustatyta dvimatės echokardiografijos metodu, arba esant išsiplėtusiam dešiniajam skilveliui – krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos duomenimis) ar smulkiųjų šakų embolija. Jei yra smulkiųjų plaučių arterijos šakų embolija, diagnozėje tai nerašoma.
2. Embolijos pobūdis (trombinė, riebalinė, oro, vaisiaus vandenu). Jei embolija yra trombinės kilmės, diagnozėje tai nerašoma.
3. Komplikacijos (ūminį kvėpavimo nepakankamumas, plaučio infarktas ir kt.).
4. Kitos ligos (taip pat ir embolijos šaltiniai).

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Plaučių arterijos smulkiųjų šakų embolija. *Embolia arteriae pulmonalis* (TLK kodas I26).
2. Masyvi plaučių arterijos embolija. *Embolia arteriae pulmonalis massiva* (TLK kodas I26).
3. Submasyvi plaučių arterijos embolija. *Embolia arteriae pulmonalis submassiva* (TLK kodas I26).
4. Apatinių galūnių giliųjų venų trombozė. *Phlebosthrombosis venarum profundarum membri inferioris utriusque* (TLK kodas I80.2).
5. Kairiosios poraktinės venos tromboflebitas. *Thrombophlebitis venae subclaviae sinistrae* (TLK kodas I80.8).
6. Pogimdyminė plaučių arterijos oro embolija. *Aërembolia arteriae pulmonalis obstetrica* (TLK kodas O88.0).
7. Trauminė plaučių arterijos oro embolija. *Aërembolia arteriae pulmonalis traumatica* (TLK kodas T79.0).
8. Plaučių arterijos amniono vandenu embolija. *Embolia arteriae pulmonalis liquore amnii* (TLK kodas O88.1).
9. Trauminė plaučių arterijos riebalų embolija. *Lipembolia arteriae pulmonalis traumatica* (TLK kodas T79.1).

### PLAUTINĖ HIPERTENZIJA IR LĒTINĖ PLAUTINĖ ŠIRDIS

Be pagrindinės plaučių kraujagyslių ligos, diagnozėje reikia nurodyti ir komplikacijas. Lėtinė plautinė širdis gali būti nurodoma diagnozėje kaip komplikacija. Kompensuota lėtinė plautinė širdis diagnozėje rašoma, kai yra plautinė hipertenzija nesant dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymių. Abiem atvejais TLK kodas yra I27.8.

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Idiopatinė plautinė hipertenzija. *Hypertensio pulmonalis idiopathica*. (TLK kodas I27.0).
2. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija. *Hypertensio pulmonalis chronica thromboembolica* (TLK kodas I28.8).
3. Plaučių arterijos aneurizma. *Aneurysma arteriae pulmonalis* (TLK kodas I28.1).

### KRAUJAVIMAS IŠ PLAUČIŲ

Diagnozių pavyzdžiai:

1. Atkosėjimas krauju. *Haemoptoë* (TLK kodas R04.2);
2. Atkosėjimas skrepliais su kraujo priemaiša. *Haemoptysis* (TLK kodas R04.2).



## 1.5. Pleuros ligos

Pleuros ligos gali būti nurodomos kaip savarankiškos arba kitų ligų komplikacija. Hidrotoraksas diagnozėje rašomas, kai skysčio pobūdis pleuroje nepatikslintas.

### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Dešinės pusės pitoraksas. *Pyothorax dexter* (TLK kodas J86).
2. Skystis kairės pusės pleuros ertmėje. *Hydrothorax sinister* (TLK kodas J90).
3. Kairės pusės eksudacinis pleuritas. *Pleuritis exsudativa sinistra* (TLK kodas J90).
4. Dešinės pusės hemotoraksas. *Haemothorax dexter* (TLK kodas J94.2).
5. Dešinės pusės fibrotoraksas. *Fibrothorax dexter* (TLK kodas J94.1).
6. Kairės pusės chiliozinis pleuritas. *Pleuritis chilosa sinistra* (TLK kodas J94.0).
7. Kairės pusės pneumotoraksas. *Pneumothorax sinister* (TLK kodas J93).
8. Dešinės pusės spontaninis pneumotoraksas. *Pneumothorax spontaneus dexter* (TLK kodas J93).
9. Kairės pusės pleuros sąaugos. *Adhaesiones pleurae sinistrae* (TLK kodas J94.8).

## 1.6. Intersticinės plaučių ligos

Jei intersticinė plaučių liga nustatoma klinikiniais, radiologiniais, arterinio kraujo dujų bei plaučių funkcijos tyrimais, rašomas TLK kodas J84.9.

Jei liga patvirtinta morfologiškai, rašomas TLK kodas J84.1 (idiopatinė plaučių fibrozė) ar J84.8 (kitos idiopatinės intersticinės pneumonijos).

### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Idiopatinė plaučių fibrozė. *Fibrosis pulmonum idiopathica* (TLK kodas J84.1).
2. Ūminė intersticinė pneumonija (Hamman-Rich sindromas). *Pneumonia acuta interstitialis* (TLK kodas J84.1).
3. Nespecifinė intersticinė pneumonija. *Pneumonia interstitialis non specifica* (TLK kodas J84.8).

## SARKOIDOZĖ

Nurodoma ligos stadija pagal radiologinius plaučių ir intratorakalinių limfmazgių pokyčius. Nustačius eks-trapulmoninę (generalizuotą) sarkoidozę, nurodoma pažeidimų lokalizacija.

### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Sarkoidozė, II stadija. *Sarcoidosis st. II* (TLK kodas D86.2).
2. Sarkoidozė, III stadija. *Sarcoidosis st. III* (TLK kodas D86.0).
3. Odos sarkoidozė. *Sarcoidosis cutis* (TLK kodas D86.3).
4. Kaulų čiulpų, limfmazgių ir kepenų sarkoidozė. *Sarcoidosis medullae osseae, lymphonodorum et hepatis* (TLK kodas D86.8).

## PNEUMOKONIOZĖS

Pneumokoniozės diagnozėje nurodoma tik liga (ūminė ar lėtinė) bei komplikacijos. Pneumokoniozė diagnozėje rašoma, jei liga yra sukelta neorganinių dulkių,

išskyrus antrakozę, asbestozę, beriliozę ir stanozę. Jeigu pneumokoniozės kilmė neaiški, rašomas TLK kodas J64.

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Plaučių antrakozė. *Anthraxis pulmonum* (TLK kodas J60).
2. Plaučių asbestozė. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas. *Asbestosis pulmonum. Insufficiencia pulmonalis chronica* (TLK kodas J61).
3. Plaučių aliuminozė. *Aluminosis pulmonum* (TLK kodas J63).
4. Ūminė plaučių beriliozė. *Beriliosis pulmonum acuta* (TLK kodas J63.2).
5. Lėtinė plaučių beriliozė. *Beriliosis pulmonum chronica* (TLK kodas J63.2).
6. Plaučių siderozė. *Siderosis pulmonum* (TLK kodas J63.4).
7. Plaučių stanozė. *Stansis pulmonum* (TLK kodas J63.5).
8. Pneumokoniozė. *Pneumoconiosis* (TLK kodas J64).
9. Plaučių bicinozė. *Bycinosis pulmonum* (TLK kodas J66).

## HIPERSENSITYVUS PNEUMONITAS

Diagnozėje turi atsispindėti ligos eiga – ūminė ar lėtinė, priežastis.

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Ūminis profesinis hipersensitivityvus pneumonitas. *Pneumonitis hypersensitiva professionalis acuta* (TLK kodas J67).
2. Lėtinis profesinis hipersensitivityvus pneumonitas. *Pneumonitis hypersensitiva professionalis chronica* (TLK kodas J68).
3. Reaktyvus kvėpavimo takų disfunkcijos sindromas. *Syndromum dysfunctionis tractus respiratorii reactivum* (TLK kodas J68.3).

## 1.7. Kvėpavimo ir miego sutrikimai

Formuluojant obstrukcinės miego apnėjos (OMA) diagnozę nurododomas sunkumas (lengva, vidutinio sunkumo, sunki).

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Sunki obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva gravis* (TLK kodas G47.3).
2. Centrinė miego apnėja. *Apnea somni centralis* (TLK kodas G47.3).
3. Patologinis mieguistumas. *Hypersomnia* (TLK kodas G47.2).
4. Periodinis kvėpavimas. *Respiratio periodica* (TLK kodas R06.3).

## KITOS

Svetimkūnis trachėjoje. *Corpus alienum in trachea* (TLK kodas T17).

## 2. ALERGINĖS LIGOS

### RINITAS IR RINOSINUSITAS

**Alerginio rinito** diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Trukmę (epizodinis, nuolatinis).
2. Eigą (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Lengvas persistuojantis alerginis rinitas. *Rhinitis allergica persistens levis* (TLK kodas J30.3).
2. Idiopatinis rinitas. *Rhinitis idiopathica* (TLK kodas J30.0).

**Rinosinusito** diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Trukmę (ūminis/epizodinis, lėtinis/persistuojantis).
2. Eigą (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Lengvas ūminis rinosinusitas. *Rhinosinusitis acuta levis* (TLK kodas J01).
2. Vidutinio sunkumo lėtinis rinosinusitas. *Rhinosinusitis chronica moderata* (TLK kodas J32).
3. Nosies polipozė. *Polyposis nasi* (TLK kodas J33).

### ALERGINIS KONJUNKTYVITAS

**Alerginio konjunktyvito** diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Trukmę (ūminis, lėtinis).
2. Klinikinę formą.

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Ūminis alerginis konjunktyvitas. *Conjunctivitis allergica acuta* (TLK kodas H10.1).

2. Lėtinis konjunktyvitas. *Conjunctivitis chronica* (TLK kodas H10.4).
3. Keratokonjunktyvitas. *Keratoconjunctivitis* (TLK kodas H16.2).
4. Vokų alerginis kontaktinis dermatitas. *Dermatitis palpebrarum allergica contacta* (TLK kodas H01.1).

### DILGĖLINĖ IR ANGIOEDEMA

**Dilgėlinės ir angioedemos** diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Trukmę (ūminė, lėtinė),
2. Sukeliantį veiksnį (šalčio, šilumos, dermografinė ir pan.)

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Ūminė alerginė dilgėlinė. *Urticaria allergica acuta* (TLK kodas L50.0).
2. Lėtinė idiopatinė dilgėlinė. *Urticaria idiopathica chronica* (TLK kodas L50.1).
3. Dermografinė dilgėlinė. *Urticaria dermatographica* (TLK kodas L50.3).

4. Šalčio dilgėlinė. *Urticaria frigoriga* (TLK kodas L50.2).
5. Šilumos dilgėlinė. *Urticaria calorica* (TLK kodas L50.2).
6. Saulės dilgėlinė. *Urticaria solaris* (TLK kodas L56.3).
7. Vibracinė dilgėlinė. *Urticaria vibrationis* (TLK kodas L50.4).
8. Cholinerginė dilgėlinė. *Urticaria cholinergica* (TLK kodas L50.5).
9. Kontaktinė dilgėlinė. *Urticaria contacta* (TLK kodas L50.6).
10. Angioedema ūminė. *Angioedema acuta* (TLK kodas T78.3).

### DERMATITAS

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Alerginis kontaktinis dermatitas. *Dermatitis contacta allergica* (TLK kodas L23).

2. Iritacinis kontaktinis dermatitas. *Dermatitis contacta irritativa* (TLK kodas L24).
3. Fotoalerginis dermatitas. *Photodermatitis allergica* (TLK kodas L56.1).
4. Fotokontaktinis dermatitas. *Photodermatitis con-*

*tacta* (TLK kodas L56.2).  
Atopinis dermatitas skiriamas pagal eigą (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

5. Vidutinio sunkumo atopinis dermatitas. *Dermatitis atopica moderata* (TLK kodas L20).

## ALERGIJA VAISTAMS

Alergijos vaistams diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Klinikinę raišką.
2. Nurodomas vaistas (kai yra žinoma), sukėlęs alerginę reakciją.

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Alergija vaistui (oksacilinui): alerginis dermatitas. *Allergia medicamentosa (Oxacillinica); dermatitis allergica* (TLK kodas L27.0).
2. Vaistų sukeltas alerginis vaskulitas. *Vasculitis allergica medicamentosa* (TLK kodas L95).
3. Vaistų sukeltas alerginis kontaktinis dermatitas. *Dermatitis allergica contacta medicamentosa* (TLK kodas L23.3).

4. Vaistų sukelta pūslinė. *Pemphigus medicamentosus* (TLK kodas L10.5).
5. Toksinė eritrodermija. *Erythrodermia toxica* (TLK kodas L53.0).
6. Mazginė raudonė. *Erythema nodosum* (TLK kodas L52).
7. Daugiaformė eksudacinė mažoji raudonė. *Erythema exsudativum multiforme minus* (TLK kodas L51.0).
8. Daugiaformė didžioji raudonė (Stevens-Johnson sindromas). *Erythema multiforme majus (syndromum Stevens-Johnson)* (TLK kodas L51.1).
9. Toksinė epidermio nekrolizė (Lyell sindromas). *Necrolysis epidermalis toxica (syndromum Lyell)* (TLK kodas L51.2).
10. Seruminė liga. *Morbus seri* (TLK kodas T80.6).

## ALERGIJA MAISTUI

Alergijos maistui diagnozė formuluojama atsižvelgiant į klinikinę raišką.

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Maisto sukeltas alerginis dermatitas. *Allergia alimentaris; dermatitis allergica* (TLK kodas L27.2).

2. Maisto alergijos sukeltas gastroenteritas ir kolitas. *Gastroenteritis et colitis allergica alimentaris* (TLK kodas K52.2).
3. Polinozė: alerginis rinitas, konjunktyvitas, burnos alergijos sindromas. *Pollinosis: rhinitis, conjunctivitis et syndromum allergiae oris* (TLK kodas J30.1).

## ANAFILAKSINIS ŠOKAS

**Diagnozių pavyzdžiai:**

1. Anafilaksinis šokas. *Shock anaphylacticus* (TLK kodas T78.2).
2. Anafilaksinis seruminis šokas. *Shock anaphylacticus seri* (TLK kodas T80.5).
3. Anestezijos sukeltas anafilaksinis šokas. *Shock*

4. Vaistų sukeltas anafilaksinis šokas. *Shock anaphylacticus medicamentosus* (TLK kodas T88.6).
5. Maisto sukeltas anafilaksinis šokas. *Shock anaphylacticus alimentaris* (TLK kodas T78.0).

### 3. IMUNINĖS SISTEMOS LIGOS

Imunodeficito diagnozė formuluojama atsižvelgiant į šiuos aspektus:

1. Įgimtas (pirminis) ar įgytas (antrinis).
2. Kurios imuninės sistemos grandies pažeidimas vyrauja:
  - B limfocitų – humoralinis imunodeficitas;
  - T limfocitų – ląstelinis imunodeficitas;
  - B ir T limfocitų – mišrus imunodeficitas;
  - Nespecifinio imuniteto (fagocituojančių ląstelių arba komplemento sistemos komponentų) nepakankamumas.
3. Jei pirminis imunodeficitas patikslintas, nurodomas imunodeficito pavadinimas. Antrinio imunodeficito atvejais, formuluojant diagnozę, nurodoma pagrindinė priežastis (liga), sukėlusios imuniteto nepakankamumą.

#### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Pirminis humoralinis imunodeficitas: Brutono liga. *Deficitus immunitatis humoralis primarius: morbus Brutoni* (TLK kodas D80.0).
2. Pirminis humoralinis imunodeficitas: selektyvus Ig A nepakankamumas. *Deficitus immunitatis humoralis primarius: deficientia IgA selectiva* (TLK kodas D80.2).
3. Pirminis humoralinis imunodeficitas: selektyvus Ig G2 nepakankamumas. *Deficitus immunitatis humoralis primarius: deficientia IgG2 selectiva* (TLK kodas D80.3).
4. Pirminis humoralinis imunodeficitas: selektyvus Ig M nepakankamumas. *Deficitus immunitatis humoralis primarius: deficientia IgM selectiva* (TLK kodas D80.4).
5. Pirminis humoralinis imunodeficitas: laikinoji kūdikių hipogamaglobulinemija. *Deficitus im-*
6. Pirminis sunkus mišrus imunodeficitas. *Deficitus immunitatis mixtus gravis primarius* (TLK kodas D81).
7. Pirminis mišrus imunodeficitas: Wiskott-Aldrich sindromas. *Deficitus immunitatis mixtus primarius: syndromum Wiskott-Aldrich* (TLK kodas D82.0).
8. Pirminis ląstelinis imunodeficitas: Di George sindromas. *Deficitus immunitatis cellularis primarius: syndromum DiGeorge* (TLK kodas 82.1).
9. Pirminis nespecifinis imunodeficitas: hiperimunoglobulino E sindromas. *Deficitus immunitatis non specificus primarius: syndromum hyper IgE* (TLK kodas D82.4).
10. Pirminis humoralinis imunodeficitas: kintamoji hipogamaglobulinemija. *Deficitus immunitatis humoralis primarius: hypogammaglobulinaemia variabilis* (TLK kodas D83).
11. Pirminis nespecifinis imunodeficitas: įgimta angioedema. *Deficitus immunitatis non specificus primarius: angioedema congenitum* (TLK kodas D84.1).
12. Pirminis nespecifinis imunodeficitas: Chediak-Higashi sindromas. *Deficitus immunitatis non specificus primarius: syndromum Chediak-Higashi* (TLK kodas E70.3).
13. Žmogaus imunodeficito viruso infekcija: antrinis ląstelinis imunodeficitas. *Infectio deficitus immunitatis hominis viralis: deficitus immunitatis cellularis secundarius* (TLK kodas B23.2).

## 4. ĮGIMTOS KVĖPAVIMO ORGANŲ LIGOS

### Diagnozių pavyzdžiai:

1. Alfa-1 antitripsino stoka. *Deficitus alpha-1 antitrypsini* (TLK kodas E88.0).
2. Cistinė fibrozė: plaučių forma. *Fibrosis cystica: forma pulmonalis* (TLK kodas E84.0).
3. Cistinė fibrozė: mišri forma. *Fibrosis cystica: forma mixta* (TLK kodas E84.8).
4. Kartagenerio sindromas. *Syndromum Kartagener* (TLK kodai Q89.3).
5. Įgimtos dešinėsios apatinės skilties bronhektazės. *Bronchoectasiae lobi inferioris dextri congenitae* (TLK kodas Q33.4).
6. Įgimtas trachėjos suminkštėjimas. *Tracheomalacia congenita* (TLK kodas Q32.0).
7. Įgimta trachėjos stenozė. *Stenosis tracheae congenita* (TLK kodas Q32.1).
8. Įgimta tracheobronchomegalija: Munjės-Kuno sindromas. *Tracheobronchomegalia congenita: syndromum Mounier-Kuhn* (TLK kodas Q34.8).
9. Įgimta tracheobronchomaliacija: Viljamso-Kembelo sindromas. *Tracheobronchomalacia congenita: syndromum Williams-Campbell* (TLK kodai Q32.2).
10. Įgimta bronchų stenozė. *Bronchostenosis congenita* (TLK kodas Q32.3).
11. Įgimtas broncho divertikulas. *Diverticulum bronchi congenitum* (TLK kodas Q32.4).
12. Plaučių policistozė. *Polycystosis pulmonum* (TLK kodas Q33.0).
13. Dešiniojo plaučio sekvestracija. *Sequestratio pulmonis dextri* (TLK kodas Q33.2).
14. Pridėtinė dešiniojo plaučio skiltis. *Lobus accessorius pulmonis dextri* (TLK kodas Q33.1).
15. Kairiojo plaučio agenezė. *Agenesis pulmonis sinistri* (TLK kodas Q33.3).
16. Kairiojo plaučio hipoplazija. *Hypoplasia pulmonis sinistri* (TLK kodas Q33.6).
17. Įgimta dešiniojo plaučio emfizema: Makleodo sindromas. *Emphysema pulmonis dextri congenitum: syndromum MacLeod* (TLK kodas J43.0).
18. Kairiojo plaučio arterioveninės fistulės. *Fistulae arteriovenosae pulmonis sinistri* (TLK kodas I28.0).

### LITERATŪRA

1. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, Vol 56 (9):813-824.
2. AJCC Cancer Staging Atlas. Ed. F. L. Greene, C. C. Compton, A. G. Fritz, J. P. Shan, D. P. Winchester. Springer Science Business Media, Inc., New York, USA, 2006.
3. Bagdonas A., Danila E., Malakauskas K., Nargėla R.V., Sakalauskas R., Šatkauskas B., Zablockis R. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas), Vilnius, 2007, 49 p.
4. Bakšys J., Bagdonas E., Kuzma J., Žiugžda A. Kvėpavimo sistemos ligų klasifikacijos ir diagnozių formulavimas. Kaunas, 1985, 85 p.
5. Miškinis K. Tuberkuliozės kursas saviruošai, Vilnius, 1996, 50 p.
6. Naudžiūnas A., Sakalauskas R. Kvėpavimo sistemos tuberkuliozė, Kaunas, 2001, psl. 22.
7. Sakalauskas R., Bagdonas A., Blažienė A., Bojarskas J., Danila E., Dubakienė R., Kėvalas R., Kiziela A., Kudzytė J., Leišytė P., Malakauskas K., Miliauskas S., Nargėla R., Norvaišas G., Skurvydienė I., Šitkauskienė B., Vaidelienė L., Valavičius A., Zablockis R. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas, Kaunas, 2007, 56 p.
8. Sakalauskas R., Bagdonas A., Danila E., Malakauskas K., Miliauskas S. ir kiti. Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. (Lietuvos pulmonologų sutarimas), Kaunas 2006, 50 p.
9. Sakalauskas R., Basevičius A., Česas A., Dobrovolskienė L. ir kiti. Plaučių vėžio diagnostika ir gydymo rekomendacijos, Kaunas 2007, 48 p.
10. Staging handbook on thoracic oncology. Ed. P. Goldstraw. International association for study of lung cancer. 2009.
11. Šitkauskienė B., Dubakienė R., Staikūnienė J., Ėmuzytė R. ir kt. Dilgėlinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Metodinės rekomendacijos, 2006, 21 p.
12. Šitkauskienė B. Imunodeficitai. KMU spaudos ir leidybos centras, 2006, 53 p.
13. Uloza V., Sakalauskas R., Staikūnienė J., Šitkauskienė B. Rinosinusito, nosies polipozės ir alerginio rinito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas, 2007, 47 p.

# Venų tromboembolijos patogenezė ir prognozė

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas, Guoda Pilkauskaitė, doc. dr. Marius Žemaitis

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** venų tromboembolija, giliųjų venų trombozė, plaučių arterijos trombinė embolija, patogenezė.

**Santrauka.** Straipsnyje apžvelgiami klinikinėje praktikoje svarbūs venų tromboembolijos patogenezės ir prognozės aspektai.

Venų tromboembolija (VTE) yra viena dažniausių stacionare gydomų ligonių mirties priežasčių, kurios galima išvengti. Šis terminas apima giliųjų venų trombozę (GVT) bei plaučių arterijos trombinę emboliją (PATE) [1]. Hospitalizavimas dėl ūminės ligos aštuonis kartus padidina VTE riziką. 2008 m. publikuota ENDORSE studija, apibendrinusi 358 ligoninių duomenis, rodo, kad net 42 proc. pacientų, kurie buvo hospitalizuoti dėl chirurginės arba kitos ūminės patologijos, priklausė VTE rizikos grupei, tačiau tik pusei šių pacientų buvo skirta VTE profilaktika [2]. Šiame straipsnyje apžvelgiami VTE patogenezės bei prognozės aspektai, kurie galėtų būti svarbūs klinikinėje praktikoje.

Dar XIX amžiuje vokiečių mokslininkas Rudolf Virchow (1821–1902) išskyrė tris trombozės atsiradimo mechanizmų grupes, kurios iki šiol gerai žinomos kaip Virchowo triada [3]. Ši triada gali būti apibendrinta taip:

- kraujagyslių sienelių pažeidimas arba disfunkcija;
- kraujo tėkmės pokyčiai (sąstovis, turbulencija);
- kraujo sudėties pokyčiai (hiperkoaguliacija, trombofilija), kurie sąlygoja trombozę.

VTE atsirasti svarbesnės dvi pirmosios grupės. Nors nuo Virchow laikų supratimas apie trombozę pakito, dauguma dabartinių duomenų gali būti moderniai interpretuojami remiantis Virchow triada. Pavyzdžiui, sergant vėžiu, veikiamos visos trys grandys: 1) sąstovis – nejudantys, gulintys ligoniai, bloga funkcinė būklė, infekcijos, chirurginis gydymas; 2) padidėja kraujo krešėjimas – vėžio ląstelės gamina audinių faktorių (angl. *Tissue factor, TF*) ir vėžinį prokoagulantą (angl. *Cancer procoagulant, CP*). TF, transmembraninis glikoproteinas (paviršinis receptorių ir faktoriaus VIIa kofaktorių),

aktyvina kraujo krešėjimą prisijungdamas VIIa faktorių, o CP – X faktorių; 3) kraujagyslių sienelės pažeidimas (chirurgija, chemoterapija, kraujagyslių kateteriai).

Chemoterapijos sąlygoti trombozės mechanizmai yra daugiaveiksmiai. Vienoje studijoje nustatytos sumažėjusios baltymų C ir S koncentracijos pacientams, gydomiems ciklofosfamidu, metotreksatu bei floururacilu [4]. Chemoterapija, matyt, sukelia endotelio ląstelių pažeidimus. Dėl estrogenams agonistinio poveikio tamoksifenas sąlygoja trombozes [5]. Vis plačiau tyrinėjami patogenezės mechanizmai, lemiantys PATE moterims, vartojančioms kontraceptikus. Tai siejama su estrogenų apykaita, o rizika didėja moterims, turinčioms įgimtų krešėjimo sistemos defektų. Dažnai sunku PATE atskirti nuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimo. Nustatyta, kad PATE dažnumas paūmėjus LOPL esti didesnis. Tai siejama su endotelio disfunkcija LOPL atvejais, o prisidėjusi infekcija dar labiau suaktyvina pirmąją Virchow triados grandį, ypač plaučių kraujagyslėse [6]. Tinkama trombozių profilaktika gali išgelbėti šiuos pacientus [7].

Trombozė paprastai prasideda smulkiosiose blauzdų venose ir užkemša jų spindį. Aukštyn pro užsikimšusią vietą veninis kraujas negali tekėti, ir kraujo stulpas, besitęsiantis iki kito proksimalinio venos išsišakojimo, per 3–4 val. virsta raudonuoju trombu.

