

Turinys

AKTUALIJA

Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso Amsterdame 2

PULMONOLOGIJA

Vaikų cistinė fibrozė 3
Infekcijos etiologija sergant cistine fibroze 6
Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas:
šiuolaikinis požiūris 9
Vaikų kvėpavimo nepakankamumo ypatumai 12

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Imunologo rekomendacijos pasikartojus
Herpes simplex viruso infekcijai 17
Alergija lateksui 21

MOKSLINĖS TEZĖS

Konferencijos „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2011“ mokslinės tezės 26

FARMAKOTERAPIJA

Tiotropio veiksmingumas apsaugant nuo LOPL paūmėjimų 36
Apatinių kvėpavimo takų ligų gydymas klaritromicinu 40
Alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės gydymas rupatadinu 44
Pacientų, gydomų inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtinu vaistu, astmos kontrolė 48
Ambulatoriškai vartojamo azitromicino vaidmuo gydant visuomenėje įgytą pneumoniją 53

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

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

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

Leidyba, dizainas
Eglė Butkevičienė
egle@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 526

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
Karaliaus Mindaugo pr. 7,
Kaunas, LT-44033
Tel. (8 37) 221 049
Faks. (8 37) 221 157
El. paštas: redakcija@efarmacija.lt
Interneto svetainės adresas:
www.emedicina.lt
Prenumerata:
www.emedicina.lt, Prenumerata

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.

Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso Amsterdame



Kongrese lankėsi nemažas būrys specialistų iš Lietuvos

Kasmetinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) kongresas vyko Amsterdame (Olandija) 2011 m. rugsėjo 24–28 dienomis. Jame dalyvavo daugiau kaip 10 tūkstančių svečių iš visos Europos. Moksliniai kongreso renginiai vyko viename didžiausių šalies parodų ir konferencijų centrų RAI (*Rijwiel Automobiel Industrie*). Mokomųjų ir mokslinių sesijų metu buvo analizuojami lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo, astmos, kvėpavimo takų infekcijos, cistinės fibrozės, pneumonijos, tuberkuliozės vertinimo bei gydymo klausimai.

LIETUVAI ATSTOVAVO LSMU DELEGATAI, PRISTATĖ SAVO PRANEŠIMUS

Kongrese lankėsi nemažas būrys specialistų iš didžiųjų Lietuvos miestų: Kauno, Vilniaus, Klaipėdos, Panevėžio, Alytaus, Marijampolės. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikai atstovavo 8 kongreso dalyviai: prof. R. Sakalauskas, prof. K. Malakauskas, doc. M. Žemaitis, dr. K. Biekšienė, gyd. J. Vedrickaitė, gyd. dokt. M. Vaitkus, gyd. dokt. I. Bajoriūnienė, dokt. S. Lavinskienė.

Gydytoja doktorantė Ieva Bajoriūnienė ir doktorantė Simona Lavinskienė perskaitė su kolegomis parengtus du

žodinius pranešimus: „*Interleukin 17 expression and peripheral blood neutrophils chemotaxis in patients with allergic rhinitis and asthma challenged with D. pteronyssinus*“ ir „*Bronchial allergen challenge with D. pteronyssinus inhibits blood neutrophil apoptosis in patients with allergic asthma and rhinitis*“. Pranešimuose pabrėžta, kad po specifinės provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu alergine astma ir alerginiu rinitu sergantiems pacientams sutrinka neutrofilų funkcinės savybės: fagocitinis aktyvumas, apoptozė ir reaktivių deguonies formų sintezė, o interleukinas 17 (IL-17) yra susijęs su neutrofilų chemotaksio pokyčiais.

Gydytojas doktorantas Mindaugas Vaitkus ir doktorantė Simona Lavinskienė pristatė tris stendinius pranešimus: „*Influence of AECOPD to ROS production in neutrophils*“, „*Neutrophil phagocytic activity in AECOPD*“ ir „*Neutrophil elastase levels is higher in patients with lung cancer than chronic obstructive pulmonary disease*“. Šiuose pranešimuose nagrinėtos neutrofilų funkcinės ypatybės esant lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimui, neutrofilų elastazės svarba sergant plaučių vėžiu.

I. Bajoriūnienės, M. Vaitkaus ir S. Lavinskienės pranešimai susilaukė didelio dėmesio. Kongreso dalyviai įdėmiai studijavo rezultatus, autoriams pateikė daugybę klausimų. Pranešimų tema puikiai atitiko kongreso kontekstą.

Parengė S. Lavinskienė

Vaikų cistinė fibrozė

Valdonė Misevičienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, vaikai.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiami svarbiausi vaikams būdingesni klinikiniai cistinės fibrozės simptomai, ligos eigos ir diagnostikos bei gydymo ypatumai.

Cistinė fibrozė (CF) – dažniausia autosominiu recesyviniu būdu paveldima genetinė liga, kuri lemia didžiulį ja sergančių vaikų ligotumą ir mirštamumą [1, 2].

Prognozuojama CF ligonių gyvenimo trukmė dabar siekia 30–40 metų, tačiau, Europoje atliktų epidemiologinių tyrimų duomenimis, vidutinis Europos Sąjungos piliečių, sergančių CF, amžius yra 16,3 metų (IQR 8,2–24,8), o gyvenančių ne Europos Sąjungos šalyse – 12,1 metų (IQR 6,0–19,2). Vyresni nei 40 metų pacientai sudaro atitinkamai tik 5 ir 2 proc. iš 30 tūkst. visų šiuo metu Europoje registruotų CF ligonių [1, 3]. Todėl būtent vaikų ligų gydytojai privalo neprarasti budrumo ir laiku atpažinti šią ligą bei žinoti bent pagrindinius CF gydymo principus.

LIGOS PASIREIŠKIMAS IR EIGA

CF esmė – sutrikęs elektrolitų laidumas per sekretinio epitelio ląstelių membraną dėl CFTR baltymo kiekybinio arba funkcinio nepakankamumo, sąlygoto dviejų iš daugiau nei 1 700 CFTR geno mutacijų [4]. Sutirštėjęs egzokrininių liaukų sekretas pažeidžia daugelio organų ir sistemų funkcijas, bet dažniausiai – kvėpavimo ir virškinimo [4, 5, 6].

CFTR geno mutacijų gausa, modifikuojantieji genai ir aplinkos bei įvairūs kiti ne genetiniai veiksniai lemia CF fenotipų įvairovę, skirtingą ligos eigą ir prognozę netgi tas pačias mutacijas turintiems žmonėms. Todėl iki dabar CF tebėra daugiau klinikinė nei genetinė diagnozė, nors CFTR genas atrastas daugiau nei prieš 20 metų [6, 7].

Klasikinė CF daugeliu atvejų lengvai atpažįstama iš klinikinių simptomų ir dažniausiai nustatoma radus dvi CFTR mutacijas bei padidėjusią chloro jonų koncentraciją prakaito (> 60 mmol/l) [5, 6, 8]. Kartais simptomai būna netipiniai, o tyrimų rezultatai – ribiniai, tokiu atveju, jei nenustatyta kitų ligų, klinikinę būklę tenka įvardyti kaip netipinės eigos CF arba kaip su CFTR susijusią paciento būklę ir elgtis taip kaip CF atveju [9].

CF simptomai dažniausiai pasireiškia ankstyvoje

vaikystėje ir ilgainiui progresuoja [1, 2]. Nustatyta, kad beveik trims ketvirtadaliams ligonių pirmieji ligos požymiai pasireiškia iki 6 mėnesių amžiaus, 8,4 proc. – iki metų ir tik nedaugeliui – vyresniame amžiuje. Ligos komplikacijos pradeda ryškėti vėliau – nuo šeštų–dešimtų gyvenimo metų [2, 10].

Kadangi visų sunkiausia yra pagalvoti, kad vaikas gali sirgti CF, daugelyje šalių, ypač ten, kur nėra visuotinės naujagimių patikros (VNP) dėl CF, diagnozė nustatoma pavėluotai [2, 11].

CF vaikui turėtų įtarti gydytojas neonatologas, pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje dirbantis gydytojas, gydytojas vaikų pulmonologas, gydytojas vaikų gastroenterologas, gydytojas vaikų chirurgas [5].

VAIKŲ CF KLINIKINIAI POŽYMIAI

Būdingiausi vaikų CF klinikiniai požymiai [8, 11, 12] yra šie:

- virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimai;
- druskos netekimo požymiai;
- lėtinė plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų liga.

Virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimai

Dar antenataliniu periodu, tiriant ultragarsu, galima nustatyti hiperechogenišką žarnyną ir ligą patvirtinti atlikus choriono gaurelių biopsiją arba molekulinis genetinius tyrimus [6, 11]. Apie 15–20 proc. vaikų pirmas ligos požymis būna mekonijinis žarnų nepraeinamumas naujagimystėje arba vėliau – tiesiosios žarnos iškritimas bei distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas [1, 2, 8]. Neretai tokie naujagimiai išleidžiami iš akušerijos skyrių neatkreipus į pokyčius tinkamo dėmesio, o vėliau juos dažniausiai stebi ir gydo vaikų chirurgai, kuriems nekyla mintis apie galimą CF, kaip pagrindinę minėtų būklių priežastį.

Nepriklausomai nuo vyraujančių ligos simptomų, kasos funkcijos nepakankamumas pasireiškia apie 85 proc. CF sergančių vaikų [9, 11]. Dėl to sutrinka virškinimas, atsiranda malabsorbcijos požymių: hipoproteinemija, fizinės raidos sulėtėjimas, riebaluose tirpių

vitaminų stoka. Ligoniams būdingi nepastovūs, dažnai užkietėję viduriai, gastroezofaginio reflukso ligos požymiai. Vyresniame amžiuje beveik trečdaliui pacientų vystosi endokrininis kasos funkcijos nepakankamumas, jie suserga cukriniu diabetu [8, 11].

Cholestazė ir pirmieji kepenų pažeidimo požymiai taip pat gali prasidėti jau naujagimystėje neaiškios kilmės užsitęsusia gelta, o vėliau, ryškėjant cholestazei, ypač jei liga negydoma arba gydoma netinkamai, atsiranda hepatobiliarinė cirozė, vartų venos hipertenzija [11].

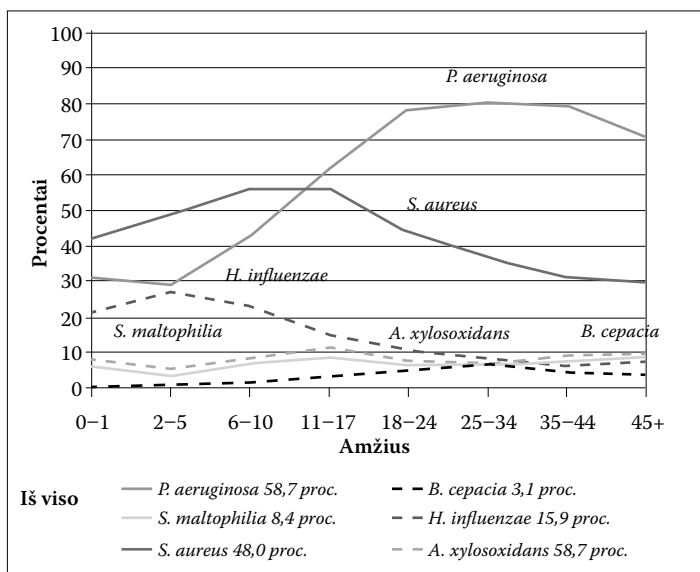
Atsižvelgiant į anksčiau aprašytus sutrikimus, mitybos poreikių užtikrinimas ir tinkamas nuolatinis pakeičiamasis gydymas kasos fermentais tampa kertiniu CF gydymo aspektu, kuris kartais nepelnytai pamiršamas ir apleidžiamas [13].

Druskų netekimas

Druskų netekimo pirmasis požymis – „sūraus“ vaiko sindromas [5, 11]. Kūdikiai gausiai prakaituoja, o jų prakaitas būna itin sūrus ir jaučiamas netgi vaikų bučiuojant. Kai kada ant odelės susidaro balti druskų kristalėliai, kurie matomi akimis, o sergantys CF vaikai nori valgyti sūriai ir aštriai. Apie tai dažniausiai praneša patys tėvai arba to jų reikia paklausti. Vėliau gali atsirasti elektrolitų pusiausvyros sutrikimų, nustatoma hipochloremija, lėtinė metabolinė alkalozė [2, 8, 12].

Lėtinė plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų liga

Vaikų, kurie gimsta su CF ligą nulemiančiu genetiniu defektu, kvėpavimo takai gyvenimo pradžioje būna švarūs, kvėpavimo organų pažeidimų nėra, o kvėpavimo funkcija normali [11, 14]. Tik vėliau, kai kvėpavimo takus užkemša tirštos gleivės, sutrinka mukociliarinis klirensas ir vietinis imunitetas, atsiranda nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas, susidaro palankios sąlygos kartotis ir išlikti infekcijai, progresuoja viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų patologiniai pokyčiai [2, 11, 15, 16].



1 pav. Įvairaus amžiaus CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose randamų patogeninių bakterijų dažnumas [2]

Kvėpavimo organų pažeidimo simptomų gali atsirasti jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, kai vaikas susergera bronchiolitu, bronchitu ar pneumonija, jam kartojasi atkakli sloga, vargina nosies užgulimas. Dažniausiai kartojasi bronchų obstrukcija, sinusitas, otitas, adenoiditas, produktyvus kosulys, o būklę nulemianti priežastis nėra aiški. Respiraciniai simptomai linkę užsitęsti, įprastinis gydymas būna mažai efektyvus. Kartojantis kvėpavimo takų infekcijoms, radiologiniuose plaučių tyrimuose nustatoma progresuojančių intersticinių fibrozinė pokyčių, atsiranda bronhektazių. Dėl to vystosi lėtinis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, susiformuoja būgno lazdelių pirštai, atsiranda kitų lėtinės hipoksijos požymių [8, 11].

Kvėpavimo funkcijos tyrimas yra vienas iš pagrindinių kvėpavimo organų būklei ir ligos prognozei įvertinti [2, 5]. Vaikams jis dažniausiai atliekamas tik sulaukus 5–6 metų amžiaus, kai jie sąmoningai gali bendradarbiauti tyrimo metu. Tačiau net ir tada daugeliui ligonių dar nustatoma normali kvėpavimo funkcija, kuri blogėja palaipsniui. Deja, įvairių autorių duomenimis, tai – vėlyvas ligos progresavimo rodiklis [2, 14].

Nustatyta, kad mukociliarinio klirenso indeksas arba radiologiniai pokyčiai kompiuterinėse tomogramose parodo vaikų kvėpavimo organų pažeidimus anksčiau nei kvėpavimo funkcijos rezultatai. Todėl labai svarbu pirmiausia skystinti klampų sekretą bei įvairiomis priemonėmis gerinti bronchų drenažinę funkciją [16, 17, 18].

Kai CF įtariama arba jau patvirtinta, kitas svarbus uždavinys – išsiaiškinti ir nuolat patikslinti kvėpavimo takų infekciją sukėlusius mikroorganizmus, nes sukėlėjai dažniausiai būna specifiniai, per laiką jie kinta, o lėtinės kvėpavimo takų infekcijos nepavyksta išvengti nė vienam šia liga sergančiam pacientui [1, 2, 11, 12]. Mažų vaikų kvėpavimo takuose dažniausiai nustatomos *S. aureus* ir *H. influenzae* bakterijos, vėliau – *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ir kitos (1 pav.) [2, 5, 11].

Išskirtinis dėmesys turėtų būti skiriamas *P. aeruginosa* sukeltai kvėpavimo takų infekcijai. Nuolatinė kvėpavimo takų kolonizacija būtent šiomis bakterijomis lemia ankstesnę bronhektazių atsiradimą, prastesnę ir greičiau blogėjančią kvėpavimo funkciją bei trumpesnę gyvenimo trukmę [2, 19, 20]. Jei vaiko fizinė raida atsilieka, minėti pokyčiai būna dar ryškesni (2, 3 pav.) [21, 22].

Epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad net trečdaliui CF sergančių vaikų *P. aeruginosa* bakterijų randama dar iki 1–5 metų [2]. Todėl pagrindinis tikslas gydant tokio amžiaus vaikus – nustatyti ir išnaikinti *P. aeruginosa* bei kuo ilgiau išvengti kvėpavimo takų kolonizacijos [2, 5, 13].

Kalbant apie infekcijos patikslinimą vaikams bei medžiagos paėmimą mikrobiologiniam pasėliui, visada lieka daug klausimų. Maži vaikai nemoka atkosėti skreplių, dažnai kosulys būna sausas. Bronchoskopinį tyrimą ne visuomet įmanoma ir reikia atlikti, todėl alternatyva – tepinėlis iš gerklės nuo užpakalinės nosiaryklės sienos arba nosiaryklės išskyrų išsiurbimas [5, 12]. H. J. C. Bonestroo ir kolegų duomenimis,

taip paimtų pasėlių rezultatai dažniau būna teigiami mažiems vaikams arba vyraujant viršutinių kvėpavimo takų simptomams, be to, net 65 proc. tirtų vaikų *P. aeruginosa* išaugo pirmiausia iš viršutinių, o ne apatinių kvėpavimo takų išskyrų [23].

ANKSTYVOS DIAGNOSTIKOS REIKŠMĖ

Dėl medicinos pažangos ir gerėjančios sveikatos priežiūros CF ligonių gyvenimo trukmė nuolat ilgėja, todėl vis daugiau dėmesio skiriama šių pacientų gyvenimo kokybei, o ne ilgaamžiškumui [1, 2, 12]. Įrodyta, kad būtent anksti nustatyta diagnozė ir anksti suteikta adekvati pagalba vaikystėje – svarbiausias minėtų siekių įgyvendinimo garantas [2, 12, 13].

Visuotinė naujagimių patikra (VNP) dėl CF geriausiai užtikrina ankstyvą ligos diagnostiką, tačiau tokia metodika įdiegta ne visose šalyse [24]. Farell ir kolegų duomenimis, įvedus VNP dėl CF, laikotarpis, kada dažniausiai diagnozuojama liga, sutrumpėjo nuo 6 mėn. iki 4 sav., dėl to jau naujagimystėje galima užtikrinti tinkamesnę mitybą bei geresnę raidą [11]. Kiti tyrėjai taip pat patvirtino VNP dėl CF pranašumas: geresnę infekcijų kontrolę ir kvėpavimo funkciją, ilgesnę gyvenimo trukmę, mažesnius gydymo kaštus, geresnes pažinimo funkcijas [14, 16, 18, 24].

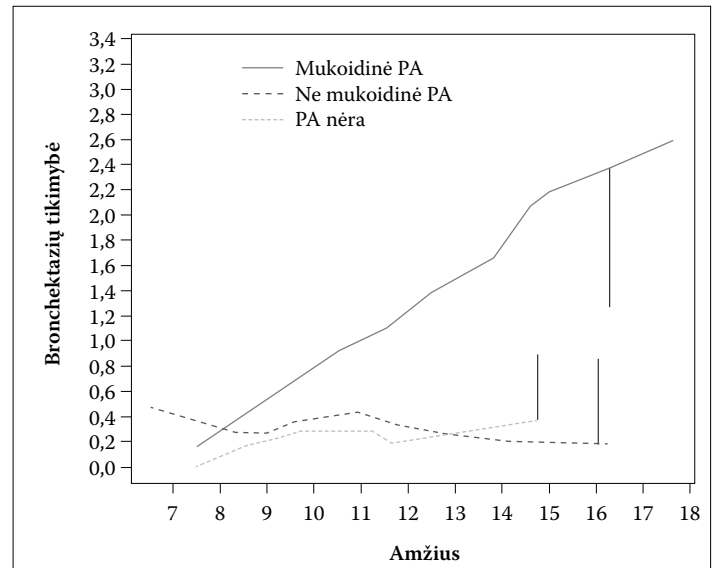
CF SERGANČIŲ VAIKŲ GYDYMO PRINCIPAI

Pagrindiniai vaikų, sergančių CF, gydymo principai yra šie [12, 13]:

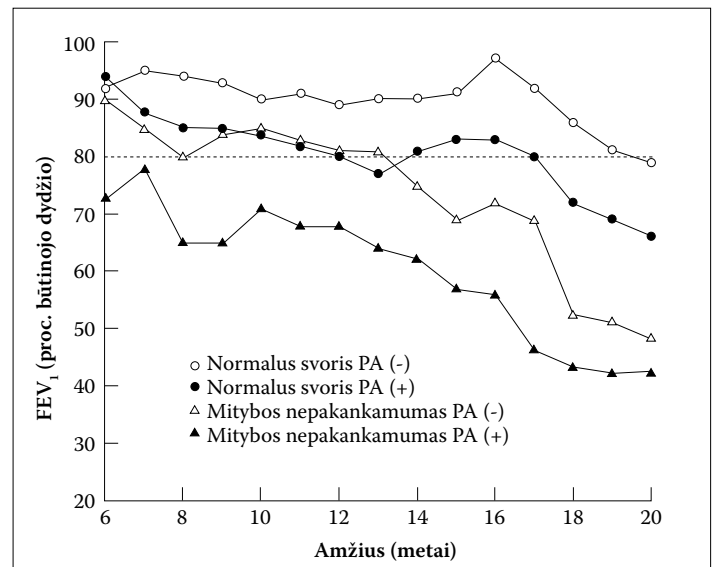
- Pacientus konsultuoti ir gydyti specializuotuose centruose / ligoninėse.
- Užtikrinti normalią vaiko fizinę raidą:
 - tinkama mityba;
 - pakeičiamasis gydymas fermentais;
 - riebaluose tirpių vitaminų vartojimas;
 - maisto papildai.
- Pagerinti bronchų drenažinę funkciją:
 - mukolitikai;
 - broncholitikai;
 - kineziterapija.
- Laiku skirti antimikrobinį gydymą ir vaistų nuo uždegimo.
- Kontroliuoti infekcijų plitimą CF centruose ir už jų ribų.
- Kuo ilgiau išvengti ligos komplikacijų, o joms atsiradus, anksti pastebėti ir gydyti.
- Mokyti šeimas ir skatinti pacientų bendradarbiavimą.

APIBENDRINIMAS

CF simptomai dažniausiai pasireiškia kūdikystėje ir progresuoja vaikui augant. Daugeliu atveju diagnozę patikslinti nėra sudėtinga. Svarbiausia – ligą įtarti. Virškinimo organų pažeidimas ir kvėpavimo organų būklė, sergant CF, yra labai susiję, todėl svarbu kuo anksčiau koreguoti mitybos sutrikimus ir užtikrinti normalią fizinę raidą. Vaikai kol kas sudaro didžiausią CF ligonių dalį, todėl vaikų ligų gydytojams tenka svarbiausias vaidmuo dia-



2 pav. *P. aeruginosa* infekcijos ir bronhektazių formavimosi ryšys sergant CF [19]



3 pav. CF pacientų mitybos ir lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos įtaka kvėpavimo funkcijai [22]

gnozuojant ligą, inicijuojant gydymą ir padedant pamatus geresnei ligos kontrolei bei pacientų, sergančių CF, ilgaamžiškumui. CF gydymas – daug žinių, kantrybės ir kompleksinio požiūrio į pacientą reikalingas darbas, tačiau gydymo sėkmė labai priklauso ir nuo pačių pacientų pastangų bei jų šeimos narių noro bendradarbiauti.

CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

VALDONĖ MISEVIČIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: cystic fibrosis, children.

Summary. Peculiarities of clinical view and course of cystic fibrosis in children are overviewed in the article. The main goals in diagnosis and treatment are discussed.

Infekcijos etiologija sergant cistine fibroze

Astra Vitkauskienė

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Reikšminiai žodžiai: etiologija, mikrobiologinės diagnostikos ypatumai.

Santrauka. Pirmoji bakterija, kurios klinikinė reikšmė infekcijos etiologijoje sergant cistine fibroze buvo lengvai nustatyta, yra *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), kuri buvo dažnai išskiriama cistine fibroze sergantiems pacientams 1960 m., 1970 m. pradžioje laikyta ne patogenu ir iki 1990 m. dėl jos reikšmės buvo diskutuojama. Dabar *P. aeruginosa* klinikinė reikšmė įrodyta. Nustatyta, kad yra ir kitų, retesnių, sukėlėjų, kurie svarbūs cistine fibroze sergantiems pacientams: *Stenotrophomonas maltophilia* (anksčiau vadinta *P. maltophilia*, *Xantomonas maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandoraea spp.* (įskaitant *Pandoraea apista*), netuberkuliozinės *Mycobacteria spp.* Mikrobiologinė diagnostika ir rezultatų interpretavimas tiriant cistine fibroze sergančius pacientus turi tam tikrų savitumų. Interpretuojant rezultatus, reikia atskirti laikiną kolonizaciją nuo lėtinės infekcijos, dažnai atliekant kartotinius pasėlius ir/arba nustatant antikūnų atsaką į mikroorganizmą. Jei skrepliuose išskirtas sukėlėjas susijęs su klinikiniais uždegimo simptomais, patologiniais radiologiniais požymiais, kvėpavimo funkcijos blogėjimu, pasėlyje šio sukėlėjo kiekiui mažėjant ir išnykus, gydant antibakteriniais vaistais, turi būti pastebimas ir klinikinis būklės gerėjimas. Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir padėti parinkti optimalius antibiotikus, yra būtina sėkmingo antimikrobinio cistinės fibrozės gydymo sąlyga.

Sergant cistine fibroze dažniausiai nustatomi sukėlėjai yra šie:

- Oro lašiniu būdu perduodami respiraciniai virusai: gripo, paragripo, respiracinis sincitinis, *rhino* virusas.
- Viršutinius kvėpavimo takus ar odą kolonizuojantys mikroorganizmai: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Bakterijos ir grybai iš aplinkos: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) kompleksas, įskaitant *B. cepacia* (genomovaras (GV) I + IV, anksčiau vadinta *P. cepacia*), *B. cenocepacia* (GV III) ir *B. multivorans* (GV II), taip pat *Aspergillus fumigatus*.

Pirmoji bakterija, kurios klinikinė reikšmė infekcijos etiologijoje sergant cistine fibroze buvo lengvai nusta-

tyta, yra *S. aureus*. Pradėjus gydyti antistafilokokiniais vaistais, pagerėjo cistine fibroze sergančių naujagimių mirštamumo rodikliai (1940, 1950 m.) Priešingai – *P. aeruginosa*, kuri buvo dažnai išskiriama cistine fibroze sergantiems pacientams 1960 m., 1970 m. pradžioje laikyta ne patogenu ir iki 1990 m. dėl jos reikšmės buvo diskutuojama. Dabar *P. aeruginosa* klinikinė reikšmė įrodyta.

Nustatyta, kad yra ir kitų, retesnių, sukėlėjų, svarbių sergant cistine fibroze:

- *Stenotrophomonas maltophilia* (anksčiau vadinta *P. maltophilia*, *Xantomonas maltophilia*);
- *Achromobacter xylosoxidans*;
- *Pandoraea spp.* (įskaitant *Pandoraea apista*);
- Netuberkuliozinės *Mycobacteria spp.*

Literatūroje aprašoma atvejų, kai cistine fibroze sergantiems pacientams iš kvėpavimo takų sekreto

išskiriamos ir kitų rūšių *Burkholderia*: *B. gladioli*, *B. vietnamensis* (GV V), *B. stabilis* (GV IV), *B. ambifaria* (GV VII), *B. pyrrocinia* (GV IX), *B. anthina* (GV VIII), *B. dolosa* (GV VI). Subtropinėse ir tropinėse šalyse gyvenantiems pacientams – *B. pseudomallei*.

BURKHOLDERIA SPP.

Geografiškai plačiai paplitę mikroorganizmai aplinkoje, ypač dirvožemyje. Tikėtina, kad cistine fibroze sergantys pacientai įgyja *Burkholderia spp.* iš vandens, dirvožemio ar augalų, galima įgyti ir gydymo įstaigoje. JAV duomenimis, *B. cepacia* komplekso bakterijų paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 3,1 proc. Nustatyta svarbi jų įtaka pacientų sergamumui ir mirštamumui.

Burkholderia spp. pasižymi genetiniu dauginiu atsparumu antibiotikams. *B. cepacia* komplekso bakterijos itin atsparios aminoglikozidams, imipenemui, ciprofloksacinui, polimiksiniui. Greitai, per 2–4 gydymo savaites, atsparios gali tapti ir jautrios antibiotikams.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 9,4 proc. JAV, 4,3–6,4 proc. – Europos CF centrų duomenimis, pavieniuose straipsniuose skelbiamas net 10–25 proc. paplitimas. Randamas vandenyje, liginės aplinkoje. Klinikinė reikšmė CF sergantiems pacientams iki šių dienų nėra iki galo aiški. Dažniausiai neperduodamas vieno paciento kitam, užsikrečiama iš aplinkos, ypač per vandenį.

Itin atsparus daugeliui antibiotikų, įskaitant karbapenemus, ceftazidimą, aminoglikozidus. Turi antibiotikus išmetančius siurblius, kas ir lemia atsparumą antibiotikams.

Biocidas triklozanas, kuris plačiai naudojamas dantų pastų, valymo tirpalų, plastiko, namų apyvokos daiktų gamyboje, įeina į liginėse naudojamų įrengimų dangos sudėtį, sąlygoja atsiradimą mutavusių *S. maltophilia* padermių, kurios gamina per didelį SmeDEF dauginio atsparumo vaistams siurblių kiekį, nulemiantį *S. maltophilia* atsparumą tetraciklinui, chloramfenikoliui ir ciprofloksacinui.

ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – 5,2 proc. JAV duomenimis.

Randamas vandens rezervuaruose ir liginės aplinkoje, gali sukelti nozokomines infekcijas.

Galima užsikrėsti nuo kito paciento.

Gali sukelti lėtines persistuojančias infekcijas su dažniais paūmėjimais ir pabloginti klinikinę būklę bei plaučių funkciją cistine fibroze sergantiems pacientams.

PANDORAEA SPECIES

Dažniausiai randamos aplinkoje. Buvo aprašytas protrūkis Danijos CF centre, kur užsikrėtė 6 cistine fibroze sergantys pacientai. Tai rodo, kad *Pandoraea apista* gali sukelti kryžmines infekcijas ir būti perduodamas vieno paciento kitam. Įrodyta, kad šis sukėlėjas labai svarbus cistine fibroze sergantiems asmenims – sukelia lėtines infekcijas ir blogina plaučių funkciją. Aprašyta, kad vienam pacientui netgi buvo plaučių transplantacijos priežastis.

Itin atsparus daugumai antibiotikų, netgi kolistinui.

NETUBERKULIOZINĖS MYCOBACTERIA SPECIES

Paplitimas cistine fibroze sergančių pacientų grupėje – apie 13 proc. Dažniausios rūšys: *Mycobacterium avium* (*M. avium*) ir *M. abscessus*. Gali būti nustatomos ir *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. perigrinum*, *M. malmoensae*, *M. terrae*, *M. kansasii*, *M. simiae*. Danijos CF centre pacientų, kuriems nustatyta šių mikobakterijų kolonizacija, padaugėjo 1980 m. atsisakius skiepavimo BCŽ vakcina. Manoma, kad BCŽ vakcinosis sukuria kryžminę apsaugą ir nuo netuberkuliozės *Mycobacterium* rūšių. Dabar Danijos CF centre visi cistine fibroze sergantys pacientai, kurie nėra užsikrėtę netuberkuliozinėmis *Mycobacterium*, skiepjami BCŽ vakcina.

Netuberkuliozės *Mycobacterium spp.* paplitusios aplinkoje, įskaitant ir geriamąjį vandenį, baseinuose, liginės šildymo sistemos vandenyje. Vienas ligonis kitam jų neperduoda. Gali sukelti nekrozinę granulomą plaučiuose.

Svarbu RAB radimas kvėpavimo takų sekreto tepinėlyje ir teigiami kartotiniai pasėliai.

MIKROBIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Mikrobiologinės diagnostikos ir rezultatų interpretavimo cistinės fibrozės atvejais ypatumai:

- Jei cistine fibroze sergančio paciento skreplių pasėlyje išskiriamas naujas sukėlėjas, nereiškia, kad atsirado naujas patogenas. Viršutinius kvėpavimo takus kolonizuojantis mikroorganizmas nebūtinai sukels plaučių audinio destruktiją ar infekcijos klinikinius simptomus.
- Esant klinikinių infekcijos simptomų, skreplių pasėlyje gali būti išauginti keli potencialūs patogenai, todėl sunku atsakyti, kuris iš išskirtųjų atsakingas už paūmėjimą.
- Svarbu, kad mikrobiologijos laboratorija tiriamojije medžiagoje identifikuotų visus galimus potencialius patogenus ir, įtariant kryžminę kolonizaciją nuo kito paciento, atliktų išskirtų identiškų sukėlėjų genotipavimą DNR tipavimo metodais.

- Interpretuojant rezultatus, reikia atskirti laikiną kolonizaciją nuo lėtinės infekcijos, dažnai atliekant kartotinius pasėlius ir/arba nustatant antikūnų atsaką į mikroorganizmą.
- Jei skrepliuose išskirtas sukėlėjas susijęs su klinikiniais uždegimo simptomais, pataloginiais radiologiniais požymiais, kvėpavimo funkcijos blogėjimu, pasėlyje šio sukėlėjo kiekiui mažėjant ir išnykus, gydant antibakteriniais vaistais, turi būti pastebimas ir klinikinis būklės gerėjimas.
- Specifinių toksinų – patogeniškumo ir virulentiškumo veiksnių – tyrimas cistinės fibrozės atveju nėra naudingas, nes susidaro neutralizuojančių antikūnų, kurie sąlygoja imuninių kompleksų sukeltą uždegimo paūmėjimą (būdinga lėtinei infekcijai, sukeltai *P. aeruginosa*)

Mikrobiologinės diagnostikos galimybės:

- Mikroorganizmai turi būti auginami jų mitybos poreikius atitinkančiose maitinamosiose terpėse. Svarbu parinkti selektyvias šiems retiems sukėlėjams tinkamas mitybos terpes, nustatyti minimalias slopinamąsias koncentracijas.
- Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir padėti parinkti optimalius antibiotikus, yra būtina sėkmingo antimikrobinio cistinės fibrozės gydymo sąlyga.

LITERATŪRA

1. Noiby N., Pressler T. Emerging pathogens in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis. Edited by A. K. Webb and F. A. Ratjen. European Respiratory Society Monograph, Vol. 35. 2006, p.66-79.
2. Knowles M.R., Gilligan P.H., Boucher R.C. Cystic fibrosis. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases 6th ed. 2005, p.869-74.

Atkelta iš p. 5.

LITERATŪRA

1. <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/Variables-Definitions>.
2. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry: 2008 Annual Report, Bethesda, Maryland.
3. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. Lancet, 2010;375:1007-13.
4. The Cystic Fibrosis Mutation Database; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
5. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė V, Dumčius Sir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas. Įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams ir slaugos specialistams. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2010. – 72p.
6. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61:627-35.
7. WHO, World Health Organization 2001. Classification of Cystic Fibrosis and Related Disorders. Report of a joint WHO/ICF(M)/AECFTN meeting. Reprinted in J Cyst Fibros 2002;1:5-8.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998;132:589-95.
9. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related Disorders. J Cyst Fibros 2011; 10 (2): 586-102.
10. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. J Pediatr (Rio J). 2004;80:371-9.

ETHIOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

ASTRA VITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF LABORATORY MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: ethiology, peculiarity in microbiological diagnostics.

