

Turinys

AKTUALIJOS

Neužtikrinus tinkamos profilaktikos ir kontrolės pulmonologinių ligų plitimo suvaldyti nepavyks... Lietuvos pulmonologų dėmesys – ne vien aktualiausioms patologijoms	2
Astma yra liga, kurios sėkmingas gydymas – dovana ir gydytojui, ir pacientui	5
Atnaujintos plaučių embolijos diagnostikos gydymo ir profilaktikos rekomendacijos	8
Periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų aktyvumas alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma	11
Europos plaučių vėžio konferencijoje pristatyti mokslininkų grupių projekto „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ rezultatai	15
	18

PULMONOLOGIJA

Senėjimo molekuliniai mechanizmai ir įtaka kvėpavimo takų ligoms	19
Kraujavimas iš kvėpavimo takų – invazinės ir radiologinės diagnostikos aspektai	23
Socialinių veiksnių įtaka tiriant asmenis dėl alfa-1 antitripsino stokos	27

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Branduolio faktorius kappa B ir eozinofilai astmos patogenezėje	31
Nėščiąjų anafilaksija	34
Alergija maistui	37

MOKSLINĖS TEZĖS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijos „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2015“ gegužės 8 d. mokslinės tezės	41
---	----

FARMAKOTERAPIJA

Tiotropio veiksmingumas gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą	46
Nosies ertmės plovimas jūros druskų tirpalu sergant alerginiu rinitu	48
Astmos gydymas vartojant <i>Symbicort</i>	51
Indakaterolio ir glikopironio junginys (<i>Ultibro® Breezhaler®</i>) – naujas kompensuojamas dvejopo poveikio ilgai veikiančių β2 agonisto ir muskarininių receptorių antagonistų sudėtinis vaistas LOPL gydyti	55
Plaučių vėžys ir alternatyvus gydymas: ar dera tarpusavyje	58

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

Redakcinė kolegija:
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Jolanta Kudzytė, dr. doc.
Violeta Kvedarienė, dr.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Skaidrius Miliauskas, dr. prof.
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

Leidyba, dizainas
Dovilė Levišauskienė
dovile@efarmacija.lt

Reklamos projektų vadovai
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322
Rimantas Nutautas
rimantasnutautas@gmail.com
Tel. 8 620 92 890

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.

Neužtikrinus tinkamos profilaktikos ir kontrolės pulmonologinių ligų plitimo suvaldyti nepavyks...



Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) jau ne vienerius metus skambina pavojaus varpais dėl didėjančio sergamumo pulmonologinėmis ligomis, kartu – ir vis dažnesnio mirštamumo nuo sunkiausių plaučių ligų. Aišku viena – būtina nedelsiant imtis visų įmanomų priemonių, jei iš tiesų norima pavojingų ligų plitimą suvaldyti. Šia linkme dirba ir Lietuvos pulmonologai. Tiesa, jų pastangos ir novatoriškos iniciatyvos nemažai susijusios su valstybės požiūriu, taigi ir finansavimu.

Su sveikatos apsaugos **ministre Rimante Šalaševičiūte** kalbamės apie tai, kas šiandienos pulmonologijoje aktualiausia, kas kelia didelį nerimą ir verčia imtis neatidėliotinių priemonių, siekiant, kad šalies pulmonologų užsibrėžti tikslai, gerinant plaučių ligų profilaktiką ir kontrolę, būtų įgyvendinami kuo sparčiau ir efektyviau.

Gerbiama ministre, Lietuvoje kone kiekviena terapinė sritis yra pasitvirtinusi prevencines lėtinių ligų programas. Kokia šiandien situacija Lietuvoje vertinant sergančiųjų lėtinėmis plaučių ligomis statistiką? Gal galėtumėte pateikti apibendrinančius rezultatus?

Pirmiausia noriu pabrėžti, jog lėtinių ligų prevencinės programos rengiamos atsižvelgiant į sergamumo ir mirtingumo rodiklius Lietuvoje bei siekiant mažinti pirmalaikį mirštamumą nuo grėsmingiausių lėtinių ligų. Higienos instituto duomenimis, 2013 metais nuo kvėpavimo sistemos ligų mirė 3,5 proc., o konkrečiai nuo lėtinio bronchito ir bronchinės astmos – 1,9 proc. (skaičiuojant nuo visų tais metais mirusių piliečių). Siekiant mažinti sveikatos netolygumus, yra įgyvendinamas Sveikatos netolygumų mažinimo Lietuvoje 2014–2023 metais veiksmų planas. Nacionalinėje vėžio profilaktikos ir kontrolės 2014–2025 metų programoje visapusiškai ir išsamiai aptarta esama vėžio kontrolės situacija bei nustatytos veiklos kryptys kiekvienoje iš sudedamųjų vėžio kontrolės kryptių.

Kelia nerimą grėsmingai plintanti, epidemijos slenkstį siekianti tuberkulozė, ypač – gydymui

atsparios jos formos. Kaip Lietuva šiuo atžvilgiu atrodo ES kontekste? Ar Sveikatos apsaugos ministerija aktyviai įtraukta į šį procesą?

Iš tiesų tuberkulozė ir šiandien tebėra aktuali šiuolaikinės Lietuvos visuomenės sveikatos ir socialinės sistemos problema. Lietuva priklauso 27 pasaulio šalių, kuriose yra didelis daugeliui vaistų atsparios tuberkulozės (DAV TB) paplitimas, grupei. 2014 metais DAV TB sudarė 21,1 proc. visų tuberkulozės atvejų. Sveikatos apsaugos ministerija, atsižvelgdama į Pasaulio sveikatos organizacijos nuostatas, tuberkulozės profilaktikos ir kontrolės priemonių įgyvendinimui skiria ypač didelį dėmesį. Nuo 1998 metų Lietuvoje buvo įgyvendinama Tuberkulozės profilaktikos ir kontrolės programa. Siekiant vykdyti tuberkulozės profilaktiką, informuoti gyventojus apie tuberkulozės epidemiologinę situaciją ir apsaugojimo nuo jos būdus, parengti ir išplatinti informaciniai leidiniai visuomenei ir pacientams, reguliariai vykdomi tuberkuloze sergančių ligoninių ir jų šeimos narių mokymai. Per pastaruosius metus Vilniaus, Kauno, Klaipėdos ir Šiaulių ligoninėse, kuriose teikiamos stacionarinės tuberkulozės diagnostikos ir gydymo paslaugos pacientams iš visos Lietuvos, įdiegtos greitos šiuolaikinės tuberkulozės

diagnostinės technologijos. Įsisavinus šias technologijas, daug greičiau išaiškunami atvirosios tuberkulozės atvejai, tuberkulozės sukėlėjų identifikacija ir atsparumo nustatymas sutrumpėjo nuo 2 mėnesių iki 2 valandų. Šie spartūs diagnostikos metodai padeda sustabdyti infekcinio užkrato plitimą ir apsaugoti visuomenę nuo tuberkulozės užkrato, gerėja epidemiologinė tuberkulozės padėtis visoje šalyje.

Kokia yra situacija aprūpinant vaistais ligonius, sergančius atsparia gydymui tuberkuloze?