*V. cava inferior* baseine formuojasi ilgieji trombai. Jie sudaryti iš trijų dalių: galvos, kūno ir uodegos. Galvoje (baltasis trombas) randama vien trombocitų ir fibrino. Ši dalis būna tvirtai sukibusi su gyslos sienele ties pažeistu endotelium. Baltasis trombas gali formuotis ir venų vožtuvų kišenėse. Net ir atitrūkęs baltasis trom-

**1 lentelė.** HEMODINAMINIAI POKYČIAI IŠTIKUS ŪMINEI PLAUCIŲ ARTERIJOS TROMBINEI EMBOLIJAI

Hemodinaminiai padariniai	
<i>Plaučių hemodinamikos pokyčiai</i> Prekapiliarinė hipertenzija	Sumažėja kraujagyslių tinklas Bronchų konstrikcija Arteriolių konstrikcija
Kolateralinių kraujagyslių formavimasis	Bronchopulmoninės arterinės anastomozės Pulmoniniai arterioveniniai šuntai
Kraujo srovės pokyčiai	Kraujo srovės persiskirstymas Kraujo srovės atsitaisymas
<i>Sisteminės kraujotakos ir širdies funkcijos pokyčiai</i>	
Arterinė hipotenzija Tachikardija Dešiniojo skilvelio perkrova ir išsiplėtimas Didėja centrinis veninis spaudimas Kairiojo skilvelio geometriniai pokyčiai	
<i>Vainikinės kraujotakos pokyčiai</i>	
Sumažėjęs transkoronarinio slėgio gradientas	Aortinė hipotenzija Didėja slėgis dešiniajame prieširdyje
Mažėja kraujo tėkmė miokarde Santykinė dešiniojo skilvelio endokardo hipoperfuzija	

**2 lentelė.** RESPIRACINIAI ŪMINĖS PLAUCIŲ ARTERIJOS TROMBINĖS EMBOLIJOS PADARINIAI

Respiraciniai padariniai	
<i>Plaučių ventilacijos pokyčiai</i> Hiperventiliacija	Plaučių arterijos hipertenzija Mažėja suderinamumas ( <i>compliance</i> ) Atelektazė
Padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas	Lokali hipokapnija Cheminių mediatorių išsiskyrimas
<i>Alveolių ventilacijos pokyčiai</i>	
Alveolinė hiperventiliacija (hipokapnija, respiracinė alkalozė) ar santykinė alveolinė hipoventiliacija	
<i>Kvėpavimo mechanikos pokyčiai</i>	
Sumažėjęs dinaminis suderinamumas	Mažėja surfaktanto Atelektazė Bronchokonstrikcija
<i>Dujų difuzijos pokyčiai</i>	
Mažėja kapiliarinio kraujo tūris Mažėja membranų laidumas	
<i>Ventiliacijos ir perfuzijos santykio pokyčiai</i>	

bas jokių klinikinių reiškinių nesukelia. Kūnas yra mišrios sandaros – iš trombocitų ir eritrocitų. Uodega – tai raudonasis eritrocitinis trombas, dažnai laisvai plūduriuojantis venos spindyje. Dažniausiai atitrūkusi uodega ir virsta embolu [1].

GVT gali būti daugelyje vietų, dažniausia ji apatinių galūnių venose [8, 9, 10]. PATE šaltinis nustatomas

50–70 proc. atvejų. 70–90 proc. atvejų PATE šaltinis būna *v. cava inferior* baseine, dažniausiai šlaunies arba klubinės venose. Pastaruoju metu daugėja *v. cava superior* baseino trombozės atvejų dėl vis plačiau taikomų invazinių diagnostinių ir gydomųjų procedūrų (venų kateterizacijos, intraveninės chemoterapijos ir kt.). Rečiau trombozė nustatoma dešinėsios širdies, viršutinių galūnių, inkstų ar mezenterinėse venose.

Susidaręs trombas giliosiose venose gali iširti, plisti ar embolizuoti. Negydyta blauzdos venų trombozė, jei neplinta proksimaliai, neturi polinkio kartotis. Tačiau negydyta proksimalinių venų trombozė turi polinkį kartotis ir gali embolizuoti į plaučius.

Nereikėtų GVT painioti su paviršiniu tromboflebitu – gerybine liga, kuriai gydyti retai reikia antikoagulantų. Tipiniu atveju trombozė prasideda blauzdos venose ir kyla aukštyn. Kartais trombozė būna nusileidžianti – nėščiosioms, esant vėžiui ar Cockett sindromui. Jei trombozė giliosiose venose nerandama, greičiausiai jis visas virto embolu.

Nukeliauę į plaučius dideli embolai gali nusėsti plaučių arterijos arba skiltinių šakų šakojimosi vietoje ir sutrikdyti hemodinamiką. Plaučių infarktas ištinka tik apie 10 proc. atvejų. Dauguma embolų esti dauginiai ir trikdo apatinių plaučių skilčių kraujotaką [11].

Įvykus PATE, atsiranda hemodinaminių ir respiracinių pokyčių (1, 2 lentelės). Hemodinaminiai pokyčiai yra susiję su embolų skaičiumi, dydžiu ir prieš PATE buvusią širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų būklę. Būtent plaučių arterijų okliuzijos dydis, buvusi širdies ar plaučių liga ir nulemia hemodinaminius pokyčius esant ūminei PATE: plaučių arterijos ir sisteminę kraujospūdį, spaudimą dešiniajame prieširdyje, širdies išstūmimo frakciją, plaučių kraujagyslių ir periferinę pasipriešinimą, taip pat ir vainikinių arterijų kraujotaką. Plaučių infarktas sergant PATE dažniausiai ištinka jau sergančius plaučių liga ar kairiosios širdies nepakankamumu. Alveolių hemoragija, pritekėjus kraujo iš bronchų arterijų dėl distalinių plaučių arterijų obstrukcijos, paprastai išnyksta nepasireiškus plaučių infarktui.

PATE gali būti vienkartinė arba kartotis. Ūminėje fazėje net ir pirmoji PATE gali būti mirtina, pasireikšti lengva klinicine simptomatika arba būti visiškai besimptomė. Pavojaingesni yra didesni embolai. Retais atvejais vien tik periferinių šakų trombiniai embolai gali sąlygoti labai sunkią būklę ir netgi staigią mirtį. Didžiausia PATE kartojimosi rizika yra per 4–6 savaites po pirmojo epizodo neskiriant antikoagulantų. Prognozė ūminiu periodu bei iš karto po jo priklauso nuo diagnozės ir tinkamo nepavėluoto gydymo. Rizika nėra didesnė net ir esant nustatytiems plūduriuojantiems trombams. Prieš masyvią PATE paprastai kartojasi smulkios („signalinės“) PATE, kurios dažnai būna nepastebimos. Po ūminės fazės prognozė priklauso nuo krešulių išstipimo, revaskuliarizacijos plaučių arterijose bei giliosiose venose, nuo to, ar yra paveldima



trombofilija ir nuolatinių rizikos veiksnių [12], gydymo antikoagulantais veiksmingumo. Jeigu ligoniai išgyvena ūminį PATE epizodą, ilgalaikė prognozė siejama su ligomis, sukėlusiomis PATE.

Mirštamumas nuo negydomos PATE yra apie 30 procentų, pirmiausia dėl pasikartojančios VTE, o tiksli diagnostika ir efektyvus gydymas antikoagulantais sumažina mirštamumą iki 2–8 procentų [13–16].

Veiksniai, susiję su didesniu mirtingumu nuo PATE yra šie: vyresnis amžius, vyriškoji lytis, onkologinės ligos, insultas ar kita neurologinė liga, širdies ir plaučių ligos, PATE pasireiškusį gulint ligoninėje ar slaugos namuose bei mažas kūno masės indeksas. Taip pat išskiriama sinkopė ir arterinė hipotenzija. Dešiniojo skilvelio perkrova ir nepakankamumo požymiai (nustatomi remiantis klinikiniais duomenimis, kraujo plazmos žymenimis: troponinu T, smegenų natriurezinu peptidu (SNP), ir echokardiografija) yra blogos prognozės rodikliai pacientams, kurių arterinis kraujo spaudimas normalus.

30 proc. visų atvejų VTE pasikartoja per 10 metų, daugiausia vėl sergama per 6–12 mėn., o didesnė rizika lieka visą gyvenimą. Nepriklausomi VTE kartojimosi rizikos veiksniai yra amžius, didėjantis kūno masės indeksas, neurologinė liga su galūnių pareze, aktyvi onkologinė liga. Papildomi veiksniai: idiopatinė VTE, *lupus* antikoaguliantas arba antifosfolipidinis sindromas, antitrombino, C ar S baltymų stoka, išliekanti GVT.

#### ETIOPATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, GUODA PILKAUSKAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and pathogenesis.

**Summary.** Clinically important aspects of venous thromboembolism are reviewed in this article.

#### LITERATŪRA

- Haemostasis et thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW. 5th edition. 2006.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-394.
- Dvorak HF, Riekles FR. Malignancy and hemostasis. Haemostasis et thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW. 5th edition. 2006.
- Rogers JS, Murgu AJ, Fontana JA et al. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. *J Clin Oncol* 1988;6(2):276-281.
- Prithard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thrombotic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomised trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2731-3737.
- Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 46, 28s-32s.
- Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, published online before print November 19, 2009.
- Kistner, RL, Ball, JJ, Nordyke, RA, Freeman, GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972;124:169.
- Moser, KM, LeMoine, JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94:439.
- Weinmann, EE, Salzman, EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630.
- Moser, KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235.
- Miliauskas S, Žemaitis M, Sakalauskas R. Venų tromboembolijos rizikos veiksniai. *PIA* 2009;1(5):7-10.
- Horlander, KT, Mannino, DM, Leeper, KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711.
- Carson, JL, Kelley, MA, Duff, A, et al. The clinical course of pulmonary embolism: One year follow-up of PIOPED patients. *N Engl J Med* 1992; 326:1240.
- Goldhaber, SZ, Visani, L, De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386.
- Nijkeuter, M, Sohne, M, Tick, LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007; 131:517.

# Vėžinio pleurito gydymas

Doc. dr. Kęstutis Malakauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** vėžinis pleuritas, toracentezė, ilgalaikis pleuros kateteris, pleurodezė, torakoskopija, pleuroperitoninis nuosrūvis.

**Santrauka.** Pacientams, sergantiems įvairios lokalizacijos piktybiniais navikais, gali pasireikšti vėžinis pleuritas. Išgyvenimo mediana po vėžinio pleurito diagnozės nustatymo yra 4 mėnesiai. Krūties, plaučių, virškinamojo trakto, kiaušidžių navikai, limfoma – dažniausios piktybinės ligos, pasireiškiančios ir vėžiniu pleuritu. Vėžinio pleurito gydymas tebėra paliatyvus – jo apimtis ir metodas priklauso nuo paciento būklės, ligos prognozės, skysčio pleuroje kaupimosi greičio, gydytojų patirties bei gydymo metodų (kaip antai: toracentezės, protarpinio drenavimo ilgalaikiu pleuros kateteriu, pleurodezės, torkoskopijos, pleuroperitoninio nuosrūvio) prieinamumo.

Skystis pleuros ertmėje labai pablogina pacientų gyvenimo kokybę. Piktybiniais navikais sergantiems ligoniams gali išsivystyti paravėžinis ar vėžinis pleuritas. Paravėžinį pleuritą lemia tiesioginis ar netiesioginis naviko poveikis, pvz.: broncho užsikimšimas ir atelektazės, plaučių arterijos embolija. Paravėžinio pleurito atveju pleuros skystyje nei citologiškai, nei pleuros lapelių biopsinėje medžiagoje navikinių ląstelių nerandama. Esant vėžiniam pleuritui, citologiniais ar histologiniais tyrimo metodais nustatoma vėžinių ląstelių. Pleuros skystyje ir/ar pasieninėje pleuroje rastos vėžinės ląstelės rodo išplitusį piktybinį procesą, taigi galima prognozuoti, kad ligonio gyvenimo trukmė bus trumpesnė. Gyvenimo trukmė nustačius vėžinio pleurito diagnozę yra nuo 3 iki 12 mėn. – priklauso nuo vėžio tipo, ligos išplitimo, atsako į sisteminę chemoterapiją. Trumpiausiai gyvenama esant plaučių vėžio sukeltam vėžiniam pleuritui, ilgiausiai – kiaušidžių vėžio.

Plaučių naviko išplitimas į pleurą yra dažniausia vyrų vėžinio pleurito priežastis, krūties naviko – moterų. Šių abiejų lokalizacijų navikai lemia 50–65 proc.

visų vėžinio pleurito atvejų (1 lentelė), neaiškios pirminės lokalizacijos navikai – 7–15 proc.

Prieš priimant sprendimą dėl vėžinio pleurito gydymo, reikia įvertinti šiuos aspektus: paciento ligos prognozę, ar pleuritas yra simptominis, kokios gydymo galimybės. Sprendimas gydyti priklauso nuo to, ar skystis pleuros ertmėje pasireiškia simptomais, ir naviko tipo. Laikomasi tokių nuostatų:

- besimptomio vėžinio pleurito aktyviai gydyti nereikia;
- kai kurių navikų (pvz.: krūties, kiaušidžių, limfos) atvejais sisteminė chemoterapija gali sąlygoti skysčio pleuros ertmėje rezorbciją bei tolesnę pleurito kontrolę;
- sunkus, dusulį sukiantis vėžinis pleuritas, kurio neveikia taikomas sisteminis gydymas, gydomas paliatyviai: šalinamas skystis iš pleuros ertmės bei kontroliuojama jo apykaita.

Pacientams, kuriems pleuritas sukelia simptomus, taikoma gydomoji toracentezė skysčiui pašalinti. Gydymas pasirenkamas atsižvelgiant į pleuros skysčio kaupimosi greitį, ligos prognozę, simptomų ryškumą.

## LĖTAS SKYSČIO PLEUROS ERTMĖJE KAUPIMASIS

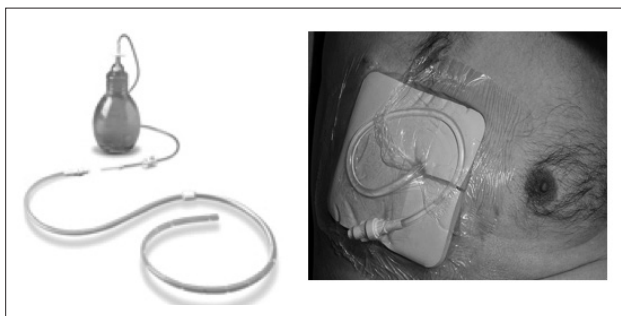
Kai skysčio prisikaupia iš lėto, pvz., per mėnesį, ligonis gali būti gydomas kartotinėmis gydymosiomis toracentezėmis (pleuros punkcijomis). Jas tikslinga taikyti ir pacientams, kurių ligos prognozė bloga: kai numatoma, kad gyvenimo trukmė nesiels 2 mėn. Toracentezės metu paprastai šalinama iki 1,5 l pleuros punktato arba kol atsiranda skausmas krūtinėje dėl plaučių išsiplėtimo. Jei planuojama šalinti didesnę kiekį skysčio, reikia įvertinti procedūros naudą bei galimą riziką, susijusią su reekspansinės plaučių edemos išsivystymu vienu

1 lentelė. VĖŽINIO PLEURITO KILMĖ

Pirminio naviko lokalizacija	Dažnumas (proc.)
Plaučiai	38
Krūtis	17
Limfoma	12
Virškinamasis traktas	7
Urogenitaliniai organai	9
Kitos lokalizacijos	7
Neaiški lokalizacija	10

**2 lentelė.** KAI KURIŲ CHEMINĖI PLEURODEZEI NAUDOJAMŲ SKLEROZUOJAMŲJŲ MEDŽIAGŲ VEIKSMINGUMAS

Sklerozuojamosios medžiagos	Veiksmingumas (proc.)
Talkas	70–100
Doksiciklinas	60–81
Bleomicinas	64–84
Cisplatina	65–83



**1 pav.** ILGALAIKIS PLEUROS KATETERIS

kartu pašalinus daugiau skysčio. Toracentezės metu atsiradęs kosulys dažniausiai būna susijęs su plaučio išsiplėtimu ir nesisieja su reekspansinės edemos vystymusi.

### SPARTUS SKYSČIO PLEUROS ERTMĖJE KAUPIMASIS

Šiuo atveju reikalingos agresyvesnės gydymosi procedūros, nes dažnos toracentezės vargina pacientą, gali kilti komplikacijų (infekcija, pneumotoraksas). Pasirinkti galima kurį nors iš šių būdų: ilgalaikio pleuros kateterio įstatymas, pleurodezė, pleurektomija ir pleuroperitoninis nuosrūvis.

#### Ilgalaikis pleuros kateteris ir protarpinis drenažas

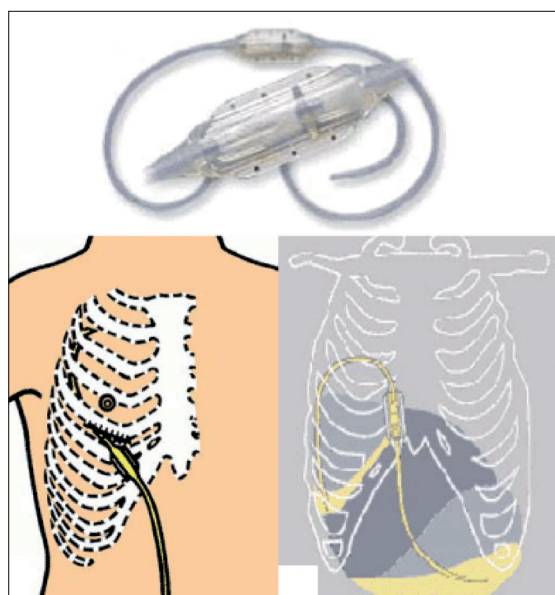
Tai vienas iš vėžinio pleurito pradinio gydymo metodų (1 pav.). Jam teiktina pirmenybė, nes yra mažiausiai invazinis, ligonio nereikia hospitalizuoti: pleuros kateteris gali būti įstatomas ir ambulatorinėmis sąlygomis. Pleuros kateteris indikuotinas, kai negalima taikyti pleurodezės (pvz., bronchą užkimšusios naviko masės, dėl to negalima išplėsti plaučio).

50–70 proc. pacientų, kuriems įstatytas pleuros kateteris, per dvi–šešias savaites įvyksta savaiminė pleurodezė. Tiems, kuriems jos nebūna, pro kateterį galima suleisti pleurą sklerozuojančios medžiagos.

#### Pleurodezė

Tai pleuros ertmės obliteracija leidžiant sklerozuojamosios medžiagos ir taip sukelti pleuros lapelių uždegimą bei fibrozę (cheminė pleurodezė), pleuros abrazijos būdu (mechaninė pleurodezė) ar įstačius ilgalaikį pleuros dreną (kateterį).

Cheminei pleurodezei teikiama pirmenybė kaip veiksmingesnei ir mažiausiai traumuojančiai. Tinkamiausia laikoma pleurodezė talku, kurios veiksmingumas yra 80–90 proc. (2 lentelė). Pleurodezė bleomicinu, tetraciklinu – alternatyva. Nenustatyta,



**2 pav.** PLEUROPERITONINIS NUOSRŪVIS

ar efektyviau talko įpurkšti torakoskopijos metu ar sušvirkti suspensijos pro pleuros dreną. Būdo pasirinkimas priklauso ir nuo kitų medicininių aplinkybių, pvz.: diagnostinės torakoskopijos metu nustačius vėžinį pleuritą tikslinga atlikti ir pleurodezę talku. Jei pacientas funkciškai silpnas, tinkamiau talko suspensijos sušvirkti pro pleuros dreną, mat toks cheminės pleurodezės būdas mažiau invazinis.

Dažniausios šalutinės reakcijos po pleurodezės talku yra karščiavimas ir skausmas. Sisteminis uždegimo atsakas ar kvėpavimo nepakankamumas išsivysto retai. Kai kuriems pacientams į pleuros ertmę drenažo tikslu įstatytas standartinis drenas gali sukelti pleurodezę ir be papildomų sklerozuojamųjų medžiagų.

#### Pleurektomija

Radikali totalinė ar dalinė pleurektomija (plautinės ir pasieninės pleuros rezekcija) ir dekortikacija (fibrinės pleuros luobos pašalinimas) padeda kontroliuoti vėžinį pleuritą pacientams, kuriems nepavyko atlikti cheminės pleurodezės arba ji buvo neefektyvi. Galimi kandidatai atlikti pleurektomiją turi būti funkciškai pajėgūs ir stabilios būklės, geresnės išgyvenimo prognozės, nes tam, kad būtų atlikta radikali totalinė pleurektomija, reikalinga torakotomija. Dalinė pleurektomija/dekortikacija gali būti atlikta torakoskopijos metu.

#### Pleuroperitoninis nuosrūvis

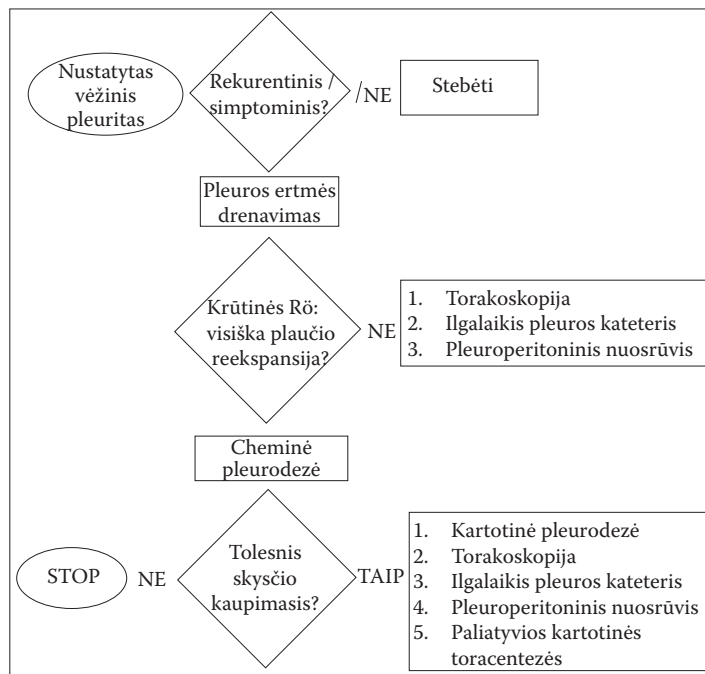
Šis būdas vėžiniam pleuritui gydyti gali būti taikomas, kai nepavyksta cheminė pleurodezė, yra vėžinis chilotoraksas, užsikimšęs tos pusės bronchas ir yra plaučio kolapsas (2 pav.). Pagrindinės pleuroperitoninio nuosrūvio komplikacijos – kateterio okliuzija ir infekcija, galimas ir vėžinio proceso išplitimas į pilvaplėvę.

#### Antinavikinis gydymas

Kai kuriais atvejais sisteminė chemoterapija ir spindulinis gydymas gali būti naudingi kaip papildomos

3 lentelė. VĖŽINIO PLEURITO GYDYMAS

Metodas	Privalumai	Trūkumai
Stebėjimas	Neinvazinis	Daugeliu atveju skysčio pleuros ertmėje daugėja, todėl prireikia aktyvaus gydymo
Kartotinės gydymo- sios tora- centezės	Pasirinkimo metodas pacientams su trumpa prognozuojama gyvenimo trukme	Spartus skysčio kaupimasis Greitas dusulio palengvėjimas Kartotinės procedūros Dažnas lankymasis ligoninėje (poliklinikoje) Su procedūra susijusios komplikacijos Reekspansinė plaučių edema Pablogėjusi gyvenimo kokybė
Cheminė pleurodezė pro pleuros dreną	Efektyvi (81–93 proc.)	Invazinis būdas
Torakoskopija	Efektyvi (> 90 proc.) Vienos procedūros metu gali būti nustatyta diagnozė ir atlikta pleurodezė	Invazinis būdas
Pleuroperitoninis nuosrūvis	Gali būti pasirinkamas metodas kai cheminė pleurodezė neefektyvi	Nuosrūvio disfunkcija Infekcija
Ilgalaikis pleuros kateteris	Pasirenkamasis metodas motyvuotiems pacientams Ambulatorinis paciento stebėjimas Nebrangu Gera dusulio kontrolė Savaiminė pleurodezė (42–58 proc.) Naudotinas esant plaučių ar skilties kolapsui Pro kateterį, jei reikia, galima sušvirkti vaistų	Šeimos narių ar vizitujančio slaugos personalo dalyvavimas drenažo procedūrose Infekcija kateterio vietoje Maža pleurodezės tikimybė, palyginti su chemine pleurodeze pro pleuros dreną ar torakoskopijos metu



3 pav. VĖŽINIO PLEURITO GYDYMO ALGORITMAS

MANAGEMENT OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS

KĘŠTUTIS MALAKAUSKAS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** Malignant pleural effusion, thoracentesis, indwelling pleural catheter, pleurodesis, thoracoscopy, pleuroperitoneal shunt.

**Summary.** Malignant pleural effusions are an important complication for patients with intrathoracic and extrathoracic malignancies. Median survival after diagnosis of malignant pleural effusions is 4 months. Common cancer types causing malignant pleural effusions include carcinomas of the breast, lung, gastrointestinal tract, and ovaries, lymphomas. Management of malignant pleural effusions remains palliative; it is critical that the appropriate management approach is chosen on the basis of available expertise and the patient's clinical status and include thoracentesis, indwelling pleural catheter, pleurodesis, thoracoscopy, pleuroperitoneal shunt.

priemonės, tačiau dažnai nepakankamos kontroliuoti vėžinio pleurito sukeltiems simptomams. Sisteminė chemoterapija daugelio navikų atveju neturi įtakos skysčio kaupimuisi pleuros ertmėje, išskyrus limfomą, krūties, smulkiųjų ląstelių plaučių, prostatos, kiaušidžių, skydliaukės navikus. Spindulinis gydymas gali būti veiksmingas, kai esant limfomai vyrauja tarpuplaučio limfmazgių pažeidimas. Tarpuplaučio švitinimas gali paskatinti rezorbuotis paravėžinį pleuritą limfomatinio chilotorakso atvejais.

Gydymo metodo pasirinkimas labai priklauso nuo gydytojų patyrimo ir metodų prieinamumo. Šiuolaikiniai vėžinio pleurito gydymo metodai, jų privalumai bei trūkumai, trumpai apibendrinti trečioje lentelėje, o trečiame paveiksle pateiktas vėžinio pleurito gydymo algoritmas.

LITERATŪRA

1. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1987–2001.
2. Khaleeq G, Musani A. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. *Respir Med* 2008; 102:939–948.
3. Lee KA, Harvey JC, Reich H, et al. Management of malignant pleural effusions with pleuroperitoneal shunting. *J Am Coll Surg* 1994; 178:586–588.
4. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009, 15:380–387
5. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:369–375.
6. Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28:409–422.
7. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 23:1895–1898.
8. Steffen K, Arndt B, Adrian G. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128:1431–1435.
9. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006; 29:829–838.