Summary. Staphylococcus aureus was the first bacteria identified in cystic fibrosis as a pathogen. Pseudomonas aeruginosa which was increasingly frequently isolated from cystic fibrosis patients in the 1960s and 1970s, it was initially not realised that it was a pathogen for cystic fibrosis patients and there were still reports until 1990 questioning its significance. A number of other rare bacteria have been detected clinically important for cystic fibrosis patients: Stenotrophomonas maltophilia (previously named P. maltophilia, Xantomonas maltophilia), Achromobacter xylosoxidans, Pandoraea spp. (including Pandoraea apista), Nontuberculous Mycobacteria spp. The features of microbiology diagnostics and result interpretation differ in the case of patients with cystic fibrosis and patients with other bacterial infections.

Intermittent colonization should be discriminated from chronic infection either by frequently repeated cultures and/or by detecting an antibody response to the microbe. The morbidity in comprising inflammation, change on chest radiographs and the decrease of lung function and improvement during antibiotic therapy should be related to the presence of the microbe in the sputum and its disappearance or decrease after therapy. Qualified clinical microbiology laboratory service can identify the exact morphological type of pathogen and help to administrate the optimal antimicrobial treatment, that is a warranty of successful antimicrobial treatment of cystic fibrosis.

3. Hansen Ch. R., Pressler T., Noiby N., Gormsen M. Chronic infection with Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. Journal of Cystic Fibrosis. 2006;5(4):245-51.
4. Cystic Fibrosis Research Directions: NIDDK. http://www.wrongdiagnosis.com/artic/cystic_fibrosis_research_directions_nidddk.htm
5. Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros. 2007;6(1):75-8.
11. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J. Pediatr, 2008 August; 153 (2):S4-S14.
12. Keirem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of Care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros, 2005; 4:7-26.
13. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. The J of Pediatrics, 2009; 155 (6), suppl.4: S73-93.
14. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, et al. Lung Function in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. Am J Respir Crit Care Med. 2008, 178 :1238-1244.
15. Kieninger E, Singer F, Fuchs O, Abbas C, et al. Long-term course of lung clearance index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects, J Cyst Fibros, 2011; doi:10.1016/j.jcf.2011.07.006.
16. Sly, P.D., Brennan, S., Gangell, C., de Klerk, N., Murray, C., Mott, L. et al. (2009) Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med, 2009;180: 146-152.
17. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med. 2010;104(12):1834-42.
18. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T et al. Bronchiectasis is common in infants and preschool children diagnosed with CF following newborn screening. J Peds 2009;155:623-8.
19. Farrell PM, MD, Collins J, Broderick LS, Rock MJ, et al. Association between Mucoid Pseudomonas Infection and Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. Radiology. 2009 August; 252(2): 534-543.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 24) redakcijoje.

Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas: šiuolaikinis požiūris

Kristina Stravinskaitė-Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: kvėpavimo nepakankamumas, hipoksemija, hiperkapnija.

Santrauka. Straipsnyje aprašomas šiuolaikinis požiūris į kvėpavimo funkcijos nepakankamumo etiologiją, patofiziologiją bei diagnostiką.

KVĖPAVIMO FIZIOLOGIJA

Kvėpavimo sistemą sudaro dvi dalys: plaučiai, dalyvaujantys dujų apykaitoje, ir „ventiliacinis siurblys“, kurį sudaro krūtinės ląsta, kvėpuojamieji raumenys, kvėpavimą reguliuojančios centrinės nervų sistemos (CNS) dalys ir nugaros bei periferiniai nervai.

Svarbiausia kvėpavimo funkcija – užtikrinti dujų apykaitą, t. y. oksigenaciją (išotinimą deguonimi) ir anglies dvideginio (CO_2) pasišalinimą.

Dujų apykaita plaučių alveolėse vyksta dėl difuzijos bei perfuzijos procesų. Difuzija (alveolių oras → arterinis kraujas) priklauso nuo slėgių skirtumo, membraną storio, bendro difuzijos ploto. Tuo tarpu perfuziją (veninis kraujas → arterinis kraujas) lemia minutinis širdies tūris bei plaučių kraujotaka. Deguonį kraujyje prisijungia hemoglobinas. Didžiuma CO_2 yra difuziškai ištirpusi kraujyje, o hemoglobinas prisijungia tik nedidelę dalį CO_2 .

APIBRĖŽIMAS

Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (KFN) – tai sindromas, kai kvėpavimo sistema negeba atlikti pagrindinės funkcijos: užtikrinti dujų apykaitos, t. y. oksigenacijos (išotinimo deguonimi) ir CO_2 pasišalinimo. KFN nustatomas, kai PaO_2 (parcialinis deguonies slėgis) yra mažesnis nei 60 mm Hg kvėpuojant oru ar PaCO_2 (parcialinis anglies dvideginio slėgis) didesnis nei 45 mm Hg.

KFN EPIDEMIOLOGIJA

Ūminio KFN epidemiologiją įvertinti sudėtinga, todėl epidemiologiniai duomenys nustatomi pagal tai, ko kiam skaičiui pacientų buvo taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija. Skandinavijoje ji taikyta vidutiniškai 77,6

pacientams, JAV – 137,1 pacientams iš 100 tūkst. gyventojų per metus.

Lėtinio KFN epidemiologija nustatoma pagal pacientų, kuries taikomas nuolatinis gydymas deguonimi, skaičių. JAV ji apytikriai taikyta 616 tūkst., Prancūzijoje – 15 800 pacientų.

KFN PRIEŽASTYS

KFN išsivysto dėl plaučių arba dėl „ventiliacinio siurblio“ nepakankamumo. Pirmuoju atveju dujų apykaitos nepakankamumas pasireiškia hipoksemija, antruoju – hiperkapnija.

KFN priežastys yra šios:

- Kvėpavimo takų ligos: LOPL, astma, cistinė fibrozė.
- Alveolių pažeidimas (prisipildymas skysčio ar nuosrūvis): kardiogeninė ir nekardiogeninė plaučių edema, aspiracinė pneumonija, kraujavimas iš plaučių.
- Centrinės nervų sistemos (CNS) ligos (sąlygoja hipoventiliaciją, hiperkapniją): CNS kamieno navikai, mioksedema, narkotinių analgetikų, migdomųjų perdozavimas.
- Periferinės nervų sistemos, kvėpuojamųjų raumenų, krūtinės ląstos sienos ligos (sumažėja minutinė ventiliacija, vystosi hipoksemija ir hiperkapnija): Guillain-Barré sindromas, raumenų distrofija, miastenija, ryški kifoskoliozė, piktybinis nutukimas.

KFN KLASIFIKACIJA

KFN klasifikuojamas pagal:

- Tipą:
 - hipokseminis (*I tipo* KFN);
 - hiperkapninis (*II tipo* KFN).
- Eiga:
 - ūminis;
 - lėtinis;
 - lėtinis paūmėjęs.

HIPOKSEMINIS KFN (I TIPO) KFN

Hipokseminiam KFN būdinga hipoksemija ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) ir normokapnija ar hipokapnija. Tai dažniausio tipo KFN. Jį gali sąlygoti bet kuri ūminė plaučių liga, kai alveolės prisipildo skysčio ar subliūkšta (pvz., plaučių edema, pneumonija, kraujavimas iš plaučių).

Hipokseminio KFN patofiziologija

Hipokseminis KFN išsivysto dėl sumažėjusio deguonies įkvepiamame ore ($\downarrow \text{FIO}_2$), ventilacijos be perfuzijos (negyvojo tarpo ventilacija) esant difuzijos sutrikimui, perfuzijos be ventilacijos (nuosrūvio), nuosrūvio, hipoventiliacijos.

Ventiliacijos ir perfuzijos (V/Q) neatitikimas. Normalus $V/Q = 1$. V/Q sumažėja, kai sutrinka ventilacija esant normaliai perfuzijai. Taip būna sergant LOPL, astma, bronhektazėmis, intersticinėmis plaučių ligomis ar esant normaliai ventiliuojamų alveolių hiperperfuzijai (plaučių arterijos tromboembolija (PATE)). Paprastai ši sutrikimą lydi ir hiperkapnija. V/Q padidėja, kai sumažėja perfuzija esant normaliai ventilacijai. Taip nutinka sergant emfizema, PATE. Nuosrūvis būna tada, kai veninis kraujas aplenkia oringas alveoles ir patenka į kairįjį skilvelį neoksigenuotas. Nuosrūvis gali būti intrapulmoninis esant plaučių arterioveninėms malformacijoms, alveolių konsolidacijai (pneumonija), alveolių kolapsui (atelektazė) ir ekstrapulmoninis esant širdies ertmių pertvarų defektui, nuosrūviui iš dešinės į kairę. Difuzijos sutrikimą visada lydi ventilacijos ir perfuzijos neatitikimas.

Hipoksemija, sukelta ventilacijos ir perfuzijos neatitikimo, difuzijos sutrikimo gali būti lengvai koreguojama kvėpuojant papildomo deguonies, o esant nuosrūviui, net didelės koncentracijos deguonis nesumažina hipoksemijos.

Hipoventiliacija – nepakankama alveolių ventilacija. Dažniausios jos priežastys yra CNS slopinimas vaistais, nervų ir raumenų sistemos ligos, pažeidžiančios kvėpuojamuosius raumenis. Visada būna ir hiperkapnija. Hipoksemija lengvai koreguojama papildomu deguonimi.

Hipokseminio KFN priežastys

Hipokseminį KFN gali sąlygoti:

- plaučių intersticiumo pažeidimas: plaučių fibrozė, alerginis alveolitas, atipinė, virusinė pneumonija, suaugusiųjų respiracinio distreso sindromas (ARDS), pneumokoniozės;
- alveolių pažeidimas: plaučių edema, pneumonija, plaučių hemoragijos, alveolių proteinozė;
- širdies/plaučių kraujagyslių ligos: plaučių edema, PATE, riebalinė embolija, intrakardiniai ar intrapulmoniniai nuosrūviai, širdies nepakankamumas, plaučių arterijos hipertenzija;
- kvėpavimo takų ligos: astma, LOPL, bronhektazės;
- pleuros ligos: pneumotoraksas, skystis pleuros ertmėje;
- raumenų ligos: raumenų distrofija.

HIPERKAPNINIS (II TIPO) KFN

Hiperkapninis KFN nustatomas, kai $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$. Jį visada lydi hipoksemija, o pH priklauso nuo HCO_3 kiekio. Tuo tarpu HCO_3 priklauso nuo hiperkapnijos trukmės. Inkstų kompensaciniai mechanizmai išryškėja tik po kelių dienų. Hiperkapninio KFN atveju esanti hipoksemija labai lengvai koreguojama.

Hiperkapninis KFN dažniausiai išsivysto dėl hipoventiliacijos su lydinčia hipoksemija arba dėl ventilacijos ir perfuzijos neatitikimo, kai sumažėja V/Q .

Pagrindiniai hiperkapninio KFN mechanizmai: kvėpavimo mechanikos pokyčiai (kvėpavimo takų obstrukcija, hiperinfliacija, padidėjęs pasipriešinimas), mechaniniai krūtinės ląstos defektai, sutrikusi kvėpavimo raumenų mechaninė veikla, kvėpuojamųjų raumenų nuovargis, nepakankamas kvėpavimo stimuliavimas

Hiperkapninio KFN priežastys: LOPL, sunkios eigos astma, plaučių edema, ARDS, pirminė alveolinė hipoventiliacija, hipoventiliacija dėl nutukimo, kifoskoliozė, galvos ir kaklo smegenų pažeidimai, miksedema, porfirija, vaistų perdozavimas, nuodai, stabligė (*tetanus*), miastenija, polineuropatija, poliomieltas, pirminės raumenų ligos, cervikalinė kordotomija.

ŪMINIS IR LĒTINIS KFN

Ūminis KFN išsivysto per kelias minutes ar valandas. Jam būdingas $\text{pH} < 7,3$. Ūminis KFN yra gyvybei pavojinga būklė, o jo klinika labai ryški. Kompensacinė inkstų funkcija prandama, kai $\text{PaO}_2 < 27 \text{ mm Hg}$. $\text{PaO}_2 < 20 \text{ mm Hg}$ – nesuderinamas su gyvybinėmis funkcijomis.

Lėtinis KFN išsivysto per kelias dienas ir ilgiau. Jam būdinga antrinė eritrocitozė (padidėja Hg koncentracija kraujyje, eritrocitų skaičius, hematokritas), plautinė širdis. Arterinio kraujo pH būna normalus (7,35–7,45). Ryški inkstų kompensacinė funkcija. Sąmonės sutrikimų paprastai nesukelia.

Diagnozuojant lėtinį KFN, vertinami geriausi rodikliai ligos remisijos metu, po gydymo. Lėtinis KFN **neklasifikuojamas į sunkumo laipsnius**. Dažniausios lėtinio KFN priežastys nurodytos 1 lentelėje.

Pagal arterinio kraujo dujų tyrimą neįmanoma atskirti ar hipokseminis (I tipo) KFN yra ūminis ar lėtinis. Apie lėtinę hipoksemiją netiesiogiai galima spręsti iš klinikinių duomenų: plautinės širdies, eritrocitozės. Esant hiperkapniam (II tipo) lėtiniam KFN, pH būna šiek tiek sumažėjęs (7,3) arba normalus dėl bikarbonatų reabsorbcijos inkstuose.

LĒTINIS PAŪMĒJĖS KFN

Lėtinis paūmėjęs KFN nustatomas, kai lėtinio KFN klinikinė simptomatika staiga labai pablogėja, sustiprėja dusulys, tachikardija. Arterinio kraujo dujų tyrime pasitebima dekompensuota respiracinė acidozė, gilėjanti hipoksemija ir (ar) hiperkapnija (2 lentelė). Dažniausiai sukelia sunkios ir labai sunkios LOPL paūmėjimas.

KFN DIAGNOSTIKA

KFN klinikai būdinga: dusulys, cianozė, pagalbinių kvėpuojamųjų raumenų dalyvavimas, tachikardija, tachipnėja, bradipnėja, dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai, periferinė edema, paradoksali krūtinės ląstos judesiai, kraujotakos nestabilumas, paciento vangumas (slopinimas) ar kiti sąmonės ir psichikos sutrikimai.

Lėtinės hipoksemijos klinikiniai požymiai yra mieguistumas, dėmesio koncentravimo pablogėjimas, nuovargis, nerimas, pailgėjęs reakcijos laikas, galvos skausmas.

Hiperkapnijos požymiai: rytinis galvos skausmas, mieguistumas, tremoras, *asterixis*. Hiperkapnija toleruojama geriau nei hipoksemija.

KFN laboratorinė diagnostika

Diagnozuojant KFN atliekami šie laboratoriniai tyrimai:

- Visas kraujo tyrimas – lėtiniam KFN būdinga anemija, policitemija;
- Biocheminis kraujo tyrimas – nustatoma kepenų ir inkstų funkcijos pokyčių, sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (K, Na, Mg) pasunkina KFN ir pablogina kitų organų funkciją;
- Kreatinkinazės ir troponino I tyrimas padeda paaiškinti ūminį miokardo infarktą; padidėjęs kreatinkinazės kiekis rodo miozită;
- Tirotropinio hormono tyrimas padeda nustatyti hipotirozę, sąlygojusią lėtinį KFN.

KFN instrumentiniai tyrimai

- Krūtinės ląstos rentgenograma – dažnai atskleidžia KFN priežastį.
- Echokardiografija – padeda įvertinti širdies funkciją, spaudimą dešinėsios širdies ertmėse, plaučių arterijoje, pertvarų defektus ir kt.
- Spirometrija – padeda įvertinti kvėpavimo funkciją, diagnozuoti obstrukcines plaučių ligas.
- Elektrokardiograma – ritmo, laidumo sutrikimai dėl hipoksemijos ar acidozės.

KFN GYDYMO PRINCIPAI

KFN gydymo tikslas – tinkamas kraujo įsotinimas deguonimi ir CO₂ pasišalinimas.

1 lentelė. Dažniausios lėtinio KFN priežastys

Priežastys	Dažnumas (proc.)
Obstrukcinės plaučių ligos	40
Bronhektazės	6
Nervų ir raumenų sistemos ligos	3,6
Kifoskoliozė	3,49
Tuberkuliozė	6,5
Pneumokoniozės	1,7
Fibrozę	6,3
Nervų ir raumenų sistemos bei obstrukcinės ligos	0,6
Kifoskoliozė ir obstrukcinės ligos	25
Pneumokoniozė ir obstrukcinės ligos	1,8
Plaučių fibrozė ir obstrukcinės ligos	3,19

2 lentelė. Arterinio kraujo dujų tyrimas

Norma	Hipokseminis (I tipo) KFN	Hiperkapninis (II tipo) KFN
pH – 7,35–7,45	pH norma	pH norma
PaCO ₂ – 35–45 mm Hg	PaCO ₂ norma/↓	PaCO ₂ ↑
HCO ₃ ⁻ – 22–26 mmol/l	HCO ₃ norma	HCO ₃ ↑
PaO ₂ – 80–100 mm Hg	PaO ₂ ↓	PaO ₂ ↓
SpO ₂ – 96–98 proc.	SpO ₂ ↓	SpO ₂ ↓

Pagrindiniai uždaviniai:

- pagrindinės ligos gydymas;
- paūmėjimų profilaktika;
- simptominis gydymas.

Hipoksemija koreguojama tuoj pat, kad būtų atstatyti ar apsaugoti audiniai. Daugelio ekspertų nuomone, hiperkapnija gali būti toleruojama, kol pH nėra mažesnis kaip 7,2.

RESPIRATORY FAILURE: STATE-OF-THE ART

KRISTINA STRAVINSKAITĖ-BIEKŠIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN HEALTH SCIENCE UNIVERSITY

Keywords: respiratory failure, hypoxemia, hypercapnia.

Summary. Up to date on respiratory failure etiology, pathophysiology and diagnosis is described in this article.

LITERATŪRA

1. Theodore AC. Oxygenation and mechanisms of hypoxemia. UpToDate 2011.
2. Rosen IM et al. Oxygen delivery and consumption. UpToDate 2011.
3. Kaynar AM. Respiratory failure. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/167981-overview>.
4. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):220-7.
5. Khan NA, Palepu A, Norena M, et al. Differences in hospital mortality among critically ill patients of Asian, Native Indian, and European descent. *Chest.* 2008;134(6):1217-22.
6. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess.* 2010;14(35):1-46.
7. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Ageing.* Jul 2011;40(4):444-50.
8. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, et al. Year in review in intensive care medicine. 2005. I. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education, renal failure. *Intensive Care Med.* 2006;32(2):207-16.

Vaikų kvėpavimo nepakankamumo ypatumai

Evelina Paliokaitė¹, Rimantas Kėvalas²

¹ LSMU MA Intensyviosios terapijos klinika, ² LSMU MA Vaikų intensyviosios terapijos skyrius

Reikšminiai žodžiai: vaikų kvėpavimo takų anatomija, kvėpavimo funkcijos sutrikimas, kvėpavimo nepakankamumas, vaikų kvėpavimo nepakankamumo gydymo taktika.

Santrauka. Kvėpavimas – sudėtingas, daugelį organų sistemų apimantis procesas, kurio pagrindinis tikslas yra patenkinti organizmo deguonies poreikius bei pašalinti anglies dvideginį. Vaikų kvėpavimo fiziologija bei kvėpavimo takų anatomija skiriasi nuo suaugusiųjų. Šie skirtumai paaiškina, kodėl pagrindinės vaikų mirštamumo priežastys susijusios su kvėpavimo organų sistema. Kvėpavimo funkcija gali sutrikti dėl plaučių ar kitų organų ligų bei peraugti į kvėpavimo nepakankamumą. Pagrindinis kvėpavimo nepakankamumo gydymo principas – deguonies tiekimas.

Kvėpavimo sistemos sutrikimai – aktuali problema pediatrijoje. Literatūros duomenimis, dėl kvėpavimo sutrikimo į vaikų priėmimo skyrių atvyksta 10–20 proc. pacientų [1], o penktadaliui ligoninėse gydomų vaikų diagnozuojamas kvėpavimo nepakankamumas. Šis skaičius vaikų intensyviosios terapijos skyriuose dar grėsmingesnis: čia dėl kvėpavimo nepakankamumo patenka kas antras ligonis [2]. Dažniausia vaikų mirties priežastis – kvėpavimo sustojimas. Sėkminga gaivinimo baigtis įvykus apnėjai, kai širdis dar dirba, tikėtina 75 proc. atvejų. Išsivysčius asistolijai, atgaivinti pavyksta tik iki vienuolikos nuošimčių vaikų [3].

Kvėpavimas – tai sudėtingas, daugelį organų sistemų apimantis procesas, kurio pagrindinis tikslas yra patenkinti organizmo deguonies (O₂) poreikius (oksigenacija) bei pašalinti anglies dvideginį (CO₂) (ventiliacija). Antrinės kvėpavimo sistemos funkcijos: šarmų ir rūgščių pusiausvyros palaikymas bei virpamojo epitelio atliekama organizmo apsauga [1]. Plaučiuose vyksta angiotenzino I virsmas angiotenzinu II, plaučių kapiliaruose gausu hepariną gaminančių ląstelių, čia neveikliomis virsta vazoaiktyvios medžiagos, pvz., bradikininas, plaučių kraujotakoje sunaikinama didžioji dalis tromboembolų [4].

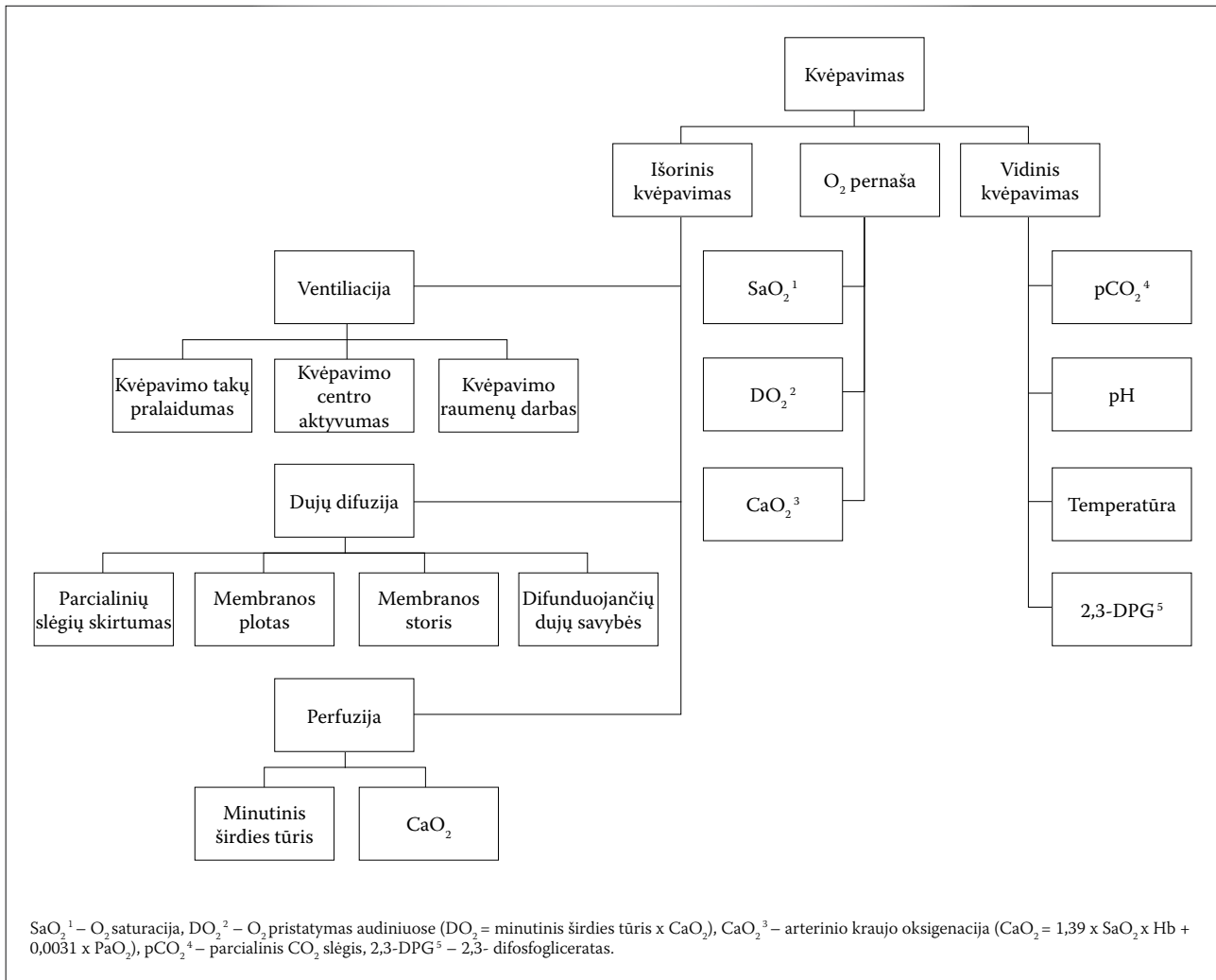
Glaudus plaučių ir širdies ryšys ne tik anatominiu,

bet ir funkciniu aspektu yra akivaizdus. Tačiau toks požiūris susiformavo santykinai neseniai. Britų fiziologas Ernest Henry Starling 20 a. pradžioje manė, jog kvėpavimo organų hemodinaminiai pokyčiai neturi įtakos dešiniųjų širdies dalių atliekamam darbui stumiant kraują į kairiąsias. Daugelį metų į plaučių kraujotaką nekreipta tinkamo dėmesio ir manyta, jog plaučių ligos svarbios tik dėl to, kad sutrikdo kraujo oksigenacijos procesą. Vėliau atliktais tyrimais nustatyta, kad keisdamos krūtinės ląstos mechanines jėgas plaučių parenchimos ligos gali turėti reikšmingos įtakos cirkuliacijai, o skilvelių disfunkciją sąlygojančių širdies ligų padariniai gali pasireikšti tiek plaučių kraujo tėkmės, tiek ir intratorakalinio slėgio pakitimu, darančiu tiesioginį poveikį širdies veiklai [1].

PATOLOFIZIOLOGIJA

Kvėpavimą sudaro neatsiejama procesų grandinė: išorinis kvėpavimas, O₂ pernaša bei vidinis kvėpavimas (1 pav.).

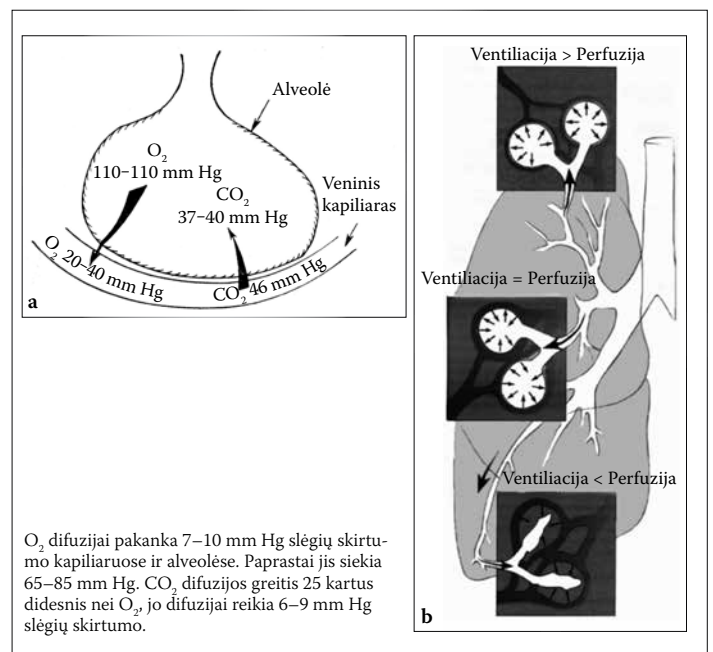
Išorinis kvėpavimas – tai mechaninis darbas, t. y. diafragmos ir tarpšonkaulinių raumenų susitraukimas bei neigiamo intrapleurinio slėgio sukūrimas. Dėl šių veiksnių plaučiai išsiplečia, oras srūva į juos ir ventiliuojamos alveolės. Dujų apykaita tarp plaučių



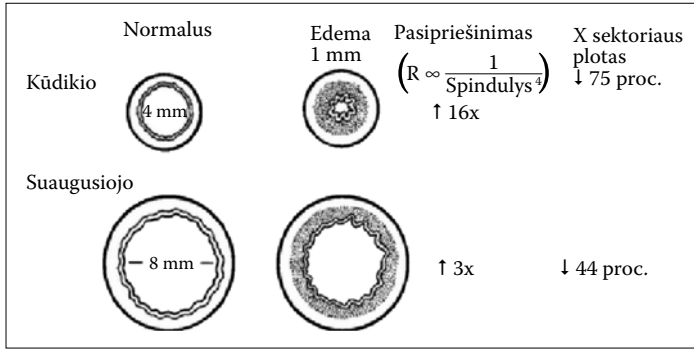
1 pav. Kvėpavimo procesas

ir kraujo vyksta per alveolės ir kapiliario membraną pagal koncentracijos gradientą ir priklauso nuo pakankamos ventiliacijos ir perfuzijos. Plaučių kraujagyslės yra plonesnės, o slėgis jose ženkliai mažesnis nei kitoje širdies kraujagyslių sistemos dalyje, todėl dujų apykaita vyksta be didelių energijos išteklių. Jei ventiliacija atitinka perfuziją, parcialinis deguonies (pO₂) bei anglies dvideginio (pCO₂) slėgis neviršys nustatytų normos ribų (2 a pav.). Idealus ventiliacijos ir perfuzijos santykis (V/Q) = 1. V/Q > 1 rodo, kad ventiliacija padidėjusi, o V/Q < 1 – esant intrapulmoninių kraujo nuosrūvį, t. y. plaučių kraujagyslėmis tekantis kraujas nedalyvauja dujų apykaitoje, pvz.: astmos atveju sekretu užsikimšus kvėpavimo takams, išsivysčius plaučių edemai, dėl uždegimo alveolėms prisipildžius sekreto ar subliūškus dėl atelektazių (2 b pav.) [5].

Nors už dujų apykaitą su aplinka atsakingi plaučiai, dujos tarp plaučių ir audinių pernešamos krauju. O₂ pernaša priklauso nuo hemoglobino kiekio bei širdies ir kraujagyslių sistemos darbo. O₂ iš alveolės į plaučių



2 a, b pav. Dujų apykaita per alveolės-kapiliario membraną



3 pav. Kūdikių ir suaugusiųjų kvėpavimo takų anatomijos skirtumai

kapiliarą difunduoja tirpių dujų pavidalo ir prisijungia prie hemoglobino. Pastarasis 100 proc. išotintas (SO_2 100 proc.) tampa tada, kai visos 4 hemo grupės prisijungia po O_2 molekulę. Taigi SO_2 atspindi prie hemoglobino prisijungusio O_2 kiekį. Paprastai sisteminėje arterinėje kraujotakoje SO_2 siekia apie 97 proc., o iš audinių grįžtančio deoksigenuoto kraujo SO_2 – apie 75 proc. Audinių ir periferinių organų aprūpinimas deguonimi priklauso ne tik nuo arterinio kraujo oksigenacijos, bet ir nuo minutinio širdies tūrio, užtikrinančio plaučių perfuziją.

Vidinis kvėpavimas susijęs su vidinės terpės būkle bei ląstelės gebėjimu pasisavinti O_2 apykaitos procese. O_2 disociacija vyksta audinių kapiliaruose, kur pO_2 yra mažesnis nei kraujyje, ir ištirpęs plazmoje keliauja į audinius. Jo afinitetas hemoglobinui priklauso nuo pCO_2 , pH, temperatūros ir 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Padidėjus metaboliniam poreikiui, pCO_2 padidėja, pH sumažėja, todėl O_2 afinitetas hemoglobinui sumažėja ir jis audiniuose lengviau atsipalaiduoja [4].

Centrinė nervų sistema (CNS) reaguoja į pO_2 ir pCO_2 , o bet kokie jų reikšmių pokyčiai gali rodyti sutrikimą vienoje iš grandžių: reguliacinėje sistemoje (kontroliuojančioje kvėpavimą) ar jos organuose taikiniuose (kvėpuojamuosiuose raumenyse, plaučiuose).

VAIKŲ IR SUAUGUSIŲJŲ KVĖPAVIMO ORGANŲ ANATOMINIAI IR FIZIOLOGINIAI SKIRTUMAI

Kūdikių, vaikų ir suaugusiųjų kvėpavimo organų sistemos anatomija ir fiziologija skirtinga. Kūdikiai iki 4 mėn. amžiaus kvėpuoja tik pro nosį, todėl nosies gleivinės paburkimas gali sąlygoti kvėpavimo sutrikimą. Antgerklis didelis, minkštas, omega formos (Ω), storas: uždegimo atveju jis sudaro kliūtį oro srovei. Vaiko kvėpavimo takams susiaurėjus 1 mm, skerspjūvis sumažėja 75 proc., pasipriešinimas oro srovei padidėja 16 kartų, tuo tarpu suaugusiųjų kvėpavimo takų praeinamumas sumažėja 44 proc., pasipriešinimas padidėja tik 3 kartus ramiai kvėpuojant (3 pav.).

Susidarius turbulencinėms srovėms, pvz., vaikui verkiant, kvėpavimo darbas padidėja 32 kartus. Vaikų ger-

klos aukščiau nei suaugusiųjų (atitinkamai ties kakliniu (C) 3–4 ir C6 slanksteliais), siauriausia vieta – ties žiedine kremzle, jos yra elastingesnės. Nuo 12-ųjų gyvenimo metų siauriausia kvėpavimo takų vieta – balso stygos. Naujagimio trachėja yra trumpesnė, jos skersmuo sudaro trečdalį suaugusiojo. Trachėjos bifurkacija aukštai, ties antru krūtininiu slanksteliu, gerklos pasislinkusios į priekį. Dėl išvardytų priežasčių vaikus sunkiau intubuoti. Vaikų alveolių elastinės skaidulos nėra gerai išsivysčiusios, todėl jos gali lengviau subliūkti, užsikimšti gleivėmis, krauju, pūliais. Taigi vaikams dažniau pasitaiko ventilacijos ir perfuzijos neatitikimas. Vaikų plaučių funkcinis liekamasis tūris mažesnis ir, sutrikus kvėpavimui, pO_2 mažėja sparčiau. Dėl mažo skersmens ir menkai išsivysčiusių spindžių palaikančių struktūrų didžiausias kvėpavimo takų pasipriešinimas (rezistentiškumas) sutinkamas apatiniuose kvėpavimo takuose. Kvėpavimo kontrolės sistema nesubrendusi: kvėpavimo slopinimo (Hering-Breuer) refleksas itin jautrus, centrinės nervų sistemos veiklą ženkliai veikia miegas, šaltis, vaistai ar metaboliniai sutrikimai, todėl didesnė apnėjos rizika, organizmas negali tinkamai reaguoti į kvėpavimo takų obstrukciją ar padidėjusį metabolinį poreikį. Dar viena skirtumų grupė – susijusi su krūtinės ląstos siena. Ji yra elastingesnė, tarpšonkauliniai raumenys nebrandūs, šonkaulių padėtis horizontali, diafragma plokštesnė, paradoksinio miego (angl. *rapid eye movement, REM*) fazės metu tarpšonkaulinių raumenų judesiai tampa nekoordinuoti [1]. Vaikų kvėpavimo darbas sunkesnis: kilogramui kūno masės tenkantis kvėpavimo darbas didesnis nei suaugusiųjų. Didesnis kvėpavimo dažnis lemia didesnę O_2 suvartojimą (kūdikiai –4–6 ml/kg/min., suaugusieji – 2–3 ml/kg/min.).