Siekdama užtikrinti nenutrūkstamą aprūpinimą vaistais atspariai tuberkulozei gydyti ir visavertį šios ligos gydymą, Valstybinė ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos tokius vaistus perka centralizuotai. Siekiama, kad asmens sveikatos priežiūros įstaigos būtų aprūpintos Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamais būtiniaisiais vaistais šiai pavojingai užkrečiamajai ligai gydyti. Įgyvendinant tuberkulozės profilaktikos ir kontrolės programą bei Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą tiesiogiai kontroliuojamo gydymo (DOTS) strategiją ir tuberkulozės sustabdymo (STOP TB) strategiją, Lietuvoje pavyko sumažinti sergamumą tuberkuloze ir stabilizuoti tuberkulozės epidemiologinę situaciją.

Koks šiandien yra tuberkuliozės paplitimas Lietuvoje ir koks buvo fiksuojamas anksčiau?

Šios ligos statistika yra tokia: 1998 metais Lietuvoje buvo užregistruoti 3200 TB atvejai (86,4 atvejai 100 tūkst. gyventojų), o 2014 metais – 1607 atvejai (54,6 atvejo 100 tūkst. gyventojų). Taigi TB paplitimas sumažėjo kone perpus – 1593 atvejais (49,8 proc.), arba 36,8 proc. 100 tūkst. gyventojų. Jei kalbėtume apie naujus tuberkuliozės atvejus, tai 1998 metais tokių buvo užregistruota 2826, o pernai – 1301. Per šį laikotarpį naujų TB atvejų sumažėjo 54 proc. Naujų vaikų (nuo gimimo iki 17 metų amžiaus) susirgimo tuberkulioze atvejų 1998 metais buvo užregistruota 212, o 2014 metais – 38. Noriu atkreipti dėmesį, kad sergamumas vaikų tuberkulioze sumažėjo net 82 procentais! Na, o dauginio atsparumo vaistams tuberkuliozės nuo 310 atvejų 2010 metais sumažėjo iki 271 atvejo 2014 metais. Nuo tuberkuliozės 1998 metais mirė 375 ligoniai, pernai – 184. Taigi mirštamumas nuo šios ligos sumažėjo 51 proc.

Teko girdėti, jog patvirtintas veiksmų planas tuberkuliozės profilaktikos, diagnostikos ir gydymo efektyvumui didinti yra prilyginamas naujo laikotarpio programai, skirtai dar intensyvesnei kovai su šia pavojinga liga.

Atsižvelgiant į esmines Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. liepos 16 d. įsakymu Nr. V-815 „Dėl sveikatos netolygumų mažinimo Lietuvoje 2014–2023 m. veiksmų plano patvirtinimo“ patvirtintas Sveikatos netolygumų mažinimo Lietuvoje 2014–2023 m. veiksmų plano 1 priedas – „Tuberkuliozės profilaktikos, diagnostikos ir gydymo efektyvumo didinimo tvarkos aprašas“. Šį aprašą galima laikyti naujojo laikotarpio tuberkuliozės programa, kuri bus finansuojama Europos Sąjungos struktūrinių fondų ir Lietuvos Respublikos valstybės biudžeto lėšomis (numatoma ES lėšų suma, be bendrojo finansavimo lėšų, – 17,4 mln. eurų). Jame numatytas pagrindinis tikslas – mažinti Lietuvos gyventojų sergamumą ir mirštamumą nuo tuberkuliozės, išvengti atsparių vaistams

tuberkuliozės mikobakterijų atsiradimo ir plitimo. Pasitelkus ES struktūrinių fondų lėšas, iki 2023 metų Lietuvoje tikimasi pasiekti Europos Sąjungos šalių lygio vidurkius pagal visus pagrindinius tuberkuliozės paplitimo rodiklius.

Kokie tie rodikliai?

Pirma, sumažinti sergamumo tuberkulioze rodiklį iki 15/100 tūkst. gyventojų; antra – sumažinti mirštamumo nuo tuberkuliozės rodiklį iki 2 atvejų 100 tūkst. gyventojų; trečia – sumažinti dauginio atsparumo vaistams tuberkuliozės dalį iki 10 proc. tarp visų ligos atvejų.

Kurie Lietuvos regionai pagal tuberkuliozės paplitimą yra patys pažeidžiamiausi?

Tuberkuliozė – ne tik medicininė, bet didžiaja dalimi ir socialinė problema. Tuose regionuose, kuriuose yra daug darbo neturinčių asmenų, visada yra didesnė rizika nuo socialinių veiksnių priklausomoms ligoms, tokioms kaip tuberkuliozė, atsirasti ir plisti. Todėl tuose regionuose, kuriuose yra daugiausia bedarbių, mažiausias atlyginimas, kitos sudėtingos socialinės problemos, nepakankamai išplėtotą socialinę bei sveikatos priežiūros pagalbą, tuberkuliozės paplitimas yra didesnis. Na, o ligos paplitimo statistika Lietuvoje, Tuberkuliozės valstybės informacinės sistemos duomenimis, yra tokia: 2014 metais didžiausias tuberkuliozės paplitimas registruotas Marijampolės apskrityje (75 atvejai 100 tūkst. gyventojų), Telšių apskrityje (74 atvejai 100 tūkst. gyventojų) ir Tauragės apskrityje (62 atvejai 100 tūkst. gyventojų). Mažiausias ligos paplitimas pernai registruotas Utenos apskrityje (39 atvejai 100 tūkst. gyventojų), Vilniaus apskrityje (42 atvejai 100 tūkst. gyventojų), Kauno apskrityje (45 atvejai 100 tūkst. gyventojų).

Pulmonologams itin aktualios terapijos problemos yra ir savalaikė lėtinės obstrukcinės ligos kontrolė, šios ligos paūmėjimai, ir didėjantis sergamumas plaučių onkologinėmis ligomis. Akivaizdu, kad specialistų pastangų nepakanka – būtina valstybės pagalba. Kas daroma šia linkme?

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011 m. liepos 18 d. įsakymu Nr. V-694 „Dėl Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo“ buvo patvirtintas Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašas. Jame nustatyta, kad šeimos gydytojas ar kitos profesinės kvalifikacijos gydytojas, pagal savo kompetenciją atlikęs tyrimus ir įtaręs lėtinę obstrukcinę plaučių ligą, pacientą siunčia pas gydytoją pulmonologą diagnozei patvirtinti. Nustačius, kad gydymas pakankamai efektyvus, gydymas toliau tęsiamas veiksmingu vaistu ar vaistų deriniu. Šiame apraše nurodyta, kada šeimos gydytojas turi siųsti pacientus gydytojo pulmonologo konsultacijos tuo atveju, kai skirtas gydymas nėra pakankamai efektyvus, taip pat – sergant labai sunkia LOPL, kai reikia skirti gydymą geriamaisiais gliukokortikoidais ar planuojant skirti ilgalaikę deguonies terapiją ir kt. Norėčiau pabrėžti, jog beveik 90 proc. plaučių vėžio atvejų lemia rūkymas, todėl šio žalingo ir, kaip matome, labai pavojingo įpročio atsisakymas yra bene vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Lietuvoje tabako kontrolės politika pradėta vykdyti priėmus Tabako kontrolės įstatymą ir Valstybės tabako kontrolės programą. Itin reikšmingi Lietuvos pasiekimai pirmininkavimo Europos Sąjungos tarybai (2013 m. II pusmetį) metu, kai Lietuva sėkmingai baigė derybas dėl Tabako produktų direktyvos.

Kokios yra pasaulinės tendencijos, teikiant pagalbą onkologiniams ligoniams?