# T limfocitų išskiriamo INF- $\gamma$ vertinimas diagnozuojant tuberkuliozės infekciją

Dr. Edita Hansted<sup>1</sup>, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> KMU Vaikų ligų klinika

<sup>2</sup> KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** tuberkuliozė, INF- $\gamma$ , T limfocitai.

**Santrauka.** Tuberkuliozė – viena grėsmingiausių, plačiai pasaulyje paplitusių lėtinių infekcinių ligų, lemianti didelį mirtingumą. Dažniausiai taikomas metodas latentinei tuberkuliozės infekcijai nustatyti yra įodinis tuberkulino mėginys, kurio jautrumas nepakankamas, ypač BCG vakcina skiepytųjų populiacijoje. Siekiant efektyvesnės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos, sukurti nauji *in vitro* diagnostiniai metodai, kurie pagrįsti *M. tuberculosis* sukkelto imuninio atsako ypatumų vertinimu, t. y. stimuliuotų T limfocitų išskiriamo gama interferono (INF- $\gamma$ ) nustatymu.

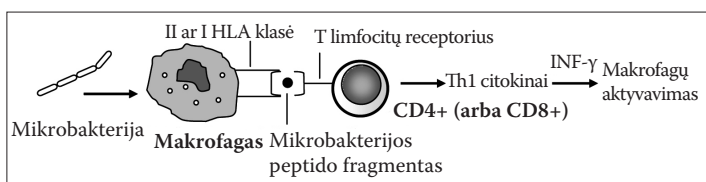
Tuberkuliozė – viena grėsmingiausių, plačiai pasaulyje paplitusių lėtinių infekcinių ligų, lemianti didelį mirtingumą. Nepavėluota jos diagnostika, tinkamas gydymas ir profilaktika tebėra vieni aktualiausių medicinos uždavinių siekiant sėkmingos tuberkuliozės kontrolės [1].

Tuberkuliozė – pasaulinė problema. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, trečdalis pasaulio gyventojų yra užsikrėtę tuberkuliozės mikobakterijomis [1]. Apie 10 proc. užsikrėtusiųjų suserga tuberkulioze. Didžiausias sergamumas yra Afrikos ir Azijos žemynuose [2]. Nors Vakarų Europos šalyse pastaraisiais dešimtmečiais sergančiųjų tuberkulioze sumažėjo, 2004 m. PSO ataskaita rodo, kad iš Europos regione užregistruotų naujų tuberkuliozės atvejų net 80 proc. buvo nustatyti Nepriklausomų valstybių sąjungoje (NVS), Baltijos šalyse ir Rumunijoje [3].

## PAPLITIMAS

Nepaisant visuotinės vakcinacijos *bacille Calmette-Guérin* (BCG) vakcina, Lietuvoje sergamumas tuberkulioze yra didelis: svyruoja nuo 60 iki 70 atvejų 100 tūkst. gyventojų [4, 5]. Statistikos duomenimis, Lietuvoje itin grėsmingas vaistams atsparios tuberkuliozės paplitimas – ji sudaro apie 9 proc. visų naujų tuberkuliozės atvejų [4, 5]. Manoma, kad tai sąlygoja gydymo režimo nesilaikymas, asocialus gyvenimo būdas, nereikalingai skiriama chemoprofilaktika antituberkulioziniais vaistais tuberkuliozės infekcijai gydyti [4, 6]. Žinoma, kad vaikai, ypač naujagimystės laikotarpiu, yra imlesni tuberkuliozei dėl imuninės sistemos ypatumų [1, 7].

Asmuo, turėjęs kontaktą su sergančiu aktyvia plaučių tuberkulioze žmogumi, dažniau užsikrečia šia infekcija ar suserga tuberkulioze [2]. Net šalyse,



1 pav. SPECIFINIS IMUNINIS ATSAKAS Į *M. TUBERCULOSIS* [36]

kur tuberkuliozės paplitimas mažas, 30–40 proc. naujai susirgusių žmonių užsikrečia *M. tuberculosis* nuo sergančių asmenų [3, 4, 8].

Siekiant efektyvesnės tuberkuliozės infekcijos diagnostikos, sukurti nauji *in vitro* diagnostiniai metodai, kurie pagrįsti *M. tuberculosis* sukkelto imuninio atsako ypatumų vertinimu, t. y. stimuliuotų T limfocitų išskiriamo gama interferono (IFN- $\gamma$ ) nustatymu.

### TUBERKULIOZĖS PATOGENEZĖ

Jei organizmo imuninis atsakas į tuberkuliozės mikobakterijas yra nepakankamas, asmuo susergera tuberkulioze. Tačiau daugeliu atvejų tuberkuliozės mikobakterijos gali persituoti organizme ir ligos nesukelti.

Tuberkuliozės mikobakterijoms patekus į organizmą, sužadinamas specifinio imuniteto aktyvumas, vyraujant ląsteliniam imunitetui [19]. Pagrindinės ląstelės, dalyvaujančios imuniniame atsake į tuberkuliozės infekciją, yra makrofagai ir T limfocitai, kurių citokinai, ypač IFN- $\gamma$  [20], lemia lėtojo tipo hipererginę reakciją ir specifinės granulomos formavimąsi [14]. Kai granulomos centre sutrinka kraujotaka, vystosi distrofiniai pokyčiai, susiformuoja kazeozinė nekrozė, aplinkui susikaupę T limfocitai ir makrofagai sudaro pirminį židinį. Iš šio židinio virulentiškos mikobakterijos plinta krauju ar limfa į daugelį organizmo vietų [21]. Plintant dideliame kiekiui bakterijų, galimas disseminuotos tuberkuliozės išsivystymas. Jei išsiseja nedidelis kiekis bakterijų, jų sąlygojami pažeidimai sukelia ekstrapulmoninę tuberkuliozę, plaučių tuberkuliozės reaktyvaciją [14].

Tuberkuliozės patogenezės mechanizmas kol kas nevisiškai aiškus. Kiekvienas organizmas pasižymi individualiu jautrumu ir atsaku į tuberkuliozės mikobakteriją.

### *M. TUBERCULOSIS* SUKELTAS IMUNINIS ATSAKAS

Ląstelinį imunitetą galima apibūdinti kaip organizmo imuninės sistemos atsaką, kai padidėja specifinių T limfocitų populiacija. Veikiami tuberkuliozės mikobakterijų antigenų išsiskiria citokinai (1 pav.), kurie pritraukia kraujo makrofagus į pažeidimo sritį ir juos

suaktyvina. IFN- $\gamma$  ir alfa navikinis nekrozės faktorius (TNF- $\alpha$ ) yra pagrindiniai makrofagų aktyvumą skatinantys citokinai.

Igyjamą ląstelinį atsparumą lemia lokalsuaktyvėjusių makrofagų populiacijos susidarymas [24–26]. Kuo jų daugiau susikaupia lokaliai, tuo stipresnis organizmo gebėjimas sunaikinti tuberkuliozės bakterijas [25, 26].

Žinoma, kad, pasireiškus tiek ląsteliniam imunitetui, tiek lėtojo tipo hipererginei reakcijai, bakterijų dauginimasis slopinamas vienodai veiksmingai [27, 28]. Vis dėlto, esant ląsteliniam imunitetui, bakterijos naikinamos aktyvinant makrofagus, o esant lėtojo tipo hipererginei reakcijai, naikinami bakterijų prisipildę nesuaktyvinti makrofagai ir aplinkiniai audiniai, taigi kartu ir viduląstelinė aplinka, kuri yra palanki bakterijoms dauginantis [29, 30].

Pagrindinė ląstelinio imuniteto funkcija – suaktyvinti aplinkinius dar neaktyvius makrofagus [30–35]. Šie jau suaktyvėję perifokaliniai makrofagai fagocituoja ir naikina bakterijas, ištrūkusias iš kazeozinės nekrozės centro.

### TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKA IR JOS PROBLEMS

Nuo 1890 metų ilgą laiką vienintelis ir dažniausiai taikomas metodas latentinei tuberkuliozės infekcijai nustatyti buvo įodinis tuberkulino mėginys – *Mantoux* mėginys (ITM), kurio jautrumas nepakankamas, ypač BCG vakcina skiepytųjų populiacijoje [9–11].

Po kontakto su *M. tuberculosis* suaktyvinti T limfocitai, *in vitro* paveikti šios mikobakterijos antigenų, t. y. anksti sekretuojamo antigeninio taikinio (angl. *early secreted antigenic target*, ESAT-6) ir kultūros filtrato baltymo (angl. *culture filtrate protein*, CFP-10), ima išskirti IFN- $\gamma$ . Šiuo principu paremti nauji užsikrėtimo tuberkuliozės infekcija diagnostikos metodai jau įtraukti į kai kurių šalių tuberkuliozės diagnostikos algoritmus [11–13]. Pasitelkus naujus specifinius imuninius tyrimus, vertinančius tuberkuliozės sukkelto imuninio atsako ypatumus, būtų galima tiksliau ir greičiau aptikti tuberkuliozės infekciją [13–15]. T limfocitų, išskiriančių IFN- $\gamma$ , nustatymu pagrįstų tyrimų rezultatams įtakos neturi buvęs skiepijimas BCG vakcina, o tai ypač aktualu vertinant užsikrėtimą tuberkulioze mūsų šalyje, kur vykdoma šimtaprocentinė naujagimių vakcinacija BCG vakcina [14–18].

### Metodai tuberkuliozei diagnozuoti [13, 14, 21]

Anamnezės surinkimas labai aktualus tiriant vaikus, kad būtų išsiaiškintas kontaktas su užkrečiama tuberkulioze sergančiu asmeniu.

Tiksliausias diagnostikos metodas – skreplių ar kitos tiriamosios medžiagos pasėlis ir mikroskopija tuberkuliozės mikobakterijoms nustatyti. Tiesioginės mikroskopijos tepinėlis daromas iš skreplių ar kitų organizmo skysčių – jais padengiamas objektinio stiklelio paviršius. Diagnostinis jautrumas – apie 18 proc. Galutiniai tiriamosios medžiagos pasėlio rezultatai gaunami tik po  $\geq 5$  sav., o surinkti vaikų, ypač mažamečių, skreplių yra labai sudėtinga ar net neįmanoma.

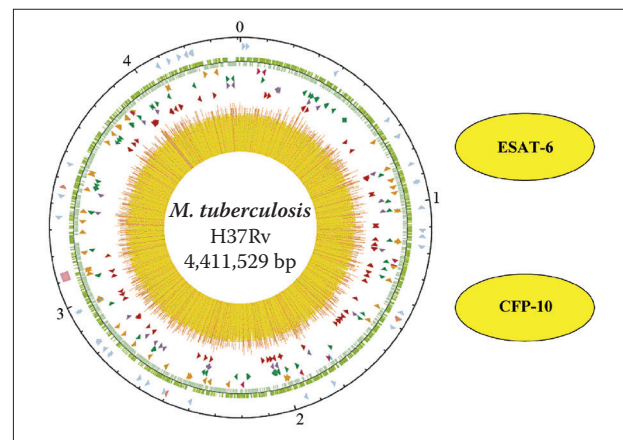
**Įodinis tuberkulino mėginys (ITM)** (žr. toliau) suaugusiesiems ir vaikams nėra pakankamai informatyvus tyrimo metodas, ypač didesnio sergamumo tuberkulioze kraštuose, kur vykdomas skiepijimas BCG, nes kyla kryžminė reakcija į BCG vakciną. Lietuvoje, kur vykdomas visuotinis skiepijimas BCG vakcina, diagnostikai naudojamas 2 TV tuberkulinas, kadangi didesnės koncentracijos gali sukelti teigiamą odos reakciją net ir seniai skiepytam asmeniui.

**Radiologinis tyrimas** – vienas dažniausiai taikomų metodų, tačiau ne visos ligos formos gali būti diagnozuojamos rentgenu. Metodas labai informatyvus nustatant plaučių tuberkuliozę [1].

Daug žadantys yra nauji **imuniniai *in vitro* diagnostiniai metodai** su specifiniais antigenais ESAT-6 ir CFP-10, gautais iš *M. tuberculosis* H37Rv regiono (2 pav.) [2, 10, 12, 13, 21, 37].

Antigenas ESAT-6 yra išskiriamas iš virulentiškų žmogaus tipo tuberkuliozės bakterijų, o ne iš BCG ar aplinkos mikobakterijų. Remiantis šiuo faktu buvo sukurtas ir Etiopijoje išbandytas [38] *in vitro* diagnostinis tyrimas, analizuojantis žmogaus periferinio kraujo mononuklearines ląsteles. Tyrimo metu matuotas IFN- $\gamma$  kiekis, išskiriamas žmogaus periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių, praėjus 5 dienoms po kultivavimo pradžios ir stimuliavimo ESAT-6. Iš pradžių buvo tiriamas IFN- $\gamma$ , išskiriamas užkrečiama tuberkulioze sergančių, tuberkulinui teigiamų (skrepliuose nustatyta rūgščiai atsparių lazdelių) pacientų šeimos narių mononuklearinių ląstelių [38]. Po dvejų metų šie asmenys buvo tiriami dėl kliniškai aktyvios tuberkuliozės. Kliniškai aktyvi tuberkuliozė išsivystė tiems šeimos nariams, kurių mononuklearinės ląstelės gamino didelį kiekį IFN- $\gamma$ . Tuo tarpu asmenys, kurių mononuklearinės ląstelės gamino nedaug IFN- $\gamma$ , liko sveiki [49].

Buvo atliekami paraleliniai tyrimai su tuberkulinu; jie neatskleidė didelio skirtumo tarp šių dviejų grupių. Šeimos narius, sergančius ankstyva progresuojančia tuberkulioze, buvo galima nustatyti iš padidėjusio cirkuliuojančių limfocitų, reaguojančių į ESAT-6, kiekio. Tai pirmasis tyrimas, kai laboratorinis mėginys padė-



2 pav. *IN VITRO* TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKAI NAUDOJAMI TB SPECIFINIAI ANTIGENAI [48]

jo atskirti tuberkulinui teigiamus asmenis, turinčius progresuojančių ankstyvos tuberkuliozės pažeidimų, kuriuos reikia gydyti antimikrobiniais vaistais, nuo asmenų, kuriems pažeidimai neprogresuoja, taigi gydyti nereikia.

Tuberkuliozės plitimo sustabdymas ar ligos išnainkinimas priklauso nuo latentinės tuberkuliozės ankstyvos diagnostikos ir gydymo.

***In vivo* diagnostinis įodinis tuberkulino mėginys** – vis dar plačiausiai taikomas tyrimas tuberkuliozės infekcijai diagnozuoti [13].

Diagnostika tuberkulinu – tai tyrimas žmogaus organizmo pakitusio reaktyvumo, atsiradusio užsikrėtus tuberkuliozės mikobakterijomis ar po skiepijimo BCG [13, 14]. Tuberkulinas, tuberkuliozės mikobakterijų baltymų ekstraktas, – tai antigenų mišinys, kuriam būdinga lėtojo tipo alerginė reakcija sensibilizuotame organizme, kai jame jau yra antikūnų prieš tuberkuliozės mikobakterijas. Pats tuberkulinas jų gamybos neskatina [14].

Užsikrėtus *M. tuberculosis*, prasideda imuninės reakcijos, kurias sužadina suaktyvėję makrofagai, o vykdo T limfocitai. Išsivysto klasikinė lėtojo tipo hipererginė reakcija į antigenus, kuriuos išskiria mikroorganizmas. Tokio pobūdžio reakcija vyksta atliekant tuberkulino mėginį sensibilizuotame organizme [11].

Pradinis sensibilizacijos procesas po užsikrėtimo trunka 6–8 savaites. Šio proceso metu įsijautrusių T limfocitų atsiranda sritiniuose limfmazgiuose ir patenka į cirkuliuojantį kraują. Kartotinė tokių limfocitų stimuliacija įodine tuberkulino injekcija pasibaigia vietine odos reakcija – susiformuoja kietulys, infiltratas [14]. Odos infiltratą sukelia ląstelių infiltracija, kurią sąlygoja įsijautrusieji limfocitai. Stipriausia odos reakci-

**Lentelė.** IFN- $\gamma$  TYRIMO IR ITM PALYGINIMAS

IFN- $\gamma$ nustatymas	ITM
<i>In vitro</i> tyrimas	<i>In vivo</i> tyrimas
Dauginiai antigenai	Vienas antigenas
Nėra skatinančio ( <i>Booster</i> ) poveikio	Skatinamasis ( <i>Booster</i> ) poveikis
Vienas paciento vizitas	Du paciento vizitai
Minimalus subjektyvumas vertinant	Subjektyvumas vertinant
Rezultatai gaunami per vieną dieną	Rezultatai po 2–3 dienų

ja būna po 48–72 valandų, o vėliau lėtai blėsta, nors dažnai išlieka daugiau nei 96 valandas.

### IN VITRO DIAGNOSTIKA – T LIMFOCITŲ IŠSKIRIAMO IFN- $\gamma$ NUSTATYMAS

T limfocitai, atsakingi už organizmo apsaugą nuo tuberkuliozės, išskiria IFN- $\gamma$  atsakydami į stimuliavimą *M. tuberculosis* antigenais.

Naujieji mėginiai, paremti T limfocitų išskiriamo IFN- $\gamma$  nustatymu kraujyje:

- QuantiFERON-TB (QTB) (Celestis, St. Kilda, Viktorija, Australija);
- T SPOT TB (Oxford Immunotec, Oxford, Jungtinė Karalystė).

IFN- $\gamma$  yra gana stabilus ir gali būti išmatuotas. Įvairių tyrimų duomenimis, tokių mėginių jautrumas yra 90–95 proc., o specifiskumas – apie 100 proc. [38, 39, 40]. Kitaip nei ITM, šiems tyrimams atlikti pakanka vieno apsilankymo pas gydytoją. Šių mėginių interpretacija yra mažiau subjektyvi nei ITM, minėtų tyrimų rezultatų neveikia BCG skiepas, kryžminis reaktyvumas į atipines mikobakterijas, ŽIV, virusinė infekcija ar imunosupresija [40].

T limfocitų išskiriamą IFN- $\gamma$  nustatantys mėginiai JAV, Kanadoje ir daugelyje Europos šalių patvirtinti kaip pagalbiniai metodai diagnozuojant latentinę tuberkuliozės infekciją [14]. Jie nustato ląstelinio imuniteto atsaką *in vitro* į tuberkuliozės infekciją, matuojant IFN- $\gamma$  koncentraciją kraujyje, inkubuotame su *M. tuberculosis* specifiniais antigenais, ESAT-6 ir CFP-10. Nei ESAT-6, nei CFP-10 nėra *M. bovis* arba kitose aplinkos (netuberkuliozinėse) mikobakterijose, išskyrus *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* ir *Mycobacterium marinum*. Taigi šie baltymai yra tikslūs tikros tuberkuliozės infekcijos žymenys ir, ki-

taip nei įodinio tuberkulino mėginio, jų visai neveikia skiepijimas BCG vakcina [40]. Mori su kolegomis neseniai paskelbė rezultatus tyrimo, kuriame jie naudojo ESAT-6 ir CFP-10 antigenus T limfocitų išskiriamam IFN- $\gamma$  nustatyti BCG vakcina skiepytų asmenų grupėje. Apskaičiuota, kad mažos rizikos asmenims mėginio specifiskumas yra 98,1 proc. Taigi rezultatai rodo, kad testas labai specifiškas ir jautrus, įtakos jam neturi BCG vakcina [14].

Viename iš tyrimų, atliktų per tuberkuliozės protrūkį, tuberkuliozės infekcijai tarp kontaktinių asmenų nustatyti taikytas T limfocitų išskiriamo IFN- $\gamma$  mėginys bei palyginti ITM ir IFN- $\gamma$  tyrimų rezultatai (lentelė) [14].

Analizė atskleidė, kad mėginių rezultatų sutapimas puikus (94 proc. kappa vertė – 0,866), kraujo tyrimo neveikė skiepijimas BCG vakcina [10].

Apibendrinant galima teigti, kad T limfocitų išskiriamo IFN- $\gamma$  mėginys diagnozuojant tuberkuliozės infekciją yra tikslus ir lengvai atliekamas.

### APIBENDRINIMAS

Tuberkuliozė – infekcinė liga, varginanti žmoniją šimtmečiais, tačiau ją diagnozuoti tebėra sunku. Didėjantis sergamumas šia liga skatina mokslinius tyrimus, kuriais siekiama išsiaiškinti jautriausius ir specifiskiausius metodus, galinčius palengvinti tuberkuliozės infekcijos diagnostiką, kartu ir kovą su šia liga.

Nustatant užsikrėtimą tuberkuliozės infekcija daugiau nei šimtą metų pasaulyje taikomas įodinis tuberkulino mėginys, kuris yra gana specifiškas, bet mažai jautrumas, ypač BCG vakcina skiepytųjų populiacijoje. Ankstesnis skiepas BCG gali sąlygoti klaidingai teigiamą reakciją į tuberkuliną. Teigiamas ITM galimas esant ne tik *M. tuberculosis*, bet ir atipinių mikobakterijų sukeltai infekcijai, netinkamai techniškai atlikus mėginį. Odos reakcija į tuberkulino mėginį dažnai būna susilpnėjusi dėl virusinių infekcijų, po vakcinacijos gyvąja vakcina, esant išplitusiai tuberkuliozei dėl susilpnėjusio imuninio atsako ir pan. Tai lėmė, kad pastaraisiais metais pasaulyje imta ieškoti naujų informatyvesnių metodų, pagrįstų *M. tuberculosis* sukeltais imuninio atsako ypatumais, kurie padėtų sėkmingiau diagnozuoti tuberkuliozės infekciją, nepaisant vakcinacijos nuo tuberkuliozės.



### EVALUATION OF INF- $\gamma$ SECRETED BY T CELLS IN DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION

EDITA HANSTED, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
 CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE  
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
 KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** tuberculosis, IFN- $\gamma$ , T cell.

**Summary.** Tuberculosis (TB) is one of the oldest infectious diseases worldwide. The only method available for TB infection detection has been the tuberculin skin test (TST). Still, this tool has not proved itself as a sensitive method, especially when applying it to population previously vaccinated with BCG. Newly developed blood tests, based on detection of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) secreting T cells responding to *M. tuberculosis* antigens, may prove themselves as more rapid, specific and sensitive methods for TB infection detection.

#### LITERATŪRA

- World Health Organisation. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO Report. Geneva: 2007.
- World Health Organisation. TB/HIV clinical manual. Second edition. Geneva: 2004.
- World Health Organisation. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO Report. Geneva: 2006.
- Dewan P, Sosnovskaja A, Thomsen V, Cicenaitė J. High prevalence of drug-resistant tuberculosis, Republic of Lithuania, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:170-4.
- Lietuvos sveikatos informacijos centras. Prieiga internete: www.lsic.lt
- Naudžiūnas A, Sakalauskas R. Kvėpavimo organų tuberkuliozė. Kaunas: 2001.
- World Health Organisation. Treatment of tuberculosis: guidelines for NATIONAL programmes. Third edition; Geneva: 2003.
- Surveillance of Tuberculosis in Europe-EuroTB. Prieiga internete: www.eurotb.org
- Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1242-7.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.
- American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-S247.
- Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson K A, Whelan A, Deeks J J, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-21.
- Pratt R, Grange J, Williams V. *Tuberculosis* 2005: 95-8.
- Schlosser D. *Tuberculosis and Mycobacterial infections*. 2005:61-70, 133-46.
- Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunosorbent assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:529-36.
- Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwmann JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618-27.
- Choi CM, Kang CI, Kim DH. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1342-6.
- Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini B, Millington K, Fabbri et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multidrug-resistant latent tuberculosis infection. *Pediatrics* 2007; 119: e1-5.
- Richeli L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
- Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn H, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-28.
- Valiulis A, Misevičienė V, Sučilienė E, Bojarskas J, Steponavičienė D, Šlapkauskaitė D. Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos, gydymo ir kontrolės sutarimas: įrodymais grįstos metodinės rekomendacijos gydytojams. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006;IX,2:3342-82.
- Wang J, Chou C, Lee L. Diagnosis of tuberculosis by an enzyme-linked immunosorbent assay for interferon-gamma. *Emerg Infect Dis* 2007;13:553-8.
- Lee J, Choi H, Park I. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
- Dannenber AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991;12:228-33.
- Dannenber AM Jr., Rook GAW. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: an interplay of tissue-damaging and macrophage-activating immune responses-dual mechanisms that control bacillary multiplication. In: Blogom BR, ed. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*. Washington, DC: American Society for Microbiology 1994:459-83.
- Dannenber AM Jr. Immune mechanism in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-78.
- Janeway CA Jr., Pravers P. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Publishing; 2001.
- North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2004;22:599-623.
- Means TK, Wang S, Lien E. Human toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1999;163:3920-7.
- Brightbill HD, Libraty DH. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 1999;285:732-6.
- Pieters J. Entry and survival of pathogenic mycobacteria in macrophages. *Microbes Infect* 2001;3:249-55.
- Walburger A, Koul A, Ferrari G, Nguyen L, Prescianotto-Baschong C, Huygen K, et al. Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004;304:1800-4.
- Long R, Light B, Talbot JA. Mycobacteriocidal action of exogenous nitric oxide. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:403-5.
- Jullien D, Stenger S, Ernst WA, Modlin R. CD1 presentation of microbial nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest* 1997;99:2071-4.
- Nathan C. Mechanisms and modulations of macrophage activation. *Behring Inst Mitt* 1991;88:200-7.
- Šitkauskienė B. *Imunodeficitai*. Kaunas; 2006.
- Principles of the T SPOT TB Assay. Prieiga internete: [http://www.oxfordimmunotec.com/How\\_It\\_Works\\_International](http://www.oxfordimmunotec.com/How_It_Works_International)
- Ravn P, Demissie A, Eguale T, Wondwosson H, Lein D, Amoudy A, et al. *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1999;179:637-45.
- Mantegani P, Piana F, Codecasa L, Laura G, Paolo S. Comparison of an in-house and a commercial RD I-based ELISPOT-IFN- $\gamma$  assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Med Res* 2006;4:266-72.
- Janssens JP, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochat T. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30:722-8.

# Dažniausios vaistų sukeltos alerginės reakcijos

**Brigita Budrytė, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė**

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** alergija vaistams, rizikos veiksniai, klinikinė išraiška.

**Santrauka.** Alergija vaistams, kitaip padidėjusio jautrumo reakcijos, sudaro maždaug 15 proc. visų šalutinių vaistų reakcijų. Dažniausiai jas sukelia antibiotikai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), anestezijai vartojami vaistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), beta adrenoblokatoriai, dekstranai, želatinos tirpalai, insulinas, heparinas, antiretrovirusiniai preparatai, jodo kontrastiniai preparatai. Alergiją vaistams gali skatinti tam tikri rizikos veiksniai: genetiniai, paciento amžius, lytis, organizmo imuniteto būklė, vaisto dozė, vartojimo būdas. Alergija vaistams pasireiškia įvairiai, gali būti pažeistos įvairios organizmo sistemos: oda, plaučiai, kepenys, inkstai, širdis ir kt. Dažniausiai alergija vaistams pasireiškia odos pažeidimu, kurio sunkiausia išraiška Stevens-Johnson, Lyell sindromai. Alergija vaistams gali pasireikšti ir sisteminėmis organizmo reakcijomis: anafilaksiniu šoku, padidėjusio jautrumo sindromu (DRESS sindromas, angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), į seruminę ligą panašiomis reakcijomis (SSLR, angl. *Serum sickness-like reactions*).