KVĖPAVIMO FUNKCIJOS SUTRIKIMAS

Kvėpavimo funkcijos sutrikimas (KFS) – klinikinė būklė, pasireiškianti nenormaliu kvėpavimo dažniu ar padidėjusiu kvėpavimo darbu. Jis gali progresuoti į kvėpavimo nepakankamumą. KFS gali pasireikšti esant tokioms būklėms kaip sepsis, šokas, trauma, nudegimas, pneumonija ar kt. Klinikiniai simptomai pateikti 1 lentelėje.

KVĖPAVIMO NEPAKANKAMUMAS

Kvėpavimo nepakankamumas (KN) – tai organizmo metabolinių poreikių neatitinkantis O_2 tiekimas (oksigenacinis KN) ar nepakankamas CO_2 pašalinimas (ventiliacinis KN).

Etiologija

Oksigenacinį KN apibūdina sumažėjęs O_2 kiekis (hipoksemija). Jo priežastys:

- Ventilacijos ir perfuzijos neatitikimas;
- Kraujo nuosrūvis.

Oksigenacinis KN būdingas esant ūminei plaučių pažeidai, pvz.: pneumonijai, maisto aspiracijai, plaučio kontūzijai, plaučių arterijos embolijai, skendimui, plaučių edemai, sepsiui, cistinei fibrozei. Intrapulmoninis kraujo nuosrūvis susidaro dėl atelektazių ar embolijos. CO₂ koncentracija minėtais atvejais bus normali ar sumažėjusi dėl tachipnėjos.

Ventiliacinio KN atveju hiperkapnija vystosi dėl antrinio ventiliacijos ir perfuzijos neatitikimo, kurį lemia šie pagrindiniai veiksniai:

- sumažėjusi minutinė ventiliacija;
- padidėjusi negyvojo tarpo ventiliacija.

Hiperkapnija pasireiškia ištikus sunkiai kvėpavimo takų obstrukcijai, pvz.: laringitui, epiglotitui, laringotracheomalacijai, svetimkūniui kvėpavimo takuose, bronchiolitui, astmai, taip pat dėl centrinės kilmės kvėpavimo nepakankamumo, pvz.: apsinuodijus, esant galvos traumai, CNS infekcijai, botulizmui, poliomielitui, poliradikuloneuropatijai ar dėl raumenų ir skeleto sistemos sutrikimų, pvz.: kifoskoliozės, dauginių šonkaulių lūžių, raumenų jungiamojo audinio ligų. Kvėpavimas bus padažnėjęs ir pagilėjęs, tikėtinas ir sumažėjęs pO₂ [6].

Klinika

Hipoksemija ir hiperkapnija patvirtinama remiantis klinikiniais požymiais bei O₂ ir CO₂ kiekio kraujyje tyrimo rezultatais (SaO₂ < 92 proc. ir/ar pO₂ < 60 mm Hg pCO₂ > 55 mm Hg). Galima klinikinė išraiška:

- Padidėjęs kvėpavimo darbas, pvz.: tachipnėja, nosies sparnelių plėtimas, pagalbinių kvėpuojamųjų raumenų darbas, paradoksinis ar nesinchroninis kvėpavimo pobūdis;
- Hiperkapnijos ir hipoksemijos požymiai, pvz.: perioralinė, lūpų, gleivinių, nagų cianozė, pakitusi sąmonės būklė, gausus prakaitavimas, tachikardija, hipertenzija.

Pažymėtina, jog cianozė, letargija ir bradikardija – vėlyvieji kvėpavimo nepakankamumo požymiai, todėl itin svarbu anksti pastebėti pradinius klinikinius simptomus [7]. Hipoksemija gali sąlygoti vazokonstrikciją, o dėl to – plautinę hipertenziją.

Gydymas

Veiksmų taktika įtarus kvėpavimo nepakankamumą aprašyta 2 lentelėje.

Grėsmingas kvėpavimo nepakankamumas nustatomas, kai kvėpavimas staiga suretėja ar itin padažnėja (~90–100 k./min.), tampa nereguliarus, nelieka normalių kvėpavimo judesių, atsiranda centrinė cianozė, oda darosi marmurinė, sutrinka sąmonė, auskultuojant girdimas silpnas kvėpavimas, širdies veikla padažnėja ar suretėja. Pagalbos taktika grėsmingo kvėpavimo nepakankamumo atveju pateikta 3 lentelėje.

1 lentelė. Kvėpavimo funkcijos sutrikimo klinikiniai simptomai

Simptomas	Pastabos
Tachipnėja	> 60 k./min.
Tarpšonkaulių retrakcijos	Pasunkėjęs kvėpavimo darbas
Nosies sparnelių judėjimas	
Dejavimas	
Pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpuojant	
Stridoras, švokštimas	
Tachikardija	
Galimas sąmonės sutrikimas	Trinkanti cirkuliacija (perfuzija)
Marmurinė oda	

2 lentelė. Taktika įtarus kvėpavimo nepakankamumą

Vaikas su tėvais ar globėjais	Nedidinamas O ₂ suvartojimas
Vengti skausmingų procedūrų (venos punkcija, kraujo tyrimai)	
Pagalvoti, ar būtina skubiai atlikti rentgenogramą	
Atlaisvinti kvėpavimo takus, pvz.: išsiurbti sekretą, pakelti apatinį žandikaulį	Gerinama ventiliacija
Skirti 100 proc. O ₂ nesukeliant vaikui streso	Gerinama oksigenacija
Neskirti gerti skysčių, vaistų	„Tuščias“ skrandis – saugesnė ventiliacija, intubacija
SpO ₂ stebėseną*	

*SpO₂ neinvaziniu būdu (pulsoksimetru) matuojamas hemoglobino įsotinimas O₂.

3 lentelė. Pagalbos taktika grėsmingo kvėpavimo nepakankamumo atveju

Vaiką atskirti nuo tėvų ar globėjų	Gresia apnėja. Pagalbos tikslas – efektyvi ventiliacija
Atlaisvinti kvėpavimo takus, pvz.: išsiurbti sekretą, pakelti apatinį žandikaulį	
Pradėti ventiliuoti Ambu maišu 100 proc. O ₂	
Punktuoti veną	
SpO ₂ , ŠSD, AKS stebėseną	

Kad ir kokia būtų priežastis, įtarus kvėpavimo nepakankamumą, privalu suteikta skubią pagalbą. Namuose ar pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigoje esantį vaiką būtina saugiai pervežti į stacionarą tiekiant 100 proc. O₂. Kvėpavimo nepakankamumą diagnozavus ligoninės priėmimo skyriuje – teikti skubią pagalbą ir aiškintis KFS/kvėpavimo nepakankamumo priežastis. Gydymas deguonimi svarbus koreguojant kvėpavimo sutrikimą bei gydant diagnozuotą kvėpavimo nepakankamumą. Deguonies rekomenduojama skirti visiems mėlstantiems, švokščiantiems, dažnai kvėpuojantiems, naudojantiems pagalbinius kvėpuojamuosius raumenis pacientams bei esant stridorui, kol bus išsiaiškinta kvėpavimo nepakankamumą sukėlusio priežastis. Daugeliu hipoksemijos ir padidėjusio kvėpavimo darbo atvejų papild-

domo O₂ tiekimas pagerina hemoglobino saturaciją ir padidina plazmoje ištirpusio O₂ koncentraciją, dėl to pagerėja audinių aprūpinimas deguonimi [7].

VAIKŲ GYDYMO DEGUONIMI YPATUMAI

Papildomo O₂ tiekimo būdų yra daugybė. Kiekvieno jų efektyvumas priklauso nuo aparato galimybių tiekti O₂ pakankamo stiprumo srove. Nosies kateteriu galima tiekti 1–3 l/min. tėkmės O₂ srovę. Rekomenduojama įkišti kateterį ne giliau nei pusė atstumo nuo nosies galo iki ausies, kitu atveju jis gali patekti į stemplę, sąlygoti skrandžio išpūtimą ir dar labiau sutrikdyti kvėpavimą. Nosies kaniulės įprastas ir gerai toleruojamas deguonies tiekimo metodas, O₂ kaukė ar palapinė taip pat tinkami būdai.

Taikant nuolatinio teigiamo kvėpavimo takų spaudimo ventiliaciją (angl. *Continuous positive airway pressure, CPAP*), vaikas kvėpuoja spontaniškai. Sukuriamas teigiamas slėgis neleidžia alveolėms subliūškėti iškvėpimo pabaigoje. Rekomenduojama skiriamo dujų mišinio srovė turėtų būti 2–3 kartus didesnė už paciento minutinį kvėpavimo tūrį. Jei CPAP skiriama neilgai, galima naudoti veido kaukę, tačiau ji turi gerai priglusti prie veido. Ilgam naudojimui rekomenduojama endotrachėjinė intubacija. Įprastai vaikai gerai toleruoja pradinę 5 cm H₂O CPAP, kurią palaipsniui galima didinti. Skiriant > 10 cm H₂O CPAP, rekomenduojama stebėti minutinį širdies tūrį.

Kitas O₂ tiekimo būdas – įprastinė dirbtinė plaučių ventiliacija (angl. *Controlled mechanical ventilation, CMV*). Pacientui užtikrinama nustatyto kvėpavimo dažnio, įpūtimo tūrio ir srovės greičio ventiliacija,

nepriklausanti nuo paciento spontaninio kvėpavimo pastangų [8].

Didelio dažnio dirbtinė plaučių ventiliacijai (angl. *High frequency oscillation, HFO*) naudojami specialūs aparatai, palaikantys ypač dažną (iki 900 k./min.) labai mažo tūrio kvėpavimą. Šis ventiliacijos metodas efektyvus iki 30 kg sveriantiems pacientams. Nustatyta, kad sumažėja oro nutekėjimas, adekvačiai ventiliacijai užtikrinti pakanka mažesnio slėgio dujų mišinio bei mažiau žalojami plaučiai.

Ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (angl. *Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*) tinkama esant sunkiai KFS formai. Ji naudojama tik tada, kai kiti metodai neefektyvūs. Moksliniais tyrimais įrodyta, jog ankstyvas ECMO naudojimas (< 7 d.) pagerina pacientų išgyvenamumą [1].

RESPIRATORY FAILURE IN PEDIATRICS

EVELINA PALIOKAITĖ¹, RIMANTAS KĖVALAS²

¹ DEPARTMENT OF INTENSIVE CARE, ² DEPARTMENT OF PEDIATRIC INTENSIVE CARE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: anatomy of the respiratory system in children, respiratory distress, respiratory failure in pediatric patients, treatment of respiratory failure.

Summary. Breathing is a complex process involving various organ systems. Its' fundamental objective is to meet the needs of oxygen of organism and to eliminate carbon dioxide. Adult and children respiratory systems and their physiology are different. Higher mortality rates related to respiratory system in children are explained by these disparities. Respiratory distress may be caused by pulmonary diseases or impairment of other organ systems. Respiratory failure may evolve from respiratory distress. The main treatment for conditions mentioned above is oxygen therapy.

LITERATŪRA

1. Rogers M.C., Nichols D.G, Textbook of Pediatric Intensive Care, 3rd edition, 1996, Williams&Wilkins, 97, 731–52.
2. Fleisher G.R., Ludwig S. Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 4th edition, 2000, Lippincott Williams&Wilkins, p. 553–64.
3. Chameides L, Hazinski M.F. Specializuota Skubi Pagalba Vaikams, 1998, American Heart Association.
4. Porth Pathophysiology: Concepts of Altered Health States 1st Canadian edition, p. 614–41.
5. Singhi S., Basit Pediatric Intensive Care, 3rd edition, 2005, PeePee Publishers and Distributors, p. 18–26.
6. Kliegman R., Marcdante K., Jenson H., Behrmanet R. et al, Nelson Essentials of Pediatrics 5th edition, Saunders, 2002, p. 184–186.
7. Singhi S., Surpure J.S., Synopsis of Pediatric Emergency Care, 2010, PeePee Publishers and Distributors.
8. Kėvalas R., Vaikų urgentinių būklių diagnostika ir gydymas, 2010, Indigo print, p. 60–71.

Imunologo rekomendacijos pasikartojus *Herpes simplex* viruso infekcijai

Jūratė Staikūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: pūslelinė, *Herpes simplex*, antivirusinis gydymas.

Santrauka. *Herpes simplex* viruso (HSV) sukelta pūslelinė yra viena dažniausių užkrečiamųjų ligų, kuria serga 60–95 proc. suaugusiųjų. HSV infekcija persistuoja ir pasikartoja visą gyvenimą. Pirmojo tipo virusu HSV-1 užsikrečiama vaikystėje, dažniausiai jis sukelia burnos ir lūpų pūslelinę, rečiau keratitą, encefalitą, kurie dažnesni imunosupresinės būklės žmonėms. Antrojo tipo virusas HSV-2 sukelia lyties organų ligą, prasideda jauniems žmonėms pradėjus lytinius santykius ir dažnėja didėjant amžiui. Vis dažniau lyties organų pūslelinės priežastis yra HSV-1. Užsikrėtus HSV formuojasi humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas, tačiau virusas turi įvairių apsaugos mechanizmų, leidžiančių persistuoti nervų ląstelėse ir reaktyvuotis. Ilgalaikis virusą slopinantis gydymas nukleozidų analogais (acicloviru, valacicloviru ir kt.) ne tik apsaugo nuo mirtinų šios infekcijos komplikacijų, bet ir ženkliai sumažina kartojimosi dažnumą.

Šiandien *Herpes simplex* viruso (HSV) sukeliama pūslelinė yra viena dažniausių užkrečiamųjų ligų, kuria serga 60–95 proc. suaugusiųjų. JAV vienam iš penkių suaugusiųjų nustatoma lyties organų pūslelinė, tačiau tik kas dešimtas žino apie tai. HSV infekcija persistuoja ir kartojasi visą gyvenimą, gali būti lėtinė, nuolat aktyvi ir užkrečiama per kūno skysčius, net tada, kai simptomais nepasireiškia. Pūslelinė retai būna mirties priežastis, tačiau sukelia psichologinį stresą, padvigubina žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos riziką, o imunosupresinės būklės žmonėms sukelia rimtų komplikacijų.

EPIDEMIOLOGIJA

Pūslelinę sukelia *Herpesviridae* šeimos *Herpes Simplex* virusas (HSV), turintis DNR genomą, koduojantį 84 polipeptidus (1 lentelė). HSV genome yra genai, koduojantys replikacijos fermentus (DNR polimerazė, timidino kinazė, ribonukleotido reduktazė, serino proteazė) bei paviršiaus baltymus, kurie reikalingi prisitvirtinimui ir susiliejimui su šeimininko ląstele, kiti leidžia išvengti imuninio atsako. Ūminės infekcijos stadijoje, po 8–12 val., kai virusas įeina į ląstelę, prasideda skubių

(α), ankstyvųjų (β) ir vėlyvųjų (γ) genų raiška. Pirmojo (HSV-1) ir antrojo (HSV-2) tipo virusų genetinė informacija skiriasi. Galima sirgti abiejų HSV tipų infekcija, kuri pasireiškia panašiais klinikiniais požymiais. HSV-1 vaikystėje sukelia pūslelinę burnos ir lūpų srityje, HSV-2 – lyties organų ligą ir prasideda pradėjus lytinius santykius. Padaugėjo įrodymų, kad gali būti ir atvirkščiai: HSV-1 sukelia lyties organų, o HSV-2 – burnos ir lūpų srities pūslelinę. HSV užsikrečiama kontakto su ligoniu metu per gleivines ar sužeistą odą, skysčius, seiles, oro lašiniu būdu. Naujagimiai gali užsikrėsti gimdymo metu nuo lyties organų pūsleline sergančios motinos. Užsikrėtusieji HSV-1 rizikuoja užsikrėsti ir HSV-2. HSV-1 ir HSV-2 tipo virusų infekcijos paplitimas skiriasi, demografija priklauso nuo socialinės ekonominės padėties, rasės, rizikos. Didelę riziką užsikrėsti HSV turi lyties organų užkrečiamosiomis ligomis, ŽIV sergantys ligoniai, seksualines paslaugas teikiantys, homoseksualūs asmenys. JAV 20–30 proc. 5 metų vaikų kraujyje nustatoma antikūnų prieš HSV-1, vėliau serokonversija įvyksta 70–80 proc. paauglių. HSV-2 tipo infekcija dažnėja didėjant amžiui, pavyzdžiui, JAV 15–29 m. amžiaus grupėje užsikrėtę yra 20–30 proc.

1 lentelė. Žmogui patogeniški *Herpes viridae* šeimos virusai

Tipas	Pavadinimas	Klinikiniai požymiai
1	<i>Herpes simplex</i> virusas 1 tipas (HSV-1)	Gingivostomatitas, keratokonjunktyvitas, odos pūslelinė, lūpų, lyties organų pūslelinė, encefalitas, ezofagitas, pneumonija, hepatitas
2	<i>Herpes simplex</i> virusas 2 tipas (HSV-2)	Lyties organų, odos pūslelinė, gingivostomatitas, naujagimių herpesas, aseptinis meningitas, išplitusi infekcija, hepatitas
3	<i>Varicella Zoster</i> virusas (VZV/HHV3)	Vėjaraupiai, herpes zoster
4	<i>Epstein-Barr</i> virusas (EBV/HHV4)	Infekcinė mononukleozė, hepatitas, encefalitas, nosiaryklės karcinoma, limfoproliferaciniai sindromai, burnos gauruotoji leukoplakija
5	<i>Citomegalo</i> virusas (CMV/HHV5)	Infekcinė mononukleozė, hepatitas, retinitas, pneumonija, kolitas, įgimta CMV intarpų liga
6	Žmogaus herpeso virusas 6 (HBLV/HHV6)	Roseola infantum, exanthum subitum, encefalitas
7	Žmogaus herpeso virusas 7 (HHV7)	Roseola infantum
8	Žmogaus herpeso virusas 8 (KSHV/HHV8)	Susijęs su Kapoši sarkoma ir su AIDS susijusia ne Hodžkino limfoma

2 lentelė. *Herpes simplex* viruso savybės

• Neuroinvasiškumas – gebėjimas įeiti į nervų ląsteles
• Neurotoksiškumas – gebėjimas daugintis nervų ląstelėse ir jas ardyti
• Latentiškumas – gebėjimas išlikti nereplikuojančios formos užpakalinių šaknelių ganglijų, vegetacinės nervų sistemos neuronuose

asmenų, 60 m. – 35–60 proc. Nustatyta, kad 75 proc. prostitučių ir 83 proc. homoseksualių vyrų yra užsikrėtę HSV-2 infekcija. Moterys labiau linkusios užsikrėsti HSV, kadangi jų išorinių lyties organų gleivinė labiau pažeidžiama negu plona vyrų lyties organų oda.

PATOGENEZĖ

HSV užsikrečiama kontaktuojant su pažeistomis užsikrėtusio žmogaus burnos ar lyties organų gleivinėmis, sekretais ar oda. Manoma, kad odos raginiame sluoksnyje turi būti mikroabrazijų, kad virusas pereitų per raginį sluoksnį. Pirminės infekcijos metu C ir B glikoproteinais HSV prisitvirtina prie epitelinės ląstelės ir įeina į ją per 3 klasių paviršiaus molekules, susilieja su ląstelės membrana, praranda apvalkalą, kapsidė įeina į branduolį. Virusas DNR integruojasi į ląstelės chromosomų DNR ir ląstelę panaudoja replikacijai. Pasigaminę virionai sukelia ląstelės žūtį. Virusas pasižymi neurotropizmu (2 lentelė).

Per pirmąsias 24 valandas virionai keliauja aksonais iki sensorinių ganglijų: trišakio nervo, *n. trigeminus*, sakralinių užpakalinių šaknelių ganglijų. Šiame etape

apsaugoti nuo viruso plitimo į CNS gali nespecifinio imuniteto veiksnys I tipo interferonas (IFN), kurį gamina virusu užsikrėtusi ląstelė. Tačiau virusas koduoja IFN slopinančius baltymus (angl. *Infected cell proteins ICP34.5, ICP0, ICP27*). Užsikrėtusiuose ganglijuose virusas arba replikuojasi, arba pereina į latentinę stadiją ir persistuoja visą gyvenimą. Latentinės būklės HSV imuninė sistema neįveikia, nustatoma nedidelio laipsnio viruso reaktyvacija ir užkrato tikimybė, kurią galima sumažinti kasdien geriant acikloviro tabletes. Esant pasikartojančiai infekcijai, ganglijuose pasidauginę virionai grįžta nervų galūnėmis atgal į inervuojamą odos ir gleivinės sritį, pažeidžia epitelines ląsteles, sukelia simptomus ar besimptomį išsiskyrimą į aplinką. HSV kartojimąsi skatina:

- Psichologinis stresas;
- Nuovargis;
- Saulė, karštis, šaltis;
- Menstruacijos;
- Lytiniai santykiai;
- Karščiavimas;
- Imunosupresija, gliukokortikoidų vartojimas;
- Lazerio chirurgija;
- Vietinė audinių trauma, epidurinė nejautra;
- Nervo pažeidimas;
- Seilių antivirusinių savybių pokytis;
- Galimi spontaniniai atkryčiai.

IMUNINIS ATSAKAS

Pasikartojančios HSV infekcijos požymiai esti lengvesnės eigos, tam turi įtakos imuniniai mechanizmai, stabdantys viruso replikaciją ir pažeidimą. Atsparumą *Herpes* viruso infekcijai lemia nespecifinio imuniteto veiksniai. Virusų replikaciją stabdo ir grupės interferonai IFN- α ir - β , komplemento sistema padeda ardyti ląsteles. Neutrofilai, makrofagai, natūraliosios ląstelės žudikės naikina virusu užsikrėtusias ląsteles. Kartu formuojasi ir specifinis imunitetas. Sekretuose esantis A imunoglobulinas sIgA blokuoja viruso prisitvirtinimą ir patekimą į ląsteles, antivirusiniai IgA, IgM, IgG klasės antikūnai prieš apvalkalo baltymus neleidžia virusui susiliesti su ląstelės membrana, pagerina viruso dalelių fagocitozę (opsonizuoja), agliutinoja viruso daleles. Citotoksiniai T limfocitai CD8+ ir T limfocitai pagalbininkai CD4+ išskiria IFN γ , žudo virusu užsikrėtusias ląsteles, aktyvina dendritines, natūraliąsias ląsteles žudikes, B limfocitus. Manoma, kad pirminei infekcijai sustabdyti reikšmingesnis nespecifinis imuninis atsakas. Deja, imuninis atsakas neapsaugo nuo latentinio, tačiau gali suretinti pasikartojimo dažnumo. Nustatyta, kad pacientų, kuriems pūslelinė dažnai kartojasi, serume yra didesni antivirusinių antikūnų titrai ir mažesnis citokinų IFN- γ ir interleukino IL-2 kiekis, kurį išskiria kraujo mononuklearai. Šiuos citokinus gamina pirmojo tipo T limfocitai pagalbininkai CD4+ (Th1). IFN γ turi reikšmingą apsauginį poveikį, suaktyvina ir CD8+, ir CD4+T limfocitus. HSV sukelia citokinų interleukinų IL 15, IL 21 gamybą, o šie skatina naivius ir atminties CD8+ limfocitus naikinti virusu

užsikrėtusias ląsteles. Pacientai, kuriems sutrikusi T limfocitų funkcija, nuo odos ir gleivinių pūslelinės kenčia labiau negu, tie kuriems yra agamaglobulinemija (antikūnų stoka). Tačiau šeimininko imuninis atsakas į HSV irgi gali būti žalingas, sukelti herpinį keratitą, retinitą, encefalitą, sietis su daugiaforme eksudacine raudone. Vyravo nuomonė, kad herpiniu encefalitu imunosupresinės būklės asmenys dažniau neserga. Padaugėjo įrodymų, kad imuninio atsako genų mutacijų (STAT 1 TLR3, IFN- γ stoka) turintiems vaikai, gydomiems anti TNF- α monokloniniais antikūnais, yra didesnė HSV encefalito rizika. HSV-1 gali daryti ilgalaikį CNS žalojantį poveikį, kauptis glijos ląstelėse, ardyti nervinių ląstelių mikrotubulinį aparatą, sudaryti amiloido sankaupas temporalinių sričių neuronuose bei glijos ląstelėse ir skatinti Alzheimerio ligą.

Kyla klausimas, kodėl šeimininko imuninio atsako nepakanka virusui pašalinti? Dabar žinoma, kad HSV geba apsisaugoti nuo imuninio atsako. Virusas slopina IFN- α ir - β išskyrimą iš užsikrėtusių ląstelių ir taip susilpnina ląstelių antivirusines savybes. HSV slopina pažeistų ląstelių apoptozę, dėl to nebūna citotoksiškumo. Virus genome yra koduojamų baltymų, kurie susijungia su komplemento komponentais ir neutralizuoja jų poveikį. HSV slopina pernašos baltymus ir viruso peptidų pateikimą su HLA I klasės molekulėmis, dėl to slopina citotoksinį CD 8+ limfocitų poveikį virusu užsikrėtusioms ląstelėms. Dėl šių priežasčių HSV persistuoja užkrėstame organizme. Tikimasi, kad daugėjant žinių apie antivirusinį imunitetą, pavyks sukurti vakciną, kurios sužadins humoralinį ir ląstelinį imuninį atsaką, sumažins viruso latentškumą ir klinikinių požymių pasikartojimą.

HSV INFEKCIJOS POŽYMIAI

Dažniausiai HSV infekcija pažeidžia odą ir gleivines, dauguma užsikrėtusiųjų simptomų nepastebėti. Pirmieji veido ir burnos srities HSV infekcijos epizodai dažniausiai sukeliama HSV-1, rečiau HSV-2, kai užsikrečia vyresni asmenys. HSV plinta per seiles ar lytiniu būdu. Pirminė infekcija pasireiškia gingivostomatitu: pūslelės, opos, eriteminės dėmės burnos gleivinėje, išsilaikanti 2–3 savaites, karščiavimas, seilėtekis, apetito netekimas, letargija, kaklo limfadenopatija. Pasikartojus infekcijai dažniau išberiamos lūpos (*herpes labialis*), veido sritis trišakio nervo inervuojamose vietose, prieš pūslelių susiformavimą kelias valandas skauda, degina, peršti. Pūslelių skaičius svyruoja nuo trijų iki penkių, sugyja per 8–10 dienų be randų. Ūminiu periodu HSV DNR seilėse nustatoma 90 proc., serume – 70 proc. atvejų. Sergantiems atopiniu dermatitu, Sezary sindromu galvos, kaklo, liemens odoje išplitusi pūslelinė vadinama *eczema herpeticum*. HSV-1, rečiau HSV-2 sukeltu herpiniu landuoniu, pasireiškiančiu pūslelėmis pirštų odoje, užsikrečiama autoinokuliacijos ar kontakto būdu, serga masažuotojai, medikai, kontaktinių sporto šakų sportininkai (regbio žaidėjai, imtynininkai) (*herpes gladiatorum*).

Pirminę lyties organų pūslelinę sukelia HSV-2, 10 proc. atvejų – HSV-1. Pastaraisiais metais daugėja jaunų žmonių, kuriems pirmas lyties organų pūslelinės epizodas yra sukeltas HSV-1. Viena iš priežasčių gali būti ta, kad dėl pagerėjusios asmens higienos daugėja vaikystėje HSV-1 neužsikrėtusių paauglių, dėl to jiems yra rizika užsikrėsti lytinių orogenitalinių santykių metu. Gali būti, kad keičiasi HSV-1: tampa virulentiškesnis. Pirminės lyties organų herpeso infekcijos metu susiformuoja daug skausmingų išbėrimų lyties organų srityje, makštyje, gimdos kaklelyje, šlaplėje, apie išangę, tiesiojoje žarnoje. Esant viremijai, pasireiškia ir bendrieji simptomai: karščiavimas, kirkšnių limfadenopatija, mialgija, silpnumas, disfagija, apetito mažėjimas, galvos skausmas. Jei kraujyje yra antikūnų prieš HSV-1, pirminės ir pasikartojančios infekcijos simptomai lengvesni. Lyties organų pūslelinė trečdaliui kartojasi daugiau negu šešis kartus per metus, trečdaliui – du kartus per metus, kitiems labai retai. Užkrėsti galima ir tada, kai infekcija besimptomės stadijos, dėl to gali būti perduodama lytiniams partneriams. Naujagimis gali užsikrėsti HSV gimdymo metu, rečiau intrauteriniu ar žindymo laikotarpiu. Jei gimdyvė serga pirmine lyties organų pūsleline, tikimybė virusu užkrėsti naujagimį yra 30–50 proc., ir tik 3 proc. – jei serga pasikartojančia infekcija. Dažniausiai priežastis yra HSV-1. Naujagimių herpeso infekcijos eiga sunki, susergama nekroziniu hepatitu, trombocitopenija, meningoencefalitu, sutrinka krešėjimas (DIK).

Herpinis encefalitas yra dažniausia sporadinio mirtino encefalito priežastis. Jo dažnumas – 2–4 atvejai milijonui gyventojų per metus, sergama bet kuriame amžiuje, dažniausiai – vyresni negu 50 metų. Manoma, kad virusas išplinta į smegenis per trišakį ar uoslės nervą. Liga prasideda karščiavimu, galvos skausmu, sąmonės sutrikimais. 97 proc. atvejų likvoro yra pleocitozė, histologiškai nustatomas nekrozinis hemoraginis encefalitas. Suaugusiems liga dažniausiai pažeidžia fronto-temporalines smegenų skiltis, kūdikiams ir vaikams dėl nesubrendusio hematoencefalinio barjero virusas išplinta. Liga patvirtinama nustatant polimerazės grandininę reakciją (PCR) HSV-1, rečiau HSV-2 viruso DNR kopijas likvoro, smegenų audinyje. Skiriant antivirusinį gydymą mirštamumas sumažėjo nuo 70 proc. iki 14–28 proc., 9–33 proc. persirgusiųjų lieka neurologinių defektų, dažniausiai – kartotiniai traukuliai.

HSV sukeltas keratokonjunktyvitas pažeidžia vieną ar abi akis. Dėl dažnų atkryčių susiformuoja ragenos opų, kurios sukelia aklumą. Įrodyta, kad daugiaformė eksudacinė raudonė (*Erythema exsudativum multiforme*) yra susijusi su HSV, prasideda praėjus kelioms dienoms ar savaitėms po lūpų pūslelinės. Su HSV susijusios eksudacinės raudonės patogenezė skiriasi nuo vaistų sukeltos. Odos išbėrimuose vyrauja IFN- γ , o ne TNF- α , 27–72 proc. atvejų in situ hibridizacijos ar PGR metodu odos išbėrimuose nustatoma HSV-DNR, dažniausiai tik dalis viruso genomo. Ilgalakis gydymas acikloviru ar valacikloviru apsaugo nuo šios ligos atkryčių.

3 lentelė. Herpes simplex infekcijos gydymas

Vietinis gydymas	Sisteminis gydymas
<i>Pirminio HSV gingivostomatito gydymas</i>	
	Acikloviro (susp., tab.) 200 mg 5 k./p. 7 d., arba 400 mg 3 k./p. 7 d., vaikams – 10 mg/kg
<i>Pasikartojančios HSV infekcijos gydymas</i>	
Pencikloviro 1 proc. kremas – kas 2 val. 4 d.	Acikloviro 400 mg 3 k./p., 200 mg – 5 k./p., 800 mg – 2 k./p. 7–10 d.
Acikloviro 5 proc. tepalas – kas 3 val. 6 k./p. 7 d.	Valacikloviro 1–2 g ir po 12 val. 1 d. arba 500 mg 2 k./p. 5–10 d.
Dokozanolio 10 proc. kremas – 5 k./p. Tromantadino 1 proc. gelis 3–5 k./p.	Famciklovir* 500 mg 2 k./p. 5–10 d. Brivudino 125 mg 1 k./p. 7 d.
Epervudino 0,8 proc. tepalas – 3–5 k./p.	Foskarneto* 40 mg/kg kas 8 val. 2–3 sav. Cidofovir** 5 mg/kg 1 k./sav. 5–10 d.
<i>Ilgalaikis slopinamasis gydymas</i>	
	Acikloviro 400 mg 2 k./p. Valacikloviro 500–1000 mg 1 k./p. Famciklovir* 250 mg 2 k./p. Imunosupresinės būklės pacientams Acikloviro 400–800 mg 2 ar 3 k./p. Valacikloviro 1000 mg per parą

*Imunosupresinės būklės pacientams; ** rekomenduojama, kai yra atsparumas aciklovirui, foskarnetui.

Jei yra imuniteto nepakankamumas, taikoma chemoterapija, spindulinis gydymas, atlikta kaulų čiulpu transplantacija ar sergama ŽIV infekcija, pasikartojanti odos ir gleivinių HSV infekcija būna netipinė, išplitusi lūpų, burnos gleivinėje, liežuvyje. Infekcijai progresuojant, pažeidžiami kvėpavimo takai, susergama herpiniu limfadenitu hepatitu, keratitu, ezofagitu, encefalitu.

PROFILAKTIKA, GYDYMAS, IMUNOKOREKCIJA

HSV infekcijos gydymas prasideda nuo profilaktikos. Profilaktikos priemonės: mokyti visuomenę apie HSV infekcijos paplitimą, užsikrėtimo būdus, barjerinių priemonių efektyvumą, užsikrėtimo riziką besimptomiu laikotarpiu, provokuojančius veiksnius ir profilaktinį gydymą. Skiepai yra pirmieji bet kurios infekcijos profilaktikos priemonė. HSV viruso subvieneto, apvalkalo baltymų gB, gD vakcinas eksperimentiniame modelyje gyvūnams sukūrė apsaugą nuo užsikrėtimo ir sumažino latentškumą. Atlikus pradinis klinikinius tyrimus nustatyta, kad, nors ir susidaro didelis povakcinių antikūnų titras, apsauginio imunoterapinio efekto skiepai nesukelia. Šiandien mokslininkai deda pastangas sukurti efektyvius HSV glikoproteinų, nukleino rūgščių derinius su imuninių atsaką susti-

prinančiais adjuvantais, citokinais, kad skiepiant pavyktų patikimai ir veiksmingai apsaugoti nuo užsikrėtimo HSV ir jo latentškumo. Kol nėra vakcinų, pūslelinei gydyti skiriama vaistų, stabdančių viruso replikaciją, – nukleozidų analogų. Pirminės ir pasikartojančios HSV infekcijos gydymo schema išsamiai pateikta 3 lentelėje. Medikamentinis gydymas skiriamas ne tik ūminės infekcijos periodu. Ilgalaikis virusą slopinantis gydymas acikloviru, valacikloviru, famcikloviru 80 proc. suretina infekcijos epizodų dažnumą ir 25–30 proc. asmenų apsaugo nuo atkryčio. Yra duomenų, kad infekcijos trukmę sumažinti galima ir nemedikamentinėmis priemonėmis. Ant pūslelių tepamas cinko tepalas, imuniniam ląstelių atsakui stimuliuoti skiriama izoprinozin, L-lizin. Prisiminkime, kad mityba, mankšta ir poilsis yra reikalingi normaliai imuninei būklei.

IŠVADOS

HSV-1 ir HSV-2 sukelta pūslelinė yra viena dažniausių infekcijų, užkrečiamų net ir besimptomės stadijos. Jai būdingas latentškumas, gebėjimas išvengti imuninio atsako ir kartojimasis. Dažnų HSV infekcijos atkryčių profilaktikai rekomenduojamas ilgalaikis viruso replikaciją stabdantis gydymas. Tačiau dar nesukurta priemonių, kurios skatintų imuninį atsaką ir viruso pašalinimą iš ląstelių.