Pagalbos onkologiniams ligoniams organizavimo pasaulinės tendencijos yra koncentruoti onkologinių ligų diagnostiką ir gydymą universitetinėse ligoninėse bei stambiuose specializuotuose centruose, siekiant aukštesnės paslaugų kokybės, racionaliai panaudojant brangias technologijas (jos naudojamos ne vienos konkrečios ligos diagnostikai, gydymui, bet daugelio ligų atveju), mokymo ir mokslo pažangą. Siekiama optimizuoti teikiamų sveikatos priežiūros paslaugų struktūrą, užtikrinti geresnį gyventojų sveikatos priežiūros poreikių patenkinimą, aukštesnę paslaugų kokybę, saugumą, prieinamumą

mą ir racionalesnį išteklių naudojimą. Dėl šių priežasčių ir Lietuvoje piktybinių navikų diagnostiką ir diferencinę diagnostiką vykdo įstaigos, kuriose yra kompleksinės navikų diagnostikos infrastruktūra. Jei asmens sveikatos priežiūros įstaigoje, neturinčioje galimybių teikti reikiamų paslaugų, įtariama ar diagnozuojama onkologinė liga, pacientas siunčiamas į atitinkamo lygio asmens sveikatos priežiūros įstaigą.

Vaikų lėtinių plaučių ligų diagnostika ir gydymas – kiek tam skiriama dėmesio ir lėšų? Kas šioje srityje šiandien aktualiausia?

Reikėtų pažymėti, kad vaikų sergamumas ir ligotumas, nors ir neženkiai, laipsniškai didėja. Viena to priežasčių greičiausiai yra ta, kad pastaraisiais metais, kai vaikai į ugdymo įstaigą kasmet privalo pristatyti pažymą apie savo sveikatą, išaugo apsilankymų pas gydytoją skaičius. Pavyzdžiui, beveik visi vaikai (95 proc.) bent kartą per metus atvyko pas gydytoją pasitikrinti sveikatos. Vaikai dažniausiai serga ūimomis viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis ir gripu, akių, virškinimo sistemos, odos ir poodžio, infekcinėmis ir parazitinėmis, jungiamojo audinio ir skeleto raumenų sistemos ligomis bei dažnai patiria traumas. Noriu pabrėžti tai, jog, įgyvendinant projektą „Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimą reglamentuojančių rizikingiausių vaikų saugai diagnostikos ir gydymo protokolų sukūrimo bei įdiegimo paslaugos“, yra parengta 20 vaikų ligų srities diagnostikos ir gydymo protokolų projektų, kurie dabar derinami. Tarp tokių protokolų projektų yra „Alerginio rinito diagnostika ir gydymas“, „Bronchų astmos diagnostika ir gydymas“, „Cistinės fibrozės diagnostika ir gydymas“. Iki šiųmečio rudens numatoma parengti dar 23 vaikų ligų srities protokolų projektus.

Farmacijos pramonė pateikia naujausių vaistų, skirtų gydyti sunkioms plaučių ligoms, efektyviau jas kontroliuoti. Koks tokių vaistų prieinamumas šalies piliečiams? Ir kodėl toks ilgas šių vaistų kelias į kompensuojamųjų vaistų sąrašą?

Dabar Lietuvoje lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti vaistiniai preparatai yra kompensuojami 80 proc. lygmeniu ir yra įtraukti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų sąrašą (A są-

rašas). Nuo 2014 metų rugpjūčio 24 dienos jau yra kompensuojami ir ilgo veikimo anticholinerginiai vaistiniai preparatai *Glycopyrronii bromidum* ir *Aclidinium bromidum*. Jie kompensuojamųjų vaistinių preparatų kainyne yra įrašyti į vieną grupę kartu su vaistiniu preparatu *Tiotropii bromidum*. Kainyne yra nustatytos vienodos kompensuojamos šių vaistinių preparatų kainos. Noriu informuoti ir apie visai nesenai, kovo 3 dieną, vykusį Privalomojo sveikatos draudimo tarybos posėdį, kuriame buvo priimtas sprendimas pritariti kompensavimo komisijos siūlymui įrašyti į A sąrašą vaistinį preparatą *Umeclidinum*, skirtą gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai, kainyne šį vaistą įrašant į jau esančią vaistų *Tiotropii bromidum*, *Aclidinium bromidum*, *Glycopyrronii bromidum* grupę. Dabar kaip tik laukiame Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos rašto dėl šių vaistinių preparatų ekvivalentinių dozių bazinei kainai nustatyti. Minėtame tarybos posėdyje taip pat buvo nuspręsta pritariti kompensavimo komisijos siūlymui įrašyti į A sąrašą vaistinį preparatą *Umeclidinum et Vilanterolum*, taip pat skirtą gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai, jo bazinę kainą nustatant pagal *Tiotropii bromidum*, *Aclidinium bromidum*, *Glycopyrronii bromidum*, *Umeclidinum* grupėje esančią bazinę kainą. Gavus Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos informaciją, šie vaistiniai preparatai bus įrašyti į A sąrašą. Dar noriu pasakyti, kad kompensavimo komisija šiuo metu svarsto vaistinių preparatų *Beclomethasonum et Formoterolum*, *Olodaterolum* ir *Fluticasone furoate et Vilanterolum*, skirtų gydyti lėtinei obstrukcinei plaučių ligai, paraiškas. Šios paraiškos gautos 2015 metais.

O kokie vaistai šiandien kompensuojami plaučių vėžiui sergantiems ligoniams?

Dabar Lietuvoje plaučių vėžiui gydyti yra kompensuojami vaistiniai preparatai *Vinorelbinum*, *Docetaxelum*, *Cisplatinum*, *Filgrastimum*, *Gemcitabinum* ir *Erlotinibum*. Šie vaistiniai preparatai yra kompensuojami 100 proc. ir įtraukti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų sąrašą (A sąrašas). Beje, nuo praėjusių metų birželio 26 dienos yra kompensuojamas vaistinis preparatas *Pemetrexedum*, skirtas nesmulkialaščiui plaučių vėžiui gydyti.

Kompensavimo komisija šiuo metu taip pat svarsto klausimą dėl šio vaistinio preparato kompensavimo ir plaučių vėžio palaikomajam gydymui. Taip pat noriu pažymėti, kad į Rezervinį vaistų sąrašą 2014 metų kovo 27 dieną buvo įrašytas vaistinis preparatas *Bevacizumabum*, skirtas gydyti nesmulkialaščiui plaučių vėžiui, taikant apribojimą „tik esant vietiškai išplitusiai ar metastazavusiai ligos formai, kai histologiškai patvirtinta adenokarcinoma“. Vaistinis preparatas skiriamas vartoti stacionare, todėl iš Rezervinio vaistų sąrašo jis būtų įrašytas į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašą. Dabar klausimas yra perduotas svarstyti derybų komisijai. Na, o tuberkuliozei gydyti šiandien yra kompensuojami vaistiniai preparatai *Amikacinum*, *Cycloserinum*, *Ethambutolum*, *Isoniazidum*, *Oxfloxacinum*, *Pyrazinamidum*, *Prothionamidum*, *Rifampicinum*, *Rifampicinum + Isoniazidum*. Šie vaistiniai preparatai yra kompensuojami 100 proc. ir įtraukti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų sąrašą (A sąrašas). Šie vaistiniai preparatai skiriami pagal A sąrašą patvirtintas skyrimo sąlygas. Vaistai atspariai tuberkuliozei gydyti perkami centralizuotai, vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. liepos 16 d. įsakymo Nr. V-815 „Dėl sveikatos netolygumų mažinimo Lietuvoje 2014–2023 m. veiksmų plano patvirtinimo“ 1 priedu – Tuberkuliozės profilaktikos, diagnostikos ir gydymo efektyvumo didinimo krypties aprašu.