Maždaug 6,5 proc. hospitalizavimo atvejų priežastis – vaistų sukeltos šalutinės reakcijos. Iki 15 proc. stacionaro pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistus pagilėja gydymo ligoninėje trukmė [1]. Alergija vaistams, arba padidėjusio jautrumo reakcijos, sudaro maždaug 15 proc. visų šalutinių vaistų sukeltų reakcijų [2]. Šios reakcijos yra imuninės kilmės ir gali būti sąlygotos prieš vaistą, kaip antigeną, pasigaminusių antikūnų (tikroji alergija vaistams), taip pat sukeltos vaisto tiesiogiai veikiant imunines ląsteles bei išlaisvinant uždegimo mediatorius (vadinamoji pseudoalergija vaistams, kai specifinio imuninio atsako į vaistą, kaip antigeną, nebūna, t. y. antikūnai nesigamina, imuninės ląstelės neaktyvinamos). Pseudoalergija gali pasireikšti jau po pirmo kontakto su vaistu, tuo tarpu tikroji alergija vaistams kliniškai pasireiškia tik pakartotinai patekus vaistui. Alerginės reakcijos skiriamos į ūmiąsias, dažniausiai sąlygojamas organizme pasigaminusių antikūnų, kliniškai pasireiškiančias per pirmą valandą po paskutinio reakciją sukėlusio vaisto pavartojimo, bei uždelsto tipo alergines reakcijas, sąlygojamas T limfocitų ir pasireiškiančias po 1–48 val. suvartojus vaistą [3, 4, 5].

## DAŽNIAUSIAI ALERGINES REAKCIJAS SUKELIANTYS VAISTAI

Nagrinėjant alergijos vaistams paplitimą, klinikiniuose tyrimuose analizuojama pačių pacientų nurodyta (angl. *self-reported*) ir imuniniais tyrimai patvirtinta alergija vaistams. Abiem atvejais reakcijas dažniausiai sukelia tos pačios grupės vaistai: antibiotikai (pagal Gomes [2]) – pačių pacientų nurodytos alergijos vaistams dažnumas bendroje populiacijoje yra apie 7,8 proc., o ją dažniausiai sukelia antibiotikai, ypač penicilinai ir kiti beta laktaminiai antibiotikai, – 4,5 proc.: penicilinas G ar V – 76,2 proc., amoksicilinas – 14,3 proc.); nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pagal Gomes [2] – 1,9 proc.: acetilsalicilo rūgštis – 18,2 proc., ibuprofenas – 18,2 proc.), anestezijai vartojami vaistai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, beta adrenoblokatoriai, infuzijoms vartojami dekstranai, želatinos tirpalai, insulinas, heparinas, antiretrovirusiniai preparatai (apskritai alerginės reakcijos tarp užsikrėtusiųjų ŽIV yra daug dažnesnės nei bendroje populiacijoje), jodo kontrastiniai preparatai [1, 2, 6].

Beta laktaminiai antibiotikai gali sukelti tiek ūmiąsias, tiek uždelsto tipo alergines reakcijas. Beta laktaminams antibiotikams kraujyje jungiantis su baltymais, dalyvauja karbonilo grupė ir susidaro antigeninių sąvybių turintys junginiai, sąlygojantys antikūnų gamybą. Kliniškai ūmios beta laktaminių antibiotikų sukeltos reakcijos pasireiškia dilgėline ir anafilaksija. Maždaug 12 proc. pacientų, kuriems pasireiškė ūmioji alerginė reakcija į beta laktaminius penicilinų grupės antibiotikus, galima kryžminė alerginė reakcija į cefalosporinus. Dėl panašios penicilinų grupės antibiotikų ir pirmosios bei antrosios kartos cefalosporinų cheminės struktūros (bendro keturnario beta laktaminio žiedo, galbūt R grupės šoninės grandinės) kryžminės alerginės reakcijos tarp šių vaistų dažnesnės. Trečios kartos cefalosporinų cheminė struktūra skiriasi labiau, todėl ir kryžminės reakcijos su penicilinais jiems nebūdingos (kryžminių reakcijų rizika mažėja nuo 5–16,5 proc. tarp penicilinų ir pirmosios kartos cefalosporinų iki 4 proc. tarp penicilinų ir antrosios kartos bei 1–3 proc. – trečiosios kartos cefalosporinų). Uždelsto tipo alerginėms reakcijoms būdinga CD4+ ir CD8+ tipo T limfocitų aktyvacija, citotoksinių žymenų (perforino, granzimo B), citokinų, chemokinų (TNF- $\alpha$  ir IFN- $\gamma$ ) gamyba. Kliniškai šio tipo reakcijos pasireiškia į virusinę (citomegalo, Epštein-Bar, HHV6) infekciją panašiais simptomais (neretai esant virusinei infekcijai). Kryžminės uždelsto tipo alerginės reakcijos tarp beta laktaminių penicilinų grupės antibiotikų ir cefalosporinų retos. Maždaug 6–8 proc. pacientų gali pasireikšti kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir karbapenemų. Naujai beta laktaminių antibiotikų grupei monobaktamams priklausančiam aztreonamui (Lietuvoje neregistruotas) alerginės reakcijos nebūdingos, tačiau tarp pastarojo ir ceftazidimo kryžminė alerginė reakcija galima [7].

Alergines reakcijas sulfonamidams sąlygoja jų metabolizmo ir oksidacijos metu susidarantys reaktyvūs hidroksilaminai bei nitrozometabolitai.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo didina leukotrienų B4 ir C4 kiekį, iš pastarojo pasigamina ypač reaktyvūs leukotrienai D4, ir sąlygoja pseudoalerginių reakcijų išsivystymą.

Anestetikai gali sukelti alerginių kontaktinį dermatitą, ypač retai anafilaksiją, dažniau jie sukelia alergines reakcijas ne dėl savo cheminės struktūros, bet dėl konservantų, naudojamų jų pakankamai kokybei didelio kiekio induose išlaikyti [7].

Alergijai vaistams išsivystyti turi įtakos tam tikri rizikos veiksniai: genetiniai veiksniai, paciento amžius, lytis, organizmo imuniteto būklė, vaisto skyrimo dozė, būdas. Labai svarbus rizikos veiksnys – alerginė anamnezė, ar norimas skirti vaistas ar jo komponentas buvo sukėlęs alerginę reakciją praeityje. Citochromą P450, gliukuroniltransferazę, glutationo S transferazę koduojančių genų polimorfizmas susijęs su kai kurių padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymu. Atopija nedidina alerginių reakcijų rizikos vartojant vaistus, tačiau, jai esant, galima sunkesnė alerginės reakcijos

#### Lentelė. ALERGIJOS VAISTAMS KLINIKA IR JĄ SUKELTI GALINTYS VAISTAI

Sisteminės reakcijos	
Anafilaksija	Antibiotikai, miorelaksantai, bendrieji anestetikai, radiokontrastiniai preparatai, rekombinaciniai baltymai (omalizumabas), B grupės vitaminai
Seruminė liga	Antibiotikai, alopurinolis, tiazidiniai vaistai, fenitoinas, vakcinos
Padidėjusio jautrumo vaistams sindromas (DRESS)	Vaistai nuo traukulių (ypač karbamazepinas, fenitoinas), alopurinolis, sulfonamidai, dapsonas, minociklinas, aukso druskos
Toksinė epidermio nekrozė (TEN)	Antimikrobiniai vaistai (sulfonamidai, nevirapinas), vaistai nuo traukulių, NVNU, alopurinolis, gliukokortikoidai
Stevens-Johnson sindromas	Antimikrobiniai vaistai (sulfonamidai, nevirapinas), alopurinolis, vaistai nuo traukulių, NVNU (ypač piroksikamas), gliukokortikoidai, karbamazepinas
Organų specifinės reakcijos	
<b>Odos</b> Dilgėlinė / angioedema	Antibiotikai, rekombinaciniai baltymai, AKFI, vaistai nuo traukulių, NVNU, miorelaksantai, statinai, narkotiniai analgetikai
Makulopapulinis išbėrimas	Ampicilinas, kiti antibiotikai
Fiksuotoji eritema	Antimikrobiniai preparatai (sulfonamidai, tetraciklinai), NVNU, raminamieji (barbitūratai, benzodiazepinai), vaistai nuo traukulių, amidiniai vietinio poveikio anestetikai
Daugiaformė eritema ( <i>Erythema multiforme</i> )	Karbamazepinas, fenitoinas, abakaviras
<b>Plaučių</b> Aстма	Aspirinas ir kiti NVNU, beta adrenoblokatoriai, AKFI, opiatai
Kosulys	AKFI
Intersticinis pneumonitas	Penicilaminas, metotreksatas, ciklofosfamidai, NVNU, beta adrenoblokatoriai, AKFI
<b>Kepenų</b> Cholestatinis hepatitas	Fenotiazinai, karbamazepinas, vaistai nuo tuberkuliozės
<b>Inkstų</b> Intersticinis nefritas	Meticilinas, NVNU, sulfonamidai, protonų siurblio inhibitoriai
<b>Kraujo</b> Hemolizinė anemija	Penicilinas, cefalosporinai, metildopa
Trombocitopenija	Heparinas, sulfonamidai, cefalosporinai, tiazidiniai vaistai
Neutropenija	Penicilinas, cefalosporinai, vaistai nuo traukulių
<b>Širdies</b> Vožtuvų pažeidimas	Dopamino agonistai
<b>Raumenų-skeleto / nervų</b> <i>Myastenia gravis</i>	Penicilaminas
Aseptinis meningitas	NVNU, antimikrobiniai vaistai, vakcinos

į vaistą raiška. Įvairių autorių nuomonė dėl amžiaus įtakos skiriasi: vieni mano, kad alerginės reakcijos dažniau pasireiškia vaikams ir pagyvenusiems asmenims, kiti – kad jaunuoliams ir suaugusiesiems. Alerginės reakcijos dažnesnės moterims, dažniau jų pasitaiko ir esant infekcijai. Vaisto vartojimas kartotinėmis mažesnėmis dozėmis jautrina labiau nei didelė vienkartinė (būtent kartotinis antibiotikų vartojimas susijęs su didesne alergijos antibiotikams rizika sergant cistine fibroze). Organizmą labiau alergizuoja ir didesnės nei

1 kDa masės baltyminės sudėties vaistai, vietinio poveikio labiau nei sisteminio poveikio [1].

### ALERGIJOS VAISTAMS KLINIKINĖ RAIŠKA

Alergija vaistams kliniškai gali pasireikšti įvairiai: gali būti pažeistos įvairios organizmo sistemos (lentelė), bet dažniausias yra odos pažeidimas [1]. Galimas odos paraudimas, niežulys, asimetriniai patinimai (Kvinkės edema), įvairūs išbėrimai. Iš būdingų alergijos vaistams sukeltų odos reakcijų yra makulopapulinis išbėrimas. Tai dažniausia lėtinė alergijos vaistams odos reakcija, kurią sukelia odos T limfocitai (CD4+ T limfocitai, ypač T pagalbininkai (angl. *helper*), gaminantys interferoną (IFN- $\gamma$ )). Kita būdinga odos pažeidimo reakcija yra fiksuotoji eritema, kai toje pačioje vietoje po vaisto pavartojimo atsiranda alerginių odos pažeidimų. Fiksuotajai eritemai būdingi tamsiai raudonos spalvos virš odos nepakilę išbėrimo elementai lygiais kraštais, išsilaikantys apie 2 savaites. Galima alerginė vaisto sukelta odos reakcija ir mazginė eritema, kuriai būdingi rausvai melsvi iki 3 cm skersmens mazgai tiesiamųjų raumenų paviršiuose, ypač dilbių, blauzdų srityje. Mazgai būna skausmingi, iškilę virš odos paviršiaus, po 7–10 dienų išnyksta savaime, tačiau išbėrimo vieta lieka melsva, kartais pleiskanoja, išbėrimas gali kartotis [8].

Eksudacinė daugiaformė eritema – dar vienas alergijos vaistams sukeltas pažeidimas, pasireiškiantis apskritos formos simetriniais išbėrimais, daugiausia galūnių. Skiriamos lengva ir sunki daugiaformės eksudacinės eritemos formos. Lengva forma pasireiškia apskritos formos, iškilusiomis virš odos papulėmis galūnėse. Sunkios formos atveju, be lengvai formai būdingo odos pažeidimo, pažeidžiamos ir organizmo gleivinės – pakenkiama apie 10 proc. viso odos paviršiaus. Esant daugiaformei eksudacinei eritemai odoje randama ląstelių infiltratų, vyrauja T limfocitai. Išbėrimai sukelia deginimo pojūtį, niežulio paprastai nebūna. Maždaug 50 proc. visų ligonių liga prasideda panašiu į virusinį negalavimu, paprastai 1–14 dienų prieš išberiant. Vargina karščiavimas, raumenų ir kaulų, galvos, gerklės skausmas, kosulys, pykinimas, vėmimas, viduriavimas. Odą išberia raudonomis dėmėmis ar papulėmis, atsiranda petechijų ar pūslelių, apribotų raudonos odos kraštelių. Išbėrimai gali susilieti, labiausiai pažeidžiami delnai ir padai, plaštakų ir pėdų nugarinis paviršius, veidas. Išbėrimams išnykus, jų vietoje pakinta odos pigmentacija. Maždaug 10 proc. visų ligos atvejų pažeidžiamos ir akys, pasireiškia pūlinis konjunktyvitas, padidėja ašarojimas. Gleivinės pažeidimas pasitaiko maždaug 25 proc. atvejų, dažniausiai pažeidžiama burnos ertmė. Sunki daugiaformės eksudacinės eritemos forma kitaip dar vadinama Stevens-Johnson sindromu. Šį sindromą dažniausiai sukelia aromatiniai vaistai nuo traukulių, sulfonamidai, alopurinolis, piroksikamas. Manoma, kad sindromą sąlygoja keratinocitų apoptozė, sukeliami per keratinocitų Fas receptorių ir jo FasL ligandą ar dalyvaujant granzimui B. Vienas pirmųjų sindromo simptomų yra

karščiavimas, būdingas galvos skausmas, bendras negalavimas. Pažeidžiamos gleivinės, dažniausia burnos, lūpų, akių junginės, rečiau genitalijų. Jei pažeista daugiau nei 30 proc. organizmo paviršiaus ploto, sindromas vadinamas Lyell sindromu. Šio sindromo patogenezėje svarbi ir T limfocitų aktyvacija (susidariusių pūslių skysčiuje nustatyta CD8+, CD56+ limfocitų, gebančių sunaikinti keratinocitus), kartais sindromą sukelia aktyvinti makrofagai ir neutrofilai. Odos ir gleivinių pažeidimo atveju pažeidžiamas ne tik epitelis, bet ir gilesni odos sluoksniai. Epidermis lupasi nuo menkiausio prisilietimo (teigiamas Nikulskio simptomas). Susidariusios erozijos paprastai pasidengia pilkšvos spalvos eksudatu (pseudomembranomomis). Akims pakenkiama maždaug 85 proc. atvejų, dažnai susidaro sąaugos tarp voko ir junginės, keratitas ir ragenos erozija pasitaiko rečiau. Gydant sindromus svarbu nutraukti juos sukėlusį vaistų vartojimą, tinkamai prižiūrėti pažeistą odą, reikiamai maitintis ir gerti skysčių.

Dėl gliukokortikoidų skyrimo sindromams gydyti nesutariama: jie naudingi, jei pradedami vartoti kuo anksčiau ir santykinai didelėmis dozėmis, bet nesutrumpina sveikimo laiko, didina antrinės infekcijos ir kraujavimo iš virškinamojo kanalo riziką. Nesutariama ir dėl intraveninio imunoglobulino skyrimo; naudingesnės didelės jo dozės, mirtingumą mažina 3–4 g/kg intraveninio imunoglobulino dozės [9, 10].

Alergija vaistams gali pasireikšti ir sisteminėmis organizmo reakcijomis, pavojingiausia jų – anafilaksinis šokas. Pumphrey [11] mirčių nuo anafilaksijos tyrimo duomenimis (1992–2001), didžiausią mirčių dalį (88 iš 202) sudarė vaistų sąlygota anafilaksija. Peng ir kolegų [12] atlikto tyrimo duomenimis, Didžiojoje Britanijoje vaistai buvo antra dažniausia anafilaksiją sukėlusio priežastis po vabzdžių įgėlimo ir sudarė 8,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų per metus (Šveicarijoje Helbling ir bendradarbių [13] atlikto tyrimo duomenimis, vaistai taip pat buvo antra dažniausia anafilaksiją sukėlusio priežastis ir sudarė 7,9–9,6 atvejų 100 tūkst. gyventojų per metus).

Vaistų sukeltam anafilaksiniam šokui būdingi tie patys simptomai, kaip ir kitų alergenų sukulto anafilaksinio šoko atvejais: bronchospazmas, arterinio kraujospūdžio mažėjimas, tachikardija. Svarbiausia nutraukti anafilaksinį šoką sukėlusio vaisto vartojimą ir taikyti simptomines bei antialergines anafilaksinio šoko gydymo priemones (epinefriną, oksigenoterapiją, antihistamininius preparatus, gliukokortikoidus, skysčių infuzijas).

Kita pavojinga organizmo reakcija į vaistus – padidėjusio jautrumo sindromas (DRESS sindromas, angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Šį sindromą dažniausiai sukelia aromatiniai vaistai nuo traukulių (fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas), sulfonamidai, dapsonas, minociklinas bei alopurinolis. Įvairių autorių duomenimis, sindromas gali pasireikšti nuo 1 iš 10 tūkst. iki 1 iš 1000 vaistai nuo traukulių ar sulfonamidų vartojimo atvejų. Sindromo patogenezėje svarbi padidėjusi eotaksino ir interleukino-5 gamyba, nulemianti eozinofilų aktyvaciją. Sindromui būdinga

simptomų triada: karščiavimas, odos išbėrimai ir vidinių organų pažeidimas. Simptomai prasideda praėjus 2–6 savaitėms nuo vaistų vartojimo pradžios. Vargina silpnumas, karščiuojama iki 38–40 °C, dažnai pasitaiko gerklės uždegimas, padidėja kaklo limfmazgiai. Ligos pradžioje daugeliui pacientų kraujyje būna atipinė limfocitozė, po kurios atsiranda ryški eozinofilija. Maždaug 85 proc. pacientų pasireiškia generalizuota egzantema. Kai kuriems pacientams gali būti ir konjunktyvitas bei angioedema. Vaistų nuo traukulių sukeltos sindromo metu galima ir veido edema. Maždaug 50 proc. pacientų padaugėja kepenų funkcijos žymenų (transaminazės, šarminė fosfatazė, bilirubino kiekis kraujyje, pailgėja protrombino laikas), kai kuriems pacientams galima gelta. Kiti organai pažeidžiami rečiau: jei pažeidžiami inkstai, galimas intersticinis nefritas, vaskulitas; jei plaučiai – intersticinis pneumonitas, respiracinio distreso sindromas; centrinė nervų sistema – aseptinis meningitas; žarnynas – kolitas, pasireiškiantis kraujingu viduriavimu bei pilvo skausmu; jei nukenčia skydliaukė vystosi hipotirozė. Padidėjusio jautrumo vaistams sindromo metu galima *Herpes* virusų reaktivacija (Epšteino-Barr, HHV-6, HHV-7, citomegaloviruso), sąlygojanti sunkią sindromo eigą ir rimtų komplikacijų (encefalito, žaibiško 1 tipo cukrinio diabeto) išsivystymą. Gydant padidėjusio jautrumo

vaistams sindromą svarbu skirti sisteminio poveikio gliukokortikoidų, dėl intraveninio imunoglobulino skyrimo nuomonės prieštaringos [9, 11, 12, 13, 14].

Kita galima sisteminė alerginė organizmo reakcija į vaistus – į seruminę ligą panašios reakcijos (SSLR, angl. *Serum sickness-like reactions*). Į seruminę ligą panašias reakcijas sukelia beta laktaminiai antibiotikai (ypač cefakloras), sulfonamidai, bupropionas, rituksimabas, antitimocitinis globulinas. Šiam klinikiniam sindromui būdinga bendras negalavimas, karščiavimas, limfadenopatija, artralgija, odos išbėrimas, virškinamojo trakto sutrikimas, kraujyje būna eozinofilija, jis pasireiškia 7–14 dieną nuo vaisto pavartojimo. Gydoma antihistamininiais preparatais ir vietinio poveikio gliukokortikoidais, sunkesniais atvejais prireikia ir geriamųjų gliukokortikoidų. Dėl galimų kryžminių reakcijų asmenims, kurie yra alergiški cefaklorui, reikėtų vengti visų beta laktaminių antibiotikų, o jei jie būtini, rinktis ne beta laktaminius antibiotikus: aminoglikozidus, makrolidus, vankomiciną [4, 9].

Taigi padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus – svarbi medikamentinio gydymo problema. Jei yra alergijos rizikos veiksnių, reikėtų prisiminti galimą alerginių reakcijų klinikinę raišką, o jai pasireiškus, laiku diagnozuoti ir skirti tinkamą gydymą.

#### MOST FREQUENTLY DRUG-INDUCED ALLERGIES

BRIGITA BUDRYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** drug allergy, risk factors, clinical manifestation.

**Summary.** Allergic drug reactions (drug hypersensitivity reactions) account for approximately 15% of all adverse drug reactions. Most often these reactions are caused by antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anesthetics, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, beta-adrenoblockers, dextrans, gelatin solutions, insulin, heparin, antiretroviral drugs, and iodinated contrast agents. An important role in drug hypersensitivity have risk factors such as genetic background, patient age, sex, immunologic status, the dosage of a drug and the mode of administration. Drug allergy may affect various body systems: skin, lungs, liver, kidney, heart, etc. In most cases the skin is affected and the most dangerous reactions are Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome. Drug allergy can also manifest as general body reactions: anaphylactic shock, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, serum sickness-like reactions.

#### LITERATŪRA

- Mirakian R, Ewan P W, Durham S R, Youlten L J F, Dugué P, Friedmann P S, English J S, Huber P A J, Nasser S M. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and experimental allergy* 2009; (39) 43-61.
- Gomes E R, Demoly P. Epidemiology of Hypersensitivity Drug Reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-316.
- Kvedarienė V, Nargėla R. Padidėjęs jautrumas vaistams. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2007; 2(2):30-35.
- Greenberger P A. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006 Feb; Volume 117, Issue 2 Suppl 2.
- Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1 – drug allergy/hypersensitivity. *Allergy* 2008; (63) 616-619.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
- Solensky R. Drug Hypersensitivity. *Medical Clinics of North America* 2006 Jan; Volume 90, Issue 1.
- Fernandez T D, Mayorga C, Torres M J, Cornejo-García J A, López S, Chaves P, Rondon C, Blanca M. Cytokine and chemokine expression in the skin from patients with maculopapular exanthema to drugs. *Allergy* 2008, 63(6):712-719.
- Knowles S R. Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions. *Dermatologic Clinics* 2007; Volume 25, Issue 2.
- Ragaisiene S, Bajoruniene I, Rimdeika R, Sakalauskas R, Sitkauskienė B. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with immunoglobulin. *J Allergy, Asthma, Immunol* 2009; Volume 7, Number 1.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:285-290.
- Peng M M, Jick H. A population-based study of incidence, cause and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:317-319.
- Helbling A, Hurni T, Mueller U R, Pichler W J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the Swiss canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:285-290.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55(1):1-8.

# Alergija antibakteriniams vaistams

Doc. dr. Palmira Leišytė  
KMU Vidaus ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** antibiotikas, alergija, diagnostika.

**Santrauka.** Straipsnyje aptarti alergijos betalaktaminiais antibiotikams diagnostikos bendrieji principai. Atkreiptas dėmesys į alerginių reakcijų antibiotikams klasifikaciją (greitąsias ir negreitąsias reakcijas), padedančią pasirinkti diagnostinius tyrimus, įvertinti kryžmiškumo dažnumą. Greitosios ir negreitosios alerginės reakcijos antibiotikams skiriasi imuniniais mechanizmais, klinikiniais požymiais, diagnostika, prognoze.

Šiuo metu apie 10–20 proc. hospitalizuotų pacientų ir daugiau kaip 7 proc. visos populiacijos patiria nepageidaujamą vaistų poveikį. Tai mįslingiausia ir pavojingiausia problema klinikinėje alergologijoje. Daug klausimų ir tik keletas atsakymų, teigia prof. W. Pichler (Šveicarija) – pripažintas autoritetas tarp alergijos vaistams tyrėjų.

Diagnostikos sudėtingumą sąlygoja padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams vystymosi skirtingi mechanizmai. Vaistai gali sukelti visų imuninių tipų reakcijas, aprašytas Gell ir Coombs. Būdingos ir neimuninės padidėjusio jautrumo (pseudoalerginės) reakcijos. Konkrečiai žinoma tik keletas vaisto alergeno determinančių ir tiksliau nustatyta tik keletas išsivystymo mechanizmų. Taigi klinikinėje praktikoje pasirenkami diagnostikos metodai ne visada būna pakankamai jautrūs ir specifiški. Renkama informacija apie individualią riziką būti alergiškam vaistams atsižvelgiant į farmakologinius (pvz., CYP450 metabolizmo kelią) ir imuninius veiksnius. Nors identifikuota keletas rizikos veiksnių, jų klinikinė reikšmė nėra iki galo suprasta.

Tikimasi, kad tobulėjanti imunogenetika, farmakogenetika padės nustatyti į vaistų sukeliamas specifines reakcijas linkusias populiacijas. Alergijos vaistams srityje aktyviai dirba ekspertų grupės, vykdomi projektai WONDA (angl. *World Network for Drug Allergy*), EUROSCAR, GERAP, ENDA (angl. *European Network for Drug Allergy*).

## Nepageidaujamų reakcijų į vaistus klasifikacija

1. Su vaistais susijusios reakcijos:
  - padidėjusio jautrumo reakcijos;
  - perdozavimas;
  - nepageidaujamas šalutinis poveikis vartojant terapines vaisto dozes;
  - nepageidaujamas poveikis dėl vaistų sąveikos.
2. Su vaistais nesusijusios reakcijos (psichogeninės, atsitiktinio sutapimo reakcijos).