RECOMMENDATIONS OF IMMUNOLOGIST IN CASE OF RECURRENT HERPES SIMPLEX INFECTION

JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: herpes infection, Herpes simplex, antiviral therapy.

Summary. Herpes simplex virus (HSV) infection is a common contagious infection affecting nearly 60 to 95 proc. of human adults. They are incurable and persist during the lifetime of the host, often in latent form. HSV Type I can cause lesions and sores on and around the oral cavity, in addition to ocular herpes and encephalitis, more common in immunosuppressive persons. HSV Type II causes genital herpes with most infections occurring in adulthood and increasing with age. Recently HSV-1 has become the most common cause of genital herpes. Host resistance to HSV infections includes humoral and cellular immunity, although this virus establishes mechanisms allowing to escape host immune response and to persist in nervous cells in a latent form. Antiviral agents (aciclovir, valaciclovir) are of proven benefit for the treatment of HSV and long term suppressive therapy is effective in preventing recurrent infection.

LITERATŪRA

1. Looker KJ, Garnett GP. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2005;81:103-10.
2. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:53-28.
3. Strand A. Diagnosis of genital herpes: the role and place of HSV testing in clinical practice. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2007;2:181-189.
4. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:737-63.
5. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001;357:1513-18.
6. Arduino PG, Porter SR. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37:107-121.
7. Conrady CD et al. Herpes simplex Type 1 infection of the nervous system: is an immune response a good thing? *J Neuroimmunology* 2010;220:1-9.
8. Tata S, Johnson C, Huang ML, et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. *J Infect Dis* 2010;201:499-504.
9. Stanberry LR et al. Prospects for control of Herpes simplex virus disease through immunization. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:549-66.
10. Haddow LJ. *Sex Transm Infect* 2006;82:255-9.

Alergija lateksui

Laura Žilinskaitė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lateksas, alergija, įsijautrinimas, medicinos darbuotojai.

Santrauka. Pradėjus plačiai naudoti lateksą, per pastaruosius 25 metus padaugėjo su IgE susijusių alerginių reakcijų. Įsijautrinimas lateksui bendroje populiacijoje gana nedidelis (1–2 proc.), tačiau dažnai diagnozuojamas tam tikrų profesijų atstovams (medicinos darbuotojams, žmonėms, dirbantiems kaučiuko pramonėje). Itin didelis šios alergijos pavojus gresia dirbantiems operacinėse, laboratorijose ir hemodializės centruose. Didelės rizikos grupei priskiriami ir pacientai, turintys įskilą stuburą, patyrę daug chirurginių procedūrų, sergantys atopija, rankų dermatitu ar egzema, alergiški vaisiams bei daržovėms. Reakcijų patogenezinis mechanizmas gali būti įvairus: I tipo hipererginės, IV tipo lėtosios arba neimuninės kilmės reakcijos. Alergijos lateksui simptomai įvairūs: nuo odos pažeidimo iki anafilaksinio šoko. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti alerginių reakcijų lateksui išsivystymo mechanizmus, jų klinikinę raišką, rizikos veiksnius, pateikti diagnostikos ir gydymo metodus, epidemiologinius duomenis.

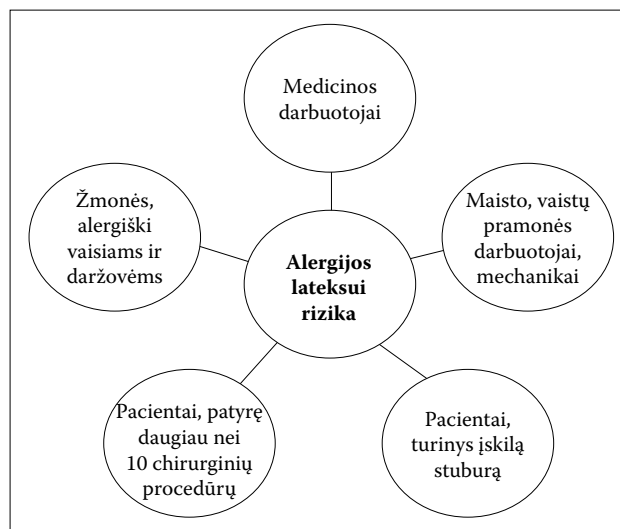
Lateksas – tai pieną primenantis skystis, gaminamas iš kaučiuko medžio *Hevea brasiliensis*, ore koaguliuoja [1, 2, 3, 4]. Pradėjus plačiai naudoti lateksą, per pastaruosius 25 metus padaugėjo su IgE susijusių alerginių reakcijų į šią medžiagą [5]. Pirmą kartą hipererginės reakcijos į lateksą literatūroje aprašytos 1979 m. Būtent tada šių reakcijų padaugėjo, nes vis dažniau imtos naudoti latekso pirštinės [1, 5], o apie 1980 m. ženkliai padaugėjo alerginių reakcijų į natūralaus kaučiuko lateksą [6]. Įsijautrinimas lateksui bendroje populiacijoje gana nedidelis (1–2 proc.), tačiau dažnai diagnozuojamas tam tikrų profesijų, kurios priskiriamos didelės rizikos grupei, atstovams (medicinos darbuotojams, žmonėms, dirbantiems kaučiuko pramonėje) [1, 7, 8].

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti alerginių reakcijų lateksui išsivystymo mechanizmus, jų klinikinę raišką, pateikti diagnostikos ir gydymo metodus, epidemiologinius duomenis.

RIZIKOS VEIKSNIAI

Lateksas plačiai naudojamas medicininių pirštinių gamyboje, todėl didesnės rizikos grupei priklauso medicinos darbuotojai (1 pav.), nuolat darbo aplinkoje tiesiogiai ir netiesiogiai kontaktuojantys su šiuo alergenu. Šios alergijos pavojus itin didelis dirbantiems operacinėse, laboratorijose ir hemodializės centruose [7, 9]. Taivane natūralaus kaučiuko lateksas yra pagrindinis medicinos darbuotojų alergenai, todėl C. T. Lin, D. Z. Hung su kolegomis atliko tyrimą, kuriuo siekė

išsiaiškinti alerginių reakcijų atsiradimo ir įsijautrinimo dažnumą medicinos darbuotojų grupėje. Tyrime dalyvavo 1 253 medicinos darbuotojai. Jie buvo apklausti anketiniu būdu. 152 (12 proc.) tiriamiesiems nustatyti teigiami odos dūrio su latekso alergenu mėginiai, o tai reiškia, kad tie asmenys įsijautrinę lateksui. Kontaktinis dermatitas rankų srityje pastebėtas 35 proc. Teigiamas odos dūrio mėginys dažniau nustatytas asmenims, ilgą laiką naudojuosiems lateksą. Šio tyrimo duomenimis, alergija lateksui yra profesinė medicinos darbuotojų



1 pav. Asmenys, kuriems alergijos lateksui rizika yra didžiausia [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15]

1 lentelė. Latekso sukeltos imuninės ir neimuninės reakcijos [1]

Reakcijos tipas	Simptomai	Priežastis	Pasireiškimo pradžia
I tipas	Dilgėlinė, pykinimas, vėmimas, silpnumas, rinitas, konjunktyvitas, bronchospazmas, anafilaksinis šokas	Lateksas	Staiga (per kelias minutes)
IV tipas	Papulės, pūslelės, pūslelės, niežėjimas	Latekso pirštinių cheminės medžiagos	Užsitęsusi (nuo kelių valandų iki 48 val.)
Neimuninės kilmės	Sausa, suskilusi, sudirgusi oda	Latekso pirštinių cheminės medžiagos	Po kelių dienų

liga, rutininis odos dūrio mėginys gali parodyti įsijautrinimą lateksui dar nesant alerginės reakcijos požymių [10]. Dar vienas tyrimas, atliktas F. L. Filo ir R. Cerchi Triesto (Italija) ligoninėse, taip pat patvirtino, jog tarp medicinos darbuotojų alergija ir įsijautrinimas lateksui pasikitaiko reikšmingai dažniau nei bendrojoje populiacijoje [11]. Dakaro ligoninėse atliktu tyrimu nustatyta, jog 11 proc. tiriamųjų įsijautrinę latekso pirštiniams [12]. Svarbu atkreipti dėmesį ne tik į medicinos darbuotojus, bet ir į kitus žmones, kurie darbo aplinkoje dažnai susiduria su lateksu: maisto, vaistų pramonės darbuotojai, mechanikai [5].

Didelės rizikos grupei priskiriami ir pacientai, turintys įskilą stuburą (*spina bifida*) bei patyrę daug chirurginių procedūrų, nes jų gleivinės kartotinais kontaktuoja su lateksu operacijų ir chirurginių procedūrų metu [1, 6, 8]. Nustatyta, jog CNS galima lokali IgE gamyba [13]. Alergijos lateksui dažnumas asmenų, turinčių įskilą stuburą, grupėje – 20–67 proc., tikimybė, kad jiems pasireiškė anafilaksinė reakcija operacijos metu, yra 500 kartų didesnė nei kontrolinėse grupėse [1]. Suaugusieji, patyrę daugiau nei 10 operacijų, yra priskiriami rizikos grupei [7]. Alergija lateksui padidėja po kiekvienos operacijos [1]. Nustatyta, jog operuojamiems vaikams 76 proc. atvejų anafilaksinį šoką išprovokuoja latekso alergenai [14]. Suaugusiųjų grupėje latekso sukeltos anafilaksinės reakcijos pasireiškia 12–40 proc. [1, 7].

Žmonės, alergiški vaisiams ir daržovėms, taip pat priskiriami rizikos grupei [1, 8, 15]. Daugiau nei pusei pacientų, alergiškų lateksui, randama specifinių IgE prieš kai kuriuos maisto produktus [5]. Taip yra todėl, kad lateksas ir vaisiai bei daržovės turi kryžminių alergenų [6]. Dar 1994 m. Ispanijoje C. Blanco, T. Carrillo su kolegomis atliko perspektyvų tyrimą, kurio metu latekso sukelti alerginiai požymiai (įskaitant ir anafilaksinį šoką) pastebėti 36 proc. pacientams, 13 diagnozuota alergija 42 maisto produktams (52 proc.). Dažniausiai alergija išsivysto šiems maisto produktams: avokadui (9), bananui (7), kiviui (5) ir papajai (3). Nustatytos kryžminės reakcijos tarp latekso, avokado ir banano. Šio tyrimo metu išsiaiškinta, jog alergija latek-

sui dažniausia didesnės rizikos profesijų vidutinio amžiaus moterims. Taip pat nustatytas ryšys tarp alergijos lateksui ir vaisiams [15]. Kiti alergijos lateksui rizikos veiksniai yra atopija bei buvęs bet kokios kilmės rankų dermatitas ar egzema, nes pro sausą, suskilusią odą lateksas lengviau prasiskverbia [1, 12].

PATOGENEZINIAI MECHANIZMAI IR KLINIKINIAI POŽYMIAI

Alerginių reakcijų į latekso alergeną patogenezinis mechanizmas gali būti įvairus: dažniausios IV tipo lėtosios reakcijos (pvz., kontaktinis dermatitas), I tipo reakcijos (dilgėlinė, bronchospazmas, anafilaksinis šokas) arba neimuninės kilmės [1]. I tipo hipererginės reakcijos yra imuninės, susijusios su IgE atsaku į latekso proteinus, pasireiškia greitai ir sukelia įvairius simptomus: nuo dilgėlinės iki anafilaksinio šoko. Jų metu latekso alergenai susijungia su IgE, kurie yra prisitvirtinę ant bazofilų. Sąveikos metu iš bazofilų išsiskiria mediatoriai (histaminas, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai, TNF- α), greitai sukeliantys klinikinius simptomus [14]. Dažniausiai tokio tipo reakcija nustatoma pacientams, kuriems po kontakto su latekso pirštiniemis iškart pastebima odos pokyčių. IV tipo reakcijos išsivysto dėl cheminių medžiagų, katalizatorių ir antioksidantų, esančių pirštinių sudėtyje, bet labai retai nuo paties latekso, jos yra uždelstos – išryškėja praėjus parai ar dviem po kontakto. Tai ląstelinio tipo reakcijos, jų metu svarbiausių vaidmenį atlieka T limfocitai [14]. Kliniškai pastebimos papulės, pūslelės, pūslelės, niežėjimas. Neimuninės reakcijos atsiranda dėl tiesioginio latekso poveikio odai. Tokiais atvejais pacientai skundžiasi sausa, sutrūkusia, sudirgusia oda, simptomai išryškėja po kelių dienų. Jų išsivystymo mechanizme nedalyvauja imuninės sistemos komponentai (1 lentelė) [1].

Kliniškai alergija lateksui gali pasireikšti ne tik odos simptomais (dilgėline ir angioedema), bet ir apatinių ir viršutinių kvėpavimo takų pažeidimu (rinokonjunktyvitu, astma ir gerklų edema) bei širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais. Anafilaksinio šoko tikimybė didesnė intervencinių procedūrų metu [5, 8]. Pagal tyrimo, atlikto Triesto (Italija) ligoninėje, ir literatūros analizės duomenis dažniausiai alergija lateksui pasireiškia dilgėline, rinokonjunktyvitu ir astma (4–5, 6 proc.) [11]. Dakaro ligoninės tyrimu nustatyta, kad iš 140 anketiniu būdu apklaustų sveikatos priežiūros darbuotojų, savo darbe naudojančių latekso pirštines, dilgėlinė ir staigus niežėjimas pasireiškė 8 asmenims, kontaktinis dermatitas kartu su dilgėline – 2, alerginis konjunktyvitas – 1, alerginis rinitas – 1, astma – 2, kontaktinis dermatitas – 6 [12].

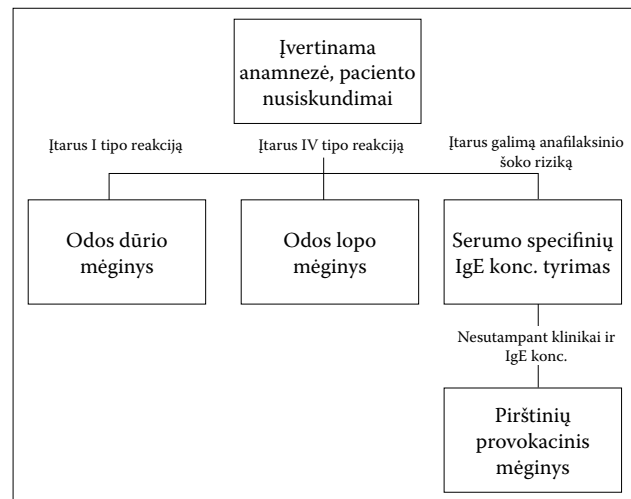
DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS

Alergija lateksui diagnozuojama išsiaiškinus anamnezę bei atlikus specialius tyrimus, kurie parenkami pagal vyraujančius klinikinius simptomus: odos dūrio mėginį, odos lopo mėginį, pirštinių provokacinį mėginį, ištyrus lateksui specifinių serumo IgE koncentraciją (2 pav.).

Siekiant išvengti anafilaksinio šoko chirurginės procedūros metu, prieš operaciją pacientai turėtų užpildyti anketą apie alergijos lateksui simptomus. Renkant anamnezę, reikia paklausti pacientų, ypač atopiškų, apie odos ir kvėpavimo sistemos simptomus, taip pat apie alergiją maistui. Svarbu nustatyti, ar reakcija yra imuninės ar neimuninės kilmės, nes nuo to priklauso gydymo sėkmė [1]. Remiantis vien tik anamneze ir paciento nusiskundimais, negalima tiksliai nuspręsti, ar simptomai pasireiškia dėl imuninio atsako. Italijos Bario universitete 2002 m. atlikto tyrimo duomenimis, tik 9 proc. iš medicinos darbuotojų, teigiančių, kad yra alergiški lateksui, iš tiesų buvo jam alergiški [16]. Vokietijoje 2002 m. apklausus odontologijos studentus, 10 proc. teigė, jog yra alergiški lateksui, bet tik 1 proc. buvo patvirtintas įsijautrinimas atlikus odos dūrio mėginį [17].

Visuotinė profilaktinė patikra atliekant laboratorinius tyrimus prieš operaciją nėra rekomenduojama. Tyrimai atliekami tik minėtų rizikos grupių atstovams. Nėra standartizuoto protokolo, kaip reikėtų diagnozuoti įsijautrinimą lateksui. Pirmiausia siūloma atlikti odos dūrio mėginį. Specifinių serumo IgE koncentracijos nustatymas rekomenduojamas esant anafilaksinio šoko rizikai bei nesant galimybės atlikti odos dūrio mėginį [7]. Šio tyrimo jautrumas svyruoja nuo 50 iki 90 proc., o specifiškumas – 80–87 proc. [7]. Padidėjusi IgE koncentracija gali išlikti iki penkerių metų po latekso ekspozicijos [1]. Pirštinių provokacinis mėginys atliekamas tada, kai klinikiniai požymiai ir IgE koncentracijos tyrimo rezultatai nesutampa. Testo metu pacientas mūvi latekso pirštinę ant vieno piršto, jei po 15 min. dilgėlinės požymių nematyti, didinamas sąlyčio plotas (latekso pirštinė maunama ant kelių pirštų). Tyrimas baigiamas, kai atsiranda dilgėlinės simptomų (teigiamas rezultatas) arba kai pacientas gali mūvėti pirštinę ant visos rankos nesant alergijos simptomų 15 min. (neigiamas rezultatas). Odos lopo mėginiai naudojami IV tipo odos reakcijoms nustatyti. Alergeno mėginiai uždedami ant odos ir uždengiami pleistru, odos reakcija vertinama po 30 min., 24 val., 48 val. [1, 7].

Romos universitete *Università Cattolica del Sacro Cuore* buvo atliktas tyrimas, kurio metu 40 suaugusiųjų, patyrusių su latekso naudojimu susijusias alergines reakcijas, kurios patvirtintos odos dūrio mėginiais ar specifinių IgE tyrimu, ir 20 kontrolinės grupės asmenų buvo atlikti provokaciniai mėginiai su latekso alergenu (odos, geriamasis – gleivinių, poliežuvinis, per junginę, pro nosį, pro bronchus ir makštinius). Visi pacientai reagavo į bent vieną iš šių tyrimų: odos, nosies ir junginės provokacinį mėginį. Anafilaksinį reakcijų nepastebėta. Makštinius provokacinius mėginis su latekso alergenu pasirodė esąs saugiausias, bet mažo jautrumo, jį sudėtingiau atlikti. Bronchų ir nosies provokaciniai mėginiai su latekso alergenu buvo patys jautriausi (atitinkamai 76 proc. ir 82 proc.) ir tikslėsniai nei kiti mėginiai, o bronchų provokacinis mėginys su latekso alergenu – pats rizikingiausias. Gleivinių ir odos provokaciniai mėginiai su latekso alergenu pasirodė esantys specifiskiausi. Tyrimas rodo, kad provokaciniai mėginiai yra pakankamai saugūs, ir juos galima naudoti diagnostikos tikslais [18].



2 pav. Alergijos lateksui diagnostikos algoritmas [1, 7]

GYDYMAS IR PROFILAKTIKA

Alergijos lateksui gydymas susideda iš dviejų pagrindinių etapų: latekso alergeno vengimo ir simptominio gydymo. Padidėjus pirštinių be latekso arba su mažiau latekso naudojimui, sumažėjo medicinos darbuotojų alergijos lateksui dažnumas [1]. F. L. Fillon ir R. Cerchi Italijoje atliktas tyrimas parodė, jog simptomai silpnėja ir įsijautrinimo dažnumas mažėja, pakeitus latekso pirštines su talko milteliais į latekso pirštines be miltelių ir retinant pirštinių naudojimą. Šio tyrimo išvados: pirštinių be talko miltelių naudojimas gali sumažinti simptomus ir sustabdyti įsijautrinimą [11]. Tai patvirtina ir Vokietijoje atliktas tyrimas su odontologijos studentais: naudojantiems latekso pirštines be talko miltelių rečiau pasireiškė alergijos simptomų [17]. Įskilą stuburą turinčių vaikų alergijos lateksui dažnumas sumažėjo, kai buvo pradėtos gaminti pirštines be talko miltelių, o vėliau – pirštines be latekso [13]. Vis dėlto geriausia išeitis – naudoti pirštines, pagamintas ne iš latekso [1, 11]. Buityje latekso pirštines turėtų būti visiškai nenaudojamos [5].

Naujausių tyrimų duomenys rodo, jog įskilą stuburą turinčių vaikų, nuo vaikystės augusių visiškai be sąlyčio su lateksu, įsijautrinimas jam bei klinikiniai alergijos požymiai reikšmingai sumažėjo, o įsijautrinimas inhaliuojamiesiems alergenams bei alerginių ligų pasireiškimas pasiekė bendrosios populiacijos rodiklius. Potencialūs alergenai (tokie kaip lateksas) gali sukelti įsijautrinimo progresavimą didelės rizikos grupių atstovams (pvz., vaikams su įskilu stuburu), ir tik visiška apsauga nuo šių alergenų gali sustabdyti alergijos vystymąsi. Taigi, vengti alergeno – labai efektyvus būdas sustabdyti įsijautrinimo progresavimą. Šie nauji duomenys nutraukia vykusias diskusijas, ar įskilą stuburą turintys pacientai paveldi alergijos lateksui riziką, ir įrodo, jog daugkartinės chirurginės procedūros gali būti atliekamos, taikant profilaktikos priemones [13]. Įskilas stuburas dažniausiai nustatomas dar vaisiui esant gimdoje arba iškart po gimimo, taigi galima iškart vengti latekso alergenų ir sustiprinti pirminės profilaktikos veiksmingumą [1, 6].

Pacientai turi žinoti, kurių produktų sudėtyje yra latekso, taip pat maisto produktus, kurie sukelia kryžmines reakcijas, ir jų vengti [1]. Pagrindinis uždavinys – suma-

2 lentelė. Simptominis alergijos lateksui gydymas [1]

Simptomai	Gydymas
Lokalus kontaktinis dermatitas	Vietinio poveikio gliukokortikoidai
Išplitęs kontaktinis dermatitas	Sisteminio poveikio gliukokortikoidai
Dilgėlinė ir niežėjimas	Antihistamininiai vaistai
Bronchospazmas	Bronchodilatatoriai
Anafilaksinis šokas	Paciento kvėpavimo takų praeinamumo užtikrinimas, širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijų suregulavimas, deguonies tiekimas, elektrolitų ir skysčių pusiausvyros atkūrimas, adrenalinas į veną

žinti latekso pirštinių naudojimą. Tai jau iš dalies pasiekta didelėse Vakarų šalių ligoninėse. Tačiau keičiantis latekso alergijos demografinėi statistikai ir plintant technologinei revoliucijai, manoma, kad Kinijoje, Indijoje kils antroji alergijos lateksui banga. Natūralaus kaučiuko lateksas pasižymi tūsumu, elastingumu ir pakankamu tvirtumu, todėl labai sunku pagaminti kokybišką alternatyvią medžiagą [6].

Asmenys, patyrę sunkią I tipo alerginę reakciją, tie, kuriems lateksas sukelia sistemines reakcijas, turėtų su savimi nešiotis adrenalino švirkštą, kurio pririnktų, jei ištiktų anafilaksinis šokas. Lateksui alergiški asmenys turėtų žinoti, jog maistas, paruoštas naudojant latekso pirštines, irgi gali išprovokuoti alergijos simptomus [1].

Lokalūs kontaktinio dermatito simptomai gydomi vietinio poveikio gliukokortikoidų tepalais, o pažeidimams išplitus šie hormonai vartojami sistemiskai (2 lentelė). Antihistamininiai preparatai skiriami dilgėlinės simptomams ir niežėjimui palengvinti. Bronchodilatatorių vartojama esant bronchospazmui. Anafilaksinio šoko atveju svarbu užtikrinti paciento kvėpavimo takų praeinamumą, sureguliuoti širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijas, jei reikia, tiekti deguonį, atkurti elektrolitų ir skysčių pusiausvyrą, nedelsiant suleisti adrenalino. Svarbu nepamiršti gaivinant pacientą nenaudoti latekso turinčių produktų.

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, poliežuvinė imunoterapija latekso alergenais efektyvi pacientų, turinčių sunkią alergiją ir negalinčių išvengti latekso savo aplinkoje, gydymui [1]. Specifinę imunoterapiją rekomenduojama taikyti tik mažai daliai asmenų, t. y. darbuotojams, kurie savo darbo aplinkoje neišvengiamai kontaktuoja su lateksu (ne tik tiesiogiai, bet ir kai latekso dalelės sklendo ore), ir negydomi jie negalėtų dirbti [5]. Atlikus bandymus su poodinės ir poliežuvinės imunoterapijos metodais alergijai lateksui gydyti, nustatyta, jog tai veiksmingas gydymas, bet yra didelė nepageidaujimų reiškinių tikimybė [6]. Dabar pradėti kurti saugesni rekombinantiniai latekso alergenai, kurie sukelia mažiau šalutinių reakcijų, todėl ateityje juos tikimasi taikyti imunoterapijoje [5].

MEDIKŲ ŽINIOS APIE ALERGIJĄ LATEKSUI

Nors informacijos apie alergiją lateksui galima rasti vis daugiau (yra atliekami įvairūs tyrimai, kurių rezultatai

prieinami visuomenei), tačiau reali rizika ne visada tinkamai suvokiama. Ankaros (Turkija) universitete buvo atliktas tyrimas, kurio tikslas – įvertinti šešto kurso medicinos studentų žinias apie alergiją lateksui ir išsiaiškinti, kokia šios alergijos išsivystymo rizika jiems patiems. 220 šešto kurso studentų užpildė anketas, kuriose buvo pateikti klausimai, padedantys įvertinti pagrindines žinias apie alergiją lateksui, taip pat su šia alergija susijusius simptomus ir kontakto su lateksu trukmę. Jiems buvo atlikti ir odos dūrio mėginiai su latekso alergenais. 44 proc. studentų teisingai atsakė į klausimus apie lateksą. Bent vieną iš latekso pagamintą produktą, naudojamą ne ligoninėje, teisingai nurodė 55,5 proc., o produktą, naudojamą ligoninėje, – 95,5 proc. Nustačius alergijos lateksui individualią riziką, apklausti studentai nurodė, kad jos nepaisytų ir vis tiek rinkytųsi mediko specialybę. Šis tyrimas parodė, jog paskutinio kurso medicinos studentai labai mažai žino apie alergiją lateksui, o tai kelia didelę riziką jai išsivystyti [19].

Švedijoje atlikus anketinį tyrimą, kuriuo siekta išsiaiškinti slaugytojų žinias apie natūralaus kaučiuko lateksą ir alergiją jam, paaiškėjo, jog slaugytojams taip pat nepakanka žinių apie šią alergijos formą [20].

Nors žinoma, jog alergija lateksui yra antra perioperacinio anafilaksinio šoko priežastis, Meksikoje atliktas tyrimas, parodė, jog anesteziologai turi per mažai žinių apie alergijos lateksui simptomus, diagnostiką ir gydymą [21].

PREZERVATYVŲ NAUDOJIMAS, KAI YRA ALERGIJA LATEKSUI

Vyriški prezervatyvai gaminami iš latekso, todėl tai opi problema tiems, kurie yra alergiški lateksui ir nori pasirinkti būtent šį kontracepcijos būdą. Nuo 1990 m. pradėti gaminti prezervatyvai iš poliuretano, arba sintetinių elastomerų. Jie skirti vyrams, įsijautrusiems lateksui, tiems, kuriems jau pasireiškė alergijos simptomai. JAV mokslininkai M. F. Gallo, D. A. Grimes su kolegomis atliko tyrimą, kurio tikslas – įvertinti ir palyginti prezervatyvų be latekso ir prezervatyvų su lateksu kontraceptinį efektyvumą, tvirtumą, vartotojų požiūrį (kuris prezervatyvas jiems labiau patinka). Tyrimu nustatyta, kad prezervatyvai be latekso dažniau plyšta, palyginti su latekso prezervatyvais, tačiau vartotojams apsaugojimo priemonės be latekso patiko labiau. Kontraceptinį efektyvumą dar reikėtų tirti, nes vieni tyrimų duomenimis, prezervatyvai be latekso nupageidaujamo neštumo apsaugo silpniau, kitų – kad abiejų rūšių prezervatyvai apsaugo panašiai. Vis dėlto galima daryti išvadą, kad alergiški ar įsijautrusiems lateksui asmenys gali naudoti prezervatyvus be latekso [22].

Latekso prezervatyvai gali sukelti alerginę kontaktinę dermatitą. Gerėjant visuomenės švietimui, vis daugiau žmonių naudoja prezervatyvus, norėdami apsaugoti nuo lytiškai plintančių ligų ir nupageidaujamo neštumo, dėl to daugėja alerginio kontaktinio dermatito atvejų. Todėl labai svarbu tinkamai informuoti vartotojus bei gydytojus, kokios medžiagos įeina į prezervatyvų sudėtį. JAV buvo atliktas tyrimas, kurio tikslas – įvertinti, kokiais būdais prezervatyvų gamintojai pateikia infor-

maciją apie šio produkto alergenų sveikatos priežiūros specialistams. Rezultatai parodė, kad prezervatyvų gamintojai gydytojams pateikia pakankamai informacijos apie medžiagas, įeinančias į produkto sudėtį, kurios gali sukelti alergiją [23].

Alerginės reakcijos, atsirandančios panaudojus prezervatyvą, gali būti susijusios ne tik su lateksu, bet ir su kitomis sudėtyje esančiomis medžiagomis. Benzokainas, esantis prezervatyvų sudėtyje, gali sukelti dermatitą moterų ir vyrų lyties organų srityse [24]. Vyrams dėl benzokaino poveikio gali išsivystyti balanitas [25]. Italijos Bario universitete aprašytas 42 metų vyras, kuriam po prezervatyvo panaudojimo išsivystė egzema genitalijų srityje, klinikinis atvejis. Paciento ligos istorijoje nebuvo atopijos simptomų. Egzema vyrui išryškėjo praėjus keletui valandų po prezervatyvo su lytinę aktą prailginančiu kremu naudojimo. Odos lopo mėginys patvirtino stiprią alerginę reakciją į benzokaino ir parabenų mišinį, esantį kremo sudėtyje [26]. Asmenys, alergiški vietinio poveikio anestetikams, negali naudoti prezervatyvų, prailginančių lytinę aktą.

APIBENDRINIMAS

Bendrojoje populiacijoje alergija lateksui nedažna, tačiau yra rizikos grupių, kurių atstovams ši alergija išsivysto dažnai: medicinos darbuotojai, žmonės, patyrę daug chirurginių procedūrų, bet kokios kilmės dermatitą, vaikai su įskilimu stuburu, atopiški pacientai, alergiški vaisiams ir daržovėms. Tyrimai, apžvelgti šiame straipsnyje, rodo, kad alergija lateksui dažna tarp medicinos darbuotojų bei susijusi su latekso pirštinių naudojimu. Įrodymais paremtas ir kryžminių reakcijų tarp latekso ir kai kurių vaisių bei daržovių atsiradimas. Reikėtų pabrėžti, jog alergija lateksui išsivysto ne tik tiesiogiai kontaktuojant su alergenu, bet ir būnant aplinkoje, kurioje alergenų koncentracija viršija saugią normą. Taip organizmas įsijautrina, o vėliau gali pasireikšti klinikiniai alergijos simptomai.

Kita opi problema – alergija prezervatyvams, kuri gali išsivystyti tiek dėl latekso alergenų, tiek dėl kitų sudedamųjų medžiagų poveikio. Nors yra gaminami ir naudojami prezervatyvai be latekso, tikslių duomenų apie jų patikimumą nėra, be to, pastebėta, jog jie dažniau plyšta.

Alergija lateksui pasireiškia įvairiai, tai lemia skirtingas patogenezinis mechanizmas. Vis dėlto dažniausiai alergijos lateksui simptomai atsiranda dėl IgE perteklinės gamybos. Tyrimų duomenimis, dažniausiai paste-

bima dilgėlinė, rinokonjunktyvitas, dermatitas, kontaktinis dermatitas. Anafilaksinio šoko tikimybė padidėja kartotinių chirurginių procedūrų metu. Alergija lateksui diagnozuojama kaip ir alergija bet kuriai kitai medžiagai: įvertinami nusiskundimai, anamnezė, klinikiniai požymiai. Įtarus, kokio tipo yra reakcija (I, IV tipo ar neimuninės kilmės), diagnozei patikslinti pasirenkamas odos dūrio mėginys, serumo specifinių IgE koncentracijos tyrimas ar odos lopo mėginys. Jei klinikiniai požymiai nesutampa su IgE koncentracija, atliekamas provokacinis mėginys su latekso pirštinėmis. Gydymas pradedamas produktų, kuriuose yra latekso, nenaudojimu bei skiriamas simptomatinis gydymas. Vengti latekso – pati efektyviausia profilaktikos priemonė rizikos grupių atstovams, užkertanti kelią alergijos vystymuisi. Nenaudojant latekso, alergijos požymiai visiškai išnyksta. Tačiau yra tam tikros grupės žmonių, kurie negali išvengti latekso alergenų. Tai asmenys, kurių darbo aplinkoje yra daiktų, pagamintų iš latekso. Ši problema ypač aktuali ligoninėse, kur latekso pirštinių naudojimas labai paplitęs. Todėl atliekami tyrimai, skirti įvertinti imunoterapijos latekso alergenais naudą. Siūloma, kad šis gydymas būtų taikomas tik tiems žmonėms, kurie niekaip negali išvengti latekso savo aplinkoje. Vis dėlto kol kas stokojama patikimų įrodymų dėl šio gydymo metodo efektyvumo bei nepageidaujamų reakcijų rizikos.

LATEX ALLERGY

LAURA ŽILINSKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keyword: latex, allergy, hypersensitivity, health care workers.

Summary. The widespread use of latex products in the last 25 years increases IgE mediated sensitization. The incidence of latex allergy in the general population is 1-2 proc., but latex allergy is often diagnosed for certain profession people (health care workers, people working in rubber industry). Particularly high risk to develop latex allergy is for those who work in operating rooms, laboratories and haemodialysis centres. Risk factors for latex allergy include patients with spina bifida, those who have multiple surgeries, atopy, previous hand dermatitis or eczema and patients who have allergy to vegetables and fruits. Pathogenesis of latex allergy can be I type immediate reaction, IV type delayed reaction and non-immune response. This determines what kind of symptoms appear. Clinical manifestation differs from skin reactions to anaphylactic shock. The aim of this article is to review mechanisms of development of latex allergy, its clinical manifestation and risk factors, methods of diagnostics and treatment and epidemiological data.

LITERATŪRA

- Pollart S. M., Warniment C., Mori T. Latex Allergy. *Am Fam Physician* 2009; 80 (12): 1413-1418.
- Heitz J. W., Bader S. O. An evidence-based approach to medication preparation for the surgical patient at risk for latex allergy: is it time to stop being stopper poppers? *Journal of Clinical Anesthesia* 2010; 22: 477-483.
- Lstex, internetinė prieiga <http://wordnetweb.princeton.edu/perl/webwn?s=latex>.
- Latex, internetinė prieiga <http://www.thefreedictionary.com/latex>.
- Marcer G., Gemignani C., Coco G. Natural latex allergy. Patient management: from clinic to prevention. A review. *Med Lav* 2008; 99 (2): 113-117.
- Rolland J. M., O'Hehir R. E. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (6): 898-912.
- Taylor J. S., Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004; 17 (4): 289-301.
- Anda M., Gómez B., Lasa E., Arroabarren E., Garrido S., Echechipía S. Latex allergy. Clinical manifestations in the general population and reactivity crossed with foodstuffs. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (2): 75-80.
- Wakelin S. H., White I. R. Natural rubber latex allergy. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24 (4): 245-248.
- Lin C. T., Hung D. Z., Chen D. Y. et al. A hospital-based screening study of latex allergy and latex sensitization among medical workers in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (6): 499-506.
- Filon F. L., Cerchi R. Epidemiology of latex allergy in healthcare workers. *Med Lav* 2008; 99 (2): 108-112.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 26) redakcijoje.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijos
„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2011“,
vykusios 2011 m. balandžio 15 d.