Kokia Jūsų nuomonė – ar pulmonologai, teikdami ligų diagnostikos ir gydymo aprašus, vykdydami prevencines lėtinių ligų programas, yra aktyvesni, lyginant su kitų medicinos sričių specialistais?

Taip, pulmonologų aktyvumas yra juntamas. Noriu pažymėti, jog dabar yra rengiamos (tiksliau, atnaujinamos) rekomendacijos, kurias numatoma paskelbti dar šiais metais. Tai „Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas)“. Šio darbo autoriai yra Edvardas Danila (redaktorius), Raimundas Sakalauskas, Rolandas Zablockis, Kęstutis Malakauskas ir kiti. Kitas darbas yra „Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas“. Jį rengia Raimundas Sakalauskas (redaktorius), Edvardas Danila, Kęstutis Malakauskas, Rolandas Zablockis ir kiti.

Kalbėjosi V. Grigaliūnienė

Lietuvos pulmonologų dėmesys – ne vien aktualiausioms patologijoms



Lietuvos pulmonologų pozicijos tarp kitų nuolat modernėjančių, pažangių medicinos sričių vis stiprėja. Mūsų pulmonologai pradėjo sėkmingai taikyti Europoje bei pasaulyje pripažintas naujas, gan unikalias diagnostikos ir gydymo metodikas, aktyviai plėtojamas mokslas, sėkmingai praktiniame darbe diegiamos naujausios diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, pritaikytos Lietuvos gydytojams. Apie visuomeninę veiklą, projektus bei šiuo metu aktualiausius pulmonologams klausimus kalbamės su Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininku, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos **profesoriumi Kęstučiu Malakausku**.

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, kuriai vadovaujate, vienija Lietuvos suaugusiųjų ir vaikų gydytojus: pulmonologus, alergologus bei klinikinius imunologus ir kitų specialybių gydytojus, mokslo darbuotojus, dirbančius pulmonologijos, alergologijos, imunologijos srityse. Kokias svarbiausias savo veiklos gaires išskirtumėte?

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD) yra visuomeninė organizacija ir vienas jos tikslų – vienyti specialistus, kurių veiklos sritis yra plaučių ir imuninės sistemos ligos, dalytis patirtimi, žiniomis, skleisti naujausią Europos bei pasaulio mokslininkų pateikiamą informaciją. Kitas ne mažiau svarbus mūsų veiklos aspektas – rengti metodines rekomendacijas svarbiais kvėpavimo organų, imuninės sistemos ligų diagnostikos ir gydymo klausimais, kad jomis galėtų naudotis visi Lietuvos gydytojai.

Pastaruoju metu susikaupus gan daug naujų klinikinių duomenų, rengiami nauji labai aktualių ligų diagnostikos ir gydymo standartai: astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, plaučių embolijos, dilgėlinės. Daug naujo sužinota apie šių ligų etiopatogenezę, klinikinį pasireiškimą bei eigą, vaistų joms gydyti

veiksmingumą ir prognozę. Tai sukūrė sąlygas labiau standartizuoti diagnostiką, individualizuoti pacientų gydymą. Manau, jog naujieji standartai bus puikūs metodiniai pagalbininkai ne tik pulmonologų, alergologų ir klinikinių imunologų, bet ir vidaus ligų, šeimos, kitų gydytojų praktiniame darbe.

Būtent LPAD pavasariniame renginyje, gegužės 8 dieną Kaune vyksiančioje konferencijoje „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2015“, naujuosius astmos, plaučių embolijos, dilgėlinės diagnostikos ir gydymo standartus pateiksime visuomenei – su jais pirmieji susipažins konferencijos dalyviai.

Kokios plaučių sistemos ligos šiuo metu Jums kelia didžiausią susirūpinimą ir kodėl?

Pulmonologija yra labai svarbi medicinos sritis. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pagal numatomas kvėpavimo takų ligų plitimo tendencijas išskiria vadinamąjį kvėpavimo takų ligų didįjį ketvertuką: plaučių uždegimą, tuberkuliozę, plaučių vėžį ir lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL). PSO ekspertai spėja, kad 2030 metais šios ligos taps vieno penktadalio mirčių priežastimi pasaulyje – 2008 m. metais mirtingumas nuo minėto ketvertuko ligų buvo mažesnis (1/6 visų



Pulmonologija yra labai svarbi medicinos sritis. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pagal numatomas kvėpavimo takų ligų plitimo tendencijas išskiria vadinamąjį kvėpavimo takų ligų didįjį ketvertuką: plaučių uždegimą, tuberkuliozę, plaučių vėžį ir lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL). Prognozuojama, jog per 15 metų sergamumas šiomis kvėpavimo sistemos ligomis padidės apie 15 proc. Iš tiesų tai globali problema, ji aktuali ir Lietuvoje.

mirčių). Prognozuojama, jog per 15 metų sergamumas šiomis kvėpavimo sistemos ligomis padidės apie 15 proc. Iš tiesų tai globali problema, ji aktuali ir Lietuvoje. Pavyzdžiui, mums vis dar nepavyksta suvaldyti tuberkuliozės – sergamumas ja vienas didžiausių Europoje.

Sakykite, kokia Jūsų vadovaujamos draugijos įtaka sprendžiant šiuos klausimus? Ar įmanomi teigiami sprendimai?

Be abejonės, mes iš tiesų turime ką veikti. Ne kartą savo iniciatyva kreipėmės į Sveikatos apsaugos ministeriją dėl pagrindinio kvėpavimo sistemos ligų rizikos veiksnio – rūkymo – kontrolės, ankstyvos rūkančiųjų patikros. Kadangi rūkymas yra labai paplitęs, profilaktikai bei rūkymo sukeltų plaučių ligų diagnostikai reikalingi dideli resursai. Rūkymo profilaktika – nepradėti rūkyti, o tiems, kurie rūko, – šio žalingo pomėgio atsisakyti – dar nėra įdiegta į visuomenės sąmonę. Kita vertus, matome naujos formos rūkymo bumą – elektronines cigaretes. Džiugu, kad Lietuvos Respublikos Seimas jau priėmė įstatymą, apribojantį elektroninių cigarečių rūkymą viešose vietose, jų reklamą, prekybą ir kt. Lietuvoje. Įstatymas įsigaliojo nuo šių metų gegužės 1 dienos. Tai yra svarbu, nes teiginys, jog elektroninės cigaretės – saugus nikotino išskyrimo prietaisas, nėra teisingas. Elektroninės cigaretės – taip pat žmogaus sveikatą žalojantis veiksnys, kurio visų pasekmių dar nežinome, nes elektroninės cigaretės rinkoje yra tik apie 10 metų.

Kitas aktualus, dar nevisiškai išspręstas klausimas – ambulatorinė pagalbinė neinvazinė plaučių ventiliacija. Gerėjant medicinos pagalbai, vis daugėja pacientų, kuriems šis gydymo metodas, užtikrinantis adekvačią plaučių ventiliaciją, yra būtinas. Todėl neatidėliotinai turi būti sprendžiamas gydymo išlaidų kompensavimo klausimas.