Įtarus nepageidaujamą reakciją į vaistą, būtina surinkti išsamią anamnezę, kad būtų atsakyta į pagrindinius klausimus:

  - Ar reakcijos kaltininkas yra vaistas, o gal tai infekcinė ar autoimuninė liga?
  - Ar tai alerginė reakcija ar kitas nepageidaujamas vaisto poveikis?
  - Kuris vaistas ar jo sudedamoji dalis yra medikamentinės alergijos priežastis?
  - Kokių grupių vaistai gali sukelti kryžmines alergines reakcijas konkrečiam ligoniui?
  - Kokius vaistus saugu skirti, kad jie būtų veiksmingi konkrečios patologijos atveju?

Daugiausia pasiekta tyrinėjant alergiją beta laktaminiais antibiotikams. Žinoma, kad alergiją antibakteriniams vaistams skatina kartu esanti virusinė infekcija: ŽIV, Citomegalo viruso, Herpeso viruso, Epstein-Baro viruso.

Klinikiniu požiūriu tikslinga alergines reakcijas beta laktamams skirti į greitąsias ir negreitąsias.

Renkant anamnezę, būtina išsiaiškinti:

- intervalą tarp pirmos vaisto dozės ir paskutinės vartotos vaisto dozės;
- intervalą tarp paskutinės vartotos vaisto dozės ir klinikinių simptomų atsiradimo;
- simptomų pobūdį.

Greitosios reakcijos pasireiškia per pirmąją valandą po vaisto suvartojimo, jos linkusios praeiti, kai vaisto ilgai nebevartojama (nors galima ir resensibilizacija). Greitosioms reakcijoms būdingi požymiai: 1) dilgėlinė ir/ar angioedema, 2) anafilaksija (delnų, padų niežėjimas, generalizuota eritema, rinitas, bronchų spazmas, anafilaksinis šokas). Greitosios reakcijos – tai su IgE susijusios reakcijos.

Negreitosios (vėlyvosios, uždelstos, lėtosios) reakcijos pasireiškia praėjus daugiau kaip vienai valandai po vaisto suvartojimo (1–48 val.). Negreitosioms reakcijoms būdinga ilgalaikė įsijautrinimo būklė. Tai reakcijos susijusios su T limfocitais. Šios reakcijos pasireiškia:

- makulopapuline (morbiliformine) egzantema;
- vėlyva dilgėlinė/angioedema;
- eksfoliaciniu dermatitu;
- ūmine generalizuota egzantemine pustulioze (AGEP);
- sunkiomis pūslinėmis egzantemomis (SJS, TEN);
- *erythema multiforme*;
- *erythema fixatum*;
- kontaktiniu dermatitu;
- DRESS sindromu.

### GREITŪJŲ ALERGINIŲ REAKCIJŲ Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS KLINIKINĖ DIAGNOSTIKA

Greitųjų alerginių reakcijų diagnostikai taikomi odos dūrio mėginiai, įodiniai mėginiai, provokaciniai mėginiai. Galima diagnostika *in vitro*: specifinių IgE nustatymas (RIA, FEIA), bazofilų aktyvumo žymenų tyrimai.

Dūrio ir įodiniams mėginiams gali būti naudojami komerciniai preparatai: *penicilloylpolylysine* (PPL), mažųjų determinančių mišinys (MDM) bei vaistai: benzilpenicilinas (BP), aminopenicilinai (amoksicilinas (AX), ampicilinas (AM)), kiti penicilinai, cefalosporinai. Odos mėginiams atlikti naudojamos vaistų koncentracijos pateiktos lentelėje.

**Lentelė.** REKOMENDUOJAMOS HAPTENŲ KONCENTRACIJOS ODOS MĖGINIAMS ATLIKTI

Preparatas	Pradinė koncentracija	Didžiausia koncentracija
PPL	1:10	neskiestas
MDM	1:100	neskiestas
BP	100 TV/ml	10000 TV/ml
AM, AX	1–2 mg/ml	20–25 mg/ml
Kiti penicilinai	1 mg/ml	20 mg/ml
Cefalosporinai	2 mg/ml	-

Atliekant mėginius, būtina neigiama kontrolė – fiziologinis tirpalas bei šviežiai paruoštas praskiestas vaistas. Odos mėginių specifiskumas – 97–99 proc., jautrumas atliekant mėginius su keturiais haptensais – 70 proc. Jei odos mėginiai teigiami, pacientas laikomas alergišku. Tačiau vien odos mėginiais atmesti alergijos negalima. Kuo daugiau laiko praeina nuo buvusios reakcijos iki odos mėginių atlikimo, tuo didesnė tikimybė, kad odos mėginiai bus neigiami. Todėl alergiškiems pacientams išsiaiškinti atliekami testai *in vitro*, specializuotuose centruose atliekami provokaciniai mėginiai. Jei nežinoma, kuris beta laktaminis vaistas sukėlė alerginę reakciją, amoksicilinas yra dažniausiai pasirinkamas vaistas provokaciniam mėginiui atlikti.

Pasiūlytas toks greitosios alerginės reakcijos beta laktaminiam vaistams diagnostikos algoritmas: jei mėginys su BP pagrindinėmis determinantėmis (PPL, MDM) teigiamas, laikoma, kad yra neselektyvus jautrumas beta laktaminiam vaistams, o jei mėginys neigiamas, – reikia ieškoti selektyvios alergijos.

### KRYŽMINIS REAKTYVUMAS ESANT GREITOSIOMS ALERGINĖMS REAKCIJOMS Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Pastebima, kad tarp penicilinų ir I klasės cefalosporinų kryžmiškumas yra dažnas, o tarp penicilinų ir II bei III klasės cefalosporinų retas. Cefalosporinų pavyzdys rodo, kad kryžmiškumas nėra dvipusis reiškinys. Cefalosporinui jautrius pacientus galima skirti į šias grupes:

- jautrius ir cefalosporino, ir penicilino determinantei;
- jautrius tik cefalosporino determinantei, todėl toleruojančius benzilpeniciliną;
- jautrius tik vienam konkrečiam cefalosporinui.

Galima selektyvi alergija ir amoksicilinui (esant specifiskam jautrumui beta laktamo šoninei grandinei). Šių pacientų alergijos raida skiriasi: grupėje pacientų, jautrių bendrai penicilino determinantei, po penkerių metų nejautrūs tapo tik 40 proc., o pacientų, kurie buvo jautrūs tik amoksicilinui, po penkerių metų net 100 proc. buvo gauti neigiami odos mėginiai. Iš šio tyrimo liko neaišku, ar neigiami odos mėginiai prilygsta alergijos nebuvimui.

Kryžminis reaktyvumas tarp penicilinų ir karbapenemų (imipenemo, meropenemo) – retas reiškinys. Nėra akivaizdžių duomenų apie kryžminį reaktyvumą su monobaktaminiais preparatais.

Pacientai gali būti:

- jautrūs visiems beta laktaminiam antibiotikams;
- jautrūs pogrupiui vaistų su panašia šonine grandine;
- jautrūs tik vienam antibiotikui.

Taigi, jei yra alergija vienam beta laktaminiam antibiotikui, dar nereiškia, kad negalima skirti kitų beta laktaminų vaistų. Svarbu išsiaiškinti, ar tai tik selektyvus jautrumas ar gali būti kryžminė alerginė reakcija.

## NEGREITŪJŲ ALERGINIŲ REAKCIJŲ Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS KLINIKINĖ DIAGNOSTIKA

Esminis vaidmuo tenka anamnezei. Atliekami ir odos mėginiai (įodiniai, lopo). Lopo mėginiai naudingi kartu atliekant vėlyvojo vertinimo (po 24, 48, 72 val.) įodinius mėginius. Įodiniai mėginiai jautresni už lopo mėginius, tačiau mažiau specifiški. Lopo mėginiai atliekami su BP, AM, AX, cefalosporiniais. Odos mėginių jautrumas yra gana mažas, todėl reikšmingesni provokaciniai mėginiai. Jie atliekami su įtariamu vaistu arba alternatyviu antibiotiku įsitikinti jo saugumu.

Specializuotuose centruose galima diagnostika *in vitro* (atliekamas LTT – limfocitų transformacijos testas/limfocitų proliferacinio atsako į vaistą tyrimas).

## KRYŽMINIS REAKTYVUMAS ESANT NEGREITOSIOMS ALERGINĖMS REAKCIJOMS Į BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Apie 70 proc. pacientų, jautrių aminopenicilinams, ne-reaguoja į benzilpeniciliną (atliekant odos mėginius).

Esant negreitosioms, T limfocitų sąlygotoms alerginėms reakcijoms, kryžmiškumas tarp cefalosporinų ir penicilinų taip pat pasitaiko labai retai.

## ALERGINĖS REAKCIJOS Į NE BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS

Alerginės reakcijos į ne beta laktaminius antibiotikus ištyrinėtos palyginti mažai. Nustatyta, kad chinolonai sukelia greitąsias IgE sąlygotas alergines reakcijas, pasireiškiančias anafilaksija. Tačiau odos mėginiai nėra tokie patikimi, kaip esant alergijai beta laktaminams antibiotikams. Daug vilčių teikiama diagnostikai *in vitro*. Tarp chinolonų gana dažnos kryžminės reakcijos, todėl, diagnozavus alergiją chinolonų grupės antibiotikui, rekomenduojama vengti visų chinolonų.

Taigi, įtarus alergiją antibakteriniams vaistams, galimos dvi alternatyvos: siekti tikslios diagnostikos ir tinkamo vaisto parinkimo arba gydyti kitokios cheminės struktūros antibiotiku. Pirmuoju atveju gydytojas sugaišta daug laiko, antruoju – skiriamas brangesnis, o kartais ir ne toks veiksmingas ar toksiškesnis vaistas.

### ALLERGY TO ANTIBACTERIAL DRUGS

PALMIRA LEIŠYTĖ  
CLINIC OF INTERNAL DISEASES  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** antibiotic, allergy, diagnosis.

**Summary.** The practical classification of allergic reactions to betalactams are presented. According to this classification (immediate reactions and nonimmediate reactions) different methods of allergy diagnosis are recommended. Immediate and nonimmediate reactions differ in immune mechanisms, clinical manifestations, cross-reactivity, prognosis.

### LITERATŪRA

1. Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64 (2): 183-193.
2. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 275-281.
3. Rodriguez-Bada JL, Montanez MI, Torres MJ et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits. *Allergy* 2006; 61(8): 947-951.
4. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58(10): 961-972.
5. Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J et al. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59(2): 219-224.
6. Romano A, Blanca M, Torres MJ et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59(11): 1153-1160.
7. Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58(9): 854-863.



# Alergijos jodo turintiems radiokont- rastiniams tirpalams diagnostikos, gydymo ir profilaktikos principai

Doc. dr. Jūratė Staikūnienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** jodas, radiokontrastiniai tirpalai, alergija, anafilaksija.

**Santrauka.** Padaugėjus diagnostinių procedūrų, kurių metu reikalingi jodo turintys radiokontrastiniai tirpalai (RKT), dažniau įvyksta ir šių preparatų sukeltų nepageidaujamų reakcijų, dalį kurių lemia padidėjęs jautrumas (alergija). Visi RKT gali sukelti greitąją alerginę ir nealerginę anafilaksiją, rečiau lėtąją alerginę reakciją, kuri visada pasireiškia odoje. Tikimybė, kad greitojo tipo reakcija pasikartos kito tyrimo su RKT metu yra 21–60 proc. Taigi, jei reikia pakartotinai atlikti diagnostinę ar gydomąją procedūrą su RKT, išsiaiškinus buvusių reakcijų pobūdį, reikia pasirinkti kitą nejoninį mažo osmosiškumo tirpalą ir taikyti premedikaciją. Vis dėlto premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais neapsaugo nuo anafilaksijos, tik sumažina reakcijos sunkumą, dėl to gydytojui svarbu atpažinti alerginės reakcijos požymius ir nedelsiant juos gydyti.

Su intraveniniais jodo turinčiais radiokontrastiniais tirpalais (RKT) kasmet pasaulyje atliekama daugiau negu 70 milijonų tyrimų. Radiokontrastinių tirpalų sukeltų greitųjų nepageidaujamų reakcijų dažnumas priklauso nuo tirpalo savybių, ypač osmosiškumo. Intraveniniai joniniai didelio osmosiškumo RKT lengvos eigos nepageidaujamų reakcijų sukelia 3,8–12,7 proc. atvejų, sunkios eigos – 0,1–0,4 proc. atvejų. Į veną skiriami nejoniniai mažo osmosiškumo RKT lengvos eigos nepageidaujamų reakcijų sukelia 0,7–3,1 proc. atvejų, sunkios eigos – 0,02–0,04 proc. atvejų. Taigi, nors nepageidaujamų reakcijų dažnumas ir sunkumas ženkliai sumažėjo, vis dėlto ir vartojant nejoninius mažo osmosiškumo RKT miršta 1 iš 100 tūkst. tiriamųjų, o mirštamumas naudojant joninius ir nejoninius RKT nesiskiria.

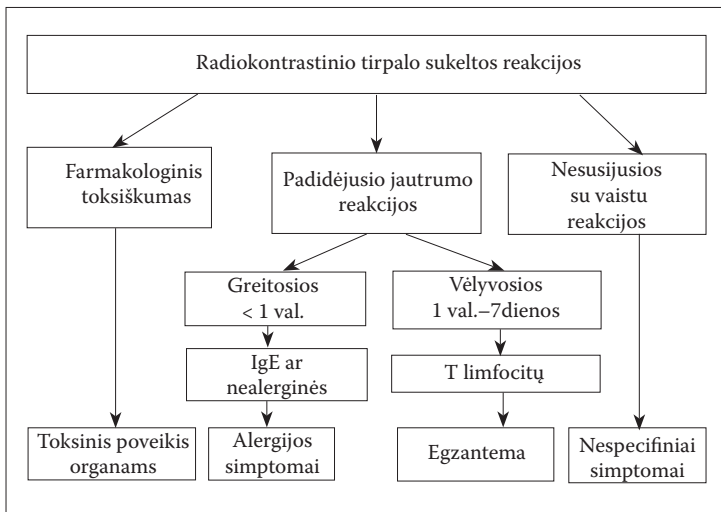
## JODO TURINČIŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ KLASIFIKACIJA IR SAVYBĖS

Pirmąjį netoksišką jodo turintį radiokontrastinį tirpalą sukūrė ir sėkmingai panaudojo diagnostiniams tyrimams internas Moses Swick 1929 m. Sujungęs du

piridono žiedus su dviem jodo atomais, jis paruošė diagnostinį tirpalą, kurį sėkmingai naudojo dvidešimt metų. Be to, jis padėjo sukurti ir benzeno žiede tris jodo atomus turinčius tirpalus, kurių pagrindiniai at-

**1 lentelė.** DAŽNIAUSIAI VARTOJAMŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ KLASIFIKACIJA

Grupė	Veiklioji medžiaga	Pavadinimas
Joninis hiperosmosinis (monomerinis RKT)	<i>Ac.amidotrizoicum</i> (natrio, meglumino druska)	<i>Urografin</i> <i>Radiolselectan</i>
	<i>Ioxytalamate</i>	<i>Telebrix</i>
Joninis mažo osmosiškumo (dimerinis RKT)	<i>Ioxaglate</i>	<i>Hexabrix</i>
Nejoninis mažo osmosiškumo (monomerinis RKT)	<i>Lobitridol</i>	<i>Xenetix</i>
	<i>Iohexol</i>	<i>Omnipaque</i>
	<i>Iomeprol</i>	<i>Iomeron</i>
	<i>Iopamidol</i>	<i>Iopamiro</i>
	<i>Iopentol</i>	<i>Ivepaque</i>
	<i>Iopromide</i> <i>Ioversol</i>	<i>Ultravist</i> <i>Optiject</i>
Nejoninis izoosmosinis (dimerinis RKT)	<i>Iodixanol</i>	<i>Visipaque</i>



1 pav. RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ KLASIFIKACIJA

stovai buvo diatrizoatas ar joksitalamatas (1 lentelė). Kadangi šie joduoti joniniai monomeriniai kontrastiniai tirpalai penkis kartus viršija kraujo plazmos osmosiškumą, suleisti jie sukelia pykinimą, vėmimą, gali skaudėti injekcijos vietą, atsirasti tromboflebitas, pasižymi neigiamu inotropiniu ir chronotropiniu poveikiu. Prieš du dešimtmečius buvo sukurtas pirmasis nejoninis (neturintis joninės karboksio COO- grupės) monomerinis trijų jodo atomų kontrastinis tirpalas metrizamidas. Šio tirpalo osmosiškumas gerokai mažesnis, dėl to jis nesukelia minėtų nepageidajamų reiškinių. Ilgainiui buvo sukurtas joninis dimeras joksaglatas, turintis du benzeno žiedus su jonine bei nejonine jungtimi ir šešiais jodo atomais, kurio savybės nesiskiria nuo nejoninių monomerų. Naujaisi radiokontrastiniai tirpalai yra nejoniniai dimerai, pavyzdžiui, jodiksanolis, kurio osmosiškumas toks pat kaip plazmos (izoosmosiškas), ir nepageidajamą poveikį sukelia itin retai.

### JODO TURINČIŲ RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTOS NEPAGEIDAJAMOS REAKCIJOS IR JŲ DIAGNOSTIKA

Visi jodo turintys joniniai ir nejoniniai radiokontrastiniai tirpalai gali sukelti nepageidajamų reakcijų, kurios pasireiškia odos išbėrimais, kvėpavimo ar kraujotakos sutrikimais. Joniniai didelio osmosiškumo monomerai daug dažniau sukelia nepageidajamų reakcijų negu nejoniniai. RKT sukeltos nepageidajamos reakcijos yra skiriamos į toksines, nespecifines, nesusijusias su tirpalu ir padidėjusio jautrumo (1 pav.). Greitosios padidėjusio jautrumo reakcijos išsivysto per pirmąją valandą po RKT suleidimo, 70 proc. iš jų per pirmąsias penkias minutes. Jos gali būti E klasės imunoglobulino (IgE) sukeltos ar nealerginės (pseudoalerginės). Yra duomenų, kad greitosios reakcijos vyksta dėl tiesioginės histamino liberacijos iš bazofilų, putliųjų ląstelių ir komplemento sistemos suaktyvėjimo. Vėlyvosios padidėjusio jautrumo reakcijos yra

sąlygotos T limfocitų ir prasideda praėjus 1 valandai ar septynių dienų laikotarpiu po RKT panaudojimo.

Greitųjų alerginių ir nealerginių reakcijų klinikiniai požymiai nesiskiria ir svyruoja nuo lengvų, pasireiškiančių odos niežėjimu, paraudimu, dilgėlinės pobūdžio išbėrimu (70 proc. atvejų) iki sisteminių ir gyvybei pavojingos anafilaksijos. Taip pat gali prasidėti angioedema, išryškėti virškinimo sistemos (pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmai), kvėpavimo sistemos (čiaudulys, rinorėja, kosulys, balso prikimimas, dusulys dėl gerklų edemos, bronchospazmo) ar širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų (hipotenzija, tachikardija, aritmija). Anafilaksija yra gyvybei grėsminga, žaibiškai besivystanti alerginė reakcija, kuri paprastai pažeidžia dvi iš keturių organų sistemų: odos, kvėpavimo, kraujotakos ir virškinimo. Sunkiausias variantas yra anafilaksinis šokas, mirštama nuo širdies ar kvėpavimo sustojimo.

Lėtosios RKT sukeltos alerginės reakcijos pasireiškia 1–3 proc. atvejų, net pusė jų – makuliniu ar makulopapuliniu odos išbėrimu (egzantema). Kitos dažnos vėlyvosios reakcijos – odos niežėjimas, paraudimas, dilgėlinė, angioedema – būna nesunkios eigos, neišplitusios. Literatūros šaltiniuose aprašyta ir gyvybei grėsmingų sisteminių vėlyvųjų reakcijų, kaip antai: Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (Lyell sindromas), odos vaskulitas. Aprašyti ir keli atvejai vėlyvosios angioedemos ir hipotenzijos ar dusulio derinių, dvifazė reakcija.

Diagnozuojant RKT, kaip ir kitų vaistų, sukeltas nepageidajamas reakcijas labai svarbu anamnezė ir klinikiniai požymiai, nes nėra vieno alergiją patvirtinančio tyrimo. Reikia išsiaiškinti, kokie buvo objektyvūs simptomai, odos išbėrimų pobūdis, vieta, trukmė, jų daugėjimas kito tyrimo metu. Požymių atsiradimo laikas po vaisto dozės padeda suklasifikuoti reakciją į ankstyvąją ir vėlyvąją. Jei reakcija praėjo savaime negydoma, vadinasi, buvo nesunkios eigos, jei simptomai išnyko paskyrus gydymą – vidutinio sunkumo. Jei pacientas buvo hospitalizuotas, pasireiškė gyvybei grėsmingų požymių, nepageidaujama reakcija yra sunkios eigos. Neretai pacientas pats negali apibūdinti reakcijos, dėl to reikšmingi jį gydžiusio gydytojo įrašai apie vartotą RKT ir jo sukeltą nepageidajamą reakciją. Anamnezės duomenys apie kitų vaistų ar biologinių preparatų sukeltas reakcijas, atopiją, astmą, kitas alergines ligas padeda išsiaiškinti RKT sukeltų nepageidajamų reakcijų rizikos veiksnius.

Įvykus greitojo tipo nepageidajamai reakcijai į RKT, 1–2 val. laikotarpiu kraujo serume nustatomas padidėjęs triptazės kiekis, kuris būna sumažėjęs tiriant pakartotinai po 1–2 d. Histamino kiekis padidėja greičiau, didžiausia jo koncentracija susidaro po 5–10 min. ir grįžta į pradinį lygį 1 val. laikotarpiu. Deja, šių mediatorių kiekis padidėja tik sunkios ar net mirtinos anafilaksijos atvejais, diagnostinė šių tyrimų vertė nėra nustatyta. Odos mėginiai su RKT atliekami 6 mėnesių laikotarpiu, ne anksčiau negu 4–6 savaitės po įvykusios reakcijos. Odos dūrio mėginiai atliekami su neskiestu RKT, jodinis

mėginys su nuo 1000 iki 10 kartų praskiestu tirpalu. Šių tyrimų jautrumas diagnozuojant IgE sąlygotą alerginę reakciją į RKT nėra nustatytas, juos atliekant net 11 proc. tiriamųjų pasireiškia alerginių sisteminių reakcijų. RKT specifinių IgE serume nustatoma nuo 2 iki 47 proc. pacientų, kuriems įvyko sunkios eigos anafilaksija. Ne tik specifinių IgE, bet ir bazofilų aktyvinimo, histamino atpalaidavimo tyrimų *in vitro* vertė diagnozuojant alergiją RKT nenustatyta.

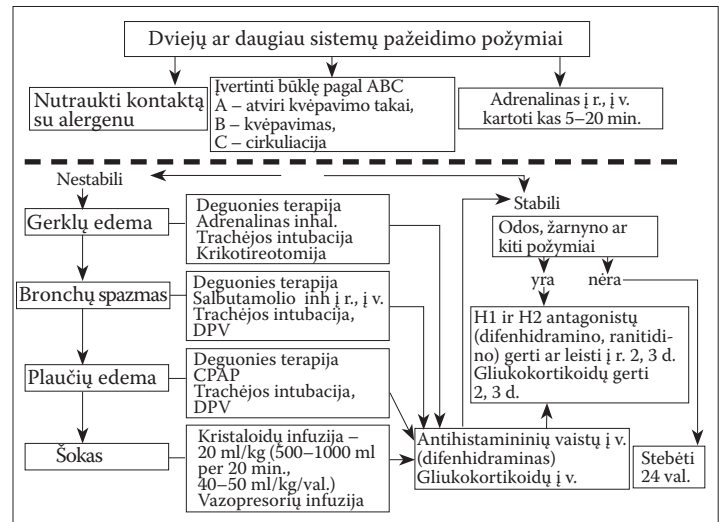
Jei įvyko lėtojo tipo nepageidaujama reakcija naudojant RKT, ūminiu periodu rekomenduojama ištirti, ar nėra pažeistų vidaus organų. Reikia ištirti kraujyje eozinofilų kiekį, kepenų fermentų aktyvumą, azotemijos rodmenis. Odos biopsinės medžiagos iš išbėrimo vietos histologinis tyrimas padeda atskirti reakciją nuo kitų odos pažeidimų, rezultatai turi būti derinami su kitais klinikiniais požymiais. Gali būti eozinofilų degeneracija, neutrofilų abscesų, limfocitų, histiocitų, eozinofilų infiltratų dermoje ar apie kraujagysles, epidermio spongiozė, nekrozė, pūslės ir kt. Pokyčiai nespecifiniai, tačiau padeda nustatyti reakcijos mechanizmą. Pasveikus atliekami odos mėginiai: lopo, dūrio ir įodiniai, kurie vertinami po 1, 3 ar 4 dienu, net ir po savaitės, jei rezultatas neigiamas. Limfocitų aktyvinimo *in vitro* mėginiai klinikinėje praktikoje neatliekami. Provokacinis mėginys su RKT dėl anafilaksijos rizikos nerekomenduojamas.

## RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ GYDYMAS

Alerginių ir nealerginių greitųjų reakcijų gydymas nesiskiria, gydoma pagal anafilaksijos gydymo algoritmą (2 pav.). Svarbiausia yra kuo anksčiau atpažinti anafilaksijos požymius ir nedelsiant pradėti gydymą adrenalinu. Adrenalino dozė yra 0,3–0,5 ml 0,1 proc. tirpalo (0,3–0,5 mg) į raumenis kartojama kas 5–20 minučių. Į veną galima leisti tik praskiesto 0,01 proc. 1–2 ml (0,1–0,2 mg) adrenalino tirpalo. Simptomams slopinti skiriama sisteminio poveikio gliukokortikoidų, antihistamininių vaistų, jei yra bronchų spazmas, inhaliuojamojo salbutamolio, deguonies terapija. Gydant anafilaksiją svarbu leisti daug skysčių į veną. Vartojantiems beta adrenoblokatorius pacientams anafilaksijai gydyti reikia leisti gliukagono po 1–2 mg kas 5 min. į v. ar į r. Pacientą, kuriam įvyko anafilaksija, būtina stebėti 24 valandas. Gydytojas turi aprašyti RKT sukeltą nepageidajamą reakciją medicinos dokumentuose, kad ateityje jos būtų galima išvengti.