Mokslinės tezės

Interleukino 17 koncentracijos pokyčiai iškvėpiamo oro kondensate ir kraujo serume po provokacijos specifiniu alergenu sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis

Ieva Bajoriūnienė¹, Simona Lavinskienė², Edita Gasiūnienė¹, Astra Vitkauskienė³,
Kęstutis Malakauskas^{1,2}, Raimundas Sakalauskas¹

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

³ LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Antro tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2) ir jų gamintamų citokinų (interleukino (IL)-4, IL-5, IL-13) įtaka alerginiam rinitui ir astmai išsivystyti įrodyta daugeliu mokslinių tyrimų. Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie naują, 17 tipo T ląstelių pagalbininkų subpopuliaciją, šių ląstelių išskiriamą IL-17, kurie yra svarbūs įvairių uždegimo ligų formavimuisi. Tyrimuose su graužikų modeliais nustatytas IL-17 ir neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo sąsajos. Tačiau Th17 atsakas stimuliuojant antigenais, IL-17 raiška ir reikšmė alerginio kvėpavimo takų uždegimo formavimuisi nėra iširta.

Tikslas – nustatyti IL-17 koncentracijos pokyčius iškvėpiamo oro kondensate ir kraujo serume po provokacijos specifiniu alergenu sergant alerginiu rinitu ir/ar astma.

Metodai. Iširti 8 asmenys (6 vyrai ir 2 moterys nuo 22 iki 32 metų), sergantys alerginiu rinitu ir/ar astma bei įsijautrinę namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus*) alergenams, kas patvirtinta teigiamais odos dūrio mėginiais (*Stallergenes S. A.*, Prancūzija). Kontrolinę grupę sudarė 6 sveiki, nerūkantys asmenys. Bronchų provokacija atlikta naudojant 0,001 IR/ml, 0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml ir 10 IR/ml koncentracijos *D. pteronyssinus* diagnostinių alergenų tirpalus (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). IL-17 koncentracija serume ir iškvėpiamo oro kondensate tirta 3 kartus: 7 ir 24 valandas prieš specifinę bronchų

provokaciją ir tiek pat po jos. IL-17 koncentracija nustatyta ELISA metodu (*BioSource S.A.*, Belgija). Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS/W 17 programų paketą.

Rezultatai. Ligonų, sergančių alerginiu rinitu ir/ar astma bei įsijautrinusių namų dulkių erkių alergenams, amžiaus vidurkis – $25,2 \pm 3,8$, kontrolinės grupės – $23,5 \pm 6,8$ metai.

Nustatyta, kad alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų iškvėpiamo oro kondensate praėjus 24 val. po specifinės bronchų provokacijos IL-17 koncentracija yra padidėjusi statistiškai reikšmingai daugiau nei po 7 val. ($1,98 \pm 2,52$, palyginti su $0,24 \pm 0,40$ ng/ml, $p = 0,043$).

Alerginėmis kvėpavimo takų ligomis sergančių asmenų iškvėpiamo oro kondensate IL-17 koncentracija yra statistiškai reikšmingai didesnė nei sveikų asmenų grupėje ($0,008 \pm 0,004$ ng/ml) ir praėjus 7 val. ($p = 0,047$) ir 24 val. ($p = 0,005$) po specifinės bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu.

Reikšmingų IL-17 koncentracijos pokyčių serume po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu nenustatyta.

Išvados. Po bronchų provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu rinitu ir/ar astma sergančių asmenų iškvėpiamo oro kondensate nustatoma padidėjusi IL-17 koncentracija.

Interleukino 32 koncentracijų pokyčiai sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis

Edita Gasiūnienė¹, Simona Lavinskienė², Raimundas Sakalauskas¹, Brigita Šitkauskienė¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Interleukinas(IL)-32 – naujai atrastas uždegimą reguliuojantis citokinas, kuris, manoma, atlieka svarbų vaidmenį autoimuninėse reakcijose. Daugėja mokslinių tyrimų duomenų, kad lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gali būti sąlygotos autoimuninių mechanizmų, tačiau IL-32 reikšmė šių ligų patogenezėje iki šiol nėra žinoma.

Tikslas – nustatyti IL-32 koncentraciją lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir astma sergančių asmenų serume, indukuotuose skrepliuose bei bronchų ir alveolių nuoplovose (BAL slystyje) ir palyginti su sveikų asmenų tyrimo duomenimis.

Metodai. Ištirti 53 LOPL sergantys asmenys, 32 – sergantys astma ir 11 sveikų asmenų (kontrolinė grupė). IL-32 koncentracijai serume, indukuotuose skrepliuose bei bronchų ir alveolių nuoplovose nustatyti taikytas imunofermentinis ELISA (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*) metodas.

Rezultatai. Ištyrus IL-32 koncentraciją bronchų ir alveolių nuoplovose, indukuotuose skrepliuose ir kraujo serume, nustatyta, kad šio citokino koncentracija LOPL ligonių tiriamojoje medžiagoje statistškai reikšmingai didesnė nei sergančių astma bei kontrolinės grupės asmenų: (atitinkamai BAL slystyje: $25,68 \pm 2,74$; $6,91 \pm 1,12$ ir $4,65 \pm 1,19$ pg/ml; indukuotuose skrepliuose: $19,78 \pm 1,72$; $5,94 \pm 1,17$ ir $3,60 \pm 0,68$ pg/ml; serume: $28,65 \pm 2,83$; $6,17 \pm 1,20$ ir $4,71 \pm 1,09$ pg/ml.). LOPL grupėje IL-32 koncentracija buvo reikšmingai susijusi su rūkymo intensyvumu (pak./m.).

Išvados. LOPL sergančių asmenų tiriamojoje medžiagoje nustatyta reikšmingai didesnė IL-32 koncentracija leidžia daryti prielaidą, kad šis citokinas reikšmingas LOPL patogenezėje.

Bronchų provokacijos su alergenu mėginys: du klinikiniai atvejai

Edita Gasiūnienė¹, Ieva Bajoriūnienė¹, Kristina Biekšienė¹, Kęstutis Malakauskas^{1,2}, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Išvadas. Specifinės bronchų provokacijos alergenu mėginiai dažnai atliekami moksliniuose tyrimuose su gyvūnais bei žmonėmis tiriant alergeno sukeltą uždegimą bei patofiziologinius pokyčius kvėpavimo takuose, taip pat kuriant naujus vaistus astmai gydyti. Po specifinės bronchų provokacijos, pacientams sergantiems alergine astma, gali išsivystyti ankstyvoji bronchų obstrukcija dėl IgE sąlygotos putliųjų ląstelių degranuliacijos,

pasireiškianti per 30 min. po alergeno inhaliacijos ir išnykstanti per 3 valandas. Vėlyvasis kvėpavimo takų atsakas pasireiškia per 4–8 valandas po alergeno inhaliacijos. Vėlyvajame atsake dalyvauja ir ląstelinio uždegimo faktoriai, didėja kraujagyslių pralaidumas bei gleivių sekrecija.

Tikslas – pristatyti du reprezentacinius specifinės provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu bronchų

reaktyvumo atvejus, atliktus pacientams, sergantiems alergine astma.

Metodai. Pirmas pacientas – 22 m. vyras, nuo vaikystės sergantis nuolatinio alerginiu vidutinio sunkumo rinitu, prieš 10 m. diagnozuota alerginė nuolatinė astma, kuriai gydyti vartojo tik simptomus slopinantį vaistą priepuolių metu (salbutamolį). Atliktas inhaliuojamasis bronchų provokacijos mėginys su metacholinu – abejotinas ($PD_{20} = 0,68$ mg), bendras IgE serume – 336,4 kU/l, odos dūrio mėginys su *D. pteronyssinus* alergenu – vid. papulės dydis – 11 mm.

Antras pacientas – 24 m. vyras, nuo vaikystės sergantis lengvos formos atopiniu dermatitu, nuolatinio alerginiu vidutinio sunkumo rinitu, alergine nuolatinė astma, kuriai gydyti vartojo tik simptomus slopinantį vaistą priepuolių metu (salbutamolį). Atliktas inhaliuojamasis bronchų provokacijos mėginys su metacholinu – II0 bronchų hiperreaktyvumas ($PD_{20} = 0,19$ mg), bendras IgE serume – 305,6 kU/l, odos dūrio mėginys su *D. pteronyssinus* alergenu – vid. papulės dydis – 4 mm).

Pacientai iki tyrimo nebuvo gydyti inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais bei 1 sav. nevartoję antihista-

mininių vaistų. Specifinė bronchų provokacija buvo atlikta dozimetriiniu *KoKo Digidoser* (JAV) aparatu naudojant skirtingų koncentracijų *D. pteronyssinus* alergeno tirpalus (0,001 IR/ml, 0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml ir 10 IR/ml) (*Stallergenes S.A.*, Prancūzija). Bronchų obstrukcijai vertinti kas 1 val. buvo atliekamos spiogramos. Ankstyvoji bronchų obstrukcija nustatoma, kai FEV_1 sumažėja ≥ 20 proc. ir išlieka bent 10 min. Vėlyvoji bronchų obstrukcija nustatoma, kai FEV_1 sumažėja ≥ 15 proc. ir išlieka bent 15 min.

Rezultatai. Pirmam pacientui atlikus specifinę bronchų provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu išsivystė vėlyvoji bronchų obstrukcija $\Delta FEV_1 - 26$ proc. (dusulio intensyvumas pagal Borgo skalę – 2 balai).

Antram pacientui atlikus specifinę bronchų provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu išsivystė ankstyvoji bronchų obstrukcija – FEV_1 sumažėjo 21 proc. (dusulio intensyvumas pagal Borgo skalę – 2 balai) ir vėlyvoji bronchų obstrukcija – FEV_1 sumažėjo 23 proc. (dusulio intensyvumas pagal Borgo skalę – 1 balas).

Išvada. Bronchų provokacijos mėginiai naudingi vertinant kvėpavimo takų atsaką į alergeno poveikį tiriant įvairius astmos patofiziologijos mechanizmus.

Neutrofilų apoptozės pokyčiai kraujyje po specifinės provokacijos alergenu sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis

Simona Lavinskienė¹, Ieva Bajoriūnienė², Edita Gasiūnienė², Jolanta Jeroch¹, Kęstutis Malakauskas², Raimundas Sakalauskas²

¹LSMU MA Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas yra alerginių kvėpavimo takų ligų patogenezės pagrindas. Tačiau daugėja duomenų, kad kvėpavimo takuose vyraujant neutrofilams dažniau ligos eiga būna sunki, plaučių funkcijos sutrikimas ryškesnis. Iš tyrimų su modeliniais gyvūnais žinoma, jog neutrofilai aktyviai dalyvauja ir alergeno sukeltame imuniniame atsake, ypač vėlyvojoje alerginės reakcijos fazėje. Manoma, kad intensyvesnį kvėpavimo takų uždegimą gali lemti susilpnėjusi neutrofilų apoptozė.

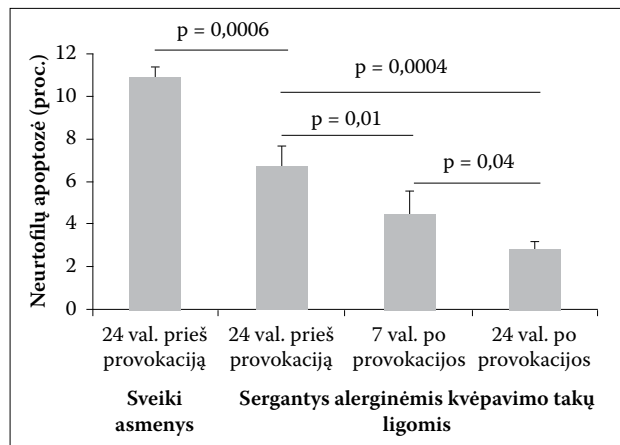
Tikslas – įvertinti neutrofilų apoptozės pokyčius kraujyje po specifinės provokacijos alergenu sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis.

Metodai. Tyrime dalyvavo 8 asmenys sergantys

alerginėmis kvėpavimo takų ligomis (alerginiu rinitu, alergine astma) ir įsijautrinę namų dulkių erkėms (*D. pteronyssinus*) bei 6 sveiki asmenys. Specifinė bronchų provokacija buvo atlikta naudojant skirtingų koncentracijų *D. pteronyssinus* alergeno tirpalus (0,001 IR/ml, 0,01 IR/ml, 0,1 IR/ml, 1,0 IR/ml ir 10 IR/ml). *In vitro* tyrimams neutrofilai buvo išskirti iš periferinio kraujo, naudojant aukšto tankio gradientą. Ląstelių apoptozei vertinti naudotas aneksinas, žymėtas fluoresceino izotiocianatu (*Annexin V-FITC*) ir propidžio jodidas. Spontaniinė apoptozė buvo vertinama 3 kartus: 24 val. prieš provokaciją specifiniu *D. pteronyssinus* alergenu, praėjus 7 val. ir 24 val. po provokacijos. Vertinimas atliktas tėkmės citometrijos metodu.

Rezultatai. Neutrofilų apoptozė prieš specifinę provokaciją alergenu sveikų asmenų grupėje buvo intensyvesnė nei sergančių alerginėmis kvėpavimo takų ligomis. Po provokacijos specifiniu *D. pteronyssinus* alergenu neutrofilų apoptozė nustatyta silpnesnė sergančių alerginėmis kvėpavimo takų ligomis grupėje, palyginti su sveikų asmenų grupe. Neutrofilų apoptozė po 24 val. ligonių grupėje buvo dar silpnesnė nei po 7 val. Gauti rezultatai pateikiami paveiksle.

Išvados. Įvertinus kraujo neutrofilų apoptozę, nustatyta, kad specifinė provokacija *D. pteronyssinus* alergenu pasižymi slopinančiu poveikiu neutrofilų apoptozei, tai rodo, jog alergeno sukelta imuninė reakcija aktyvina neutrofilų gyvybingumą.



Pav. Neutrofilų apoptozės pokyčiai

Kraujo neutrofilų fagocitinis aktyvumas lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo metu

Simona Lavinskienė¹, Mindaugas Vaitkus², Kristina Biekšienė², Jolanta Jeroch¹, Raimundas Sakalauskas²

¹ LSMU MA Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija, ² LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Neutrofilai – svarbios ląstelės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezėje. Pagrindinė jų funkcija – fagocitozė. Yra duomenų, kad sergant LOPL neutrofilų gebėjimas fagocituoti būna sutrikęs, tačiau nėra gerai žinoma, kaip kinta neutrofilų fagocitinis aktyvumas ligos paūmėjimo metu.

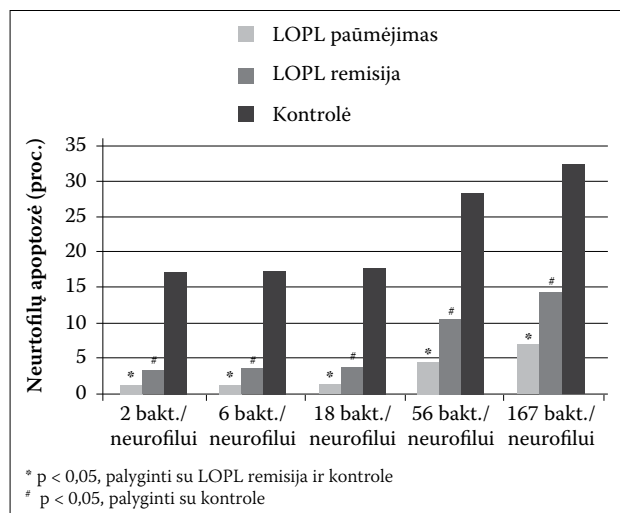
Tikslas – įvertinti kraujo neutrofilų fagocitinį aktyvumą LOPL paūmėjimo metu.

Metodai. Ištirtas 10 LOPL sergančių pacientų ligos paūmėjimo metu, 12 – remisijos metu ir 7 sveikų asmenų periferinis kraujas. Neutrofilai iš periferinio kraujo išskirti ir fagocitozės tyrimai atlikti steriliose apvalaus dugno 96 šulinėlių U formos plokštelėse. Fagocitozės intensyvumui įvertinti neutrofilų kultūros (2×10^6 /ml) buvo stimuliuotos fluoresceino izotiocianatu (FITC) žymėtomis, skirtingų koncentracijų (1–167 bakt./neutrofilui) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus-FITC*) bakterijomis. Santykinis neutrofilų fagocitozės intensyvumas analizuotas tėkmės citometru, vertinant fluorescencijos intensyvumą.

Rezultatai. Statistiškai reikšmingi neutrofilų fagocitozės skirtumai tarp LOPL paūmėjimo bei remisijos ir sveikų asmenų grupių nustatyti aktyvius neutrofilus didžiausiomis *S. aureus-FITC* bakterijų koncentracijomis – 56 ir 167 bakt./neutrofilui ($p < 0,05$). Naudojant 2, 6 ir 18 bakt./neutrofilui koncentracijų *S. aureus-FITC*

bakterijas statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tirtų grupių nebuvo. Ir LOPL paūmėjimo metu, ir remisijos metu neutrofilų fagocitinis aktyvumas esti silpnesnis nei sveikų asmenų. Gauti rezultatai pateikiami grafike.

Išvados. Tyrimo rezultatai rodo, kad kraujo neutrofilų fagocitinis aktyvumas susilpnėja LOPL paūmėjimo metu ir priklauso nuo biologinių veiksnių intensyvumo.



Pav. Neutrofilų fagocitinis aktyvumas

Kraujo citokinų koncentracijos pokyčių priklausomybė nuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos klinikinės fazės

Virginija Šileikienė^{1,2}, Laimutė Jurgauskienė^{3,4}, Radvilė Malickaitė^{3,4}, Edvardas Danila^{1,2}

¹ VU Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika, ² VUL SK Pulmonologijos ir alergologijos centras,

³ VU Širdies ligų klinika, ⁴ VUL SK Klinikinės imunologijos laboratorija

Citokinai yra svarbūs mediatoriai, turintys įtakos kvėpavimo takų uždegimo procesui sergant lėtine obstrukcine plaučių liga. Dauguma citokinų uždegimą skatina, o kai kurie (IL-10, IL-4 ir kt) – slopina (P. J. Barnes, 2009). Citokinų koncentracijos kraujyje priklausomybė nuo LOPL klinikinės fazės nėra gerai iširta.

Tikslas – nustatyti įvairių kraujo citokinų koncentracijas LOPL remisijos ir paūmėjimo fazių metu.

Metodai. Perspektyviai iširta 14 ligonių ligos paūmėjimo ir 10 ligonių remisijos metu. Visiems ligoniams atliktas krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, fibrobronchoskopija su aspirato iš bronchų mikrobiologiniu tyrimu, nustatytas CRB, fibrinogeno ir citokinų kiekis kraujyje. Citokinų koncentracija kraujyje nustatyta naudojant *BD CBA human Th1/Th2 Cytokine Kit II*. Kraujo mėginiai tirti tėkmės citometru *BD FACS Calibur*, naudojant *FCAP Array* programinę įrangą.

Rezultatai. Nustatytos citokinų koncentracijos pateiktos lentelėje. Ligoniams, kuriems esant LOPL paūmėjimui aspirate iš bronchų išaugo bakterijų, nustatyta didesnė IL-10 koncentracija, palyginti su tais, kuriems paūmėjimas buvo nebakterinės kilmės, tačiau statistiškai

reikšmingo skirtumo nebuvo. Priešingai, TNF- α koncentracija buvo reikšmingai didesnė pacientų, kuriems bronchų aspirato pasėlyje mikroorganizmų neišaugo.

Citokinai	Remisija (n = 10)	Paūmėjimas (n = 14)	p
IL-2, pg/ml	12,5 \pm 3,9	9,1 \pm 5,3	0,101
IL-4, pg/ml	4,2 \pm 1,1	3,7 \pm 1,6	0,319
IL-6, pg/ml	6,6 \pm 1,8	8,2 \pm 5,9	0,48
IL-10, pg/ml	6,9 \pm 1,6	20,0 \pm 9,3	0,024
TNF- α , pg/ml	3,8 \pm 1,9	2,4 \pm 2,1	0,08
IFN- γ , pg/ml	3,1 \pm 0,2	2,8 \pm 1,0	0,304

Išvados. Mūsų tyrimas rodo, kad kraujo citokinų koncentracija priklauso nuo LOPL klinikinės fazės. IL-10 koncentracija LOPL paūmėjimo metu buvo reikšmingai didesnė. Padidėjusi TNF- α koncentracija nustatyta neinfekcinio LOPL paūmėjimo grupėje. Labai tikėtina, kad šie citokinai galėtų būti vertingi laboratoriniai LOPL klinikinės fazės žymenys, taip pat padedantys atskirti bakterinį LOPL paūmėjimą nuo nebakterinio, tačiau tam patvirtinti ar paneigti reikėtų tolesnių tyrimų.

Nakties hipoksijos vaidmuo lipidų pokyčiams bei kraujo krešėjimo rodikliams sergant obstrukcine miego apnėja

Guoda Pilkauskaitė, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Obstrukcinei miego apnėjai (OMA) būdinga protarpinė hipoksija, tačiau kraujo išotinio deguonimi naktį sumažėja ne visiems pacientams.

Žinoma, kad sergant OMA didėja rizika sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Lipidų koncentracijos

kraujyje bei kraujo krešėjimo rodiklių pokyčiai siejami su padidėjusiu sergamumu bei mirtingumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų. Nuolatinė hipoksija turi įtakos kraujo krešėjimo rodikliams ir lipidų koncentracijai kraujyje.

Tyrimo tikslas – įvertinti nakties hipoksijos vaidmenį lipidų pokyčiams bei kraujo krešėjimo rodikliams sergant OMA.

Metodai. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems pirmą kartą polisomnografijos tyrimu patvirtinta OMA. Nė vienas tiriamasis nevartojo jokių vaistų. Pacientų mieguistumas vertintas pagal savarankiškai užpildžius Epworth mieguistumo skalę. Spirometrijos būdu įvertinta plaučių funkcija, pulsoksimetru nustatytas kraujo išotinis deguonimi (SpO_2) dienos metu. Bandiniai kraujo tyrimams paimti ryte po atliktos diagnostinės visos nakties polisomnografijos. Atlikti lipidų kiekio kraujyje (bendrasis, mažo tankio lipidų, didelio tankio lipidų cholesterolis, trigliceridai), didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (dj CRB) bei kraujo krešėjimo rodiklių (dalinis aktyvinto tromboplastino laikas, protrombino indeksas su SPA, d dimerai, fibrinogenas) tyrimai. Visi pacientai suskirstyti į dvi grupes pagal vidutinį SpO_2 nakties metu (vidutinis NSpO_2): I grupė – vidutinis $\text{NSpO}_2 \geq 90$ proc., II grupė – vidutinis $\text{NSpO}_2 < 90$ proc.). Vidurkiams palyginti taikytas Mann-Whitney U kriterijus. Skirtumai laikyti

statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Ištirta 24 pacientų, iš kurių 10 vidutinis nakties SpO_2 buvo ≥ 90 proc. Visiems pacientams nustatyta normali plaučių funkcija. Skirtumų tarp abiejų grupių pacientų amžiaus, kūno masės indekso, mieguistumo, polisomnografijos parametrų (apnėjų ir hipopnėjų indekso, deguonies desaturacijos indekso) bei SpO_2 dienos metu nebuvo. Visiems pacientams nustatyta dislipidemija, o II grupės pacientų dj CRB ir trigliceridų koncentracijos buvo didesnės nei I grupės (atitinkamai dj CRB $4,8 \pm 1,0$ ir $1,3 \pm 0,2$ mg/l, trigliceridai $4,1 \pm 1,5$ ir $1,9 \pm 1,3$ mmol/l). II grupės pacientų kraujyje nustatyta didesnė fibrinogeno koncentracija nei I grupės ($3,9 \pm 0,4$ ir $2,9 \pm 0,3$ g/l). Kiti kraujo krešėjimo rodikliai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. Dj CRB, trigliceridų bei fibrinogeno koncentracijos kraujyje buvo didesnės pacientų, kurių vidutinis $\text{NSpO}_2 < 90$ proc., grupėje.

Praktinė reikšmė. Sergant OMA nakties hipoksija sąlygoti ūmios fazės baldymų, kaip antai dj CRB ir fibrinogenas, kiekio kraujyje didėjimą ir keisti lipidų apykaitą.

Neutrofilų elastazės koncentracijos pokyčiai sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu bei lėtine obstrukcine plaučių liga

Neringa Vagulienė¹, Simona Lavinskienė², Marius Žemaitis¹, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vidutinio sunkumo ir sunki lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) didina riziką susirgti plaučių vėžiu nuo 1,9 iki 4,9 karto. Pastaraisiais metais daug kalbama apie lėtinio neinfekcinio uždegimo reikšmę ne tik plaučių vėžio, bet ir LOPL patogenezėje, tačiau išsamesnių abiem ligomis kartu sergančių ligonių tyrimų nėra atlikta. Pagrindinis neutrofilų granulinių biologiškai aktyvūs komponentas, dalyvaujantis fagocituojant į organizmą patekusius patogenus bei vėžines ląsteles, yra neutrofilų elastazė (NE).

Tikslas – nustatyti NE koncentracijas ligonių, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSPV), NSPV ir LOPL bei LOPL, organizme.

Metodika. Į tyrimą įtraukti 56 asmenys: 19 sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (amžius – $64,2 \pm 1,8$), 17 sergančių NSLPV ir LOPL (amžius – $67,1 \pm 1,3$ metai), 12 sergančių LOPL. NE nustatymui kraujo serume bei bronchų ir alveolių nuoploose (BAL

skystyje) taikytas imunofermentinės analizės metodas (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA).

Rezultatai. NSPV bei NSPV ir LOPL sergančių ligonių kraujo serume nustatyta didesnė NE koncentracija nei sergančių LOPL ir kontrolinės grupės tiriamųjų (atitinkamai $632,1 \pm 78,9$ ng/ml ir $612,8 \pm 53,6$ ng/ml, palyginti su $401,4 \pm 60,9$ ng/ml ir $240,3 \pm 24,1$ ng/ml, $p < 0,05$). Bronchų ir alveolių nuoploose NE koncentracija nustatyta mažesnė nei serume. Visose ligonių grupėse NE koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei sveikų asmenų grupėje ($p < 0,05$).

Išvados. NSPV sergančių ligonių NE koncentracija kraujo serume bei bronchų ir alveolių nuoploose reikšmingai didesnė nei sergančių LOPL. Remiantis tyrimo rezultatais galima teigti, kad lėtinis neinfekcinis uždegimas yra reikšmingas abiejų ligų patogenezėje, tačiau sergant NSPV jis yra intensyvesnis nei sergant LOPL.

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidos sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Neringa Vagulienė¹, Marius Žemaitis¹, Valdas Šarauskas², Astra Vitkauskienė³, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Patologinės anatomijos klinika,

³ LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) geno mutacijos nustatomos nuo 10 iki 20 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių navikiniame audinyje. Padidėjęs EGFR geno aktyvumas dėl EGFR geno didesnės raiškos, amplifikacijos, aktyvuojančių mutacijų ar ligandų didesnės raiškos yra susijęs su kancerogenezės procesais. Aktyvuojančios EGFR geno mutacijos lemia jautrumą tiroksino kinazės inhibitoriams.

Tikslas – nustatyti EGFR geno mutacijų dažnumą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, įvertinti pasiskirstymą pagal lytį, rūkymo įpročius bei naviko histologinę struktūrą.

Metodai. Tirta pacientų, kuriems nuo 2010 balandžio mėn. iki 2011 balandžio mėn. pirmą kartą nustatytas nesmulkiųjų ir neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžys, navikinė medžiaga. Atliktas EGFR geno 18–21 egzono sekvenavimas.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukti 73 pacientai: 15 (20,5

proc.) – III B stadijos, 58 (79,5 proc.) – IV stadijos. Amžiaus mediana – 64 metai (32–80 m.); vyrų skaičius – 53 (72,6 proc.), moterų – 20 (27,4 proc.); 45 (61,6 proc.) rūkantieji, 14 (19,2 proc.) metę rūkyti, 14 (19,2 proc.) nerūkiantys; 49 (67,1 proc.) – adenokarcinoma, 20 (27,4 proc.) – didelių ląstelių karcinoma, 4 (5,5 proc.) – nepatiksinta nesmulkiųjų ląstelių karcinoma. EGFR geno mutacijos nustatytos 9 pacientams (12,3 proc.): 30,0 proc. (6/20) moterų, 5,7 proc. (3/53) vyrų ($p < 0,05$); 4,4 proc. (2/45) rūkantių, 7,1 proc. (1/14) buvusių rūkantių, 42,8 proc. (6/14) nerūkusiųjų ($p < 0,05$); 14,2 proc. (7/49) – adenokarcinoma, 10 proc. (2/20) – didelių ląstelių karcinoma ($p > 0,05$). 8 pacientams EGFR mutacija nustatyta 21 egzone L858R, 1 pacientui – 21 egzone L861G

Išvados. EGFR geno mutacijų dažnis 12,3 proc. EGFR geno mutacijos reikšmingai dažniau nustatytos moterims bei nerūkantiems. Statistiškai reikšmingo pasiskirstymo pagal nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio histologinę struktūrą nenustatyta.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo įtaka reaktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymui neutrofiluose

Mindaugas Vaitkus¹, Simona Lavinskienė², Kristina Biekšienė¹, Jolanta Jeroch², Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Biomedicininiių tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) pagrindas – lėtinis uždegimas, kuriame įvairios ląstelės sintetina biologinius žymenis, šie jungiasi prie ląstelių taikinių membranoje esančių receptorių ir taip aktyvina uždegimo signalus bei sukelia uždegimui būdingus pokyčius. Pagrindinės ląstelės LOPL patogenezėje – neutrofilai. Jos atlieka specifines funkcijas: fagocituoja patogenines daleles, sintetina reaktyviasias deguonies formas (ROS). Mūsų ankstesni tyrimai parodė, kad LOPL re-

misijos metu ROS sintezė būna intensyvesnė. Tačiau iki šiol nėra duomenų apie neutrofilų ROS sintezę ligos paūmėjimo laikotarpiu.

Tikslas – įvertinti LOPL paūmėjimo įtaką ROS susidarymui neutrofiluose.

Metodai. Tyrime dalyvavo 12 LOPL sergančių pacientų, kuriems buvo ligos remisija, 10 LOPL pacientų, kuriems liga buvo paūmėjusi, ir 7 sveiki asmenys. Neutrofilai buvo išskirti iš periferinio kraujo gradienti-

nio centrifugavimo būdu. Santykinis ROS susidarymas vertintas cheminiu (forbolio 12-miristato 13-acetatu (PMA)) ir biologiniu (*S. aureus* bakterijomis) ROS susidarymą skatinančiu veiksmu aktyvintuose kraujo neutrofiluose. Sterilių plokštelių šulinėlių dugnas buvo padengiamas (0,1–30 nM) PMA tirpalu ar karščiu inaktyvintomis (1–167 bakt./neutrofilui) *S. aureus* bakterijomis. Šulinėliai buvo papildomi ir ne fluorescenciniu dažu dihidrorodaminu-123 (DHR-123), kuris sąveikos su neutrofiluose susidarancio vandenilio peroksido metu oksiduojamas iki žalios fluorescencijos rodami-123. ROS susidarymą skatinančių tirpalų paviršius buvo padengiamas 2×10^6 /ml koncentracijos neutrofilų kultūromis. Santykinis susidariusių ROS kiekis neutrofiluose vertintas tėkmės citometrijos metodu atsižvelgiant į neutrofilų fluorescencijos intensyvumą.

Rezultatai. Spontaniinė neutrofilų ROS sintezė buvo 31,65 proc. intensyvesnė paūmėjusios LOPL atvejais, palyginti su remisijos būklės LOPL ($p < 0,05$). Cheminis stimulatorius (PMA) aktyvino ROS sintezę visose grupėse. Didžiausias ROS susidarymo pokytis nustatytas tarp 0,3 ir 1 nM koncentracijų PMA ($p < 0,05$): LOPL remisijos grupėje – 92 ± 16 kartų, paūmėjusios LOPL grupėje – 181 ± 11 kartų, sveikų asmenų grupėje – 52 ± 13 kartų. Esant LOPL paūmėjimui neutrofiluose, aktyvintuose skirtingomis *S. aureus* bakterijų koncentracijomis, nustatytas intensyvesnis ROS susidarymas nei esant remisijai bei sveikų asmenų neutrofiluose ($p < 0,05$).

Išvados. Mūsų rezultatai rodo, kad ROS sintezė neutrofiluose yra intensyvesnė LOPL paūmėjimo metu. Cheminiai (PMA) ir biologiniai (*S. aureus* bakterijos) veiksniai dar labiau skatina ROS susidarymą.

Socialinių veiksnių reikšmė gydant vaistams atsparią tuberkuliozę

Renata Vercinskaitė, Agnė Gudelevičiūtė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Vadovai: doc. D. Barkauskienė, dr. V. Butkuvienė

Nuo 1999 m. sergamumas tuberkulioze Lietuvoje stabilizavosi, gydymo rezultatai gerėja, tačiau nerimą kelia vaistams atspari tuberkuliozė. PSO duomenimis, atsparios tuberkuliozės (TB) paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 1 proc. iki 14 proc. Vienas pagrindinių vaistams atsparios tuberkuliozės kontrolės tikslų – mažinti šios infekcijos plitimą, apsaugoti visuomenę nuo užsikrėtimo, todėl rekomenduojama įvertinti vaistams atsparios tuberkuliozės rizikos veiksnius.

Tikslas. Nustatyti atsparia TB susirgusių pacientų (nauji atvejai ir atkryčiai) amžių, lytį, kontakto su atsparia TB, socialinių, rizikos veiksnių svarbą, gydymosi stacionare trukmę ir įtaką gydymo rezultatams.

Metodika. Tyrimas atliktas retrospektyviai analizuojant 76 atsitiktinai pasirinktų pacientų ligos istorijas (forma 003 – 9/a), kuriems 2008–2009 metais LSMUL KK filialo Romainių tuberkuliozės ligoninėje bakteriologiškai patvirtintas ir pirmą kartą nustatytas *M. tuberculosis* komplekso atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės. Vertintas dauginio atsparumo vaistams pacientų kontaktas su sergančiais tuberkulioze, patologinės būklės, lemiančios imunosupresiją, socialiniai veiksniai, klinika.

Rezultatai. Iš 76 atsitiktinai pasirinktų pacientų, naujai diagnozuotos atsparios TB atvejai sudarė 50 proc. (38 atv.), gydytų (atkryčiai) – 50 proc. (38 atv.).