Esate ne kartą pabrėžęs įvairių medicinos sričių specialistų tarpusavio ryšių, bendro problemų sprendimo svarbą. Kaip sekasi stiprinti bei puoselėti bendradarbiavimą?

Kvėpavimo takų ligomis sergančiais pacientais rūpinasi įvairių sričių specialistai, taigi mūsų draugija yra daugiadisciplinė. Pavyzdžiui, su ūminėmis ir lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis sergančiais pacientais bene kasdien susiduria šeimos ar vidaus ligų gydytojai. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo problemas kartu sprendžia įvairių specialybių gydytojai. Mus, pulmonologus, daug sąlyčio taškų sieja su krūtinės chirurgais, onkologais radioterapeutais, radiologais, patologais, šeimos gydytojais. Ir tai mus vienija, nes visi siekiame vieno tikslo – kokybiškai ir laiku padėti ligoniui, kuris kreipiasi į mus pagalbos. Todėl šios ir kitos ligos, su jomis susijusios problemos visuomet atsiduria draugijos taikinyje. Draugija vienija visus specialistus, kurie domisi šiomis ligomis, jų diagnostikos bei gydymo galimybėmis.

Jūs ir kolegos neretai dalyvaujate tarptautiniuose renginiuose. Kiek jie naudingi ir svarbūs įgyjamų žinių ir prisistatymo tarptautinei medicinos visuomenei požiūriu?

Vienas pagrindinių tarptautinių renginių, kuriuose visada dalyvaujame, – Europos respiratologų sąjungos metinis kongresas. Į kongresą susirenka Europos ir pasaulio gydytojai, mokslininkai, pedagogai. Šis svarbus metinis renginys – puiki proga išgirsti ir aptarti naujausias kliniškes naujienas bei problemas, tuo pačiu prisistatyti tarptautinei medicinos visuomenei.

Nors mokslinė veikla nėra draugijos tiesioginis tikslas, ji suburia mokslininkus, o ypač skatina jaunuosius mokslininkus. Džiugu pripažinti, kad pulmonologija, kaip mokslo sritis, Lietuvoje yra smarkiai vystoma, diegiamos naujos, unikalios mokslinių tyrimų metodikos, pvz., kombinuotų ląstelių kultūros. Naujosios metodikos padeda patikslinti molekulinis kvėpavimo sistemos ligų, kaip antai astmos ar LOPL, raidos ypatumus.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Astma yra liga, kurios sėkmingas gydymas – dovana ir gydytojui, ir pacientui



„Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuri kliniškai pasireiškia dusulio arba kosulio priepuoliais. Pagal klinikinę išraišką astma kintanti liga. Dažniau ja serga jaunesnio amžiaus žmonės, neretai gyvenantys arba galintys gyventi visavertį gyvenimą. Socialinis šios ligos poveikis gan rimtas, nes gyvenimo kokybė nukentia netgi tada, kai liga nėra pavojinga gyvybei. Kita vertus, ši liga viena iš nedaugelio, kai tinkamai gydomas pacientas gali nejausti jokių klinikinų simptomų, būdingų atsmui. Sėkmingas astmos gydymas – dovana ir pacientui, ir gydytojui. Pasaulio statistikos duomenimis, astma serga apie 5 proc. populiacijos, o šalyse, kur gan didelė alergizacija (pavyzdžiui, Naujojoje Zelandijoje, Australijoje ir kt.), ligonių procentas skaičiuojamas dviženkliais skaičiais“, – tokiomis mintimis pokalbį apie naujos redakcijos Suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas pradėjo šio sutarimo darbo grupės vadovas, LSMU MA Pulmonologijos klinikos vadovas **prof. Raimundas Sakalauskas**.

2007 m. Jūsų vadovaujama ekspertų grupė parengė Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimą. Po aštuonerių metų pristatote atnaujintą Suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijų leidimą. Kodėl jį laukti teko gana ilgai?

Tarptautinės GINA rekomendacijos, skirtos astmos diagnostikai ir gydymui, atnaujinamos kasmet. Natūralu, kad „paraidžiui“ kiekvienoje šalyje jos nebūna pritaikomos. Įvairios šalys astmos diagnostikos ir gydymo sutarimus atnaujina skirtingu laiku. Pavyzdžiui, amerikiečiai – kas kelerius, britai – maždaug kas septynerius metus ir t. t. Laikas, per kurį šis dokumentas turi būti koreguojamas, papildomas ir pan., nėra griežtai apibrėžtas. Mintį atnaujinti lietuviškąsias Astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas subrandino įvairios priežastys. Pirma, šiek tiek pasikeitė požiūris į astmą. Iki šiol buvo kvestionuojamas astmos sunkumo klausimas, įsivaizduojant, kad ši liga nuolat kinta ir sunkumas nėra ją charakterizuojantis požymis. Tačiau ilgainiui paaikšėjo, jog tokia išvada neleidžia tinkamai stratifikuoti ligonių – klinikinėje praktikoje tai padaryti gana sudėtinga. Taigi teko grįžti prie ligos sunkumo kategorijos.

Antras dalykas – susikaupė gan daug klinikinų tyrimų duomenų apie įvairius naujus vaistus, gydymo metodikas ir klinikinės patirties, taigi šiandien galima drąsiau rekomenduoti konkrečius vaistus tam tikrų grupių ligoniams. Tai atsispindi tiek GINA, tiek mūsų naujosiose gairėse.

Trečias svarbus dalykas yra tas, kad gerokai pagerėjo astmos medikamentinio gydymo galimybės, nes padaugėjo vaistų. Kuriami nauji bronchus plečiantys vaistai ir įkvėpjamieji glikukokortikoidai (pvz., flutikazono furoatas su vilanteroliu, itin smulkių dalelių beklametazonas su

formoteroliu, pasiekiantis ir smulkiuosius kvėpavimo takus bei veiksmingas mažesnėmis dozėmis), rinkoje atsiranda patogesni vartoti ir veiksmingesni inhaliatoriai. Klinikinų tyrimų išdavoje išsiplėtė ir žinomų vaistų indikacijos, pvz., tiotropio, kuriuo anksčiau astma nebuvo gydoma.

Kiek pakito ir kitos gydymo metodikos: pavyzdžiui, anksčiau nebuvo taikoma bronchų raumeninio sluoksnio išdeginimo (bronchų termoplastikos) metodas gydant labai sunkią, vaistams atsparią astmą. Taigi naujajame sutarime pateikiama gana daug naujienų bei naujų patirčių.

Kokios naujovės svarbiausios šiame dokumente?

Palyginti su ankstesnėmis rekomendacijomis, atnaujinta astmos diagnostikos metodologija, peržiūrėtas ir pakeistas diagnozės formulavimas, pakito pakopinio astmos gydymo turinys, tarp jų gydytojo sprendimų ir vaistų parinkimo galimybės, papildyti astmos kontrolės, paūmėjimų gydymo taktikos momentai, specialiosios būklės sergant astma. Nors daug metų buvo stengiamasi astmos gydymą individualizuoti, t. y. neapsiriboti vien alerginės ir nealerginės astmos gydymu, bet bandyti sudaryti pacientų grupes (fenotipus), kad būtų galima taikyti individualų gydymą ar kitas ligos kontrolės priemones, pavyzdžiui, eozinofilų kiekio skrepliuose arba iškvėpiamo azoto oksido matavimą, dabar jau pakanka apibendrintų duomenų individualizuoto gydymo metodus rekomenduoti naudoti tik specializuotuose centruose, kur yra tinkamos visavertės pacientų ištyrimo galimybės ir atitinkama patirtis. Nemaža dalis gydymo kryptų ir metodų šiandien jau yra patvirtinti klinikiniais tyrimais. Tai mums labai svarbu, nes gydytojui padeda aiškiau suvokti gydymo taktikos pasirinkimo argumentus.