## KADA TAIKYTI RKT NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ PROFILAKTIKĄ

Tikimybė, kad greitojo tipo reakcija pasikartos kito tyrimo su RKT metu yra 21–60 proc., todėl planuojant atlikti tyrimą su radiokontrastiniu preparatu būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį, pasirinkti kitus diagnostinius tyrimus, kuriems nereikalingas RKT (magnetinio rezonanso, ultragarso tyrimą). Greitųjų anafilak-



2 pav. PAGALBOS ANAFILAKSIJOS ATVEJ AIS ALGORITMAS

sinių ir lėtojo tipo nepageidajamų reakcijų rizikos veiksniai skiriasi (2 lentelė). Anafilaksijos tikimybė sumažėja dešimt kartų vartojant nejoninius RKT, kurie pasirenkami vis dažniau, tačiau, jei anksčiau buvo naudotas joninis RKT, gali būti kryžminių alerginių reakcijų į kitą nejoninį preparatą. Kai Greenberger įrodė, kad premedikacija gliukokortikoidais, antihistamininiais vaistais su efedrinu ar be jo gali apsaugoti nuo didelio osmosiškumo joninių RKT sukiamų sunkių anafilaksinių reakcijų, klinikinėje praktikoje vis dažniau skiriami įvairūs šių vaistų deriniai, taikomos įvairios jų vartojimo schemas. Tačiau atliktuose klinikuose tyrimuose premedikacijai buvo vartojami arba tik gliukokortikoidai, arba tik antihistamininiai vaistai, ir nėra atliktų klinikinų tyrimų, kuriais būtų įvertintas šių vaistų derinys su efedrinu ar be jo, vartojami efektyvesni antrosios kartos H1 antihistamininiai vaistai, ar tiriami tik tie pacientai, kuriems jau pasireiškė anafilaksinių reakcijų. M. R. Tramer su bendradarbiais, atlikę klinikinų tyrimų rezultatų metaanalizę, padarė išvadą, kad pakartotinės gliukokortikoidų dozės 12 ir 2 valandos iki procedūros sumažino kvėpavimo sistemos simptomų dažnumą nuo 1,4 proc. iki 0,4 proc.,

2 lentelė. RADIOKONTRASTINIŲ TIRPALŲ SUKELTŲ NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ RIZIKOS VEIKSNIAI

Greitosios (< 1 val.) alerginės reakcijos rizikos veiksniai	Lėtosios (1 val.–7d.) alerginės reakcijos rizikos veiksniai
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buvusi anafilaksija</li> <li>• Atopija</li> <li>• Astma</li> <li>• Mastocitozė</li> <li>• Didelė RKT dozė</li> <li>• Širdies, metabolinės ligos (β blokatorių vartojimas)</li> <li>• Injekcijos būdas ir greitis</li> <li>• Moteriškoji lytis</li> <li>• Amžius (20–50m.)</li> <li>• Nerimas</li> <li>• Virusinė infekcija, sisteminė raudonoji vilkligė</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergija RKT anamnezėje</li> <li>• Gydymas interleukinu IL 2</li> <li>• Padidėjęs kreatinino kiekis serume</li> <li>• Alergija vaistams ar kontaktinis dermatitas anamnezėje.</li> </ul>

**3 lentelė.** ADAPTUOTA PREMIKACIJOS PRIEŠ RADIOKONTRASTINĮ TYRIMĄ SCHEMA

Vaistas	Dozė	Laikas iki procedūros
Prednizolonas	50–60 mg gerti, į veną	1, 7, 13 val.
H1 antihistamininiai vaistai ( <i>clemastinum</i> )	0,03 mg/kg (2 mg) į raumenis	1, 13 val.
H2 antihistamininiai vaistai ( <i>cimetidinum</i> , <i>ranitidinum</i> )*	2–5 mg/kg į veną, 150 mg gerti	1, 13 val.

\* Neprivalomi, duomenys apie jų efektyvumą skiriasi.

o gyvybei grėsmingų kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų – nuo 0,9 proc. iki 0,2 proc. Odos simptomus reikšmingai sumažino gliukokortikoidai, H1 antihistamininiai vaistai (klemastinas, hidroksizinas, chlorfeniraminas) ar jų derinys su cimetidinu.

Klaidingai manoma, kad premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais apsaugo tiriamąjį nuo anafilaksinės reakcijos į RKT. Nors reakcijos sunkumas sumažėja, anafilaksijos rizika esti 0,5–10 proc. Premedikacija turi ir trūkumų, taigi negali būti taikoma visiems tiriamiesiems. Premedikacijai skiriamos kartotinės vaistų dozės, sugaištamas laikas, atidedama invazinė gyvybę gelbstinti procedūra, vaistai, ypač gliukokortikoidai, gali sukelti šalutinį poveikį. Premedikacija suteikia tariamą saugumo jausmą tyrėjui ir procedūrą atliekančiam personalui, dėl to gali būti nepastebėti pirmieji anafilaksijos požymiai. Premedikacija gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais rekomenduojama tik tiems pacientams, kurie turi rizikos veiksnių, kurie jau yra patyrę greitojo tipo nepageidaujamą sisteminę reakciją į RKT, kitos etiologijos anafilaksija, serga keletu alerginių ligų, astma (3 lentelė). Jei reikia skubiai atlikti radiokontrastinį tyrimą, skiriama tik viena vaistų dozė prieš procedūrą. Tačiau premedikacija neefektyvi, jei išsivystė IgE sukeliama alergija ar buvo lėtojo tipo RKT sukelta nepageidaujama reakcija, – šiais atvejais apsispręsti padeda gydytojui alergologai ir klinikiniai imunologai.

jama tik tiems pacientams, kurie turi rizikos veiksnių, kurie jau yra patyrę greitojo tipo nepageidaujamą sisteminę reakciją į RKT, kitos etiologijos anafilaksija, serga keletu alerginių ligų, astma (3 lentelė). Jei reikia skubiai atlikti radiokontrastinį tyrimą, skiriama tik viena vaistų dozė prieš procedūrą. Tačiau premedikacija neefektyvi, jei išsivystė IgE sukeliama alergija ar buvo lėtojo tipo RKT sukelta nepageidaujama reakcija, – šiais atvejais apsispręsti padeda gydytojui alergologai ir klinikiniai imunologai.

**PREVENTION, MANAGEMENT AND DIAGNOSIS OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS DUE TO IODINATED RADIOCONTRAST MEDIA**

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** iodum, radiocontrast media, hypersensitivity, anaphylaxis.

**Summary.** Iodinated radiocontrast media (RCM) is used commonly in clinical practice and can be associated with significant adverse effects including hypersensitivity. All RCM are known to cause immediate anaphylactic reactions and nonimmediate hypersensitivity reactions, most of them delayed skin reactions. Previous reactors have a 21-60 % risk of a repeat reaction when re-exposed to the same or a similar RCM. In a case if re-exposure is required after the type of a previous reaction has been determined, another RCM product should be chosen and a premedication applied. However because the premedication with glucocorticosteroids and antihistamines is not a guarantee against a repeat anaphylactic reaction and can only reduce the severity of reaction, the symptoms of allergic reactions must be recognized by physicians and the treatment started promptly.

**LITERATŪRA**

- Broskow K et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-158.
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozukan T et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621-628.
- Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 1999;17:469-496.
- Webb JA, Stacul F, Thomsen HS et al. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4.
- Anderson JA. Allergic and allergic-like reactions to drugs and other therapeutic agents. From: *Current clinical practice: Allergic diseases, diagnosis and treatment*. 3rd ed. Edited by P.Lieberman and J.A. Anderson., Humana Press, NJ 2007 p.295-318.
- Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000;10:1965-75.
- Carro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high -vs low-osmolality contrast media: a meta analysis. *Am J Roentgenol* 1991;156:825-832.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire *Allergy*;1999;54:999-1003.
- Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006;46:14-28.
- Pumphrey RSH. Lessons for the management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
- Blažienė A, Dubakienė R, Ėmužytė R, ir kt. Anafilaksija (sutarimas), *Vilnius* 2002.
- Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Prevention of generalized reactions to radiocontrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001;11:1720-8.
- Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *JACI* 1991;87:867-72.
- Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:1-11.
- Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675-8.
- Worthley DL, Gillis D, Kette F, Smith W. Radiocontrast anaphylaxis with failure of premedication. *Internal Medicine Journal* 2005;35:58-60.

# Vaikų alergijos vaistams ypatumai

Doc. dr. Jolanta Kudzytė

KMU Vaikų ligų klinika

**Reikšminiai žodžiai:** vaikai, alergija vaistams.

**Santrauka.** Tikslus vaikų alergijos vaistams paplitimas nėra žinomas, nes nepakanka populiacinių tyrimų. Tėvai labai dažnai nurodo vaiko alergiją vaistams, tačiau tyrimais tai įrodyti pavyksta retai. Iš 10–15 proc. atvejų, kai pacientai ar jų tėvų teigia esant alergiją vaistams, tyrimais hospitalizavus ji patvirtinama tik 1–3 proc. atvejų. Alerginių reakcijų rizikos veiksniai yra pacientų amžius, gretutinės ligos, vaistų klasė, vaisto vartojimo trukmė, būdas, kartotinis vartojimas, kartu vartojami kiti vaistai.

Tikslus vaikų alergijos vaistams paplitimas nėra žinomas, nes nepakanka populiacinių tyrimų. Tėvai labai dažnai nurodo vaiko alergiją vaistams, tačiau tyrimais tai įrodyti pavyksta retai.

Pacientai ir jų tėvai mano, jog bet kokia nepageidaujama reakcija į vaistus yra alergija jiems. Tačiau alergija vaistams – tai nepageidaujama reakcija, atsirandanti dėl organizmo imuninio atsako į vaistus ar jo metabolitus, ir tesudaro apie 10 proc. visų nepageidaujamų reakcijų į vaistus. Esant alergiją vaistams nurodo 10–15 proc. pacientų ar jų tėvų, bet stacionare tyrimais ji patvirtinama tik 1–3 proc. Alerginės reakcijos gali būti net pavojingos gyvybei. Alerginių reakcijų rizikos veiksniai yra pacientų amžius, gretutinės ligos, vaistų klasė, vaisto vartojimo trukmė, būdas, kartotinis vartojimas, kartu vartojami kiti vaistai [1, 2].

Literatūroje aprašomas genetinis polinkis į alergiją kai kurių grupių vaistams. Atopinėmis ligomis sergantiems žmonėms alergija vaistams pasireiškia ne dažniau nei bendrojoje populiacijoje, bet dažnesnės pseudoalerginės reakcijos į radiokontrastinius preparatus. Jei alergijos simptomų atsiranda, jie būna sunkesni, galimos anafilaksinės reakcijos.

Labai dažnai vaikus išberia, kai susergera virusine ar bakterine infekcija. Tai įvyksta dėl kelių priežasčių. Pirmiausia – daugeliui vaikų bakterinės (pvz., skarlatina ir t. t.) ar virusinės ligos (infekcinė mononukleozė, tymai, raudonukė, tridienė karštinė, parvo virusas ir t. t.) pasireiškia joms būdingais išbėrimais (1, 2, 3, 4 pav.).

Antra, išbėrimus labai dažnai sukelia spalvotuose, kvapniuose sirupiniuose vaistuose ar tabletėse esantys

dažai, kvapai ir kiti priedai. Pastaruoju metu labai dažnai minimas natrio benzoatas, esantis sirupiniuose vaistuose, kuris dažniausiai sukelia alergines reakcijas. Be to, sergančius vaikus tėvai bando stiprinti įvairiais egzotiniais vaisiais, jų gėrimais, maisto papildais, vaistažolių arbatomis, dėl to taip pat gali išberti. Trečia, karščiuojančiam vaikui skiriama antibiotikų, o kai kuriems antibiotikams sąveikaujant su virusu, gali atsirasti išbėrimų. Tačiau paprastai jie praeina ir gyvybei pavojingų reakcijų nesukelia. Pavyzdžiui, įvairių autorių duomenimis, nuo 30 iki 100 proc. infekcine mononukleoze sergančių vaikų, gydomų ampicilinu ar amoksicilinu, atsiranda tymų pobūdžio išbėrimas. (5 pav.) [3, 4, 13].

Vaikams dažniausiai pasireiškia alerginės reakcijos į antibiotikus (33 proc.), į aspiriną ir kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (12 proc.), vaistus nuo traukulių (11 proc.), rečiau į vietinio poveikio anestetikus, insuliną, radiokontrastines medžiagas. Dėl dažno antibiotikų vartojimo padaugėjo alerginių reakcijų sergant cistine fibroze. Įvairių autorių duomenimis, jų dažnumas siekia nuo 10 iki 36 procentų. Būdingesnės uždelsto tipo reakcijos (75 proc.), o rizikos veiksniai joms atsirasti yra vyresnis vaiko amžius, pablogėjusi plaučių funkcija, dažnai vartojami intraveniniai antibiotikai (> 20 intraveninių kursų) [7, 9, 12].

## DIAGNOSTIKA

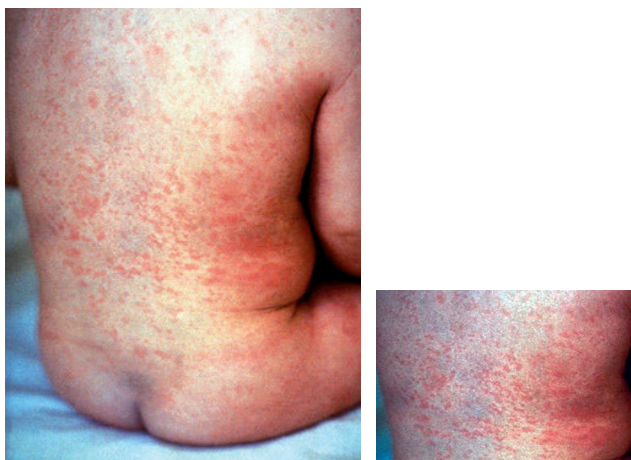
Alergiją vaistams diagnozuoti labai sunku dėl sudėtingo vaistų metabolizmo organizme, pasireiškiančių daugybės klinikinių simptomų bei dėl objektyvių



1, 2 pav. INFEKČINĖ ERITEMA (V LIGA). PARVO VIRUSAS (B19)



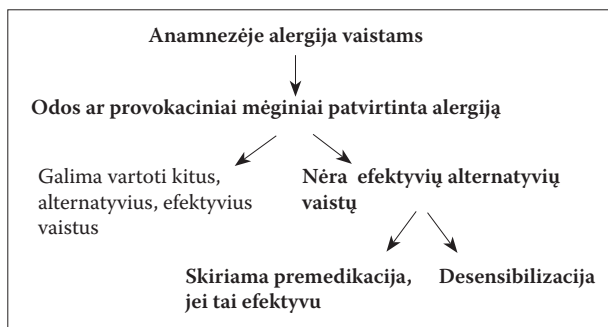
3 pav. TYMAI



4 pav. RAUDONUKĖ



5 pav. IŠBĖRIMAS, PASIREIŠKĖS INFEKČINĖ MONONUKLEOZĖ GYDANT AMPICILINU



6 pav. ALERGIJOS VAISTAMS DIAGNOSTIKOS SCHEMA

1 lentelė. ALERGIJA ANTIBIOTIKAMS, KURIAIS VAIKAI GYDOMI DAŽNIAUSIAI

Antibiotikas	Alerginių reakcijų tipai				Galima anafilaksija
	I	II	III	IV	
Penicilinas	X (3,2 proc.)	X	X		1,23/10 tūkst. injekcijų
Cefalosporinai (visi)	X (1–2,8 proc.)				0,0001 proc. 0,1 proc.
Cefiksimas	X (2,8 proc.)				
Cefacloras	X (1,5 proc.)				
Sulfonamidas	X (4,6/100) pacientų		X		1/100 tūkst. pacientų
Eritromicinas	X				
Azitromicinas	X (0,5 proc.)				
Klaritromicinas	X (2,8 proc.)				

J. M. Langley, S. Halperin Can J Infect Dis Vol 13, 2002

diagnostikos metodų stokos. Svarbu laiku įtarti alergiją vaistams, vėliau atlikti odos ir provokacinius mėginius. Renkant anamnezę, svarbu išsiaiškinti, kokia vaisto forma buvo vartojama (spalvotos ar baltos tabletės, kapsulės, kvapnus sirupas, intraveniniai vaistai ir t. t.), ar vaistas jau buvo vartotas anksčiau, kokia buvo vaisto dozė (minimali ar maksimali), kokia liga buvo įtariama ar diagnozuota, kokius maisto papildus ar maistą vaikas valgė, kokia šeiminių alergijos vaistams anamnezė. Diagnozuojant alergiją vaistams – dažniausiai atliekami odos dūrio mėginiai. Jei jie neigiami, daromi įodiniai mėginiai su įtariamuoju vaistu palaipsniui didinant jo dozę. Kartais gali būti atliekami ir odos lopo mėginiai. *In vitro* mėginiai – specifinių IgE kiekio tyrimai – ne tokie patikimi. Kartais, jei yra vaistų sąlygota trombocitopenija, agranulocitozė ar hemolizinė anemija, tiriama specifinių IgG ir IgM kiekis. Trumpa alergijos vaistams diagnostikos schema pateikiama 6 paveiksle [1, 2, 8, 10].

**Antibiotikai** – dažniausiai vaikams skiriami vaistai, todėl ir alergija jiems pasireiškia dažniausiai (1 lentelė).

Ambulatorinėje praktikoje itin dažnai vartojamas amoksicilinas, taigi alergija beta laktaminiams antibiotikams (penicilinams, cefalosporinams, karbopenemams, monobaktamams), turintiems tokį patį beta laktaminį žiedą, yra dažna (siekia net 90 proc.) ir pasireiškia tarpusavio kryžminėmis reakcijomis. Daug rečiau pasitaiko alergija šoninėms grandinėms, kurios yra skirtingos kiekvienos vaistų grupės. Alergija antibiotikams pasitaiko 1–8 proc. pacientų, o kryžminės re-



7 pav. ODOS IŠBĖRIMAS VARTOJANT BETA LAKTAMINIUS ANTIBIOTIKUS



9 pav. DAUGIAFORMĖ ERITEMA (STEVENS-JOHNSON SINDROMAS), PASIREIŠKUSI GYDANT SULFONAMIDAI

akcijos tarp penicilino ir cefalosporinų, įvairių autorių duomenimis, siekia 10–24 proc. Reakcijos dažniausiai būna lengvos, tačiau gali įvykti ir anafilaksija. A. Demoly duomenimis, 33 proc. vaistų sąlygotos dilgėlinės ir 43 proc. makulopapulinio išbėrimo atvejų būna vartojant beta laktaminius antibiotikus (7 pav.). Leungo duomenimis, anafilaksija nustatoma 1,23 iš 10 tūkst. G penicilino injekcijų vaikams ir net 2,17 iš 10 tūkst. injekcijų paaugliams [1, 2, 5, 6].

Jeį įtaria alergiją vaistams, gydytojai vaikams skiria alternatyvių antibiotikų, o jie paprastai ne tokie efektyvūs, platesnio poveikio, brangesni, nepalankiai veikia organizmo natūralią florą, todėl atsiranda atsparumas antibiotikams.

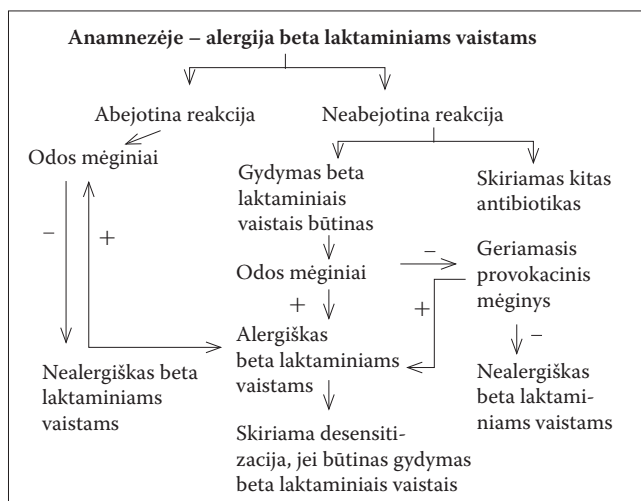
Diagnozuoti alergiją antibiotikams labai sudėtinga, nes nė vienas diagnostikos metodas nėra labai patikimas, dėl reakcijų įvairovės – tenka taikyti keletą jų. Patikimiausi – odos mėginiai diagnozuojant IgE sąlygotą alergiją penicilinui. Specifinių IgE penicilinui tyrimas nerekomenduojamas, nes nėra pakankamai jautrus ir

galima tirti tik didžiąją penicilino determinantę. Nėra patikimų odos tyrimų, nustatyti alergiją kitiems antibiotikams. Odos mėginiai nepadaeda diagnozuoti kitų tipų alerginių reakcijų (seruminės ligos, hemolizinės anemijos). Taigi rekomenduojama atlikti odos mėginius, o jei jie neigiami, atliekamas geriamasis provokacinis mėginys ir vaikas stebimas vieną valandą (8 pav.)

Nors mažoji penicilino determinantė sukelia tik 14 proc. alerginių reakcijų, jos sukeltos anafilaksinės reakcijos dažniausios. Komerciniu būdu ji negaminama. Atlikus odos mėginius tik su didžiąja determinante ir penicilinu G, 10–20 proc. pacientų alergija nediagnozuojama.

Reikia atminti, kad įsijautrinimas antibiotikui praeina, jei kurį laiką jo neįvartojama, po kelerių metų vėl galima bandyti gydyti vaistu.

Dar vienos grupės antibiotikas, sulfonamidai, nors vartojami rečiau, sukelia daug įvairių alerginių reakcijų: dilgėlinę, daugiaformę eritemą (Stevens-Johnson sindromą), toksiinę epidermio nekrolizę (Lyell sindromą) (9 pav.)



8 pav. PACIENTO, ALERGIŠKO PENICILINO GRUPĖS ANTIBIOTIKUI, GYDYMO PROTOKOLAS

### VAIKŲ IR SUAUGUSIŲJŲ ALERGIJOS ANTIBIOTIKAMS EPIDEMIOLOGINIAI SKIRTUMAI

Prof. P. J. Bousquet duomenimis, iš 390 pacientų, kuriems Montpelje klinikoje nustatyta alergija beta laktaminiams antibiotikams, tik 48 (12,3 proc.) buvo vaikai. Profesorius atliko dar keletą tyrimų, skirtų palyginti alergijos vaistams paplitimą tarp vaikų ir suaugusiųjų. Jei alergija vaistams pasireiškė ir tyrimai atlikti vaikystėje, iš 417 tirtų pacientų ji patvirtinta 48 (11,5 proc.) pacientams, jei alergija vaistams pasireiškė ir tyrimai atlikti suaugusiesiems, iš 205 tirtų pacientų ji patvirtinta 26 (12,7 proc.). Jei alergija vaistams pasireiškė ir tyrimai atlikti suaugusiesiems, iš 1410 tirtųjų alergija patvirtinta net 329 (23,3 proc.) Taigi visi atlikti tyrimai rodo, kad, amžiu didėjant, alergijos vaistams paplitimas auga.

## VIETINIO POVEIKIO ANESTETIKAI

Šie vaistai daugiausiai nerimo sukelia stomatologams. Alergija vietinio poveikio anestetikams vaikystėje labai reta, o jei būna – dažniausiai pasireiškia kontaktinio dermatito klinika. Anafilaksija pasitaiko itin retai. Dažniausiai gydytojus suklaidina nepageidaujamo poveikio vazovagalinės, nerimo ar toksinės reakcijos. Galimos kryžminės reakcijos tarp benzoato esterių (benzokaino, kokaino, prokaino ir t. t.), bet nebūna tarp amidų (lidokaino, psilokaino ir t. t.). Todėl, pastebėjus alergines reakcijas į benzoato esterius, galima skirti amidų [1, 2].

## ASPIRINAS IR KITI NESTEROIDINIAI VAISTAI NUO UŽDEGIMO

Duomenų yra tik apie astma sergančių vaikų kvėpavimo sistemos simptomus. Alergija aspirinui beveik neaprašyta, nes aspirino skiriama labai retai norint išvengti Reye sindromo. Alergija aspirinui tarp astma sergančių vaikų tirta penkiais tyrimais. Geriamieji provokaciniai mėginiai buvo neigiami jaunesniems nei 9–10 metų vaikams, o teigiami 28 proc. vyresnių nei 13 metų vaikams. Alerginės reakcijos į nesteroidinius vaistus nuo uždegimo vaikams pasireiškia daug rečiau negu suaugusiesiems [1, 2].

## IŠVADOS

Vaikams alergija vaistams diagnozuojama rečiau nei suaugusiesiems, o jos paplitimas didėja vaikams augant.

Dažniausiai vaikams pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į vaistus, kurios klaidingai vadinamos „alergija“, taigi reikėtų rečiau skirti kvapnių, sirupo pavidalo vaistų, jų derinių.

Antibiotikais reikia gydyti trumpiausią bei efektyviausią laiką. Jei nėra kito pasirenkamo vaisto, rekomenduoja atlikti desensibilizaciją pagal protokolą. Kartais desensibilizacija gali būti derinama su provokaciniais mėginiais.

Kartais, prieš skiriant radiokontrastines medžiagas, įtariamas sukeliant alergiją, skiriama premedikacija hormonais.

Nuoseklus galimos alergijos ištyrimas, jos patvirtinimas ar paneigimas, leidžia racionaliai gydyti ligonį.

### DRUG ALLERGY IN CHILDREN

JOLANTA KUDZYTĖ

CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** drug allergy, children.

**Summary.** Drug allergy is an adverse reaction resulting from an immunological response to the drug or its metabolites and accounts for approximately 10 proc. of all reactions. Risk factors for allergic drug reactions include age, type of drug, degree of exposure and route of administration. Around 10-15 proc. of patients report drug allergies, but self reporting is much higher – than confirmed reactions, which occur in 1-3 proc. of hospitalized patients.

## LITERATŪRA

1. H. Arshad. Allergy, 2002.
2. D. Y. M. Leung, H. A. Sampson et al Pediatric Allergy 2003.
3. Kay Shou-Mei Kane et al. Color Atlas and synopsis of Pediatric Dermatology. 2002 Mc Grow-Hill Company.
4. J. M. Langley, S. Halperin Can J Infect Dis Vol 13, 2002.
5. Bousquet PJ et al DAHD 2009.
6. Pascal Demoly. Montpellier, Prancūzija 2009.
7. C. Ponvert et al Pediatrics Vol 104, 1999.
8. P. M. Gamboa. J Investig Allergol Clin Immunol 2009, Vol 19.
9. Faith Huang, Anna Nowak-Wegzyn. Pediatrics 2008, Vol 122.
10. Novembre E, Mori F, et al. Allergy 2009.
11. Burrows JA, et al; J Cyst Fibros. 2007.
12. Gerimanta Balevičienė. Pūslinių, pūselinių ir pūlinėlių odos ligų atlasas. 2000 Vilnius.