Nauji atsparios TB atvejai. Moterų buvo 9, vyrų –

29. Daugiausia sergančių atsparia TB buvo 41–50 metų grupėje (39,5 proc.). 20 asmenų (52,6 proc.) turėjo kontaktą su TB sergančiais ligoniais, iš jų su šeimos nariais – 10 atvejų, draugais – 9 atvejais, darbe – 1 atvejis. 7,9 proc. tiriamųjų turėjo aukštąjį arba aukštesnįjį išsilavinimą, 76,3 proc. – vidurinį arba pagrindinį. 68,4 proc. pacientų – bedarbiai, 26,3 proc. dirbo, 5,3 proc. – pensininkai. Rūkė – 84,2 proc., buvo priklausomi nuo alkoholio – 60,5 proc., narkotikų – 5,3 proc. (diagnozė patvirtinta specialistų). Nuo pirmųjų simptomų 39,5 proc. į gydytoją kreipėsi po 15–30 dienų, 34,2 proc. – daugiau nei po 2 mėnesių. Atsparumas vaistų: multirezistentiškumas – 28 pacientai, monorezistentiškumas – 2, polirezistentiškumas – 8. 73,7 proc. pacientų gydėsi ligoninėje 1–200 d., 13,2 proc. – 201–300 d., 5,3 proc. atvykę gydytis mirė per pirmą stacionarizavimo parą (dėl sunkios būklės ir išplitusio tuberkuliozinio proceso), 7,9 proc. – gydėsi ilgiau nei 300 d. 39,5 proc. – iš ligoninės išvyko savavališkai ir skiria vaistams atsparias *M. tuberculosis* (65,8 proc.).

Atkryčiai. Vyrų buvo 28, moterų – 10. Daugiausia pasikartojusia plaučių TB sergančių pacientų, kaip ir naujų atvejų, buvo 41–50 metų tiriamųjų grupėje (34,2 proc.). 13 asmenų turėjo kontaktą su asmenimis sergančiais TB, iš jų šeimos nariais – 6 atvejais, draugais – 7 atvejais. Pagrindinį ir vidurinį išsilavinimą

turėjo 81,5 proc. pacientų, aukštąjį – 10,4 proc. Be-
darbiai sudarė 71 proc., dirbo – 26,3 proc., pensinin-
kai – 2,7 proc. Rūkė – 73,7 proc., buvo priklausomi
nuo alkoholio – 50 proc., narkotikų – 2,7 proc. (di-
agnozė patvirtinta specialistų). Dažniausiai pacientai
ligoninėje praleisdavo iki 200 d., tai sudarė 68,4 proc.,
201–300 dienų – 31,6 proc., ilgiau nei 300 dienų –
10,5 proc. Atsiradus pirmiesiems simptomams 28,9
proc. pacientų į gydytojus kreipėsi per 15–30 dienų,
23,7 proc. – tik po 60 dienų. Atsparumas vaistams:

multirezistentiškumas – 5 atvejai, XDR–TB – 30,
XXDR–TB – 1, polirezistentiškumas – 2. 42,1 proc. iš
ligoninės išvyko savavališkai ir toliau skiria vaistams
atsparias *M. tuberculosis* (52,6 proc.).

Išvados. Tiek naujai nustatytos atsparios TB, tiek
atkryčių grupėje priklausomybė nuo alkoholio ir nar-
kotinių medžiagų turėjo didelę įtaką gydymo rezul-
tatams. Savavališkas gydymo nutraukimas ir tolesnis
atsparios vaistams *M. tuberculosis* platinimas įrodo
privalomo stacionarinio gydymo svarbą.

Medikamentinės alergijos paplitimas tarp LSMUL KK terapinio ir chirurginio profilio darbuotojų

Laura Žilinskaitė, Domantas Tamašauskas, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Padidėjusio jautrumo vaistams reakcijos išsivysto
daugiau nei 7 proc. visos populiacijos. Įvairių autorių
duomenimis, medicinos darbuotojams išjautrinimas
vaistams nustatomas 2–3 kartus dažniau nei bendroje
populiacijoje. Dažniausiai alergijos simptomus suke-
liantys vaistai yra antibiotikai.

Tikslas – nustatyti alergijos vaistams paplitimą
tarp LSMUL Kauno klinikų viduriniojo personalo
darbuotojų (VPD) ir gydytojų chirurginio (ChP) bei
terapinio profilių (TP) skyriuose.

Metodika. Analitinis momentinis tyrimas. Atlik-
ta anoniminė apklausa anketiniu metodu, naudojant
klausimyną, adaptuotą pagal *European Network of
Drug Allergy* (EDNA 1999 m.). Tikslinė populiacija –
gydytojai ir VPD, dirbantys LSMUL Kauno klinikose.
Apklausa vykdyta šiose klinikose: odos ir venerinių
ligų, endokrinologijos, akių ligų, gastroenterologijos,
reumatologijos, ausų, nosies ir gerklės ligų, šeimos
medicinos, urologijos, plastinės ir rekonstrukcinės
chirurgijos, neurochirurgijos, chirurgijos, veido ir
žandikaulių chirurgijos. Iš viso išdalyta 500 anketų,
atsakiusiųjų – 346, iš jų 196 gydytojai ir 150 VPD.
TP skyriuose anketas užpildė 98 gydytojai, 56 VPD;
ChP skyriuose – 98 gydytojai bei 94 VPD.

Rezultatai. Iš visų gydytojų, atsakiusių į klau-
simus, alergiją vaistams nurodė 28 (14,3 proc.),
VPD – 28 (18,7 proc.). Alergijos simptomų pasireiš-
kimo dažnumas tarp TP ir ChP gydytojų reikšmin-
gai nesiskyrė (13 atv. (15,1 proc.) ir 10 (16,7 proc.);
 $p = 0,80$), o ChP skyrių VPD alergijos simptomai

pasireiškė dažniau nei TP skyrių VPD (16 atv. (38,1
proc.) ir 9 (18 proc.); $p = 0,03$) ir ChP gydytojams (p
 $= 0,01$). Alergijos simptomų pasireiškimo pradžią su
darbu medicinos įstaigoje ChP ir TP gydytojai siejo
vienodai dažnai (9 atv. (10,5 proc.) ir 3 (5 proc.)), o
ChP VPD dažniau nurodė ryšį tarp alergijos simp-
tomų ir darbo gydymo įstaigoje nei TP (12 atv. (28,6
proc.) ir 6 (12 proc.); $p = 0,04$). TP gydytojai ir VPD
vienodai dažnai nurodė alergiją antibiotikams (ati-
tinkamai 7 atv. (8,1 proc.) ir 5 (10 proc.); $p = 0,71$),
vietiniams anestetikams (3 atv. (3,5 proc.) ir 1 (2
proc.); $p = 0,60$). ChP VPD dažniau nei gydytojai
nurodė alergiją vietiniams anestetikams (atitinkamai
6 atv. (14,3 proc.) ir 1 (1,7 proc.); $p = 0,01$), antibio-
tikams (9 atv. (21,4 proc.) ir 4 (6,7 proc.); $p = 0,03$),
B gr. vitaminams (atitinkamai 4 atv. (4,3 proc.) ir
0 (0 proc.); $p = 0,04$). Visi apklaustieji dažniausiai
nurodė šius alergijos vaistams simptomus: odos pa-
raudimas (12,43 proc.), išbėrimas (11,56 proc.), nie-
žėjimas (11,27 proc.), akių perštėjimas, ašarojimas
(7,51 proc.), patinimas (6,65 proc.).

Išvados. Anoniminės apklausos duomenimis,
alergijos vaistams simptomus dažniausiai nurodė
chirurginio profilio viduriniojo medicinos personalo
darbuotojai. Vaistai, kuriuos apklausos dalyviai daž-
niausiai nurodė kaip priežastinius veiksnius, yra vie-
tiniai anestetikai, antibiotikai bei B gr. vitaminai.

Dažniausiai medicinos darbuotojų nurodomi vais-
tų sukeltos alergijos klinikiniai požymiai: odos pa-
raudimas, išbėrimas, niežėjimas.

Chemoterapinio plaučių vėžio gydymo efektyvumo rodikliai

Monika Berniūnaitė, Agnė Barkauskaitė, Neringa Vagulienė, Marius Žemaitis, Skaidrius Miliauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų pasaulyje. Kasmet nuo plaučių vėžio miršta apie 1 mln. žmonių. Ligos eigą lemia morfologinė vėžio forma, išplitimo laipsnis, galimybė taikyti tam tikrus gydymo metodus. Nepaisant naujausių diagnostikos metodų, dažnai plaučių vėžys nustatomas vėlyvų stadijų, todėl standartinio gydymo efektyvumas ribotas.

Tikslas – įvertinti bei palyginti vėlyvųjų stadijų nesmulkiųjų ląstelių ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gydymo atsaką į chemoterapiją bei laiką iki ligos progresavimo.

Metodika. Retrospektyviai išanalizuoti 137 pacientų duomenis, kuriems 2009–2010 metais buvo patvirtintas vėlyvųjų stadijų nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys ir skirta sisteminė chemoterapija LSMUL VŠĮ Kauno klinikų chemoterapijos dienos stacionare. Atlikta statistinė duomenų analizė naudojant Kaplan-Meier metodą, taikant Breslow kriterijų bei chi kvadrato (χ^2) metodą. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sirgo 115 (84,0 proc.) ligonių, iš kurių 97 (84,3 proc.) vyrai ir

18 (15,7 proc.) moterys; jų amžiaus mediana – 65,0 metai (40–87 m.). Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sirgo 22 (16,0 proc.) pacientų, iš kurių 18 (81,8 proc.) vyrai ir 4 (18,2 proc.) moterys; jų amžiaus mediana – 63,5 metai (36–77 m.). Pasiskirstymas pagal amžių bei lytį šiose grupėse nesiskyrė ($p > 0,05$). Gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį sisteminė chemoterapija, chemoterapijos kursų mediana 4 kursai (1–6 kursai), bendrasis atsakas – 45,9 proc., laiko iki ligos progresavimo mediana – 9 mėn. (95 proc. PI 7,5 – 10,5 mėn.). Chemoterapija platinos preparato pagrindu skirta 72,2 proc. (83 iš 115) pacientų, chemoterapija neturinti platinos preparato skirta 27,8 proc. (32 iš 115) pacientų. Gydant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį sisteminė chemoterapija, chemoterapijos kursų mediana 4 kursai (2–6 kursai), bendrasis atsakas – 75,0 proc. pacientų ($p < 0,05$), laiko iki ligos progresavimo mediana – 6 mėn. (95 proc. PI 3,3–8,7 mėn.) ($p < 0,05$).

Išvados. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių bendrasis atakas į chemoterapiją geresnis nei sergančių nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu laikas iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis nei sergant smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu.

Endobronchinio ultragarso vertė diagnozuojant kvėpavimo sistemos ligas

Margarita Lapėnaitė, Darius Macevičius, Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Endobronchinis ultragarsas (EBUS) – naujas labai saugus diagnostikos metodas, padedantis paimti medžiagos morfologiniam tyrimui iš krūtinės ląstos patologinių darinių (limfmazgių ir kt.), esančių greta trachėjos ir stambųjų bronchų.

Tikslas – nustatyti EBUS vertę, diagnozuojant kvėpavimo sistemos ligas.

Metodai ir rezultatai. Retrospektyviai išnagrinėti 98 pacientų, kuriems 2009–2011 metais LSMU ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje atliktas EBUS tyrimas ir paimta medžiaga morfologiniam tyrimui, duomenys. EBUS tyrimas atliktas 65 vyrams ir 33 moterims (amžius – $59,48 \pm 13,95$ ir $49,52 \pm 14,71$ metų, $p < 0,05$). EBUS tyrimo indikacijos: įtariamas plaučių vėžys – 59 atv. (60,2 proc.), neaiškios

kilmės limfadenopatija – 14 atv. (14,3 proc.), plaučių vėžio išplitimo įvertinimas – 11 (11,1 proc.), įtariama sarkoidozė – 13 (13,3 proc.), tarpuplaučio darinys – 1 (1 proc.). Komplikacijų nebuvo. 55 (55,6 proc.) ligoniams atlikta vieno limfmazgio punkcija, o 34 (34,3 proc.) – dviejų. 85 atvejais (86,7 proc.) medžiaga buvo informatyvi, lėmė tolesnę diagnostiką ir gydymo taktiką.

Citologiškai nustatant sarkoidozę diagnostinė vertė – 52,4 proc. (11 iš 21 atvejų), histologiškai – 57,1 proc. (12 iš 21), derinant abu metodus – 95,2 proc. Citologiškai nustatant plaučių vėžį – 43,6 proc. (24 iš 55), histologiškai – 36,4 proc. (20 iš 55), derinant abu metodus – 85,5 proc.

Išvada. Endobronchinis ultragarsas yra saugus ir efektyvus diagnostikos metodas diagnozuojant kvėpavimo sistemos ligas (sarkoidozę bei plaučių vėžį).

Tiotropio veiksmingumas apsaugant nuo LOPL paūmėjimų

Jurgita Jackutė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), paūmėjimas, anticholinerginis vaistas, ilgai veikiantis beta 2 agonistas, tiotropis.

Santrauka. LOPL – progresuojanti liga, kuri labai pablogina pacientų gyvenimą ir yra svarbi mirties bei neįgalumo priežastis pasaulyje. Naujausi Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenys rodo, kad šiuo metu LOPL serga daugiau nei 210 mln. pasaulio žmonių. Kliniškai liga pasireiškia kosuliu, skrepliu, pasunkėjusiu kvėpavimu fizinio krūvio metu. Staigus simptomų pablogėjimas, t. y. ligos paūmėjimai, yra dažnas reiškinys, smarkiai sutrikdantis normalų kasdienį ligonio aktyvumą. Paūmėjimai turi įtakos gyvenimo kokybei, sergamumui ir mirties rizikos padidėjimui. Dažni paūmėjimai rodo ligos progresavimą. LOPL paūmėjimų profilaktika – vienas pagrindinių gydymo tikslų.

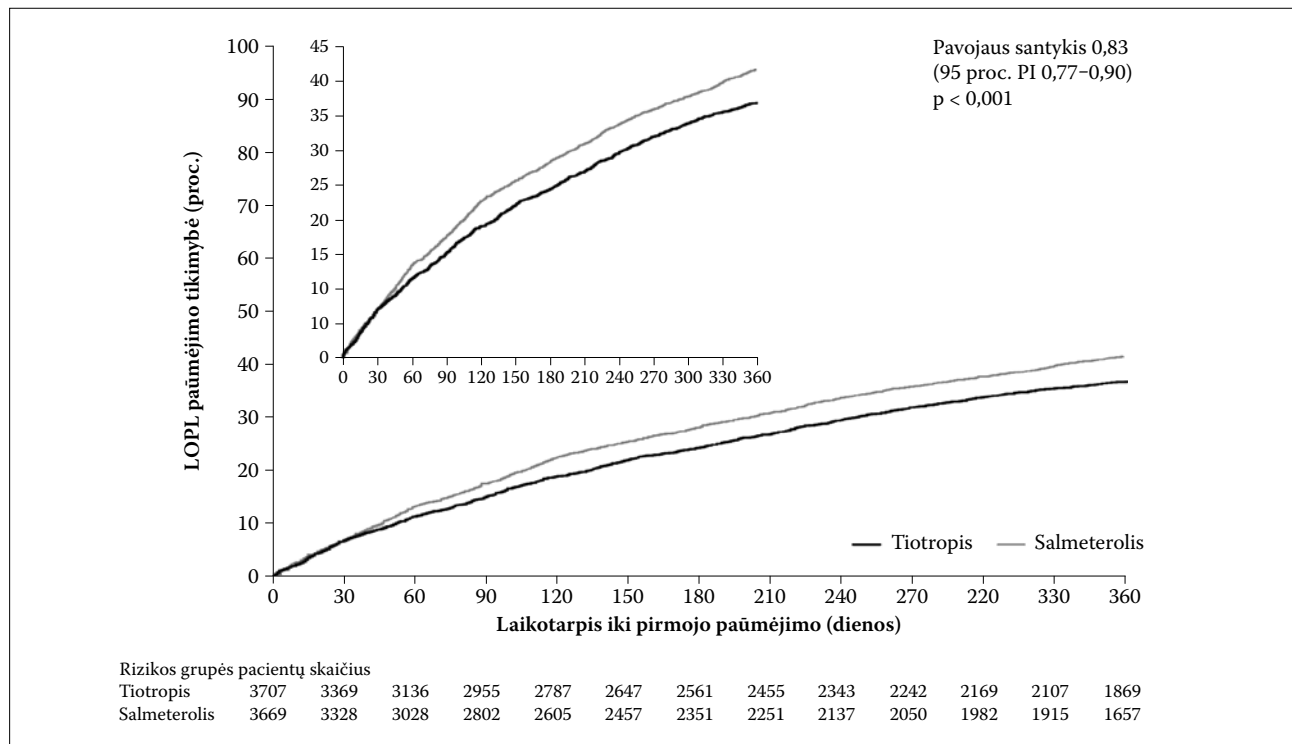
Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimas – tai staiga pasunkėję LOPL simptomai (kosulys, skrepliuavimas, dusulys), turintys įtakos pacientų sveikatai. Pasikartojantys LOPL paūmėjimai skatina ligos progresavimą bei gali ženkliai pabloginti su sveikata susijusių pacientų gyvenimo kokybę. Paūmėjimai susiję su kvėpavimo nepakankamumo simptomų ryškėjimu, greitesniu plaučių funkcijos blogėjimu, o sunkiais atvejais ir su didesniu mirštamumu [1–6]. Paūmėjimai sutrikdo normalų kasdienį aktyvumą [17]. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia ir labai sunkia LOPL, ligos paūmėjimai nustatomi dažniau. LOPL progresuojant, dažnėja ir ligos paūmėjimai [8, 15, 16]. Pacientams, sveikstantiems po buvusio LOPL paūmėjimo, yra didesnė kartotinio paūmėjimo rizika: per metus apie 63 proc. pacientų pakartotinai hospitalizuojami gydyti paūmėjimo [11]. Kai LOPL paūmėjimai kartojasi, dažniau pacientą tenka gydyti ligoninėje, ilgesnė gydymo trukmė [8]. Kartotinis hospitalizavimas dėl LOPL paūmėjimų – didesnio mirštamumo rizikos veiksnys [11]. LOPL paūmėjimai atsiliepija ir ekonomiškai [18]. Ekonominė analizė rodo, kad apie 70 proc. visų LOPL gydymui skiriamų lėšų sunaudojama paūmėjimams gydyti ligoninėje [9, 10]. Paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas gali sumažinti sergamumą bei mirštamumą ir sveikatos priežiūros išlaidas [11]. Paūmėjimų profilaktika – vienas pagrindinių LOPL gydymo tikslų [17].

LOPL PAŪMĖJIMŲ PROFILAKTIKA TIOTROPIU

LOPL paūmėjimų profilaktika tiotropiu vertinta (angl. *The prevention of exacerbations with tiotropium POET-COPD*) vienerių metų trukmės daugiacentriu klinikiu atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklu tyrimu [7]. Jame dalyvavo 725 centrai iš 25 šalių. Ankstesni klinikiniai tyrimai parodė, kad tiotropis pagerina plaučių funkciją, su sveikata susijusių gyvenimo kokybę bei fizinio krūvio toleravimą [12, 13, 14]. Nustatyta, kad tiotropis sumažina LOPL paūmėjimų riziką (įskaitant paūmėjimus, reikalingus stacionarinio gydymo) bei pailgina laikotarpį iki pirmojo paūmėjimo [26, 30–32].

POET-LOPL tyrimo tikslas buvo palyginti dviejų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų (tiotropio 18 µg inhaliuojamo vieną kartą per dieną naudojant *Han-diHaler* ir salmeterolio 50 µg inhaliuojamo du kartus per dieną naudojant dozuotą inhaliatorių) įtaką LOPL paūmėjimams. POET-LOPL tyrimas yra pirmasis ir didžiausias klinikinis tyrimas, skirtas palyginti du ilgo veikimo bronchus plečiančius vaistus, vartojamus palaikomajam LOPL gydymui.

POET-LOPL tyrime dalyvavo 7 376 LOPL sergantys vyrai ir moterys. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kurių amžius ≥ 40 metų, rūkymo intensyvumas ≥ 10 pakmečių, sergantys vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL, kuriems per praėjusius metus buvo



Pav. Laikotarpis iki pirmojo vidutinio sunkumo/sunkaus LOPL paūmėjimo (pirmojo vidutinio sunkumo/sunkaus LOPL paūmėjimo tikimybė)

dokumentuotas LOPL paūmėjimas, reikalingas gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais ir/ar antibiotikais, ir/ar ligininėje.

Vienas iš tyrimo tikslų buvo nustatyti laikotarpį iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus LOPL paūmėjimo. POET-LOPL tyrime paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip kompleksas paūmėjusių ar naujai atsiradusių simptomų (kosulio, skrepliavimo, dusulio, sunkumo krūtinėje), iš kurių bent vienas tęsiasi mažiausiai tris dienas ir turi būti gydomas vaistais (gliukokortikoidais ir/ar antibiotikais), sunkus LOPL paūmėjimas – tai paūmėjimas, kurį reikia gydyti ligininėje. Laikotarpis iki pirmojo LOPL paūmėjimo – vienas dažniausiai naudojamų LOPL progresavimo rodiklių. Tyrime buvo vertinamas ir LOPL paūmėjimų dažnumas, sunkumas, paūmėjimams gydyti skiriami vaistai.

Pacientų pasiskirstymas pagal lytį, amžių, rūkymo intensyvumą, LOPL sunkumą, plaučių funkcijos rodiklius, papildomai vartojamus vaistus buvo panašus abiejose grupėse. Didžioji dalis (81 proc.) tyrimo dalyvių sirgo gretutinėmis ligomis: arterine hipertenzija (43 proc.), išemine širdies liga (10 proc.), cukriniu diabetu (7 proc.). Gretutinės ligos didina hospitalizavimo dažnumą, mirties riziką bei sveikatos priežiūros išlaidas [19, 20, 21].

Tiriamieji galėjo tęsti įprastinį LOPL gydymą, išskyrus anticholinerginius vaistus ir ilgo veikimo beta 2 agonistus; salbutamolį buvo leista vartoti kaip skubiosios pagalbos vaistą. Pacientams, kurie iki įtraukimo į klinikinį tyrimą buvo gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 agonisto deriniu,

tyrimo metu taikyta monoterapija inhaliuojamuoju gliukokortikoidu. Papildomai tyrimo metu daugiausia vartota vaistų obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti (tiotropio grupėje – 58,3 proc., salmeterolio grupėje – 58,3 proc.).

KLINIKINIO TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo laikotarpiu diagnozuoti 4 411 paūmėjimai 2 691 pacientams: tiotropio grupėje – 1 277 (34,4 proc.), salmeterolio – 1 414 (38,5 proc.). 44 proc. paūmėjimų buvo diagnozuota vidutinio sunkumo LOPL sergantiems pacientams. POET-LOPL tyrimas rodo, kad tiotropis pailgina laikotarpį iki pirmojo LOPL paūmėjimo 42 dienomis, palyginti su salmeterolio grupe. Tiotropis 17 proc. (p < 0,001) sumažina bendrąją LOPL paūmėjimo riziką, palyginti su salmeteroliu (pav.). Tiotropis 14 proc. sumažino vidutinio sunkumo paūmėjimo riziką (p < 0,001) ir 28 proc. stacionarinio gydymo reikalingo sunkaus paūmėjimo riziką (p < 0,001), lyginant su salmeteroliu. LOPL paūmėjimo, kurį reikia gydyti sisteminio poveikio gliukokortikoidais, antibiotikais ar abiem vaistais, riziką tiotropis sumažino atitinkamai 23 proc., 15 proc. ir 24 proc.

Tiotropis, lyginant su salmeteroliu, gerokai pailgina laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus paūmėjimo bei sumažina metinį paūmėjimų dažnumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL.

Dažniausi su tiriamaisiais vaistais susiję nepagei-

daujiami reiškiniai buvo kvėpavimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 1,2 proc., salmeterolio – 1,4 proc.), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 0,3 proc., salmeterolio – 0,1 proc.), virškinimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 0,2 proc., salmeterolio – 0,2 proc.).

7,0 proc. tiotropio grupės ir 7,9 proc. salmeterolio grupės pacientų gydymas dėl atsiradusių nepageidaujamų reiškinų buvo nutrauktas. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, lėmę priešlaikinį gydymo nutraukimą, buvo kvėpavimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 3,8 proc., salmeterolio – 4,6 proc.), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 1,6 proc., salmeterolio – 1,3 proc.), infekcinės ligos (tiotropio grupėje – 0,9 proc., salmeterolio – 1,2 proc.). Sunkių komplikacijų kilo 545 (14,7 proc.) tiotropio grupės pacientams ir 606 (16,5 proc.) – salmeterolio, vyravo sunkus LOPL paūmėjimas. Tyrimo metu dokumentuoti 142 mirties atvejai (tiotropio grupėje – 64, salmeterolio – 78). Nepageidaujamų reiškinų ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo panašus abiejose grupėse.

Tyrimė diagnozuota 180 pneumonijos atvejų, iš kurių 158 (87,7 proc.) buvo patvirtinti radiologiškai (tiotropio grupėje – 70, salmeterolio – 88). Inhaliuojamuosius gliukokortikoidus vartojantiems pacientams pneumonija diagnozuota dažniau (89 iš 3 330 pacientų, 2,7 proc.) nei tiems, kurie inhaliuojamųjų gliukokortikoidų nevartojo (59 iš 4 046 pacientų, 1,5 proc.).

LITERATŪRA

- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5):1418-1422.
- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4):959-967.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereia H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59(5):387-395.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
- Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1510-1516.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1056-1065.
- Beeh KM, Hederer B, Glaab T, Muller A, Rutten-van Moelken M, Kesten S, Vogelmeier C. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:119-125.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-852.
- Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118(5):1278-1285.
- Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001;119(2):344-352.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3):527-534.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-1554.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004;125(1):249-259.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58(5):399-404.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J, Group obotICS. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-780.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001;56:36-41.
- Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD—the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007;101(3):453-460.
- Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S3-14.
- Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5(2):133-138.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165-1185.
- Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235-256.
- Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J* 2009;18(2):106-113.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, Casiano C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-326.

IŠVADOS

Tiotropis, lyginant su salmeteroliu, ženkliai pailgino laikotarpį iki pirmojo LOPL paūmėjimo ir akivaizdžiai sumažino metinį paūmėjimų skaičių pacientams, sergantiems LOPL (nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios). Tiotropio nauda patvirtinta visų pogrupių pacientams. Sunkių nepageidaujamų reiškinų, lėmusių gydymo nutraukimą, bei mirties atvejų skaičius buvo panašus abiejose gydymo grupėse.

PREVENTION OF EXACERBATIONS WITH TIOTROPIUM

JURGITA JACKUTĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, anticholinergic, long – acting beta (2) – agonist, tiotropium.

Summary. COPD is a progressive disease that restricts patients lives over time and is a major cause of death and disability throughout the world. The latest World Health Organization (WHO) figures estimate that 210 million people are currently living with COPD. Symptoms include cough, sputum production, and breathlessness (dyspnoea) on exertion. Acute worsening of these symptoms (i.e. exacerbations) often occur and can restrict a patient's ability to perform normal daily activities. Exacerbations have an impact on patients quality of life, morbidity and increase the risk of death. Frequent exacerbations indicate a progression of the disease. Prevention of exacerbations of COPD is one of the most important management goals.

Apatinių kvėpavimo takų ligų gydymas klaritromicinu

Greta Dvareckaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: makrolidai, klaritromicinas, visuomenėje įgyta pneumonija, atipinė pneumonija.

Santrauka. Makrolidai dažnai įtraukiami į pneumonijos gydymo gaires. Jie veikia daugumą visuomenėje įgytos ar atipinės pneumonijos sukėlėjų. Prie palankaus makrolidų poveikio prisideda ir tai, kad jie gali sumažinti uždegimo reakcijų sunkumą. Klaritromicinas – vienas iš naujesnių makrolidų, pasižymintis gera skvarba į plaučių epitelio gleivinės skystį. Jo antimikrobinį poveikį sustiprina 14-hidroksi metabolitas, susiformavęs pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metu.

Makrolidai – antibiotikai, kurie veikia jungdamiesi prie ribosomų ir blokuodami baltymų sintezę [1]. Pirmasis iš jų, pritaikytas klinikinėje praktikoje, buvo eritromicinas: dėl panašaus į penicilino veikimo spektro jis kaip alternatyva buvo skiriamas pacientams, alergiškiems beta laktaminiams antibiotikams.

Makrolidai dažnai įtraukiami į pneumonijos gydymo gaires [2]. Jie vartojami atipinei pneumonijai, sukeltai *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, taip pat *Legionella pneumophila* pneumonijai, gydyti. Makrolidai veikia daugelį pagrindinių patogenų, sukeliančių VĮP, įskaitant *Streptococcus pneumoniae* [2]. Nors *S. pneumoniae* vis dar tebėra pagrindinis VĮP sukėlėjas, vis daugiau dėmesio kreipiama ir į *Legionella spp* ir *Chlamydia pneumoniae* [2a]. Makrolidai eritromicinas bei diritromicinas nestipriai veikia ir *H. influenzae*, o klaritromicino veikimas aktyvesnis [2b].

GYDYMO MAKROLIDAIŠ REKOMENDACIJOS

2009 m. paskelbtose *British Thoracic Society* rekomendacijose suaugusiųjų VĮP gydyti makrolidai rekomenduojami šiais atvejais:

- Ambulatoriniam VĮP gydymui:
 - kai pacientas alergiškas penicilinams (rekomenduojamas geriamasis klaritromicinas);
- Empiriniam nesunkios VĮP gydymui ligoninėje:
 - kai yra kontraindikacijų vartoti geriamuosius antibiotikus rekomenduojama rinktis intraveninę amoksiciliną arba benzilpeniciliną, arba klaritromiciną;
- Empiriniam vidutinio sunkumo VĮP gydymui ligoninėje:
 - rekomenduojamas geriamasis amoksicilinas kartu su geriamuoju klaritromicinu arba intraveni-

nės abiejų antibiotikų formos;

- monoterapija makrolidu gali būti tinkama pacientams, kuriems nebuvo veiksmingas adekvatus amoksicilino kursas prieš hospitalizavimą [3] (kai veiksmingumą sunku įvertinti, rekomenduojama gydyti antibiotikų deriniu);
- kai yra kontraindikacijų vartoti geriamuosius antibiotikus rekomenduojama rinktis intraveninę amoksiciliną arba benzilpeniciliną, arba klaritromiciną [3].
- Sunkios VĮP gydymui ligoninėje:
 - rekomenduojamas intraveninis gydymas plataus spektro beta laktamazai atspariu antibiotiku, kartu su klaritromicinu (Lietuvoje yra vienintelė intraveninio makrolido forma – *Klacid I.V.* 500 mg milteliai infuziniam tirpalui);
 - penicilinams alergiškiems pacientams vietoj koamoksiklavo gali būti skiriama II ar III kartos cefalosporinų kartu su klaritromicinu.
- Sunkios legionelinės pneumonijos gydymui kartu su fluorochinolonu pirmas kelias dienas galima skirti makrolidą, tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad chinoloną vartojant kartu su makrolidu yra nedidelė širdies elektrofiziologinių sutrikimų rizika [3].

Panašios yra ir 2006 m. Lietuvos pulmonologų susitarimu patvirtintos gydymo makrolidais rekomendacijos [24]. Ambulatoriniam VĮP gydymui makrolidai, ypač naujos kartos (klaritromicinas), pasižymintys mažesniu toksiškumu bei geresnėmis farmakokinetinėmis savybėmis už eritromiciną, skirtini, kai netoleruojamas pirmos eilės vaistas (amoksicilinas). Etiotropiniam VĮP gydymui makrolidų skiriama, kai nustatyti sukėlėjai yra *Legionella spp*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [24]. Empirinį nelengva pneumonija sergančio paciento gydymą vidaus ligų ar pulmonologijos skyriuje rekomenduojama pradėti

ti beta laktaminiu antibiotiku. Makrolidą siūloma pridėti tik esant papildomoms indikacijoms (didelės rizikos pacientams bei esant sunkios pneumonijos kriterijams (*L. pneumophila* tikimybė) [24]. Sunkios VĮP gydymui ligoninėje, nesant *Pseudomona aeruginosa* rizikos veiksnių, makrolidas gali būti skiriamas su neantipseudomoniniu cefalosporinu [24].

UŽDEGIMĄ SLOPINANČIOS IR IMUNOMODULIUOJANČIOS MAKROLIDŲ SAVYBĖS

Prie palankaus poveikio prisideda ir tai, kad makrolidai gali sumažinti uždegimo reakcijų sunkumą [13, 14, 15]. Nustatyta, kad klindamicinas ir eritromicinas, slopindami bakterijų baltymų gamybą, pagerina po gripo išsivysčiusios pneumokokinės pneumonijos baigtį ir sumažina plaučių uždegimą [16]. Jie gali sumažinti mikrobinių mediatorių, skatinančių uždegimo reakciją, sintezę [16]. Keletu tyrimų įrodyta, kad kartu su beta laktaminiu antibiotiku vartojamas makrolidas VĮP atvejais padeda sumažinti mirtinumą ir sutrumpinti hospitalizavimą [17]. Tyrėjai mano, kad makrolidų veiksmingumą lemia tiesioginis antibakterinis poveikis atipiniams pneumonijos sukėlėjams ir uždegimą slopinantis poveikis [17].

Be tiesioginio antibakterinio poveikio, makrolidams būdingos imunomoduliuojamosios savybės [18, 19, 20]. Makrolidai gali slopinti uždegimą keliais būdais [18]. Keletas makrolidinių antibiotikų, įskaitant ir klaritromiciną, slopina deguonies atsipalaidavimą ir neutrofilų chemotaksį [18]. Makrolidai slopina sintezę ir/ar sekreciją uždegimą skatinančių citokinų, įskaitant interleukiną (IL)-1, IL-6, IL-8, alfa tumoro nekrozės faktorių (TNF- α) ir žmogaus monocitų interferoną. Kai šių citokinų pasigamina mažiau, vietinės ir sisteminės uždegimo reakcijos būna silpnesnės. Nors uždegimo proceso slopinimas tiesiogiai neprisideda prie bakterijų sunaikinimo, bet greičiau regresuoja simptomai. Nustatyta, kad eritromicinas sumažina chemotaksinį eozinofilų aktyvumą ir IL-8 atsipalaidavimą iš eozinofilų. Tai galėtų paaiškinti papildomą palankų makrolidų poveikį gydant alergines kvėpavimo takų ligas [2]. Makrolidai sumažina patogenų adherentiškumą prie organizmo vidinių paviršių, trikdo virulentiškumo faktorių raišką [18]. Klaritromicinas mažina skreplių gamybą ir elastingumą, taip pat pūlingų gleivių gamybą esant pūliniam rinitui [20]. Visi šie efektai padeda palengvinti kvėpavimo takų simptomus, o skreplių ir gleivių sekrecijos slopinimas sumažina bakterijų sklidimą aplinkoje [2]. Eritromicinas, klaritromicinas ir azitromicinas jau buvo vartojami uždegimui slopinti, ypač difuzinio panbronchiolito atvejais [21]. Dėl tokio poveikio gydyti makrolidais naudinga ir tais atvejais, kai pacientas užsikrėtęs makrolidams atsparia *P. aeruginosa* [22].