Kaip pasikeitė ilgalaikis astmos gydymas siekiant efektyvios astmos kontrolės?

Galbūt pirmiausia reikėtų priminti svarbiausius GINA rekomendacijų akcentus. Stebėdami pasaulinę astmos gydymo praktiką, matome, kad ir kitose šalyse neretai pacientai gydomi didinant vaistų dozes neišsiaiškinus ir nepašalinus priežasčių, kurios trukdo pasiekti gerų rezultatų gydant mažesnėmis vaistų dozėmis. Todėl pirmiausia labai svarbu mokyti pacientus taisyklingai naudotis inhaliatoriumi, išsiaiškinti papildomus veiksnius ir juos šalinti. Tai labai svarbūs dalykai, į kuriuos ir mes stengiamės atkreipti dėmesį.

Lietuvoje, kaip ir kitose šalyse, astmos kontrolės lygis nėra toks, kokio galima tikėtis atsiradus veiksmingų astmą kontroliuojančių vaistų. Daugelis manė, kad astma bus išgydyta ir problemų nekels, bet taip neatsitiko. Ligos suvaldyti nepavyksta apie 5 proc. pacientų. Todėl būtina optimizuoti gydymą vaistais išbandant visus astmos kontrolės būdus, ne tik mechanškai didinant dozes. Ypač svarbus uždavinys specialistui – rasti sprendimus blogai kontroliuojamos ligos atvejais, verifikuojant diagnozę, kad pacientas, ypač sunkesnės astmos stadijos (pradedant ketvirta), būtų gydomas griežtai prižiūrint specialistui. Pabrėžiame būtent tokią astmos gydymo ir kontrolės tvarką. Beje, rekomendacijose pateikiama ir pagal norminius aktus atnaujinta indikacijų konsultacijoms lentelė, į kurią turėtų atkreipti dėmesį šeimos gydytojai.

Rekomendacijose trumpai aptartas astmos ir LOPL persidengimo sindromas, t. y. kai žmogus serga abiem ligomis. Šis klausimas nagrinėjamas tarptautiniu mastu, vyksta tyrimai. Vis tik klinikinėje praktikoje reikėtų vengti piktnaudžiauti šio sindromo diagnoze, stengiantis pakankamai ištirti pacientą, nes tik tada galima tikėtis optimalaus gydymo ir jo rezultatų bei išvengti perteklinės terapijos nepageidaujamų reiškinių ir ekonominio neracionalumo.

Kas nauja ankstyvoje astmos diagnostikoje?

Astmos diagnostikos priemonės gerai

žinomos. Ligai diagnozuoti didžiajai daliai ligonių pakanka anamnezės ir objektyvių klinikinių duomenų (jeigu jie yra teisingai ir tinkamai surinkti) bei kokybiškai atlikto ir tinkamai įvertinto kvėpavimo funkcijos tyrimo. Tačiau sutarime pateikiami ir patarimai gydytojams, diagnozuojantiems ir gydantiems pacientus, sergančius netipine astma (kosulio ar pan.). Taip pat pateikiamos atskiros rekomendacijos, skirtos astma sergančioms nėščiosioms, kurioms labai svarbu laikytis teisingos taktikos. Mūsų parengtose gairėse akcentuojami techniniai reikalavimai, aptariamas neteisingas interpretavimas, kas gali iškreipti diagnozę ir suklysti nustatant ligą. Kvėpavimo funkcijos tyrimas astmos diagnostikoje yra esminis, todėl jis turi būti atliktas labai korektiškai ir tiksliai.

Kaip rekomenduojate gydyti astmos paūmėjimus?

Astmos paūmėjimo gydymui skirtas atskiras skyrius. Jame pabrėžiama, kad pacientas turi būti tinkamai paruoštas bei apmokytas, kad žinotų, kaip elgtis sergant šia liga, ir gebėtų įvertinti savo būklę, kad jam būtų žinomi grėsmingi astmos paūmėjimo požymiai ir t. t. Astmos paūmėjimas grupuojamas pagal sunkumą ir nurodoma, kaip elgtis ištikus vieno ar kito sunkumo paūmėjimui. Tikimės, kad gydytojams tokie patarimai bus naudingi. Kadangi astmos eiga kinta, labai svarbu pritaikyti gydymą jos paūmėjimo atvejais. Tačiau vis tik svarbiausia – ne astmos paūmėjimų gydymas, o ilgalaikė ligos kontrolė, siekiant išvengti paūmėjimų, nes teoriškai ir, deja, – kartais ir praktiškai, ir šiandien astmos paūmėjimas gali būti mirtinas.

Kokios ilgalaikės astmos gydymo perspektyvos?

Kol kas jokių absoliučių arba rimtesnių alternatyvų uždegimą slopinančiam gydymui įkvėpiamaisiais hormonais – naujaisiais gliukokortikoidais – nėra. Kita problema – alerginė astma, kai yra nustatytas aiškus alergenai. Būtent pašalinus jį iš ligonio aplinkos ar ligoniui pačiam pasišalinus iš alergiškos aplinkos, galima iš esmės

pakeisti jo gyvenimą, „išgelbėti“ nuo vaistų vartojimo, „pabėgti“ nuo ligos... Deja, tokių pacientų nėra daug.

Ką patartumėte šeimos gydytojams, gydantiems astma sergančius pacientus? Kada privalu siųsti juos pulmonologo konsultacijos?

Viskas prasideda nuo diagnozės. Yra galiojantis sveikatos apsaugos ministro įsakymas, kuriame gana aiškiai aprašytos situacijos, kada pulmonologas ar alergologas ir klinikinis imunologas turėtų konsultuoti pacientą, sergantį astma. Aišku, pirmas žingsnis – teisingai nustatyti diagnozę, todėl pirmą kartą įtariamą ligą turi patvirtinti specialistas. Deja, paprastai suaugusiųjų astma nepagydoma. Tai – diagnozė visam gyvenimui, gydymas – taip pat. Tai reikia taktiškai paaiškinti pacientui, motyvuojant jį kontroliuoti ligos simptomus ir teisingai vartoti paskirtus vaistus bei laikytis profilaktikos rekomendacijų.