# Ekstrakorporinė fotoferezė

Edita Gasiūnienė, prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** ekstrakorporinė fotoferezė, odos T ląstelių limfoma, transplantato prieš šeimininką liga, transplantacija.  
**Santrauka.** Ekstrakorporinės fotoferezės (EKF) procedūra praktikoje pradėta taikyti daugiau nei prieš 20 metų gydant odos T ląstelių limfomą. EKF – tai leukoferezės pagrindu veikianti sistema, kuria leukocitai atskiriami nuo raudonųjų kraujo kūnelių bei plazmos, paveikiami 8 metoksipsoraleno, vėliau apšvitinami ultravioletiniais A spinduliais ir grąžinami į kraujotaką. EKF yra pirmos eilės procedūra gydant odos T ląstelių limfomą (*mycosis fungoides* bei *Sezary* sindromą). Taikant EKF procedūras gauta gerų rezultatų gydant šeimininko prieš transplantatą ligą, širdies bei plaučių transplantatų atmetimo reakcijas, Krono ligą. EKF yra gerai toleruojama, mažai šalutinių reakcijų sukianti procedūra.

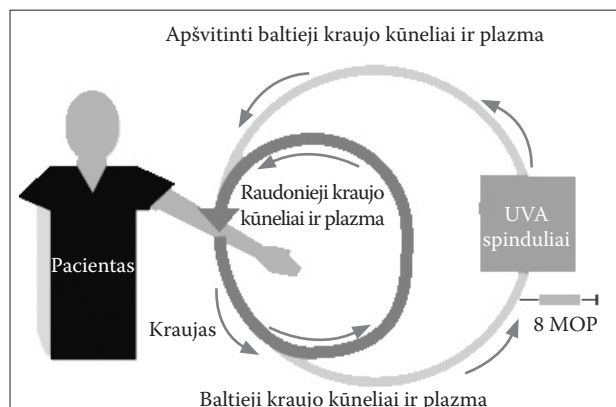
Ekstrakorporinė fotoferezė – leukoferezės pagrindu veikianti sistema, naudojanti 8 metoksipsoraleną (8 MOP) bei ultravioletinius A (UVA) spindulius. Procedūros metu leukocitai atskiriami nuo raudonųjų kraujo kūnelių bei kraujo plazmos, sumaišomi tam tikroje talpoje su 8 MOP, tada veikiami UVA spindulių fotoaktyvacijos kameroje. Tuo tarpu plazma bei raudonieji kraujo kūneliai, o vėliau ir paveikti leukocitai grąžinami į organizmą (1 pav.)

Senovės egiptiečiai pastebėjo, kad pacientams, sergantiems *vitiligo*, suvalgiusiems augalo *ammi majus* (2 pav.) šaknies, o vėliau pasikaitinusiems saulėje, pagerėja odos ligos būklė. 1900-aisiais N. Finsen sėkmingai gydė pacientus, sergančius *lupus vulgaris*, naudodamas dirbtinę šviesą. 1903 m. jis gavo Nobelio premiją už „Šviesos terapija gydant *lupus vulgaris*“.

1948 m. *Ammi majus* aktyvioji sudedamoji medžiaga buvo išskirta ir pavadinta 8 metoksipsoralenu. Lerner pademonstravo, kaip biologiškai inertiška medžiaga tampa jautri šviesai veikiant ultravioletiniams A spinduliams. Parrish sukūrė geriamosios formos psoraleną. Jis įrodė, jog, gydant psoriazė išgėrus psoraleno ir paveikus odą UVA spinduliais, pasiekiami gerų rezultatų. Vėliau 1987 m. Edleson su bendradarbiais įrodė, kad EKF efektyvus metodas odos T ląstelių limfomai gydyti – iki 73 proc. tiriamųjų pasiekta visiška remisija bei akivaizdus klinikinis pagerėjimas.

## TECHNINIAI FOTOFEREZĖS ASPEKTAI

Dabartiniu metu EKF atliekama naudojant UVAR-XTS antrosios kartos aparatą (*Therakos, Exton, PA*), kaip uždaro rato sterilią sistemą. Pirmiausia iš organizmo išsiurbiamas kraujas per didelio skersmens kateterį į centrifugavimo rezervuarą, kuriame ląstelės atskiriamos nuo plazmos. Procesas kartojamas 3–6 ciklus – priklauso nuo paciento kraujo tūrio bei hematokrito. Kiekvieno ciklo pabaigoje baltosios kraujo ląstelės (bufferinis sluoksnis) perpilamos į laikinąją talpyklą, o dalis plazmos ir raudonosios kraujo ląstelės grąžinama atgal į paciento organizmą. Tada 8 MOP fotoaktyvacijos



1 pav. FOTOFEREZĖS SCHEMA



2 pav. AMMI MAJUS

kameroje paveiktos ląstelės apšvitinamos UVA spinduliais. Iki 1999 metų buvo vartojama tik geriamoji 8 MOP forma. Pacientai turėjo maždaug 2 val. prieš EKF išgerti šio vaisto. Deja, vaistas buvo prastai toleruojamas, nes sukeldavo pykinimą bei vėmimą. Siekiant patikimos vaisto koncentracijos bei maksimalaus efekto, buvo sukurta švirkščiamoji 8 MOP forma (UVADEX, Therakos). Vaisto buvo sušvirkščiamoji tiesiai į buferinę sistemą prieš pat apšvitinimą UVA spinduliais. Galutinis procedūros etapas – sušvirkšti apšvitintas ląsteles atgal į organizmą. Bendra procedūros trukmė – 150–240 minučių. Nors nėra standartizuoto protokolo, kiek turi būti atlikta EKF procedūrų norint gauti maksimalų terapinį efektą, dauguma centrų visame pasaulyje atlieka procedūras ciklais: dvi dienas iš eilės, o pertrauka tarp ciklų nuo 2 iki 4 savaitių.

Vienas pagrindinių sėkmingos ir patogios EKF aspektų yra kraujagyslinė jungtis. Dažniausiai naudojamos jungtys, t. y. periferinė veninė jungtis ar centrinis veninis kateteris, sudaro tam tikrų nepatogumų ir gali sukelti komplikacijų (infekcija, kraujavimas, trombozė, venų sklerozė ir t. t.). Nuo 2002 metų sėkmingai naudojamos subkutaninės jungtys (*Vortex Technology, Rita Medical Systems, Manchester, GA*), kurios yra implanuojamos chirurgiškai prieš pradėdant EKF procedūras.

**1 lentelė. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI, SUSIJĘ SU EKF**

<b>Lengvi praeinantys šalutiniai reiškiniai:</b>
Galvos skausmas
Karščiavimas (dažniausiai 4–12 val. po apšvitintų ląstelių reinfuzijos)
Šaltkrėtis
Pykinimas (dažniau vartojant geriamąją 8 MOP formą)
<b>Sunkesni nepageidaujami reiškiniai:</b>
Hipotenzija
Vazovagalinė sinkopė
Lokali odos infekcija veninės jungties vietoje
Septicemija
Anemija (geležies stokos)
Sutrikęs kraujo krešėjimas (po heparino smūginės dozės)

Naudojant *Vortex* jungties sistemą, infekcijų dažnumas labai mažas (1 bakteriemijos atvejis per 7700 dienų laikant jungtį), o tai labai svarbu gydant transplantuotus pacientus. Kadangi *Vortex* jungties skersmuo yra siauresnis nei centrinio veninio kateterio, procedūros metu kraujotakos greitis gana lėtas (26 ml/min.), o tai gali sąlygoti sistemos užkrešėjimą, ypač atliekant pirmąsias procedūras. Norint išvengti šios komplikacijos, prieš pradėdant EKF procedūrą suleidžiama 30 VV/kg heparino smūginė dozė. Apskritai ekstrakorporinė fotoferezė yra saugi, mažai šalutinių reiškinų sukelianti fotochemoterapijos procedūra (1 lentelė). Bendras nepageidaujamų reiškinų dažnumas nesiekia 1 proc. visų pacientų, iš jų dažniausias – pykinimas. Švitinimo UVA spinduliais metu pacientams rekomenduojama būti su tamsiais akiniais, turinčiais UVA filtrą.

**LIGOS, GYDOMOS EKSTRAKORPORINE FOTOFEREZE**

**Pagrindinės ligos, gydomos EKF:**

- Eritroderminė odos T ląstelių limfoma;
- Lėtinė tranplantato prieš šeimininką liga.

**Kitos ligos, gydomos EKF:**

- Ūminė tranplantato prieš šeimininką liga;
- Transplantuotų organų atmetimas (širdies, plaučių);
- Sisteminė sklerodermija;
- Krono liga;
- Gydymui atsparus atopinis dermatitas;
- Išsėtinė sklerozė;
- Reumatoidinis artritas;
- I tipo cukrinis diabetas;
- Psoriazė;
- Nefrogeninė fibrozinė dermatopatija.

**Odos T ląstelių limfomos gydymas EKF**

Odos T ląstelių limfoma yra heterogeninė grupė limfoproliferacinių ligų, kuriomis sergant supiktybėje T ląstelių klonai kaupiasi odoje, o pasireiškia odos niežėjimu, rausvos spalvos išbėrimu (eriteminio išbėrimo elementais), kurie gali kietėti ir suformuoti auglį. Dažniausiai pasitaikanti (iki 60 proc.) odos T ląstelių limfomos forma yra grybinė mikozė, *mycosis fungoides* (MF). *Sezary* sindromas (SS) – reta odos T limfomos forma (4–5 proc. visų odos T limfomos atvejų), pasireiškianti triada: eritrodermija, limfadenopatija, kraujyje cirkuliuojančiais monokloniniais T limfocitais, kurių branduolys išvaizda primena smegenų formą (*Sezary* ląstelės). MF iš pradžių pasireiškia odos pažeidimu, vėliau atsiranda kraujo, limfinių mazgų bei vidaus organų pokyčių. Taip progresuojanti liga pasiekia *Sezary* sindromo stadiją. Paciento gyvenimo prognozė priklauso nuo ligos stadijos, odos pažeidimo tipo ir ploto bei nuo išplitimo į kitus organus bei audinius (Willemze, 2005). Nuo to laiko, kai 1987 m. Edleson su bendradarbiais įrodė, kad EKF efektyvus metodas odos T ląstelių limfomai gydyti, atlikta ir publikuota daug klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1000 pacientų. Klinikiniai tyrimai, patvirtino, jog atsako dažnumas svyruoja nuo 31 iki 100 proc. (mediana – 66 proc., vidurkis – 63 proc.), visiško pagerėjimo dažnumas – nuo 0 iki 62 proc. (mediana – 16 proc.,

vidurkis – 16,7 proc.). Jei yra atsakas į gydymą, EKF gali būti tęsiama keletą metų. EKF kaip pirmos eilės terapija rekomenduojama MF bei SS gydyti.

### Transplantato prieš šeiminką liga (TPŠL)

TPŠL yra dažna komplikacija po alogeninių kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos, neretai pasitaiko ir po kitų organų transplantacijos. Sergant TPŠL, donoro ląstelių suaktyvintos T ląstelės šeiminko ląsteles atpažįsta kaip svetimas ir pradeda jas naikinti. Liga gali būti ūminė ar lėtinė (prasideda po transplantacijos praėjus 100 dienų ar užsitęsus ūminei), gali pasireikšti minimaliais ar labai sunkiais simptomais. Jie priklauso nuo to, kokie organai yra pažeidžiami. Dažniausiai pažeidžiama oda, kepenys, burna, akys (Bushan ir Collins, 2003). Standartinis gydymas priklauso nuo ligos stadijos. Lokalizotas odos pažeidimas yra gydomas vietinio poveikio imunosupresiniais vaistais. Esant sisteminei ligai pradedama gydyti prednizolonu su ciklosporinu ar be jo. Palaikomoji terapija susideda iš infekcijų gydymo bei organų disfunkcijos gydymo. Gelbstinčioji terapija esant atspariai gydymui sisteminei ligai nėra standartizuota ir gali būti labai įvairi: takrolimas, rapamicinas, mikofenolato mofetilis, talidomidas, antilimfocitiniai antikūnai, 2 deoksikoformicinas, psoralenas bei UVA, ekstrakorporinė fotoferezė. Literatūros apžvalgų duomenimis, daugiau nei 450 pacientų, kuriems diagnozuota steroidams atspari lėtinė TPŠL forma, buvo gydyti EKF, atsakas – 63 proc. (29–100 proc.). Geriausias atsakas į gydymą buvo pacientų, kuriems liga pažeidė odą bei gleivines, taip pat vaikų.

### Ekstrakorporinės fotoferezės vaidmuo gydant transplantuotų organų atmetimo reakcijas

Transplantuoto organo atmetimo reakcija – tai T ląstelių sužadinta reakcija, todėl joms gydyti vis dažniau taikoma EKF. Atlikta studijų, kuriose lyginamos dvi pacientų grupės. Vienos grupės pacientai po širdies transplantacijos gydyti įprastine imunosupresine terapija, kitos – prie įprastinio imunosupresinio gydymo taikyta EKF ir įrodyta, jog pastarojoje grupėje ūminių atmetimo reakcijų nepatyrusių pacientų skaičius buvo didesnis (39 proc.) nei įprastinio imunosupresinio gydymo grupėje (19 proc.).

Pacientų po plaučių transplantacijos gyvenimo trukmė dažniausiai priklauso nuo to, ar išsivysto obliteracinis bronchiolitas, kuris yra laikomas lėtina atmetimo reakcija. Naujusias publikuotas klinikinis tyrimas (2009), kuriame dalyvavo 60 pacientų po plaučių transplantacijos, įrodė, jog obliteracinį bronchiolitą gydant EKF statistiškai reikšmingai sumažėja plaučių funkcijos blogėjimas, 25 proc. pacientų plaučių funkcija pagerėjo per 6–12 mėnesių nuo EKF pradžios. EKF buvo taikyta kaip trečios eilės terapija po imunosupresinės terapijos optimizavimo, azitromicino skyrimo.

Nedaug duomenų paskelbta apie EKF taikymą po kepenų ar inkstų transplantacijos esant gydymui atsparioms atmetimo reakcijoms. Vis dėlto turimi duomenys rodo, jog abiem atvejais gydymo efektas buvo teigiamas, todėl sumažintos imunosupresantų dozės ir taip išvengta jų sukeltų šalutinių reakcijų.

Krono liga – atsinaujinanti, progresuojanti T ląstelių sukelta autoimuninė liga. Lengvos formos ligą įprasta gydyti sisteminio poveikio gliukokortikoidais ir salicilatais, o vidutinio sunkumo bei sunkią – sisteminio poveikio gliukokortikoidais, imunomoduliatoriais ir/ar tumor nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais. Deja, daliai pacientų išsivysto nuo gliukokortikoidų priklausoma arba jiems atspari ligos forma. Naujausioje aprašytoje studijoje dalyvavo 28 pacientai, kurių opinio kolito forma buvo atspari imunomoduliatoriams ir/ar TNF antagonistams. Po 12 savičių gydymo kurso 50 proc. pacientų būklė pagerėjo, 25 proc. pacientų pasiekta remisija.

Literatūroje aprašyta nedidelių klinikinių tyrimų, kurių duomenimis, EKF sėkmingai taikyta gydant įvairias ligas: nefrogeninę fibrozinę dermatopatiją/nefrogeninę sisteminę fibrozę, išsėtinę sklerozę, sisteminę sklerodermiją, sunkų atopinį dermatitą, psoriazė, reumatoidinį artritą, 1 tipo CD ir kt.

### IŠVADOS

EKF yra patvirtintas pirmasis odos T ląstelių limfomos gydymo būdas. Gerų rezultatų pasiekta šiuo metodu gydant ir kitas ligas: lėtinę bei ūminę TPŠL, transplantuotų organų atmetimo reakcijas, opinį kolitą bei kt. Taigi daugelio ligų atvejų EKF padeda sumažinti imunosupresinių vaistų dozes ir išvengti nepageidaujamo šių vaistų poveikio, kartu mažina mirtingumą bei mirštamumą. Duomenys, surinkti per 20 gydymo EKF metų, rodo, jog metodas yra saugus ir gerai toleruojamas.

#### EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS

EDITA GASIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** extracorporeal photopheresis; cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease, transplantation.

**Summary.** Extracorporeal photopheresis (ECP) is a technique that was developed > 20 years ago to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The technique involves removal of peripheral blood, separation of the buffy coat, and photoactivation with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A irradiation before reinfusion of cells. Used alone or in combination with biological agents, ECP is a first-line treatment for CTCL. ECP has also shown promising efficacy in a number of other severe and difficult-to-treat conditions, including graft-versus-host disease, prevention and treatment of rejection in solid organ transplantation and Crohn disease. ECP is well tolerated, with no clinically side effects.

### LITERATŪRA

- Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JLM, French LE, Jaksch P, Reinisch W, Rook AH, Schwarz Th, Greinix H. Extracorporeal photopheresis: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:652-65.
- Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34:757-760.
- Hivelin M, Siemionow M, Grimbert Ph, Lantieri L. Extracorporeal photopheresis: From solid organs to face transplantation. *Transplant Immunology* 2009;21:117-128.
- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, McKiernan G, Christiansen I, Oster M, Honigsman H, Wilford H, Kokoschka E, Rehle T, Perez M, Stingl G, La Roche L. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.

*Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 18).*

# Piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostika ir gydymas

Neringa Vagulienė, doc. dr. Marius Žemaitis, Mindaugas Vaitkus, doc. dr. Skaidrius Miliauskas  
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** pleuros mezotelioma, diagnostika, gydymas.

**Santrauka.** Straipsnyje aptariami piktybinės pleuros mezoteliomos diagnostikos ir gydymo principai.

Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM) – piktybinis navikas, augantis iš pleuros mezotelio ląstelių. Tai reta liga, tačiau sergamumas pastaraisiais metais didėja ne tik Lietuvoje, bet ir Europoje, manoma, kad ligos atvejų daugės ateinančių dešimties metų laikotarpiu [1]. Pagrindinis PPM patogenezės rizikos veiksnys – asbestas, net 62–85 proc. susirgusių asmenų turėjo profesinį kontaktą su asbestu. Skiriamos dvi pagrindinės asbesto rūšys, kurių kancerogeniškumas skirtingas: serpentinai ir amfibolai [2]. Latentinis periodas nuo ekspozicijos iki mezoteliomos simptomų tęsiasi 30–40 metų, todėl liga dažniausiai nustatoma vyresniems kaip 60–70 metų žmonėms [3, 4]. Kiti mezoteliomos etiologiniai rizikos veiksniai yra spindulinis gydymas, *Simian Virus* (SV40), organiniai chemikalai (poliuretanai, polisilikonas ir kt.), erionitas, genetiniai veiksniai (GSTM1, NAT2 pažaidos), jatrogeninis pneumotoraksas TBC gydyti, idiopatinis. Skiriami šie profesiniai ir aplinkos veiksniai: asbesto pramonė (kasimas, malimas, asbesto cemento gamyba ir transportavimas, izoliacijos ir asbesto produktų pramonė, asbesto tekstilė), laivininkystė (laivų statymas, ardyimas, uosto krovos darbai), geležinkelių priežiūra [5]. Vyrų suserga dažniau nei moterų. Mirtingumas didelis, taikomi gydymo metodai nėra efektyvūs.

Skiriami trys mezoteliomos histologiniai tipai:

- epitelioidinė (50–70 proc.);
- mišri dvifazė (20–25 proc.);
- sarkomatoidinė ar fibrosarkomatoidinė (7–20 proc.).

Epitelioidinio histologinio tipo mezotelioma siejama su geresne prognoze, o sarkomatoidinė mezotelioma yra blogesnės prognozės navikas.

Sergant piktybine pleuros mezotelioma, simptomai būna nespecifiški ir pasireiškia tik tada, kai liga jau įsisenėjusi. Dusulys ir krūtinės ląstos skausmas – pagrindiniai simptomai, kurie pasireiškia daugeliui pacientų ir yra susiję su pleuritu. Kosulys, silpnumas, svorio kritimas pasitaiko rečiau. Kartais būna spontaninis pneumotoraksas, susidaro poodinių mazgelių punkcijų ar torakotominių randų vietoje. Neabejotina, kad asbestas yra pagrindinis PPM rizikos veiksnys, todėl labai svarbu išsiaiškinti, ar pacientas yra turėjęs sąlytį su asbestu.

Krūtinės ląstos rentgenogramoje matyti skysčio vienos pusės pleuros ertmėje, pasilinkęs tarpuplautis, difuziškai sustorėjusi pleura, gali būti asbesto sąlygotų pleuros apnašų ar kalcinatų, šonkaulių destrukcija. Atlikus spiralinę krūtinės ląstos KT, įtarti PPM reikėtų, kai matyti:

- ištisinis pleuros pažeidimas;
- mazginis pleuros sustorėjimas;
- daugiau kaip 1 cm sustorėjusi pleura;
- išplitimas į tarpuplaučio pleurą.

Šiuo tyrimu gali būti nustatyta ir tokių pokyčių: pleuros apnašos, skystis pleuros ertmėje, tarpuskiltinės pleuros sustorėjimas dėl fibrozės, naviko ar skysčio pažeistos krūtinės ląstos pusės apimties sumažėjimas, metastazės plaučiuose, išplitimas į krūtinės ląstos sieną, tarpuplautį ar limfmazgius, atokiosios metastazės. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) nėra rutininis tyrimas – jis atliekamas tada, kai planuojamas radikalus operacinis gydymas, nes šiuo tyrimu galima geriau įvertinti naviko išplitimą į diafragmą ir krūtinės ląstos sieną nei spiraline krūtinės ląstos KT. Naviko

išplitimui įvertinti naudojama ir pozitronų emisijos tomografija (PET). Šio tyrimo jautrumas – 96,8 proc., specifiskumas – 88,5 proc. Vis dėlto apie 80 proc. atvejų PPM diagnozuojama vėlyvos stadijos [6]. Pleuros punkto citologinis tyrimas yra vienas iš diagnostikos metodų. Šiuo tyrimu PPM diagnozė nustatoma nuo 30 iki 50 proc. atvejų [7]. Vis dėlto „auksinis standartas“ tebėra pleuros biopsija ir biopato imunohistocheminis tyrimas. PPM diagnozei nustatyti naudojami šie žymenys: kalretininas (CALRT) ir epitelinis membranos antigenas (EMA). Pagrindinis PPM diagnozės nustatymo sunkumas – atskirti mezoteliomą nuo adenokarcinomos [8].

Pastaraisiais metais skelbiami duomenys apie baltymų mezotelino (jautrumas – 80–83 proc., specifiskumas – 80–100 proc.) ir osteopontino (jautrumas – 77 proc., specifiskumas – 85 proc.) koncentracijos padidėjimą kraujo serume sergant PPM, tačiau šių žymenų vaidmuo diagnostikoje dar nėra iki galo aiškus.

PPM diagnozei nustatyti ar išplitimui įvertinti taikomos ir chirurginės procedūros: vaizdo torakoskopija (VATS), atviroji pleuros biopsija per pjūvį, mediastinoskopija. Torakoskopija taikytina, kai mezoteliomos diagnozės nustatyti nepavyksta atlikus pleuros skysčio citologinį tyrimą ar pleuros adatinę biopsiją, nes šių tyrimų jautrumas yra nepakankamas (1 lentelė).

Įvertinti PPM išplitimą būtina, kad būtų parinkta tinkama gydymo taktika bei nustatyta ligos prognozė. Nuo 1995 metų vadovaujamosi IMIG (angl. *International Mesothelioma Interest Group*) piktybinės pleuros mezoteliomos išplitimo klasifikacija (2 lentelė) [9, 10, 11].

## GYDYMAS

Nustačius PPM diagnozę nedelsiant turi būti pradėtas gydymas. Kokią gydymo taktiką taikyti, turi būti sprendžiama daugiadisciplinio pasitarimo metu analizuojant šiuos klausimus: piktybinio pleurito gydymą, spindulinio gydymo vietą, radikalaus operacinio gydymo galimybę, chemoterapiją ir simptomų gydymą. Mezoteliomos gydymas priklauso nuo naviko išplitimo (IMIG klasifikacija, stadija), ligoonio funkcinės būklės, kvėpavimo sistemos funkcijos, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozės veiksnių. Radikalus chirurginis gydymas kartu su adjuvantine chemoterapija ir spindulinis gydymas yra PPM gydymo pagrindas [12, 13, 14].

### Chirurginis gydymas

Dėl PPM chirurginio gydymo reikšmės vis dar diskutuojama. Skiriamas radikalus ir paliatyvus PPM chirurginis gydymas. Priimtose dvi radikalaus gydymo procedūros: ekstrapleurinė pulmonektomija (EPP) ir pleurektomija/dekortikacija. EPP metu pašalinama pasieninė ir plautinė pleuros, plautis, perikardas ir tos pusės diafragma. Po EPP komplikacijų ir mirštamumo rodikliai dideli: siekia nuo 10 iki 20 proc. [15]. Naujausių tyrimų duomenimis, EPP ir kokybiška po-

**1 lentelė.** PIKTYBINĖS PLEUROS MEZOTELIOMOS INVAZINIAI TYRIMO METODAI

Tyrimo metodas	Diagnostinė vertė
Torakocentezė ir citologinis ištyrimas	10–30 proc.
Pleuros biopsija	25–39 proc.
Pleuros biopsija, kontroliuojama KT	60–85 proc.
Vaizdo torakoskopija/torakotomija	90–97 proc.

Atviroji pleuros biopsija – auksinis standartas, vaizdo torakoskopija – mažiau invazinis metodas nei torakotomija.

**2 lentelė.** PIKTYBINĖS PLEUROS MEZOTELIOMOS IŠPLITIMO KLASIFIKACIJA (IMIG)

Stadija	TNM	Paaiškinimas
Ia	T1a N0 M0	Pirminis navikas, ribotas pasieninės pleuros kapsulės
Ib	T1b N0 M0	Kaip Ia stadija + ribotas plautinės pleuros peraugimas
II	T2 N0 M0	Kaip Ia ar Ib stadija + apimantis diafragmą ar plautinę pleurą ar po ja esančią plaučių parenchimą
III	Bet kuris T3 M0 Bet kuris N1 M0 Bet kuris N2 M0	Vietiškai išplitęs navikas Metastazės tos pačios pusės peribronchiniuose ir plaučių ar vartų limfmazgiuose Metastazės subkarininiuose ar tos pačios pusės tarpuplaučio limfmazgiuose
IV	Bet kuris T4 Bet kuris N3 Bet kuris M1	Vietiškai išplitęs neoperuojamas navikas Metastazės priešingos pusės tarpuplaučio, vidiniuose krūtų ar viršraktikauliniuose limfmazgiuose, atokiosios metastazės

operacinė priežiūra sumažina mirtingumą nuo 5 iki 10 proc. [16, 17]. Po pleurektomijos/dekortikacijos pooperacinių komplikacijų būna mažiau, bet didesnis vietinių atkryčių dažnumas. Pleurektomija/dekortikacija rekomenduojama vyresniems pacientams ar kai liga ankstyvų stadijų. Nėra atlikta jokių perspektyviųjų atsiktinių imčių tyrimų, skirtų palyginti EPP su pleurektomija/dekortikacija. Plaučių vėžio tyrimo grupė (angl. *Lung Cancer Study Group*) aprašė, kad pacientų, kuriems atlikta EPP, ir pacientų, kuriems taikytas neradikalus operacinis gydymas, bendroji gyvenimo trukmė nesiskyrė [18]. Neseniai Flores su kolegomis aprašė tyrimo, kuriame palygino 663 pacientų gydymo EPP ar pleurektomija/dekortikacija rezultatus. Ligoonių, kuriems buvo atlikta EPP, pooperacinis mirtingumas buvo didesnis (7 proc.) nei pacientų, kuriems atlikta mažesnės apimties operacija (4 proc.). Bendroji gyvenimo trukmė EPP grupėje buvo mažesnė, tačiau laikas iki atkryčio gerokai ilgesnis nei pleurektomijos/pleurodezės grupėje. Moteriškoji lytis ir sudėtinis gydymas siejami su geresniais rezultatais. Tačiau šio tyrimo rezultatų interpretavimas yra ribotas, kadangi išvados pateiktos apibendrinus tik trijų gydymo centrų, kuriuose atliekamos EPP ir pleurektomijos, duomenis [19]. Vis dar lieka neatsakytų klausimų apie operacijos vietą gydant PPM.