KLARITROMICINO SAUGUMAS IR EFEKTYVUMAS ĮRODYTAS KLINIKINIAIS TYRIMAIS

Klaritromicinas (*Klacid*) – vienas iš naujesnių makrolidų, struktūriškai panašus į eritromiciną. Jo antimikrobinį poveikį sustiprina susiformavęs 14-hidroksi metabolitas. Kartu jie efektyviau veikia įprastinius ir

atipinius sukėlėjus: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ir atsparias penicilinui *Streptococcus pneumoniae* padermes. Įvairiose šalyse atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kurių tikslas buvo įvertinti klaritromicino efektyvumą ir saugumą gydant kvėpavimo takų infekcijas.

Japonijoje 2010 m. buvo atliktas perspektyvusis daugiacentris kliniškas tyrimas, kuriame vertintas klaritromicino saugumas bei efektyvumas gydant suaugusiųjų atipinę pneumoniją [7]. Tyrimo duomenimis, klaritromicino efektyvumas gydant mikoplazminę pneumoniją buvo 96,8 proc., chlamidinę – 92,9 proc., o visoje atipinės pneumonijos grupėje, įskaitant ir superinfekcijos atvejus, – 96,0 proc. [7]. Šalutinio poveikio dažnumas – tik 3,4 proc. [7]. Dažniausi šalutiniai reiškiniai, nustatyti šiame tyrime: kepenų funkcijos sutrikimai (4 atvejai), alanininės aminotransferazės (ALT) koncentracijos kraujyje padidėjimas (2 atvejai), skausmas epigastriume (2 atvejai) [7]. Kitų tyrimų duomenimis, dažniausiai pasitaiko virškinamojo trakto sutrikimai: viduriavimas, pykinimas ir nemalonus skonis burnoje [7a].

Tyrime įvertintas ir dienų skaičius iki pasveikimo gydant klaritromicinu: mikoplazminė pneumonija buvo gydoma 10,4 \pm 4,4 dienų, chlamidinė – 12,1 \pm 6,1 (1 pav.) [7].

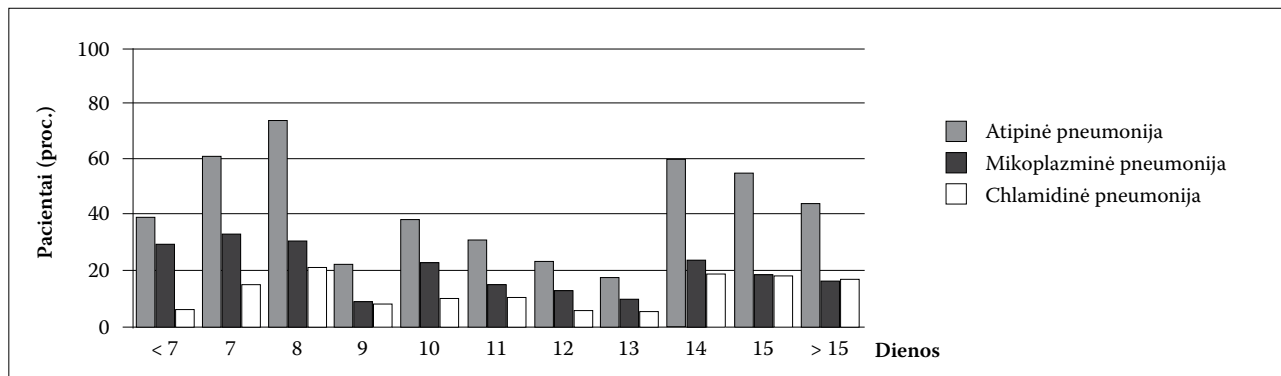
2007 m. R. Anderson ir kolegų atliktame tyrime tirtas klaritromicino poveikis bakterijos baltymų sintezei [10]. Klaritromicino koncentracija tyrimo metu buvo 0,1 mg/l. Baltymų sintezė sumažėjo statistiškai reikšmingai veikiant visas tris *S. pneumoniae* padermes (2 pav.) [10].

Kai kuriuose tyrimuose klaritromicinas buvo palygintas su kitais antibiotikais: azitromicinu, eritromicinu, amoksicilinu su klavulano rūgštimi. Remiantis visų tyrėjų duomenimis, klaritromicinas yra efektyvus ir saugus antibiotikas įvairioms suaugusiųjų kvėpavimo takų infekcinėms ligoms gydyti.

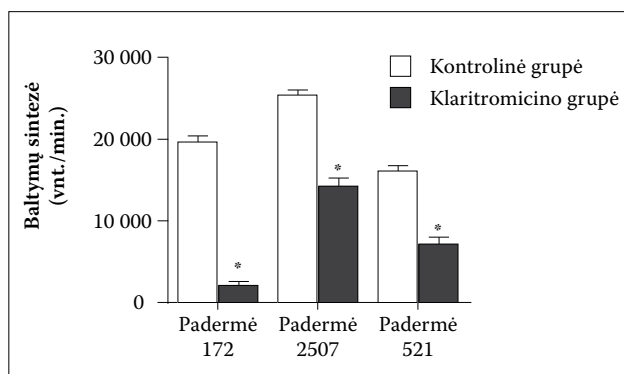
KLARITROMICINO (KLACID) SKVARBA Į PLAČIŲ EPITELIO GLEIVINĖS SKYSTĮ

Pastaruoju metu vėl imta domėtis antimikrobinių vaistų ekspozicijos ir atsako santykiu [25]. Siekiant įvertinti vaisto antimikrobinį poveikį neląsteliniais patogenams pasiūlyta tirti plaučių epitelio gleivinės skystį (angl. *Epithelial lining fluid*, EGS). Makrolidai pasižymi gera skvarba į EGS. Jų koncentracijos EGS ir kraujo plazmoje santykis yra > 1 [25]. Gydant tokios skvarbos antimikrobiniais vaistais rečiau pasitaiko nesėkmingo gydymo atvejų [25].

Dviejuose tyrimuose, vertinusuose vienkartinę klaritromicino dozę, nustatyta, kad po klaritromicino 200 ir 500 mg dozių išgėrimo koncentracija EGS išmatuojama tik 6 valandas [26, 27]. Keturiuose tyrimuose, vertinusuose kartotines greitai veikiančio klaritromicino dozes, nustatyta, kad geriant 500 mg dozę 2 kartus per parą vaisto koncentracija susidaro plazmoje ir plaučiuose [28, 29, 30, 31]. Vidutinė klaritromicino koncentracija EGS buvo tarp 20,46 ir 32,4 mg/ml po 4 valandų ir 15,1–48,6 mg/ml po 12 val. Koncentracija



1 pav. Gydomo klaritromicinu trukmė visoje atipinės pneumonijos grupėje sergant mikoplazmine ir chlamidine pneumonija



2 pav. Klaritromicino poveikis (0,1 mg/l) bakterijų baltymų sintezei lyginant tris *S. pneumoniae* padermes 172 (makrolidams jautrios); 2 507 ir 521 (makrolidams atsparios) [10].

plazmoje buvo 10–60 kartų mažesnė: 2,0–3,96 mg/ml po 4 valandų ir 0,8–1,22 mg/ml po 12 valandų. Šiuose keliuose tyrimuose nustatytos koncentracijos buvo panašios. Kraujo plazmoje bei EGS susidarė ir 14-hidroksiklaritromicino koncentracija: EGS ji buvo 1,2–15,09 mg/ml, plazmoje – 0,4–6,41 mg/ml, tačiau koncentracijų santykis buvo mažesnis nei klaritromicino. Viename tyrime įvertintas prailginto atpalaidavimo klaritromicino pasiskirstymas plaučiuose vartojant jį 1000 mg doze kartą per parą [32]. Po 5 dozių vidutinė klaritromicino koncentracija EGS buvo 11,50 mg/ml po 9 valandų ir 6,80 mg/ml po 24 valandų. Koncentracija išliko pastovi 24 valandų dozavimo laikotarpiu. Vidutinė koncentracija kraujo plazmoje buvo 2,22 mg/ml po 9 valandų ir 0,75 mg/ml po 24 valandų. Klaritromicino koncentracija alveoliniuose makrofaguose buvo 43–1087 mg/ml (vidutiniškai 303 mg/ml). Maksimalios koncentracijos plazmoje EGS ir alveoliniuose makrofaguose nustatytos po 9 valandų suvartojus prailginto veikimo vaistą.

LITERATŪRA

1. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
2. T. M. File Jr, J.S.Tan International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. The role of macrolides. *Drugs* 2003.
- 2a. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. G. Anderson et al. *J. Antimicrob. Chemother.* (1991)
- 2b. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Peters DH et al. *Drugs*. 1992 Jul;44(1):117-64.

Šie tyrimai patvirtina koncepciją, kad didesnė koncentracija EGS prisideda prie stipresnio klaritromicino poveikio *S. pneumoniae* padermėms esant minimaliai inhibicinei koncentracija iki 8 mg/ml.

APIBENDRINIMAS

Makrolidai, ypač naujesnės kartos (pvz., klaritromicinas), yra veiksmingi, mažiau nepageidaujamų reakcijų sukeltantys antibiotikai, veikiantys daugumą visuomenėje įgytos pneumonijos sukėlėjų. Jie rekomenduojami įvairaus sunkumo VĮP gydyti. Be tiesioginio antibakterinio poveikio, jiems būdingos ir imunomoduliuojamosios savybės, kurios gali būti naudingos mažinant per stiprias vietines ir sisteminės uždegimo reakcijas. Klinikiniai tyrimai patvirtina koncepciją, kad dėl didesnės koncentracijos EGS klaritromicinas veiksmingiau veikia *S. pneumoniae* padermes esant minimaliai inhibicinei koncentracija iki 8 mg/ml

LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASE TREATMENT WITH CLARITHROMYCIN

GRETA DVARECKAITĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: macrolides, clarithromycin, community acquired pneumonia, atypical pneumonia.

Summary. Macrolides are frequently added to guidelines of pneumonia treatment. They have antimicrobial activity against variety of pathogens that cause community acquired and atypical pneumonia. Macrolides also have immunomodulating properties. Clarithromycin is one of the newer macrolides, which has good penetration to pulmonary epithelial lining fluid. Its antimicrobial properties are increased by its 14-hydroxy metabolite.

3. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.
4. Community-Acquired Legionella Pneumonia: New Insights from the German Competence Network for Community Acquired Pneumonia Heike von Baum, Santiago Ewig et al. *CID* 2008;46 (1 May).
- 4a. Treatment of Legionnaires' disease. Amsden GW. *Drugs*. 2005;65(5):605-14.
5. Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobayashi Y, et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol.* 2005;54:395-400.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 32) redakcijoje.

Alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės gydymas rupatadinu

Jolanta Kudzytė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginis rinitas, antihistamininiai vaistai, lėtinė dilgėlinė, histamino 1 (H₁) receptorių antagonistas, trombocitus aktyvinančio faktoriaus (angl. *platelet activating factor, PAF*) receptorių antagonistas, rupatadinas.

Santrauka. Rupatadinas – naujas antihistamininis vaistas, pasižymintis išskirtiniu dvejopu poveikiu: blokuoja H₁ ir PAF receptorius. Jis yra plataus antialerginio uždegimą slopinančio poveikio, mažina įvairių mediatorių išsiskyrimą tiek ankstyvoje, tiek ir vėlyvoje alerginio uždegimo fazėje, todėl gali veiksmingiau kontroliuoti alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės simptomus.

Didėjantis alerginių ligų paplitimas verčia mokslininkus ieškoti efektyvesnių, ne tik antihistamininį, bet ir uždegimą slopinantį poveikį darančių, nepageidaujamo poveikio nesukeliančių, tinkamų vartoti ilgą laiką vaistų. Kodėl alerginių ligų daugėja – iki šiol dar diskutuojama, pateikiama įvairių teorijų: *higienos*, kuri teigia, jog mažesnis alergenų kiekis vaikystėje, sąlygoja didesnę įsijautrinimą suaugus; *užterštumo*, nagrinėjanti oro užterštumo pokyčius, naujų alergenų atsiradimą; *genų rinkinio*, teigianti, jog daugėja žmonių, kurių organizmas gamina daugiau IgE, todėl plinta ir alerginės ligos.

Alerginės ligos gydomos įvairiais antialerginiais vaistais, bet alerginiam rinitui ir lėtinei dilgėlinei gydyti pirmaeiliai vaistai yra antihistamininiai.

ALERGINIS UŽDEGIMO ATSAKAS

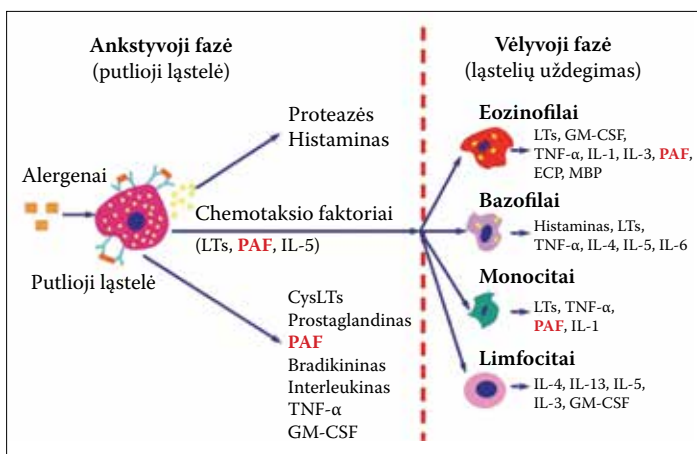
Kliniškai alerginis atsakas susideda iš dviejų fazių: ankstyvosios ir vėlyvosios (1 pav.). Ankstyvoji fazė prasideda per keletą minučių, organizmui pakartotinai susidūrus su alergenu. Tuo metu vyksta putliųjų ląstelių degranuliacija, išsiskiria aktyvūs mediatoriai: histaminas, proteazės, cisteinil-leukotrienai (LT), citokinai, t. y. įvairūs interleukinai (IL-4, 5, 6), bradikininas, alfa tumor nekrozės faktorius (TNF-α), chemotaksio faktoriai, trombocitus aktyvinantis faktorius (angl. *platelet activating factor, PAF*) ir granuliocitų, makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-CSF). Alerginiu rinitu sergantiems pacientams tada prasideda čiaudulys, nosies niežulys, rinorėja.

Vėlyvoji fazė prasideda po 2–4 val., suaktyvėjusios uždegimo ląstelės toliau išskiria mediatorius, sukeliančius vietinę edemą, audinių pažeidimą ir skatinančius toliau tęstis uždegimo procesą. Kliniškai tai pasireiškia nosies gleivinės paburkimu (obstrukcija).

Taigi, histamino, kaip pagrindinio mediatoriaus alerginio rinito ir dilgėlinės patofiziologijoje, vaidmuo yra neginčijamas. Tačiau akivaizdu, kad histaminas nėra vienintelis uždegimo mediatorius. Vaistai, kurie blokuotų ne tik histamino receptorius, bet ir kitus uždegimo mediatorius, būtų daug efektyvesni alerginėms ligoms gydyti.

ANTIISTAMININIS POVEIKIS

Rupatadino afinitetas histamino H₁ receptoriams yra didelis. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, jis labai selektyviai jungiasi su periferiniais H₁ receptoriais plaučiuose (70 proc.), o su receptoriais smegenyse < 10 proc.



1 pav. Alerginio uždegimo kaskados schema

1 lentelė. Įvairių antihistamininių vaistų koncentracija, 50 proc. nuslopinanti histamino sukeltus jūrų kiaulytės žarnų susitraukimus

Antihistamininiai vaistai	IC50 nM (95 proc. CL)	Santykinis stiprumas*
Rupatadinas	3,8 (3,1–4,6)	1
Chlorfeniraminas	6,1 (4,6–8,0)	1,6
Ketotifenas	21 (12–38)	5,5
Cetirizinas	90 (58–140)	23,7
Klemastinas	231 (136–391)	60,8
Hidroksizinas	276 (199–382)	72,6
Loratadinas	286 (170–480)	75,3
Difenhidraminas	321 (212–485)	84,5
Terfenadinas	362 (258–508)	95,3

*Koncentracija, reikalinga, kad pasireikštų poveikis, tapatus rupatadino.

Panašūs duomenys nustatyti tiriant loratadiną, o hidroksizino jie skiriasi (30 proc. plaučių ir 50 proc. smegenų receptorių) [1].

Rupatadino antihistamininio poveikio palyginimas su kitais antihistamininiais vaistais slopinant jūrų kiaulyčių žarnyno susitraukimus, sukeltus histamino, pateikiamas 1 lentelėje. Paaiškėjo, kad rupatadinas 24 kartus stipresnis antagonistas nei cetirizinas, 75 kartus – nei loratadinas ir 95 kartus – nei terfenadinas. Tiriant odos uždegimą šunims, rupatadino mažiausia dozė (0,1 mg/kg) pūkslę slopino ilgiau ir stipriau nei loratadino didžiausia dozė (10 mg/kg) – atitinkamai 84 proc. ir 64 proc. [2]

Izquierdo su bendradarbiais, ištyrę pūkslių slopinimą žmonėms, nustatė tiesioginę priklausomybę tarp rupatadino dozės dydžio ir pūkslių slopinimo stiprumo (atitinkamai 69 proc., 82 proc., 93 proc. suvartojus 10 mg, 20 mg, 40 mg) [3].

ANTAGONISTINIS POVEIKIS PAF

Trombocitus aktyvinantis faktorius yra endogeninis fosfolipidinis uždegimo mediatorius, kurį išskiria uždegimo ląstelės: alveoliniai makrofagai, eozinofilai, putliosios ląstelės, bazofilai, trombocitai ir neutrofilai. PAF susijęs su kraujagyslių pralaidumo padidėjimu, bronchospazmu, kvėpavimo takų hiperreaktyvumu alerginio rinito ir astmos patofiziologijoje. PAF randama ir uždegimo apimtose odos vietose sergant dilgėline bei žvyneline.

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad rupatadinas 30 kartų stipriau slopino PAF sukeltą bronchospazmą jūrų kiaulytėms ir 10 kartų stipriau PAF sukeltą hipotenziją žiurkėms nei loratadinas [4].

Ištyrus sveikus savanorius nustatyta, kad pūkslės slopinimo stiprumas priklauso nuo rupatadino dozės: atitinkamai 10 mg – 41 proc., 20 mg – 42 proc., 40 mg – 68 proc., 80 mg – 91 proc.

KITAS UŽDEGIMĄ SLOPINANTIS POVEIKIS

Tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis duomenimis, rupatadiniui būdingas ir kitoks antialerginis poveikis: slo-

pina putliųjų ląstelių degranuliaciją, sukeltą imuninių ir neimuninių veiksmų, mažina LTC₄, eozinofilų ir neutrofilų chemotaksio, citokinų (IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF ir TNF-α), neutrofilų adhezijos molekulių (CD 18 ir CD 11b) išsiskyrimą.

KLINIKINIS EFEKTYVUMAS

Rupatadinas skirtas 12–65 m. amžiaus pacientams, sergantiems alerginiu rinitu ir lėtine dilgėline, gydyti. Tirtos vieną kartą per parą vartojamos 2,5–20 mg dozės. Gydant 10 mg rupatadino vieną kartą per parą 45 ligonius, sergančius alerginiu rinitu, nustatyta, jog vaistas efektyviai pašalina nosies ir akių simptomus, buvo gerai toleruojamas. Pastebėta, kad poveikis pasireiškia labai greitai (po 15 min.) ir statiškai reikšmingai sumažina visus nosies simptomus, palyginti su placebo [5]. Rupatadinas buvo toks pat efektyvus kaip ir kiti antihistamininiai vaistai – cetirizinas, ebastinas ar loratadinas – mažinant akių ir nosies simptomus, nuolatiniu alerginiu rinitu sergantiems asmenims. Greitą rupatadino poveikį lemia jo farmakokinetinės savybės. Jis yra labai greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro greičiau nei per vieną valandą. 6 savaites gydant rupatadino 10 mg ir 20 mg dozėmis lėtine idiopatine dilgėline sergančius pacientus, nustatytas nuo dozės priklausomas niežulio sumažėjimas (atitinkamai 57 proc. ir 63 proc., palyginti su 44 proc. placebo grupėje). Palankus poveikis reiškėsi nuo pirmos iki šeštos gydymo savaitės [6].

Taigi, gydant alerginiu rinitu bei lėtine dilgėline sergančius paauglius ir suaugusiuosius, vieną kartą per parą vartojamas rupatadinas buvo veiksmingas ir gerai toleruojamas, efektyvumu pranoko placebo ir prilygo loratadinui, cetirizinui, desloratadinui bei ebastinui.

ILGALAIKIS KLINIKINIS EFEKTAS

Ilgai gydant antihistamininiais vaistais svarbu, ar patogu juos vartoti, ar jie saugūs, kokios yra kontraindikacijos juos vartoti, ar jie efektyvūs, ar pagerina gyvenimo kokybę.

Patogumas vartoti

Rupatadinas vartojamas kartą per parą, maksimali koncentracija plazmoje susidaro labai greitai. Vaistą galima vartoti bet kuriuo laiku, nuo maisto jo vartojimas nepriklauso. Vis dėlto, kadangi rupatadinas metabolizuojamas per citochromo P450 izoenzimą 3A4 (CYP3A4), gali sąveikauti su vaistais ir maistu, metabolizuojamais tuo pačiu keliu (t. y. ketokonazoliu, eritromicinu, greipfrutų sultimis). Pavyzdžiui, 200 mg ketokonazolio slopino 20 mg rupatadino metabolizmą ir 10 kartų padidino sisteminį rupatadino poveikį bei sumažino rupatadino metabolitų poveikį [7, 8, 9]. 500 mg eritromicino – 2–3 kartus didino rupatadino sisteminį poveikį, tiek pat metabolizmą veikė ir greipfrutų sultys [7, 8, 9].

10 mg rupatadino dozė, klinikinių tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingai su azitromicinu, fluoksetinu ir lorazepamu nesąveikauja.

Rupatadinas organizme yra beveik visiškai metabolizuojamas, susidarę aktyvūs metabolitai (desloratadinas ir kt.) sustiprina ir prailgina antihistamininį poveikį, todėl vaistą patogiau vartoti – vieną kartą per parą.

Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai minimi nepageidaujami reiškiniai vartojant rupatadiną yra šie: mieguistumas (9,5 proc., palyginti su 3,4 proc. placebo grupėje), galvos skausmas (6,8 proc. ir 5,6 proc.) ir nuovargis (3,2 proc. ir 2,0 proc.). Rupatadino saugumas įvertintas gydant juo 120 nuolatinių alerginių rinitu sergančių pacientų vienerius metus. Paaiškėjo, kad vartojant rupatadiną ilgą laiką nepageidaujamų reiškinų ilgainiui mažėjo [10, 11, 12] (2 lentelė). Jokių elektrokardiogramos, laboratorinių tyrimų pokyčių taip pat nenustatyta.

Kardiotoksinis poveikis, t. y. Q-T intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje, aritmijos, buvo tie nepageidaujami simptomai, dėl kurių nutrauktas astemizolio ir terfenadino vartojimas. Šiuos simptomus sukelia K kanalų blokavimas širdyje ir repoliarizacijos sutrikimai. Ištyrus nuo 2,5 mg iki 80 mg rupatadino 2–4 savaites vartojusių pacientų 6 450 elektrokardiogramų jokių pokyčių jose nerasta [13].

Dar vienas nepageidaujamas reiškinys – centrinės nervų sistemos slopinimas, bloginantis gyvenimo kokybę, trukdantis vairuoti ar dirbti atidos reikalingą darbą. Tyrimai rodo, kad 10 ir 20 mg rupatadino dozės žmonių psichomotorinio aktyvumo neveikia, bet 40 mg ir 80 mg – sukelia lengvą ar vidutinį mieguistumą, panašų į tą, kurį sukelia 25 mg hidroksizino [14]. 10 mg rupatadino dozė, vartojama kartu su alkoholiu, nesutrikdė pažinimo funkcijų ir psichomotorikos labiau nei vienas alkoholis, tačiau 20 mg rupatadino dozė, vartojama kartu su alkoholiu, slopino labiau: poveikis buvo panašus į sukeliama su alkoholiu vartojamo 10 mg cetirizino ar 25 mg hidroksizino [15].

APIBENDRINIMAS

Rupatadinas yra naujas antros kartos antihistamininis vaistas, kuriam būdingas galingas selektyvus antagonistinis poveikis tiek periferiniams H1 receptoriams, tiek ir PAF receptoriams. Būtent šie receptoriai ir yra labai svarbūs sergant alerginiu rinitu ir lėtine dilgėline, dažniausiomis alerginėmis ligomis. Histaminas ir PAF prisijungia prie epitelio ir kraujagyslių ląstelių membranos receptorių, nervų galūnelių, kai kurių uždegimo ląstelių ir taip didina kraujagyslių pralaidumą, vazodilataciją, chemotaksį ir bronchų spazmą. Blokuodamas H1 histamino ir PAF receptorius, rupatadinas slopina šiuos simptomus žmogaus nosies gleivinėje bei kituose

2 lentelė. Ilgalaikio (6 mėn. ir 12 mėn.) gydymo rupatadinu (10 mg vieną kartą per parą) saugumas gydant pacientus, sergančius lengvu/vidutinio sunkumo alerginiu rinitu

Nepageidaujamos reakcijos	Gydymo trukmė	
	6 mėn. (n = 324)	12 mėn. (n = 120)
Pacientai, kuriems buvo daugiau nei viena nepageidaujama reakcija	74 proc.	66 proc.
Pacientai, kuriems buvo su vaistu susijusių nepageidaujamų reakcijų	20,4 proc.	10,8 proc.
Mieguistumas	7,7 proc.	5,8 proc.
Galvos skausmas	6,5 proc.	0,8 proc.
Burnos sausumas	2,2 proc.	0,8 proc.

organuose taikiniuose, kaip antai odoje, ir mažina alerginių reakcijų simptomus: čiaudulį, niežulį, rinorėją, nosies užgulimą, pūksles ir išbėrimus bei kitus uždegimo požymius. Rupatadinas blokuoja ir kai kurių uždegimo mediatorių išsiskyrimą, slopindamas putliųjų ląstelių degranuliaciją, mažindamas citokinų, įskaitant ir TNF, išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių ir monocitų.

Taigi, plataus antialerginio uždegimą slopinančio poveikio vaistas rupatadinas mažina įvairių mediatorių išsiskyrimą tiek ankstyvoje, tiek ir vėlyvoje alerginio uždegimo fazėje, todėl gali veiksmingiau kontroliuoti alerginio rinito ir lėtinės dilgėlinės simptomus.

RUPATADINE IN ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC URTICARIA

JOLANTA KUDZYTĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: allergic rhinitis; antiallergic antihistamines; chronic urticaria; H1-receptor antagonists; PAF-receptor antagonists; rupatadine.

Summary. Histamine is the primary mediator involved in the pathophysiology of allergic rhinitis and chronic urticaria, and this explains the prominent role that histamine H1-receptor antagonists have in the treatment of these disorders. However, histamine is clearly not the only mediator involved in the inflammatory cascade. Drugs which can inhibit a broader range of inflammatory processes may prove to be more effective in providing symptomatic relief in both allergic rhinitis and chronic urticaria. Rupatadine, a newer dual inhibitor of histamine H1- and PAF-receptors, includes anti-inflammatory effects in addition to a powerful inhibition of H1- and PAF-receptors. It has a fast onset of action, producing rapid symptomatic relief and has an extended duration of clinical activity which allows once-daily administration. Rupatadine is effective as drugs such as loratadine, cetirizine, desloratadine and ebastine in reducing allergic symptoms in adult allergic rhinitis has no adverse cardiovascular effects, nor negative significant effects on cognition, psychomotor performance and improves the overall well-being of allergic rhinitis or CIU patients.

LITERATŪRA

- Giral M, Balsa D, Ferrando R, Merlos M, Garcia-Rafanell J, Forn J. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. *Allergy* 1998;53(Suppl.):131.
- Queralt M, Brazis P, Merlos M, Puigdemont A. Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by *Ascaris suum* in hypersensitive dogs. *Drug Dev Res* 1998;44:49–55.
- Izquierdo I, Nieto C, Ramis J, Cooper M, Dewland P, Forn J. Pharmacokinetics and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19(Suppl. A):189–203.
- Merlos M, Giral M, Balsa D, Ferrando R, Queralt M, Puigdemont A et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:114–121.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 16) redakcijoje.

Pacientų, gydomų inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtinu vaistu, astmos kontrolė

Realių sąlygų tyrimas, skirtas palyginti dozuotus miltelinius inhaliatorius su dozuotu aerozoliniu itin smulkių dalelių inhaliatoriumi

Edita Gasiūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astmos kontrolė, inhaliatorius, beklometazono propionatas, formoterolis, itin smulkios dalelės.

Santrauka. Straipsnyje aptariami rezultatai realių gyvenimo sąlygų tyrimo, skirto palyginti astmos kontrolę gydant arba dozuotu milteliniu, arba dozuotu aerozoliniu itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtinu vaistu viename inhaliatoriuje.

ĮVADAS

Astma veikia pasaulio visuomenės sveikatą dėl itin didelio paplitimo bendroje populiacijoje (nuo 1 proc. iki 18 proc. gyventojų įvairiose šalyse). Keletas naujausių tyrimų rodo, kad poveikis visuomenės sveikatai itin ryškus, nes visiškai suvaldyti ligą dabar turimomis terapinėmis priemonėmis yra sunku [1, 2]. Pasiiekti ir išlaikyti astmos kontrolę – pagrindinis astmos gydymo tikslas. Remiantis GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) 2009 m. rekomendacijomis, astmos kontrolė gali būti vertinama atsižvelgiant į įvairius parametrus, įskaitant dienos simptomus, naktinius prabudimus, skubiosios pagalbos vaistų poreikį, fizinio krūvio ribotumą bei plaučių funkciją [2]. Atsitiktinių

imčių klinikiniai tyrimai rodo, kad dabartinės astmos gydymo priemonės yra tinkamos astmos kontrolei užtikrinti [3]. Deja, atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriais vertinamas vaistų efektyvumas, dažnai neatitinka realaus gyvenimo sąlygų, kuriomis astmos kontrolė – vis dar neįgyvendintas siekis daugumai pacientų [1, 4]. Nepaisant gydymo galimybių įvairovės ir periodiškai nuo 1995 m. atnaujinamų GINA rekomendacijų, akivaizdu, kad astmos kontrolė nėra optimali [1, 5].

Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai atliekami pagal griežtai kontroliuojamus parametrus atrinktoje pacientų grupėje. Šiomis kontroliuojamomis sąlygomis paprastai tikrinama įkvėpimo technika, jai teikiama ypatinga reikšmė, pabrėžiama nurodymų laikymosi

1 lentelė. Astmos kontrolės klausimynas

1. Ar per paskutinę savaitę buvo astmos simptomų (dusulys, švokštimas) dienos metu?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet ne daugiau kaip 2 kartus per savaitę	1 balas
c. Taip, daugiau nei 2 kartus per savaitę	5 balai
2. Ar per paskutinę savaitę buvo simptomų nakties metu ARBA ar jūs prabudote naktį dėl astmos sukeltų simptomų?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet nesu tikras, ar tai buvo astma	1 balas
c. Taip	5 balai
3. Ar jautėte, kad astma riboja fizinį krūvį per paskutinę savaitę?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet tik intensyvaus fizinio krūvio metu	1 balas
c. Taip, normalaus fizinio krūvio metu	5 balai
4. Kaip dažnai vartojote skubiosios pagalbos vaistus (<i>Ventolin/Berotec/Berodual/Salbutamol/Atrovent/Bricanyl/Symbicort</i>) per paskutinę savaitę?	
a. Nevartojau	0 balų
b. Ne daugiau kaip 2 kartus per savaitę	1 balas
c. Daugiau kaip 2 kartus per savaitę	5 balai
5. Ar buvo astmos paūmėjimas, kurį reikėjo gydyti skubiosios pagalbos skyriuje ar stacionare, nuo tada, kai palaikomajam gydymui vartojate šį vaistą?	
a. Ne	0 balų
c. Taip	5 balai
Balų suma:	
Kontroliuojama astma – 0–4 balai	
Iš dalies kontroliuojama astma – 5–14 balų	
Nekontroliuojama astma – daugiau kaip 14 balų	

svarba. Tokio griežto taisyklių laikymosi ne visada galima tikėtis realiame gyvenime. Tarptautinė pirminės sveikatos priežiūros respiratologų grupė nagrinėjo veiksnius, lemiančius nepakankamą ligos kontrolę [6]. Išskirtos šios pagrindinės priežastys: neteisinga diagnozė, rūkymas, gretutinės ligos, individualus atsakas į gydymą, blogas nurodymų laikymasis, netaisyklinga įkvėpimo technika.

Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) bei ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA) sudėtiniams vaistams įkvėpti naudojami dozuoti milteliniai (DMI) bei dozuoti aerosoliniai (DAI) inhaliatoriai. Žinoma, kad parinkti kiekvienam pacientui tinkamą inhaliatorių yra labai svarbu, nes, vaisto įkvėpus netinkamai, į kvėpavimo takus gali patekti nepakankamas kiekis vaisto bei sumažėti gydymo efektyvumas [7, 8]. Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, lyginusių to paties vaisto įkvėpimą iš skirtingų inhaliatorių, metaanalizė rodo, kad vaisto veiksmingumas naudojant DMI ar DAI statistiškai reikšmingai nesiskyrė [9, 10], tačiau nurodoma, jog naudojant DAI padaroma mažiau klaidų įkvėpiant [11–13].

Neseniai sukurtas naujas beklometazono ir formoterolio (BDP/F) sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje, kuriam būdingos itin smulkios dalelės [14], lemiančios geresnį vaisto kaupimąsi plaučiuose, tolygų uždegimo ir obstrukcijos gydymą visame bronchų me-

dyje [15]. BDP/F itin smulkių dalelių formulė sukuria ilgiau išsilaikantį aerosolio debesėlį, todėl paprasčiau suderinti inhaliatoriaus paspaudimą su įkvėpimu, ir tai palengvina vaisto įkvėpimo procesą [17]. Teigiama, kad, naudojant itin smulkių dalelių DAI, įkvėpimo technika turi mažiau reikšmės nei naudojant kitus DAI, nes vaisto sanakaupa plaučiuose mažiau priklauso nuo įkvėpimo oro srauto greičio bei koordinacijos [18, 19]. Dar daugiau, greitas bronchų išsiplėtimas gali pagerinti nurodymų laikymąsi bei gydymo efektyvumą [20].

Aptariamo klinikinio stebėjimo tyrimo tikslas buvo įvertinti nuolatine vidutinio sunkumo bei sunkia astma sergančių pacientų ligos kontrolę ir palyginti vaistų efektyvumą realiomis gyvenimo sąlygomis gydant BDP/F itin smulkių dalelių DAI ir kitais IGK/IVBA DMI inhaliatoriais (FP/S arba BUD/F).

METODAI

Klinikinio tyrimo modelis ir pacientai

Šis realių gyvenimo sąlygų tyrimas pradėtas 2008 m. pavasarį ir truko keturis mėnesius. Į jį buvo įtraukti Semelveiso universiteto (Budapeštas, Vengrija) pulmonologijos skyriaus vyresni nei 18 m. amžiaus pacientai, sergantys persistuojančia/nuolatine vidutinio sunkumo ar sunkia astma, kuri buvo nustatyta gydytojo pulmonologo ne mažiau kaip 6 mėn. iki įtraukimo į tyrimą ir paskutines 6 savaites nebuvo astmos paūmėjimo epizodų. Palaikomajam gydymui pacientai vartojo IGK ir IVBA derinį, vaistai nebuvo keisti paskutines 4 savaites iki įtraukimo į tyrimą. Į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sergantys kitomis lėtinėmis ligomis (išskyrus lėtinį rinitą), smarkiai nutukę ar per paskutines 6 savaites iki įtraukimo į tyrimą susirgę ūmine liga. Įtraukiant pacientus į rūkymą ir kitus žalingus įpročius nebuvo atsižvelgiama. Astmos sunkumas nustatytas ligos diagnozavimo dieną ir vertintas gydančiojo gydytojo.