Tad, nors astma nepagydoma, teisinga ligos diagnozė, geras paciento būklės, rizikos veiksnių ir ligos gydymo galimybių įvertinimas, optimalus gydymas ir jo kontrolė, taip pat paciento ir jo šeimos narių apmokymas, tinkamas vaistų ir kitų gydymo priemonių naudojimas bei kontrolė – kertiniai stulpai, ant kurių laikosi paciento gyvenimo kokybė. Specialistas, kaip konsultantas, šeimos gydytojui nėra nei oponentas, nei konkurentas. Bet sunkia astma (ketvirtos, penktos pakopos) sergantys pacientai visada siųstini konsultuoti specialistui, nes šių ligonių grupė sudėtingiausia, jų liga – grėsmingiausia, o gydymas gresia stipriausiu nepageidaujamu šalutiniu poveikiu. Todėl tokie pacientai turi būti nuodugniausiai ištiriami ir veiksmingiausiai gydomi. Nors tipinės situacijos yra išdėstytos Suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose, jose pateikti patarimai skirti pirmiausia šeimos gydytojui, bet konsultantas pulmonologas ar alergologas ir klinikinis imunologas visada, jei reikia, padės atsakyti į kilusius klausimus.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Atnaujintos plaučių embolijos diagnostikos gydymo ir profilaktikos rekomendacijos



Plaučių embolija (PE) – didžiulė šiuolaikinės medicinos problema. Staigi plaučių arterijos šakų okliuzija gali sąlygoti ūminį, gyvybei grėsmingą, bet potencialiai grįžtamą dešiniojo skilvelio nepakankamumą. PE diagnozę nustatyti dažnai yra sunku, dalis atvejų lieka neatpažinti. Tuo tikslu šiais metais Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Pulmonologų ir alergologų draugija, Trombozės ir hemostazės draugija, Intensyviosios terapijos draugija ir Branduolinės medicinos draugija atnaujino plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas. Plačiau pakomentuoti šių gairių atnaujinimo priežastis paprašėme Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos **profesorių Skaidrių Miliauską**.

2013 m. Jūsų vadovaujama daugiadisciplinė autorių grupė pristatė plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas. 2014 m. rugsėjį Europos kardiologų draugija atnaujino ūminės plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo gaires. Remiantis jomis, buvo atnaujintos ir lietuviškosios plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Kodėl taip skubiai?

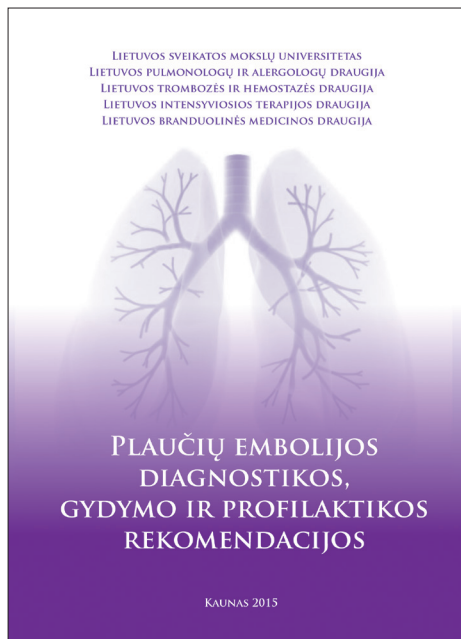
Pastaraisiais metais iš esmės pasikeitė daugelyje pasaulio šalių naudojami PE diagnostikos ir gydymo algoritmai. Sukurti saugesni ir patogesni vartoti naujieji geriamieji antikoagulantai. Taipogi iki šiol Lietuvoje įvairių specialybių gydytojams nemažai painiavos keldavo PE diagnozės formulavimas bei skirtingų diagnostinių terminų vartojimas. Tuo tikslu prieš porą metų išleidome pirmąją mokomąją knygelę. Per šį trumpą laikotarpį atsirado naujų duomenų apie PE diagnostiką ir gydymą. Sukurti ir patvirtinti supaprastinti PE klinikinės tikimybės įvertinimo klausimynai, patikslintos D-dimero koncentracijos normos atsižvelgiant į amžių ir kt. Venų trombinės embolijos (VTE) gydymui ir profilaktikai patvirtinti dar du (artimiausiu metu turėtų būti ir trečias) saugesni ir patogesni vartoti naujieji geriamieji antikoagulantai, prabilta apie galimybę

PE ligonius anksti išrašyti iš stacionaro ir gydyti namuose. Visa tai sąlygojo būtinybę išleisti naujas PE diagnostikai, gydymui ir profilaktikai skirtas rekomendacijas.

Plaučių embolija – viena pavojingiausių būklių klinikinėje praktikoje. Laiku ją diagnozavus ir pradėjus gydyti galima užkirsti kelią grėsmingoms komplikacijomis. Kada gydytojas turėtų įtarti PE?

PE klinikinė išraiška labai įvairi: nuo besimptomės iki staigios mirties. Kaip ir GVT, PE negali būti diagnozuojama remiantis tik klinikiniais duomenimis, nes simptomai ir požymiai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs. Įtariant PE iš turimų klinikinių duomenų, labai svarbu teisingai interpretuoti tyrimų rezultatus ir pasirinkti tolesnę diagnostikos taktiką. PE gali pasireikšti trimis sindromais: 1) ūmine *cor pulmonale* (dusulys, tachikardija, širdies plakimas, arterinio kraujospūdžio mažėjimas, obstrukcinis šokas); 2) plaučių infarktu (pleuriniai skausmai, dusulys, kraujo atkosėjimas); 3) vien tik pasikartojančiu dusuliu. Kartais dar išskiriamas sinkopės sindromas dėl blogo širdies ir plaučių rezervo sergant lėtinėmis širdies ar plaučių ligomis.

Daugiau kaip 90 proc. atvejų PE įtariama pasireiškus klinikiniais simptomams: dusuliui, krūtinės skausmui



Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas rasite <http://www.pulmoalerg.lt/>

arba sinkopei (kartu arba atskirai). Nesant širdies ar plaučių ligų, dusulys, tachipnėja ar krūtinės skausmai nustatomi 97 proc. PE atvejų. Pleurinis skausmas su dusuliu arba jo kyla dėl distalinių embolų sukeliama pleuros dirginimo, krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matoma konsolidacija (plaučių infarktas). Prisdėjus bakterinei infekcijai, gali išsivystyti pneumonija ir pleuritas. Izoliuotą ūminį dusulį dažniausiai lemia centrinių plaučių arterijų, esančių toliau nuo pleuros, okliuzija. Hemodinamikos pokyčiai tokiu atveju būna gerokai ryškesni nei ištikus plaučių infarktui. Širdies ar plaučių ligomis sergantiems ligoniams progresuojantis dusulys gali būti vienintelis PE požymis. Šokas (sisteminė arterinė hipotenzija, oligurija, ūminis dešiniojo skilvelio nepakankamumas) greičiausiai atsiranda dėl centrinių plaučių arterijų embolų. Tiriant dėl PE, būtina įvertinti VTE rizikos veiksnius. Apie 30 proc. PE atvejų, aiškaus rizikos veiksnio nenustatoma.

Kada, įtariant plaučių emboliją, tikslinga atlikti laboratorinius ir instrumentinius tyrimus?

Visiems ligoniams atliekami rutininiai diagnostiniai instrumentiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma, elektrokardiograma (EKG), arterinio kraujo dujų tyrimas įtariant kvėpavimo funkcijos nepakankamumą) negali nei patvirtinti, nei paneigti PE diagnozės. Būdingi pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje (*conus pulmonalis* lanko išsiplėtimas, dešiniųjų širdies dalių ir plaučių arterijos šakų išsiplėtimas, distalinė oligemija pažeistoje vietoje ir hiperperfuzija sveikose srityse, plaučių infiltratai,

v. cava, *v. azygos* ir *v. hemiazygos* šešėlių išsiplėtimas, diafragmos pasislinkimas pažeistoje pusėje) leidžia tik įtarti PE. Tačiau krūtinės ląstos rentgenograma labai vertinga kitoms dusulio ir krūtinės skausmo priežastims paneigti. Sergant PE, arterinio kraujo dujose gali būti hipoksemija, tačiau apie 20 proc. atvejų jos nebūna. Hipokapnija taip pat labai būdinga.