Esant skausmui ar dusuliu, taikomos paliatyvaus operacinio gydymo procedūros: pleuros ertmės drenavimas ir pleurodezė, pleurektomija, pleuroperitoninė jungtis.

### Sudėtinis gydymas

Sudėtinis gydymas – tai gydymas derinant kelis būdus. PPM sudėtinio gydymo tikslas – sumažinti artimųjų ir atokiųjų metastazių dažnumą po operacinio gydymo ar naviko dydį prieš planuojamą rezekciją. Sugarbaker su bendradarbiais pateikė duomenis dvidešimties metų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, gydyti EPP ir po to – nuosekliu chemospinduliniu būdu. Bendros grupės ligonių, kuriems atlikta EEP, operacinis mirtingumas buvo mažesnis kaip 4 proc. Vidutinė gyvenimo trukmė – 19 mėnesių, 2 metų išgyvenamumas siekė 38 proc., 15 proc. pacientų išgyveno 5 metus. Iki 30 proc. tiriamųjų pasireiškė šių komplikacijų: aritmija, kvėpavimo nepakankamumas, aspiracija, PATE [20]. Gydymo derinant operacinį, spindulinį gydymą ir chemoterapiją duomenys pateikiami ir kitų tyrėjų. Krug su bendradarbiais pateikė duomenis II fazės tyrimo, kuriame 77 pacientams, sergantiems PPM, skyrė keturis kursus cisplatinos su pemetreksedu, o toliau pacientams, kuriems buvo dalinis atsakas ar ligos eiga stabili, atlikta EPP ir po jos skirtas pažeistos pusės spindulinis gydymas. 83 proc. pacientų skirti keturi chemoterapijos kursai, iš jų 87 proc. atlikta EEP operacija. Šių ligonių vidutinė gyvenimo trukmė buvo 17 mėnesių [21]. Pastaraisiais metais vis daugiau pateikiama duomenų apie neoadjuvantinės chemoterapijos naudą, kai navikas gali būti operuojamas. Neseniai atlikto tyrimo duomenimis, skyrus neoadjuvantinę chemoterapiją cisplatiną ir gemcitadinu, o po to atlikus EEP, pacientų vidutinė gyvenimo trukmė – 23 mėn. [22]

### Spindulinis gydymas

PPM – difuzinė liga, apimanti didelį plotą ir gretimus organus: plaučius, stemplę, širdį, kepenis. Be to, ji atspari spinduliniam gydymui [23]. Dėl šių priežasčių spindulinis gydymas, kaip pagrindinis gydymo metodas, sergant PPM nėra rekomenduojamas. Linden su bendradarbiais pateikė duomenis tyrimo, kuriame PPM sergančius tiriamuosius suskirstė į dvi grupes. 31 ligoniui skirtas 40 Gy spindulinis gydymas. Šioje grupėje tik vienam ligoniui pasireiškė dalinis atsakas, o vidutinė gyvenimo trukmė buvo 6 mėnesiai [24]. Šiuolaikinis spindulinis gydymas didelėmis spinduliuotės dozėmis taikomas kaip vienas iš sudėtinio gydymo metodų po EEP [25, 26].

Dažniausiai spindulinis gydymas taikomas krūtinės ląstos skausmui malšinti ar viršutinės tuščiosios venos spaudimo simptomams palengvinti.

### Chemoterapija

PPM yra chemoterapijai gana atsparus navikas, jo gydymo efektyvumą įvertinti labai sunku. Dažniausiai

chemoterapijos efektyvumas stebimas atliekant krūtinės ląstos KT, tačiau ir taip jį įvertinti būna sunku. Gydymo efektyvumo vertinimą pasunkina ir pleuros ertmėje susikaupęs skystis. Nors PPM yra atsparus chemoterapijai navikas, šis gydymo būdas – vienas svarbiausių išplitusios ligos gydymo metodų.

Kadangi liga reta, dėl nedidelio pacientų skaičiaus atlikti III fazės klinikinių tyrimų sudėtinga. Chemoterapija vaistų deriniais yra pažengusios PPM gydymo pagrindas. Naujieji chemoterapijos vaistai prailgina PPM ligonių gyvenimo trukmę ir pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su geriausia palaikomąja priežiūra [27]. Pemetreksedas yra citotoksinis vaistas, priklausantis antimetabolinių grupei, kuris sutrikto nukleotidų gamyboje dalyvaujančių fermentų (dihydrofoliato reduktazės, timidino sintazės ir glicinamido ribonukleotido formil transferazės) veiklą [28]. Pemetreksedas ir cisplatiną yra geriausias pirmos eilės chemoterapijos vaistų derinys ligoniams, kurie serga neoperuojama PPM. Tyrimais neįrodyta, kad yra efektyvesnių preparatų už šį derinį ligoniams, kuriems chemoterapija dar netaikyta. Šios išvados paremtos III fazės tyrimu, į kurį buvo įtraukti 456 pacientai, sergantys neoperuojama ir dar negydyta PPM. Ligoniai suskirstyti į dvi grupes: pirmosios grupės tiriamiesiems skirtas pemetreksedo ir cisplatinos derinys, o antrosios – vien cisplatiną. Gydant pacientus pemetreksedu ir cisplatiną, vidutinė gyvenimo trukmė siekė 12,1 mėn., o gydant tik cisplatiną – 9,3 mėn. ( $p = 0,02$ ) [29]. Chemoterapija pemetreksedu ir karboplatina – efektyvi minėto derinio alternatyva. Kito antifoliato raltitreksedo ir cisplatinos derinys buvo lygintas su monoterapija cisplatiną. Pacientų, kuriems skirta vien cisplatinos, vidutinė gyvenimo trukmė buvo 8,8 mėn. (PI 7,8–10,8,  $p = 0,05$ ), o gydytų raltitreksedo ir cisplatinos deriniu – 11,4 mėn. (PI 10,1–15,  $p = 0,05$ ) [30]. Šių tyrimų duomenimis, cisplatiną ir antifoliantas turėtų būti pirmaeilė chemoterapijos schema PPM gydyti.

### Gydymo veiksmingumo vertinimas

Dažniausiai chemoterapijos veiksmingumas vertinamas atliekant spiralinę krūtinės ląstos KT, rekomenduojama vadovautis adaptuota RECIST (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) [31]. Vis dėlto ne visada chemoterapijos veiksmingumą galima įvertinti spiraline krūtinės ląstos KT. Tiksliau tai galima padaryti pozitronų emisijos tomografija su fluoro deoksi gliukoze [32]. Chemoterapijos toleravimas ir toksiškumas vertinamas nuolat.

Vidutinė gyvenimo trukmė sergant PPM yra nuo 8 iki 14 mėnesių [33]. Vėžio ir leukemijos B grupė ir Europos vėžio gydymo mokslinių tyrimų organizacija (angl. *The cancer and Leucaemia Group B and European Organization for Research and Treatment of Cancer*) pateikė PPM blogos prognozės veiksniai:

- neepitelioidinis histologinis tipas;
- bloga funkcinė būklė;
- krūtinės ląstos skausmas;

- amžius – daugiau nei 75 m.;
- vyriškoji lytis;
- leukocitų kiekis –  $8,3 \times 10^9/l$  ir daugiau;
- trombocitų kiekis –  $400 \times 10^9/l$  ir daugiau;
- LDH kiekis – daugiau kaip 500 TV/l.

Dauguma pacientų, kurie išgyvena ilgiau kaip dvejus metus, serga epitelioidinio histologinio tipo mezotelioma [34].

PPM – reta liga, kurią nustatyti ir gydyti yra sudėtinga. Diagnozės nustatymo „auksinis standartas“ – torokoskopijos metu paimta biopsija ir jos medžiagos imunohistocheminis tyrimas. Remiantis III fazės klininių tyrimų duomenimis, pemetreksedo ir cisplatinos derinys – pirmaeilis chemoterapinis gydymas. Antros eilės chemoterapijos rekomendacijos dar nėra aiškiai apibrėžtos. EPP ar pleurektomija/pleurodezę ir adjuvantinė ar neoadjuvantinė chemoterapija platinos pre-

paratų pagrindu vis dažniau taikoma specializuotuose centruose. Vykdomi tyrimai siekiant išsiaiškinti pooteracinio spindulinio gydymo, tiroksinkinazės inhibitorių, angiogenezę slopinančių vaistų reikšmę gydant PPM, tačiau reikšmingų duomenų nepateikiama.

#### MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA DIAGNOSTIC AND TREATMENT

NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS, MINDAUGAS VAITKUS,  
SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** malignant pleural mesothelioma, diagnostic, treatment.  
**Summary.** Literary data concerning principles of malignant pleural mesothelioma have been present.

#### LITERATŪRA

1. Robinson BW, Musk AW et al. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
2. Albin M, Magnani C et al. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107, Suppl 2: 289-298.
3. Bianchi C, Giarelli L et al. Latency periods in asbestos – related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prie* 1997; 6:162-166.
4. Walker AM, Loudhlin JE et al. Projections of asbestos – related disease 1980 – 2009. *J Occup med* 1983;25:409-425.
5. Karbone M, Fisher S et al. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol* 1999;180:167-172
6. Kannerstein M, McCaughey WT et al. A critique of the criteria for the diagnosis of diffuse malignant mesothelioma. *Mt Sinai J med* 1977;44:485-494.
7. Kent M, Rice D et al. Diagnosis, staging and surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9(2-3): 158-170.
8. Segal A, Whitaker D et al. Pathology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz, 2002:143-84.
9. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-1128.
10. Greene FL, Page DL, et al. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Handbook*. 6th Edn. New York, Springer, 2002; p. 6.
11. Wittekind C, Greene FL, et al. Union Internationale Contre le Cancer. *TNM Atlas*. 5th Edn. Berlin, Springer, 2004; pp. 169-176.
12. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:138-46.
13. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:245-52.
14. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-22.
15. Jensik R, Cagle JE et al. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:322-330.
16. Law MR, Gregor A et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984;39:255-259
17. Pass HI, Kranda K et al. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:215-222.
18. Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma. *LCSG 851 and 882*. *Chest* 1994;106:359S-362S.
19. Flores RM, Pass HI et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:620-626.
20. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998; 113:615-655.
21. Krug LM, Pass H et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2007;25. Abstract No.7561.
22. Weder W, Stahel RA et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:1196-1202.
23. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:543-8.
24. Linden CJ, Mercke C et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996;9:2565-2672.
25. Rice DC, Stewens CW et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-1692.
26. O'Rourke N, Garcia JC et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84:18-22.
27. Jassem J, Ramlau R et al. Phase II trial of pemetrexed plus best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin Oncol* 2008;26:1698-1704.
28. Adjei AA. Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent. *Clin Cancer Res* 2004;10:4275-4280s.
29. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
30. van Meerbeek JP, Gaafar R et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer group and the national Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881-6889.
31. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment or response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257-260.
32. Bury T, Paulius P, Dowlati A et al. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: A preliminary report. *Thorax* 52:187-189, 1997.
33. Wiggins J. BTS statement on malignant mesothelioma in the U.K 2007. *Thorax* 2007;62(2): ii1-ii19.
34. Scott B, Mukherjee S, Lake R, Robinson BWS. Malignant mesothelioma. In: Hanson H, ed. *Textbook of lung cancer*. London: Martin Dunitz, 2000:273-93.

# LOPL gydymo naujovė – anksti pradėjus gydyti galima pristabdyti sunkią ligą

Šiuolaikinių vaistų efektyvumas gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL) įrodytas daugeliu klinikinių tyrimų. Tiesa, daugiausiai duomenų sukaupta apie kliniškai ryškios, tai yra vėlesnių stadijų, LOPL gydymą.

Tyrime UPLIFT (angl. *The Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) buvo analizuotas ir įvertintas palaikomojo LOPL gydymo inhaliuojamuoju anticholinerginiu vaistu tiotropiu (*Spiriva*) veiksmingumas sergant vidutinio sunkumo LOPL ir įtaka klinicinei ligos baigčiai.

Palyginti dar neseniai LOPL, pasireiškianti ne-grįžtama arba tik iš dalies grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija, ne tai kaip bronchų astma, buvo laikoma liga, kurios veiksmingo gydymo nėra. Pastaraisiais metais situacija pasikeitė: ilgai veikiančių beta 2 agonistų, inhaliuojamųjų gliukortikoidų, jų derinių ir ilgo veikimo inhaliuojamųjų anticholinerginių vaistų įdiegimas į klinikinę praktiką iš esmės pagerino LOPL sergančių pacientų būklę ir apskritai šios ligos kontrolę.

Labai svarbus gydymo efektyvumo kriterijus – surėtėję LOPL paūmėjimai, nes jie skatina progresuoti ligą. Po kiekvieno LOPL paūmėjimo plaučių funkcija smunka pakopa žemyn ir jau nebegrįžta į buvusį lygmenį netgi nuslopinus kvėpavimo takų uždegimą. Naujausių tyrimų duomenimis, gydant ilgo veikimo inhaliuojamuoju anticholinerginiu vaistu galima sumažinti sergančiųjų LOPL mirštamumą. Be to, gydymas ilgai veikiančiu anticholinerginiu vaistu sumažina LOPL ligonių sergamumą širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir kvėpavimo nepakankamumo atvejų dažnumą.

Daugumoje pastarųjų metų klinikinių LOPL tyrimų dalyvavo sergantieji III ar IV stadijos liga (pagal GOLD), kai FEV<sub>1</sub> – 36–45 proc. Apie ankstyvų stadijų, vidutinio sunkumo, LOPL gydymo efektyvumą ir galimybes duomenų turėta mažai. Vienas nedidelės apimties (224 pacientai) trumpalaikis tyrimas, kuriame dalyvavo II stadijos LOPL sergantys pacientai, gydyti ambulatoriškai pirminės sveikatos priežiūros grandyje, parodė, kad gydymas tiotropiu reikšmingai pagerino svarbiausius plaučių funkcijos rodiklius: FEV<sub>1</sub> ir FEV (forsuoto iškvėpimo tūrį per sekundę ir forsuito iškvėpimo tūrį), palyginti su placebo.

Tyrimai rodo, kad jau ankstyvu LOPL raidos periodu atsiranda plaučių funkcijos nepakankamumo požymių ir pacientą varginančių simptomų, todėl kliniškai racionalu ir pagrįsta gydyti pradinių stadijų LOPL. Nustatyta, kad sergant I stadijos LOPL (pagal GOLD) atsiranda dispnėja (dusulys) ir sumažėja fizinis pajėgumas. Fizinio krūvio suvaržymai dar ryškesni esant II stadijos LOPL.

Ankstyvu LOPL periodu prisideda ir gretutinė susijusi patologija, o tai svarbus veiksnys pradėti taikyti aktyvų gydymą.

Kol kas patikimų įrodymų, kad gydyti ankstyvos stadijos LOPL naudinga visais atvejais, nėra. Įrodyta tik tai, kad inhaliuojamuoju anticholinergiku ipratropiumu gydant I stadijos LOPL sumažėja dusulys ir hiperinfliacija, kuri iš dalies lemianti plaučių disfunkciją ir visumą LOPL būdingų simptomų.

## UPLIFT REZULTATAI KEIČIA POŽIŪRĮ

UPLIFT tyrime buvo įvertintas ilgalaikio gydymo tiotropiu veiksmingumas esant II stadijos LOPL ir įtaka klinikinėms baigtims. UPLIFT – pats didžiausias atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas paralelinių grupių dvigubai aklas tyrimas, kuriame dalyvavo II stadijos LOPL sergantys pacientai, gydyti ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu (tiotropiu).

UPLIFT vyko 4 metus 37 šalių 487 medicinos centruose. Tyrime dalyvavo 5 993 pacientai, 40 metų ir vyresni, sirgę II stadijos LOPL. Pirmosios grupės pacientai (2 987) vartojo inhaliuojamąjį tiotropį (18 mcg per parą) vieną kartą per dieną, antrosios grupės (3 006) pacientams buvo skiriamas placebo (ši grupė galėjo vartoti visus vaistus LOPL gydyti, išskyrus anticholinerginius).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis: FEV<sub>1</sub> rodiklių (prieš pavartojant bronchodilatatorių ir po to) sumažėjimas per metus pradedant 30-ąją dieną iki dvigubai aklo gydymo pabaigos.

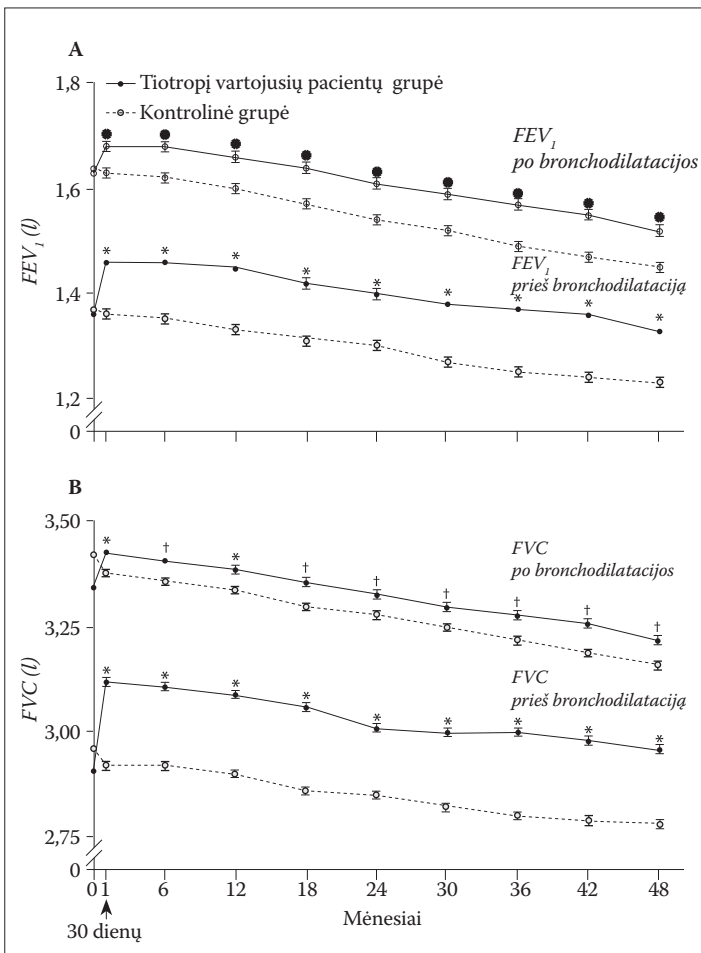
Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota LOPL. Kiti įtraukimo į tyrimą kriterijai: 40 metų arba vyresnis amžius, ne trumpesnė kaip 10 metų rūkymo anamnezė (ne mažiau kaip po vieną pakelį per dieną), FEV<sub>1</sub> po bronchodilatoriaus pavartojimo – 70 proc. ir mažiau, ir FEV<sub>1</sub> – 70 proc. ir mažiau FEV reikšmės.

## Tyrimo rezultatai ir išvados

UPLIFT tyrimas įtikinamai parodė, kad pacientams, sergantiems II stadijos LOPL (pagal GOLD), gydymas ilgo veikimo inhaliuojamuoju anticholinerginiu vaistu tiotropiu (*Spiriva*):

- sulėtina pobronchodilacinio FEV<sub>1</sub> rodiklio blogėjimą (mažėjimą);
- sumažina ligos paūmėjimų riziką (dažnumą).





**Pav.** TYRIME DALYVAVUSIŲ PACIENTŲ, SERGANČIŲ II STADIJOS LOPL (PAGAL GOLD), FEV<sub>1</sub> IR FVC VIDUTINĖS REIKŠMĖS IKI BRONCHODILATORIAUS PAVARTOJIMO IR JO PAVARTOJUS

FEV<sub>1</sub> – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; GOLD – Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (ekspertų susitarimas dėl diagnostikos, profilaktikos ir gydymo). Atlikus kartotinius ANOVA matavimus, reikšmės palygintos su pradinėmis. Į analizę įtraukti pacientai, kuriems nuo 30 dienos atlikti 3 arba daugiau plaučių funkcijos mėginių.

- A) FEV<sub>1</sub>. Mėnuo 0: tiotropio grupė, n = 1 196; kontrolinė grupė, n = 1 142. Mėnuo 48: tiotropio, n = 925; kontrolinė, n = 859. Abiejų lygintų grupių pacientų vidutinės FEV<sub>1</sub> reikšmės skyrėsi: FEV<sub>1</sub> prieš bronchodilatoriaus pavartojimą – nuo 101 iki 119 ml; po bronchodilatoriaus pavartojimo – nuo 52 iki 82 ml.
- B) FVC. Mėnuo 0: tiotropio grupė, n = 1 196; kontrolinė grupė, n = 1 142. Mėnuo 48: tiotropio, n = 925; kontrolinė, n = 859. Abiejų lygintų grupių pacientų vidutinės FVC reikšmės skyrėsi: nuo 164 iki 194 ml – prieš bronchodilatoriaus pavartojimą; nuo 42 iki 68 ml – po bronchodilatoriaus pavartojimo.

Tiotropij gydytų pacientų plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, UPLIFT duomenimis, buvo patikimai geresnės negu kontrolinės grupės visą tyrimo laiką. UPLIFT įrodyta, kad gydymas ilgo veikimo inhaliuojamuoju anticholinerginiu vaistu kliniškai reikšmingai naudingas ir vidutinio sunkumo LOPL sergantiems ligoniams, todėl turėtų būti pradamas jau esant šiai ligos stadijai.

Labai svarbus UPLIFT atradimas tas, kad, gydant tiotropiu, lėtėja pobronchodilatacinio FEV<sub>1</sub> mažėjimo greitis, vadinasi, juo gydant galbūt galima keisti ankstyvų stadijų LOPL natūralią eigą. Šią labai tikėtiną prielaidą dar reikia detaliau išanalizuoti.

Nemaža dalis pacientų, kuriems LOPL diagnozuojama ir patvirtinama spirometriškai, negauna optimalaus gydymo. Vieno perspektyviojo tyrimo dalyviams, stacionare gydomiems pacientams, buvo pateikti standartizuotos anketos klausimai ir atlikta spirometrija. Paaikėjo, kad iš 153 tyrimo dalyvių 40 (26 proc.) turėjo kvėpavimo takų obstrukcijos požymių, iš jų 14 (35 proc.) hospitalizuojant buvo diagnozuota LOPL. Palaikomasis bronchodilatacinis gydymas guldant į ligoninę ar išrašant buvo skirtas tik 14 (35 proc.) pacientų.

Japonijoje atlikto tyrimo duomenimis, iš 194 pirminės sveikatos priežiūros grandies pacientų, kurie skundėsi lėtiniu kosuliu ir skrepliavimu, bet LOPL nebuvo diagnozuota, net 96 buvo nustatyta mažiausiai II stadijos LOPL diagnozė, o 30 (31 proc.) iš jų negavo nei medikamentinio gydymo, nei patarimų mesti rūkyti.

UPLIFT duomenys, kad gydymas inhaliuojamuoju ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu (tiotropiu) kliniškai naudingas jau sergant II stadijos LOPL turėtų paskatinti gydytojus atidžiau diagnozuoti ankstyvos stadijos LOPL ir gydyti pagal tarptautines ekspertų rekomendacijas (GOLD).

UPLIFT tyrimas yra labai svarbus klinikinei praktikai. Akivaizdu, kad pirminės sveikatos priežiūros įstaigose ankstyvos stadijos LOPL sergančius pacientus galima efektyviai išsiaiškinti standartizuotu simptomų klausimynu ir spirometrija, o tai leistų pradėti gydymą jau ankstyvu LOPL raidos etapu, kada galima efektyviai valdyti simptomus ir netgi keisti (lėtinti) natūralią ligos eigą, stabdyti jos progresavimą.

Ofir su bendradarbiais įrodė, kad dusulys ir fizinio krūvio suvaržymų atsiranda sergant I stadijos LOPL, o pradėtas gydymas pacientams sumažina hiperinfliaciją ir dusulį, respiracinį diskomfortą. Dusulys ir hiperinfliacija pastebimai riboja pacientų fizinį aktyvumą – tai įrodyta daugeliu tyrimų. Ankstyvą LOPL labai dažnai lydi gretutinės ligos: širdies ir kraujagyslių sistemos, osteoporozė, cukrinis diabetas. Jų kontrolė dažniausiai taip pat smarkiai pagerėja pradėjus veiksmingai gydyti LOPL.

Isidėmėtina ir tai, kad, esant II stadijos LOPL, plaučių funkcija neretai blogėja sparčiau negu vėlesniu LOPL raidos periodu, tai yra vėlesnėmis ligos stadijomis. Stabdyti šį procesą reikia pradėti kuo anksčiau, kol nėra ryškių kvėpavimo takų pokyčių, negrįžtamos remodeliacijos. Anksti pradėtas intensyvus LOPL gydymas efektyviau negu nuosaukus simptomų malšinimas stabdo ligos progresavimą.

Kol kas nėra visai aiškūs LOPL progresavimo dėsningumai. Daugėja duomenų, kad LOPL ne visada progresuoja laipsniškai, tai yra pakopomis, pagal stadijas. Liga gali progresuoti ir didesniais šuoliais „peršokdama“ vieną ar net kelias stadijas.

Taigi ankstyvųjų stadijų LOPL diagnostika ir aktyvus gydymas, galintis sumažinti ligos paūmėjimų dažnumą ir stabdyti jos progresavimą, plaučių funkcijos blogėjimą, įgyja didelės klinikinės svarbos. Kaip rodo UPLIFT tyrimas, gydymas tiotropiu patikimai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą ir sulėtina plaučių funkcijos blogėjimą pradėjus gydyti II stadijos ligą. Aktyvus gydymas ilgo veikimo inhaliuojamuoju anticholinerginiu vaistu turėtų būti skiriamas jau vidutinio sunkumo LOPL sergantiems simptominiams pacientams.

*Literatūros sąrašas redakcijoje.*