Astmos kontrolė buvo vertinama pagal pacientų užpildytus klausimynus (1 lentelė), paruoštus remiantis GINA rekomendacijomis. Laikyta, kad astma kontroliuojama gerai, jei surinkta ≤ 4 balų, o nekontroliuojama – jei ≥ 14 balų, tarpinis balų skaičius rodė iš dalies kontroliuojamą astmą. Pacientai užpildydavo klausimynus kiekvieno apsilankymo metu. Norint nustatyti, ar įtakos astmos kontrolei gali turėti kiti veiksniai, informacija surinkta iš pacientų medicinos dokumentų: diagnozės nustatymo data, diagnozė, rūkymo, alergijos istorija, astmos nuolatinis gydymas bei simptomų malšinimas. Plaučių funkcijos rodikliai matuoti per pacientų reguliarius apsilankymus (palaikomojo astmos gydymo metu): forsutas iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV_1), didžiausias iškvėpimo oro srovės greitis (PEF), maksimalus vidutinis iškvėpimo srovės greitis tarp 25 proc. ir 75 proc. FVC (FEF_{25-75} proc.), maksimalus iškvėpimo greitis (MEF) 25 proc. ir MEF 75 proc.

Rūkančiųjų pogrupis

35 proc. pacientų, įtrauktų į tyrimą, buvo rūkantys ar anksčiau rūkę, vidutinis rūkymo intensyvumas – 19,0 ± 3,6 pakmečiai. Nors rūkymo intensyvumas neturėjo įtakos IGK dozei, jis gerokai padidino nekontroliuojamos astmos dažnumą, palyginti su niekada nerūkusių pacientais (11 proc., palyginti su 23 proc., p < 0,05).

REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrime dalyvavo 111 pacientų (81 moteris ir 30 vyrų), kurie buvo suskirstyti į dvi grupes pagal tai, kokio tipo inhaliatorių naudojo – dozuotą aerozolinį (DAI) ar dozuotą miltelinį (DMI). Pacientų astmos kontrolė abiejose tyrimo grupėse ir visoje tyrimo populiacijoje matyti 2 lentelėje ir 1 paveiksle. Lyginant dviejų tipų inhaliatorius, nustatyta, kad DAI grupėje kontroliuojamos astmos dažnumas buvo didesnis nei DMI grupėje (p = 0,031; Chi kvadratas).

Vidutinis astmos kontrolės balas buvo statistiškai reikšmingai mažesnis itin smulkių dalelių DAI grupėje, palyginti su didelių dalelių DMI grupe (p = 0,016). Tai leidžia manyti, kad astma geriau kontroliuota gydant pacientus BDP/F itin smulkių dalelių DAI. Nagrinėjant atskirus astmos kontrolės kriterijus, nustatyta, kad vidutiniai dienos simptomų balai buvo statistiškai reikšmingai mažesni itin smulkių dalelių DAI grupėje, palyginti su didelių dalelių DMI grupe (p = 0,012), statistiškai reikšmingai mažiau suvartota ir skubiosios pagalbos vaistų (p = 0,025). Balai, atspindintys naktinius simptomus ir fizinio aktyvumo ribotumą, tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pažymėtina, kad vidutinė paros IGK dozė buvo statistiškai reikšmingai mažesnė naudojant BDP/F itin smulkių dalelių DAI. Taigi šioje grupėje astmos kontrolė pasiekta vartojant mažiau IGK (p < 0,001; 2 pav.). Jokių statistiškai reikšmingų spirometrijos rodiklių skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo nustatyta.

Kaip ir minėta, astmos kontrolės lygis nustatytas naudojant šiam tyrimui pritaikytą klausimyną pagal dabartines GINA rekomendacijas. Pagal GINA rekomenduojamą astmos kontrolės vertinimą (kuris apima ir plaučių funkciją) 38,74 proc. pacientų astma buvo gerai kontroliuojama, 38,74 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 22,52 proc. – nekontroliuojama.

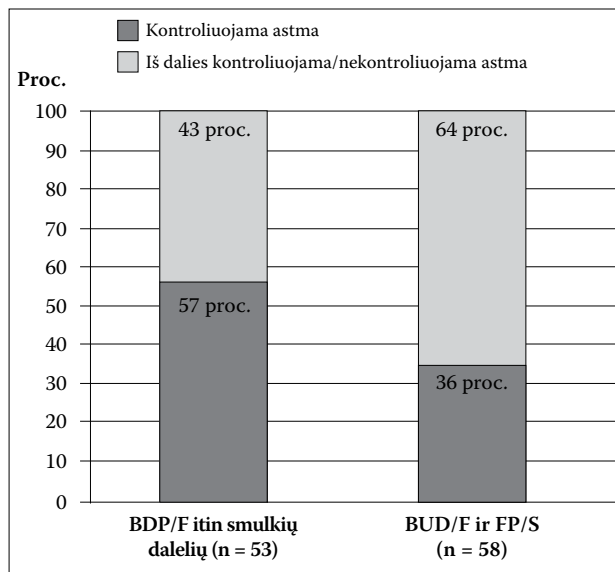
APTARIMAS

Tai pirmasis realių sąlygų tyrimas, skirtas palyginti BDP/F itin smulkių dalelių DAI klinikinį efektą su kitais sudėtiniais vaistų inhaliatoriais. Ankstesnių klininių atsitiktinių imčių tyrimais nenustatyta skirtumų tarp BDP/F itin smulkių dalelių DAI ir BUD/F ar FP/S didelių dalelių DMI vertinant plaučių funkciją, skubiosios pagalbos vaistų vartojimą, paūmėjimų skaičių ir saugumą [22, 23]. Tačiau šie tyrimai neatspindėjo kasdienio įprastinio vaisto vartojimo, kai nurodymų laikymasis arba paciento gebėjimas naudoti inhaliato-

2 lentelė. Astmos kontrolės dažnumas pacientų grupėse

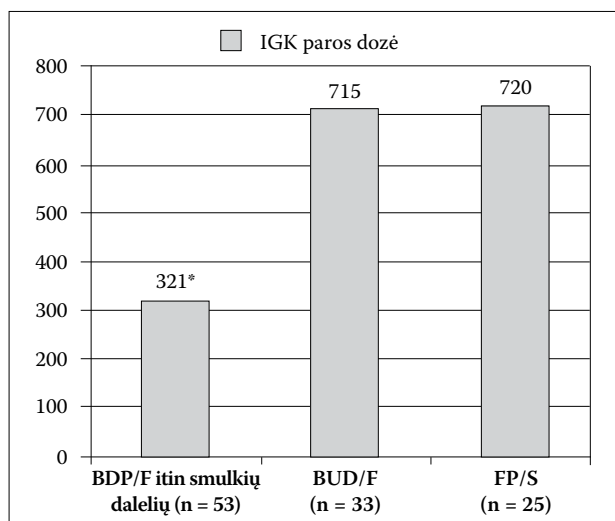
	BDP/F itin smulkių dalelių DAI (n = 53)	BUD/F ir FP/S DMI (n = 58)	Visi (n = 111)
Kontroliuojama	30 (56,60 proc.)*	21 (36,21 proc.)	51 (45,94 proc.)
Iš dalies kontroliuojama	17 (32,08 proc.)	26 (44,83 proc.)	43 (38,74 proc.)
Nekontroliuojama	6 (11,32 proc.)	11 (18,96 proc.)	17 (15,32 proc.)

*p = 0,031



1 pav. Astmos kontrolės lygis skirtingų inhaliatorių grupėse

BDP – beklometazono dipropionatas, BUD – budezonidas, FP – flutikazono propionatas, F – formoterolis, S – salmeterolis.



2 pav. Vidutinė IGK paros dozė (µg) skirtingose pacientų grupėse

*p < 0,0001 BDP/F lyginant su BUD/F ir FP/S.

rių gali turėti įtakos tyrimų rezultatams.

Naudojant itin smulkių dalelių DAI, pagerėja vaisto kaupimasis ir pasiskirstymas plaučiuose, veiksmingumas mažiau priklauso nuo įkvėpimo technikos [8]. Be to, tyrimo rezultatai atskleidžia, jog astmos kontrolė

buvo statistiškai reikšmingai geresnė tų pacientų, kurie naudojo BDP/F itin smulkių dalelių DAI, palyginti su didelių dalelių DMI grupe. BDP/F itin smulkių dalelių DAI grupėje dienos simptomų buvo statistiškai reikšmingai mažiau, taip pat mažiau suvartota ir skubiosios pagalbos vaistų, kas rodo geresnę astmos kontrolę realiaame gyvenime.

Sergant astma, uždegimas ir remodeliacija vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, todėl ir gydymas turi apimti visą bronchų medį. Vienintelio BDP/F itin smulkios dalelės pasiekia ne tik stambiuosius, bet ir smulkiuosius astma sergančių pacientų kvėpavimo takus [15]. Geresnis vaisto patekimas į kvėpavimo takus sudaro sąlygas vienodai veiksmingai gydyti uždegimą bei bronchokonstrikciją visame bronchų medyje, prisideda prie geresnės pacientų, gydomų BDP/F itin smulkių dalelių DAI, astmos kontrolės. Kitaip tariant, itin smulkių dalelių BDP/F gali pasiekti bei gydyti ir periferines bronchų medžio dalis, kurių nepasiekia didelių dalelių vaistai, o tai kliniškai svarbu.

Esami ar būvę rūkoriai iš tyrimo nepašalinti, nes jie sudaro didelę dalį astma sergančių pacientų. Rūkančių ir nerūkančių astma sergančių pacientų astmos kontrolė buvo panaši, tačiau nekontroliuojamos astmos dažnumas buvo statistiškai reikšmingai didesnis rūkančiųjų grupėje. Rūkantys astma segantys pacientai dažniausiai į klinikinius tyrimus neįtraukiami, todėl duomenų apie rūkančių ar metusių rūkyti astmos ligonių ligos kontrolę maža.

Pažymėtina, jog rezultatų pasiekta vartojant mažesnę IGK paros dozę, o tai rodo, kad gydant BDP/F itin smulkių dalelių DAI garantuojamas didesnis vaisto viename mikrograme veiksmingumas, palyginti su BUD/F ir FP/S. Tai labai svarbus veiksnys, nes dažnai gydymo režimo blogiau laikomasi dėl baiminimosi vartoti gliu-

kokortikoidus, o mažesnis kiekis gliukokortikoido viename mikrograme galėtų išspręsti šią problemą [28].

Realių sąlygų tyrimo duomenimis, astma buvo kontroliuojama 45,9 proc. pacientų, iš dalies kontroliuojama – 38,7 proc., nekontroliuojama – 15,3 proc. Šie rezultatai atitinka stebėjimo tyrimų, vertinančių astmos kontrolę, duomenis. Klinikinio tyrimo, vykdyto 10 Europos šalių, rezultatai atskleidė, kad, gydant neįkvepiamais gliukokortikoidais, astma buvo tinkamai kontroliuojama 45 proc. pacientų, o gydant įkvepiamais – tik 15 proc. [1].

Šis realių gyvenimo sąlygų tyrimas rodo, jog, gydant IGK ir IVBA sudėtiniais vaistais, astmos kontrolė pagal GINA astmos rekomendacijas pasiekama didelėje astma sergančių pacientų grupėje. Pacientų, gydytų BDP/F itin smulkių dalelių DAI, astmos kontrolė buvo geresnė nei gydytų didelių dalelių BUD/F bei FP/S, išpurškiamais per DMI, o tai skatina manyti, kad inhaliatorių skirtumai bei vaistų formulės gali turėti didelės įtakos klinikinėje praktikoje siekiant geresnių gydymo rezultatų.

ASTHMA CONTROL INPATIENTS RECEIVING INHALED CORTICOSTEROID AND LONG-ACTING BETA2-AGONIST FIXED COMBINATIONS. A REAL-LIFE STUDY COMPARING DRY POWDER INHALERS AND A PRESSURIZED METERED DOSE INHALER EXTRAFINE FORMULATION

EDITA GASIŪNIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: asthma control, inhaler, beclomethasone propionate, formoterol, extra-fine.

Summary. The real-life study results, which compares asthma control in asthmatic patients treated with dry powder inhalers or a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation, are discussed in this article.

LITERATŪRA

- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jögi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R: Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(6):1360-7.
- GINA (Global Initiative on Asthma), National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute: Global Strategy for asthma management and prevention 2009 [http://www.ginasthma.com].
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170(8):836-44.
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, McIvor A, Palkonen S, Price DB, Thomas M, Valovirta E, Wahn U: The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008, 32(6):1433-42.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST: Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114(1):40-7.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L: Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008, 102(12):1681-93.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK: Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma. *Respir Med* 2008, 102(4):593-604.
- Chrystyn H, Price D: Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J* 2009, 18(4):243-9.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaildone GC, Guyatt G, American College of Chest Physicians, American College of Asthma, Allergy, and Immunology: Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005, 127(1):335-71.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001, 5(26):1-149.
- Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T, Haidl P: Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008, 21(4):321-8.
- Molimard M, Le Gros V: Impact of patient-related factors on asthma control. *J Asthma* 2008, 45(2):109-13.
- Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003, 16(3):249-54.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.

Ambulatoriškai vartojamo azitromicino vaidmuo gydant visuomenėje įgytą pneumoniją

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: visuomenėje įgyta pneumonija, gydymas, makrolidai, azitromicinas.

Santrauka. Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) pasaulyje sergama gana dažnai, o jos sukėlėjas nustatomas rečiau nei 50 proc. atvejų, ambulatoriškai gydomiems pacientams dažniausiai net netiriamas. Remiantis tyrimų duomenimis ir rekomendacijomis, dažniausiai VĮP gydyti antibiotikų skiriama empiriškai, taigi jie turi veikti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ir *Legionella pneumophila*.

Makrolidai, ypač naujos kartos (azitromicinas), yra mažiau toksiški ir geresnes farmakokinetines savybes turintys alternatyvūs vaistai, vartotini, kai pacientas netoleruoja pirmos eilės vaisto. Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad trijų dienų trukmės gydymas azitromicinu yra efektyvus ir saugus gydant viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcines ligas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) pasaulyje sergama gana dažnai, vien JAV diagnozuojama 4 mln. pneumonijos atvejų per metus [1]. Stiprios ekonomikos šalyse mirtys nuo pneumonijos užima 5–6 vietą mirties priežasčių struktūroje [2].

Pneumonijos sukėlėjas nustatomas rečiau nei 50 proc. atvejų, o ambulatoriškai gydomiems pacientams dažniausiai ir netiriamas [3, 4]. Remiantis tyrimų duomenimis ir rekomendacijomis, dažniausiai VĮP gydyti antibiotikų skiriama empiriškai, taigi jie turi veikti *Streptococcus pneumoniae*, dažniausią sukėlėją, taip pat *Haemophilus influenzae*, pageidaujama, kad veiktų ir atipinius sukėlėjus (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ir *Legionella pneumophila*).

Lietuvoje priimtame pneumonijos gydymo sutarime rekomenduojama, kad empirinis antibiotikų pasirinkimas priklausytų nuo numanomo ligos sukėlėjo, paciento amžiaus, gretutinių ligų ir rizikos veiksnių bei pneumonijos sunkumo.

Lietuva priskiriama mažo *S. pneumoniae* atsparumo beta laktaminiams antibiotikams sričiai, todėl VĮP gydyti ambulatorinėmis sąlygomis šios grupės vaistai

turi būti pasirenkami pirmiausia. Makrolidų poveikis *H. influenzae* nėra pakankamas, nors jis ir veikia *M. pneumoniae*. Pažymėtina, kad *S. pneumoniae* atsparumas makrolidams vystosi daug dažniau negu beta laktaminiams antibiotikams. Mūsų šalies laboratorijų duomenimis, Lietuvoje išskiriamos *S. pneumoniae* padermės taip pat atsparesnės eritromicinui, o ne penicilinui.

Makrolidai, ypač naujos kartos (azitromicinas), yra mažiau toksiški, geresnių farmakokinetinių savybių nei eritromicinas, – jie alternatyvūs vaistai, vartotini kai netoleruojamas pirmaeilis vaistas [5].

KLINIKINĖ PROBLEMA – BAKTERIJŲ ATSPARUMAS ANTIBIOTIKAMS

Antibiotikų vartojimas ir su juo susijęs bakterijų atsparumas antibiotikams – labai aktualios ir dažnai medicinos spaudoje aptariamoms temos. Pasaulyje didėja patogeninių bakterijų atsparumas dažniausiai vartojamiems antibakteriniams preparatams [6]. Daugelio tyrimų duomenys rodo, kad kuo daugiau

antibiotikų vartojama, tuo didesnis bakterijų atsparumas jiems. Per pastaruosius 40 metų literatūroje labai padaugėjo pranešimų apie penicilinui atsparias *Streptococcus pneumoniae* padermes. Kai kuriose šalyse nustatytas tokių pneumokokų dažnumas kelia didžiulį nerimą: pranešama, kad daugiau nei 80 proc. pneumokokų, išskirtų kai kuriose Vidurio ir Rytų Europos valstybėse [7], ir 25 proc. pneumokokų, išskirtų kai kuriuose Ispanijos gydymo centruose, yra atsparūs penicilinui [8].

Kalbant apie beta laktaminių antibiotikų farmakokinetiką, būtina paminėti didėjančią jų minimalią inhibicinę koncentraciją (MIK). Beta laktaminiai antibiotikai (penicilinai, cefalosporinai) sunkiai pereina per ląstelės sienelę [9]. Jų koncentracija neląsteliniame skystyje analogiška koncentracijai serume. Lyginant beta laktaminių antibiotikų mikroorganizmus slopinančią minimalią koncentraciją ir serumo koncentraciją, galima spėti apie gydymo *in vivo* veiksmingumą. Jei beta laktaminių antibiotikų koncentracija serume mažesnė už konkretų patogeną slopinančią minimalią koncentraciją, gydymas bus neveiksmingas. Ilgą laiką didėjančios mikroorganizmą slopinančios minimalios antibiotiko koncentracijos problema būdavo įveikiama paprasčiausiai didinant vaisto dozę: atradus peniciliną, gydymo kursui pakakdavo dešimčių tūkstančių veikimo vienetų, o dabar skiriami milijonai. Tačiau dozės negalima didinti be galo, todėl ši taktika didėjant MIK tampa nebe tokia efektyvi [10].

Nustatytas ir imunosupresinės būklės pacientų *S. pneumoniae* atsparumas makrolidams bei azalidams *in vitro*. Išskiriamos dvi atsparių padermių grupės: kai MIK 4–16 mg/l ir kai MIK > 128 mg/l (rečiau) [11]. Taip pat išskirti ir *Mycobacterium avium* kompleksai (MAK) AIDS sergantiems pacientams, kurių klaritromicino MIK > 32 mg/l [12].

Penicilinams ir pirmos kartos cefalosporinams atsparių mikroorganizmų iš tiesų daugėja. Pasak kelių tyrėjų, dėl palyginti nedidelės kai kurių makrolidų, ir ypač azalidų pogrupio atstovo azitromicino, koncentracijos serume padaugėjo publikacijų apie atsparumą minėtiems preparatams *in vitro*. Šis teiginys grindžiamas principu, jog maža koncentracija serume yra nepakankamai veikminga mikroorganizmo inhibicijai garantuoti, t. y. skatina atsparios populiacijos dauginimąsi [13, 14]. Kita hipotezė iškelia prielaidą, jog maža koncentracija serume taip pat gali būti gydymo nesėkmės bei padidėjusio sergamumo ir mirštamumo dėl nepakankamai efektyvaus bakterijų pašalinimo iš kraujotakos (bakteriemijos) priežastis. Įvertinus farmakokinetines ir farmakodinamines makrolidų savybes, tampa aišku, kad šios baimės nepagrįstos. Be abejo, MIK didėjimas *in vitro* turi būti vertinamas kaip perspėjimas, ypač kalbant apie kai kuriuos trumpo pusinės eliminacijos laiko makrolidus, tačiau tokių duomenų klinikinė svarba dar turi būti įvertinta. Šis teiginys ypač svarbus kalbant apie azalidą azitromiciną, kurio farmakologinės ypatybės iškreipia vien laboratoriniais duomenimis

pagrįstus gydymo standartus. Azitromicinui būdinga maža koncentracija serume ir didelė koncentracija audiniuose [15], kaupimasis ir ilgalaikis išsilaikymas fagocituojančiose ląstelėse [16], ilgas pusinės eliminacijos laikas [17, 18]. Dėl šių savybių bakterinės kilmės kvėpavimo takų ligoms gydyti azitromiciną (*Sumamed*) pakanka vartoti 3–5 dienas kartą per parą.

AZITROMICINAS – NAUJOS MAKROLIDŲ KLASĖS ANTIBIOTIKAS

Azitromicinas – pirmasis azalidų, naujos makrolidų klasės, antibiotikas, veikiantis bakterijose vykstančią baltymų sintezę. Vaistas pasižymi plačiu veikimo spektru [19–21]:

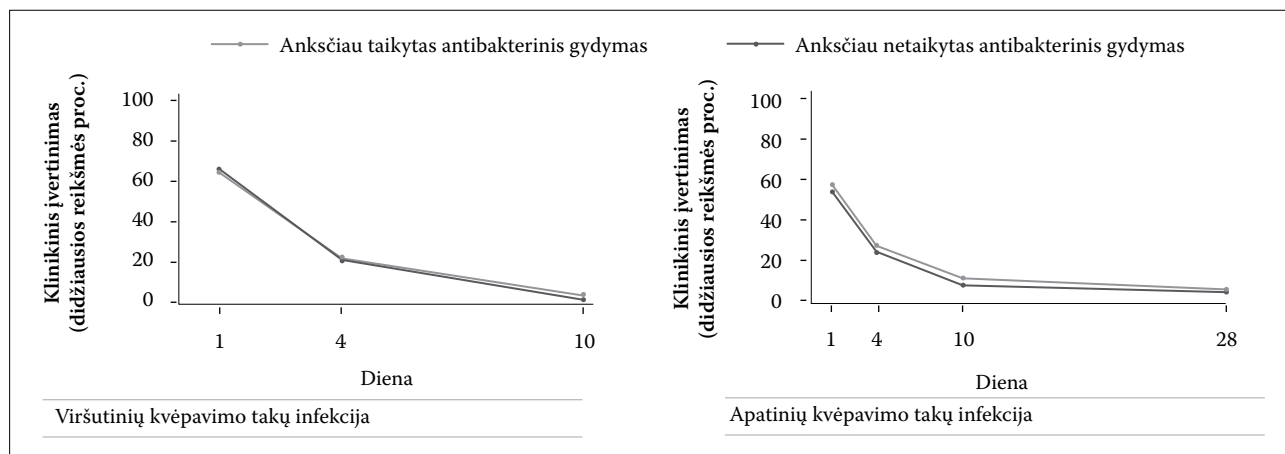
- gramteigiamos bakterijos: *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. galactiae*, *S. viridans*, *C*, *E*, *G* grupių streptokokai, *Staphylococcus aureus*;
- gramneigiamos bakterijos: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*;
- anaerobinės bakterijos: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* rūšis, *Peptococcus* rūšis;
- kiti mikroorganizmai: *Clamidia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

Trumpas azitromicino (*Sumamed*) vartojimas pagrįstas klinikiniais tyrimais

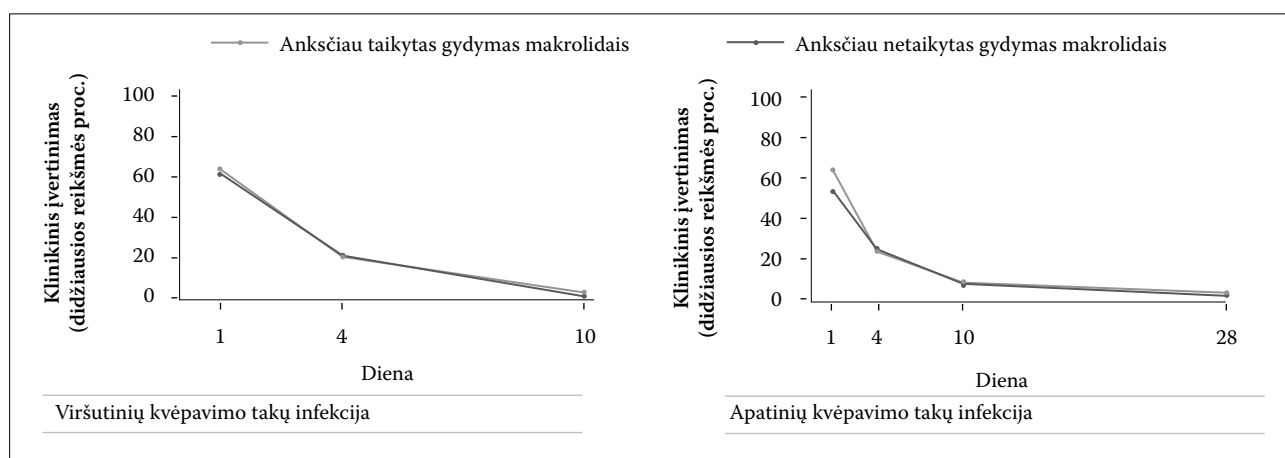
Azitromicino vartojimas klinikinėje praktikoje įvertintas tarptautiniu daugiacentriu klinikiu tyrimu *Sumamed poregistracinis tyrimas gydant kvėpavimo takų infekcines ligas (RTI) (SuPoRTI)(22)*, kuris buvo vykdomas 2008–2009 metais 25 centruose (3 šalyse). Tyrime dalyvavo 580 pacientų.

Pagrindinis klinikinio tyrimo tikslas – įvertinti azitromicino klinikinį veiksmingumą gydant kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis sergančius suaugusiuosius ir vaikus. Ūminiam faringitui/tonzilitui (ŪF/T), ūminiam sinusitui (ŪS), ūminiam vidurinės ausies uždegimui (ŪVAU), lėtinio bronchito paūmėjimui (LBP), visuomenėje įgytai pneumonijai (VIP) gydyti skirtas 3 dienų azitromicino kursas.

Tyrimo trukmė – 10 (+ 2) arba 28 (+ 4) dienos, 3 (viršutinių kvėpavimo takų infekcijos) arba 4 (apatinių kvėpavimo takų infekcijos) apsilankymai pas gydytoją, kurių metu klinikinis azitromicino veiksmingumas buvo vertinamas pagal bendruosius klinikius rezultatus: objektyvius klinikius duomenis bei atliekama ligonių apklausa pagal subjektyvius pasveikimo rodiklius. Kiekvieno apsilankymo metu ligoniai buvo kliniškai ištiriami: apklausiami, apžiūrimi, jiems atliekami kraujo ir bakteriologiniai tyrimai (skreplių, nosiaryklės



1 pav. Anksčiau taikyto antibakterinio gydymo įtaka



2 pav. Anksčiau taikyto gydymo makrolidais įtaka

tepinėlio bakterioskopinis tyrimas) pagal nustatytą metodiką. Apžiūra buvo atliekama 1-ą, 4-ą, 10-ą (12-ą) dienomis esant viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms bei papildomai 28-ą (32-ą) dieną sergant VĮP.

Po 10 dienų nuo gydymo *Sumamed* pradžios nustatyta, kad pasveikę ar pagerėję buvo daugiau kaip 95 proc. pacientų, sergančių viršutinių kvėpavimo takų infekcine liga, o po 28 dienų nuo gydymo *Sumamed* pradžios – daugiau kaip 93 proc. pacientų, sergančių apatinių kvėpavimo takų infekcine liga.

Dar vienas dalykas, vertintas šiame tyrime, – mikrobų atsparumas antibiotikams. Tuo tikslu buvo tiriamas *Sumamed* veiksmingumas po anksčiau taikyto antimikrobinio gydymo ir be jo (1 pav.). Pastebėta, kad prieš *Sumamed* taikytas gydymas antibiotikais neturėjo jokios įtakos gydymo rezultatams, t. y. atsparumas azitromicinui neišsivystė. Be to, ištirta ir kitoje grupėje įrodyta, kad net po gydymo kitais makrolidais atsparumas azitromicinui neišsivystė (2 pav.).

Kitame tyrime vertintas ne tik azitromicino poveikis neutrofilų funkcijai ir biocheminiam aktyvumui *in vitro*, bet ir tirtas poveikis įvairioms žmogaus neutrofilų funkcijoms bei kai kurių uždegimo mediatorių kiekio kitimui serume, siekiant patikslinti galimą azitromicino poveikį mediatorių atsipalaidavimui *in vivo* [23].

Šiame tyrime sveikiems vyriškosios lyties savanoriams buvo skirtas standartinis 3 dienų (500 mg per dieną) azitromicino kursas. Įvairūs rodikliai įvertinti prieš pat gydymo kursą bei praėjus 2,5 ir 24 valandoms bei 28 dienoms po paskutinės vaisto dozės. Iš tiriamųjų kraujo buvo išskiriami ir analizuojami neutrofilai, pirminių azurofilinių granulių fermentai (mieloperoksidazė, chloroacetatesterazė, šarminė fosfatazė ir kt.), specifinių granulių sudėtinės dalys neutrofilų lizatuose ir serume, neutrofilų oksidacinis aktyvumas, glutatio ir glutationperoksidazės koncentracija serume ir neutrofilų lizatuose, superoksiddismutazės aktyvumas ir bendras antioksidacinis statusas, nitritų ir nitratų koncentracijos plazmoje, neutrofilų apoptozės intensyvumas, chemokinių ir citokinių koncentracija serume, tirpių adhezijos molekulių bei ūminės fazės baltymų koncentracija serume [23].

Gauti rezultatai rodo, kad 3 dienas azitromiciną (*Sumamed*) vartojusiems sveikiems asmenims greitai pasireiškė poveikis neutrofilų granulių fermentų atsipalaidavimui bei apsauginiams oksidaciniams mechanizms. Tai siejama su didele pradine vaisto koncentracija plazmoje ir neutrofiluose. Azitromicinas sukelia neutrofilų chemokinių ir interleukinų (IL-1, IL-6, IL-8) koncentracijų serume svyravimus (normalius) ir vėly-

vą poveikį neutrofilų apoptozei bei tirpioms adhezijos molekulėms, o tai lemia ilgai išliekančią vaisto koncentraciją neutrofiluose.

Vartojant azitromiciną (*Sumamed*), neutrofiluose sumažėja, o serume padidėja neutrofilų mieloperoksidazės ir kai kurių kitų fermentų aktyvumas. Azitromicino sąlygota pradinė neutrofilų degranuliacija prisideda prie vaisto antibakterinio poveikio infekcijos vietose.

Buvo nustatytas ir kitas galimas azitromicino poveikis uždegimui. Neutrofilai ir kitos ląstelės gamina didelį kiekį IL-8 ir onkogeno- α , kurie yra galingi neutrofilų funkcijos stimulatoriai. IL-8 dar slopina neutrofilų apoptozę. Tyrime nustatytas greitas slopinamasis azitromicino poveikis tiek cirkuliuojančiam IL-8, tiek ir onkogenui- α .

Praėjus 24 val. po azitromicino suvartojimo serume sumažėjo tirpių vaskulinių adhezijos molekulių-1 koncentracija. Tai rodo, kad azitromicinas gali slopinti tiek neutrofilų chemotaksio peptidų gamybą, tiek ir adhezijos molekulių aktyvinamų leukocitų atsipalaidavimą.

Buvo tiriamas ir neutrofilų oksidacinis atsakas (angl. *oxidative burst*) į fagocitozę stimuliuojančias medžiagas. Suvartojus azitromicino, neutrofilų oksidacinis atsakas į fagocitozės stimulatorius greitai sustiprėjo. Tai gali būti papildomas azitromicino poveikis, prisidedantis prie jo antibakterinio veikimo.

APIBENDRINIMAS

Klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad trijų dienų trukmės gydymas *Sumamed* yra efektyvus ir saugus gydant viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcines ligas

kasdienėje klinikinėje praktikoje. Ankstesnis gydymas antimikrobiniais vaistiniais preparatais ir makrolidais *Sumamed* efektyvumui įtakos neturi.

Galima teigti, kad *Sumamed* kursas sveikiems asmenims sąlygoja greitą stimuliuojamąjį poveikį neutrofilų degranuliacijai bei oksidaciniam atsakui (sukeltam fagocitozės). Tai prisideda prie azitromicino antibakterinio veikimo. Kita vertus, greitas slopinamasis azitromicino poveikis cirkuliuojančiam IL-8, onkogenui- α bei tirpioms adhezijos molekulėms-1 gali rodyti azitromicino uždegimą slopinantį poveikį.

THE ROLE OF OUTPATIENT-ADMINISTERED AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

RŪTA NUTAUTIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: community acquired pneumonia, treatment, macrolides, azithromycin.

Summary. Globally, community acquired pneumonia (CAP) is a quite frequent disease, and infectious agents thereof are identified in less than 50 % of all cases, and in outpatients are usually not investigated. According to research findings and recommendations, most CAPs are empirically treated with antibiotics, which must be effective against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. Macrolides, especially the new generation (azithromycin), have less toxicity and better pharmacokinetic properties, are the alternative medicines, used when the first-line treatment is not tolerated. Clinical studies demonstrated 3-day treatment efficacy and safety with azithromycin while treating upper and lower respiratory tract infections in everyday clinical practice.

LITERATŪRA

- Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618–24.
- Danila E, Šatkauskas B. *Pulmonologija*. Vaistų žinios, 2003.
- Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, Davis CM. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005–12.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy – prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307–16.
- Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (lietuvos pulmonologų sutarimas). R.Sakalauskas, A. Bagdonas, E. Danila, K. Malakauskas ir kt.
- Jones RN. Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used in respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:21–8.
- Appelbaum PC, Gladkova C, Hryniewicz W, et al. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* by children in eastern and central Europe – a multicenter study with use of standardized methods. *Clin Infect Dis* 1996;23:712–7.
- Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (Suppl A):117–32.
- Chambers HF, Neu HC. *Penicillins*. Principles and practice of Infectious Diseases, 4th edn. New York: Churchill Livingstone, 1995:233–46.
- Pallares R, Linares J, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474–80.
- Ballou CH, Jones RN, SPAR Study Group. Comparative in vitro assessment of sparfloxacin activity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:173–86.
- Bermudez LE, Petrofsky M. Emergence of *Mycobacterium avium* populations resistant to macrolides during experimental chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:180–3.
- Bauernfeid A, Eberlein E. Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. *Infection* 1995;23:316–21.
- Cauchie P, Hubloux A. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* by children in eastern and central Europe. *Clin Infect Dis* 1998;23:712–7.
- Foulds G, Madsen P. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;19 (Suppl) A:11–19.
- Gemmel CG. Macrolides and host defences to respiratory tract pathogens. *J Hosp Infect* 1991;10:868–71.
- Foulds G, Shepard RM. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 A:11–19.
- Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:864–8.
- Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1998;56:273–97.
- Azithromycin. *Drug Facts and Comparisons*. Facts [online]. 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. Accessed 3/16/05.
- Zithromax® prescribing information. Pfizer Inc., January 2004.
- Clinical effectiveness of azithromycin in an era of multidrug resistance: results of a prospective international, multicentre observational study (SUPORTI). B. Baršić (Zagreb, HR) 2010
- Čulić O, Eraković V, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *European Journal of Pharmacology* 450 (2002) 277–289.