Apibendrinant galima pasakyti, kad atskiri klinikiniai požymiai ir rutininiai diagnostiniai tyrimai nėra nei jautrūs, nei specifiški patvirtinti ar paneigti PE, tačiau padeda ją įtarti. Klinikinis objektyvus ligonio tyrimas įtariant PE būtinas ir svarbus diagnostikos metodus. Kiekvienas gydytojas, remdamasis asmenine patirtimi, anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis, atlikęs rutininius (pirmos eilės) tyrimus (EKG, krūtinės ląstos rentgenogramą, o jeigu įtariamas kvėpavimo nepakankamumas, arterinio kraujo dujų tyrimą) ir (arba) dvimatę echokardiografiją, įvertina PE klinikinę tikimybę (PE tikėtina arba PE mažai tikėtina). Dvimatė echokardiografija – itin svarbus tyrimas įtariant didelės rizikos plaučių emboliją. Jeigu neįmanoma atlikti krūtinės ląstos kontrastinės kompiuterinės tomografijos, tai pirmasis ir dažnai vienintelis metodas, patvirtinantis plaučių embolijos diagnozę

Ambulatorinėmis sąlygomis, skubiosios pagalbos skyriuose visais atvejais klinikinę PE tikimybę siūlome vertinti naudojantis Vello klausimynu. Galima naudoti ir kitus patvirtintus klausimynus (pvz., modifikuotą Ženevos). Klausimynai yra paprasti, lengvai naudojami. Pagal Vello klausimyno (tiek originalaus, tiek supaprastinto) balų sumą PE klinikinė tikimybė vertinama taip: PE tikėtina arba PE mažai tikėtina. Tinka tik ambulatoriniams ligoniams. Jeigu PE mažai tikėtina, toliau reikia atlikti D-dimero mėginį.

D-dimero tyrimo vaidmuo nepakitęs. Tai mėginys, padedantis saugiai paneigti plaučių emboliją, kai yra nedidelė ar vidutinė plaučių embolijos tikimybė (ar pagal jau minėtus Vello ir Ženevos klausimynus nustatčius, jog plaučių embolija negalima), ir toliau netirti ligonio skubiosios pagalbos skyriuje. Troponino mėginys padeda patvirtinti vidutinės rizikos plaučių emboliją. Jeigu nėra dešiniojo skilvelio disfunkcijos, nepadidėjęs širdies pažeidimo biožymenų kiekis, mažas plaučių embolijos sunkumo (PESI) arba supaprastintos jo versijos (sPESI) indeksas, plaučių embolijos rizika maža.

PE klinikiniai simptomai, požymiai ir pradiniai tyrimai leidžia įtarti diagnozę ir pradėti gydymą antikoaguliantais. Tačiau vėliau PE diagnozė turi būti patvirtinta arba paneigta kitais tyrimais. Esant tikėtina PE, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant.

Ar pasikeitė plaučių embolijos klasifikacija pagal riziką, mirties tikimybę ir tolesnę gydymo taktiką?

Naujose diagnostikos ir gydymo rekomendacijose sukonkretinta ir išplėsta klasifikacija. Nuo 2008 metų vadovau-

jamasi nauju PE sunkumo apibrėžimu: „*Tai individuali ankstyvos mirties nuo PE rizika*“. Ankstyva mirtis – mirtis, išstinkanti stacionare arba per trisdešimt dienų nuo ūminės PE epizodo. PE sunkumui įvertinti naudojami klinikiniai, instrumentiniai ir laboratoriniai žymenys. Pagal juos ankstyvos mirties nuo PE rizika skiriama į tris grupes. Priskyrus ligonį vienai iš rizikos grupių, galima parinkti optimalią diagnostikos taktiką ir tinkamiausią pradinį gydymą. Esant didelės rizikos PE, kai yra grėsmė ligonio gyvybei (ankstyvos mirties nuo PE rizika viršija 15 proc.), taikoma trombolizė, embolektomija ar kitas plaučių kraujotakos atkūrimo metodas.

Nedidelės rizikos PE, nusprendus gydančiajam gydytojui pagal konkrečios gydymo įstaigos priimtą PE diagnostikos ir gydymo vietinį protokolą, toliau dar gali būti skiriama į mažos (ankstyvos mirties nuo PE rizika mažesnė nei 1 proc.) ir vidutinės rizikos (ankstyvos mirties nuo PE rizika – 3–15 proc.) pagal klinikinę išraišką, dešiniojo skilvelio disfunkcijos ir miokardo pažaidos žymenis. Šiuo metu vidutinės ir mažos rizikos PE nustatyti siūloma naudoti plaučių embolijos sunkumo indeksą (PESI) arba supaprastintą jo versiją (sPESI). Kai pagal PESI nustatoma III ar IV klasė arba pagal sPESI ≥ 1 balas, būtų diagnozuojama vidutinės rizikos PE.

Vidutinės rizikos PE galima toliau skirstyti į vidutinės didesnės ir vidutinės mažesnės rizikos grupes atlikus tam tikrus instrumentinius ir laboratorinius tyrimus. Laikoma, kad PE yra vidutinės didesnės rizikos, kai dvimate echokardiografija ar kompiuterine tomografija nustatoma dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių, o laboratoriniais tyrimais – padidėję širdies pažeidimo biožymenų rodikliai, o vidutinės mažesnės rizikos – kai nėra nė vieno minėto požymio arba yra tik dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių, arba tik padidėjęs širdies pažeidimo laboratorinių biožymenų kiekis. Jeigu PE diagnozė patvirtinta kompiuterine tomografija ir, šio tyrimo duomenimis, dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymių nėra, laboratorinių žymenų tirti nereikia, nes PE bus arba vidutinės mažesnės rizikos (III ar IV klasė pagal PESI arba ≥ 1 balas pagal sPESI), arba mažos (I ar II klasė pagal PESI arba 0 balų pagal sPESI). Nustačius vidutinės didesnės rizikos PE diagnozę, sprendžiama dėl aktyvios ligonio būklės stebėsenos, nes gresia hipotenzija ar šokas, bei skubios reperfuzijos poreikio.

2008 m. Europos kardiologų draugijos rekomendacijose PE gydyti rekomenduojami mažos molekulinės masės heparinai enoksiparinas, tinzaparinas, taip pat fondaparinuxas. Regis, per pastaruosius dvejus metus radosi naujų PE gydymo ir profilaktikos galimybių. Atnaujintose gairėse

ūminei PE gydyti rekomenduojami ir naujos kartos antikoagulantai. Ar yra tikimybė, kad jie visiškai pakeis PE gydymą?

Plaučių embolija dažniausiai gydoma konservatyviai. Konservatyvus gydymas apima: a) kvėpavimo ir kraujotakos funkcijų užtikrinimą; b) trombolizę; c) tiesioginio veikimo antikoagulantų skyrimą; d) ilgalaikį ir tęstinį gydymą. Rečiau PE gydyti taikomi chirurginiai metodai: embolektomija ar kateterinė trombo fragmentacija. Svarbiausias gydymo uždavinys – apsaugoti ligonį nuo tolesnio trombų formavimosi, jų plitimo ir kartotinių PE epizodų leidžiant endogeninei fibrinolizei išstiprinti susidariusius trombus.

Iš karto (išskyrus didelės rizikos PE) gydoma mažos molekulinės masės heparinai (MMM) arba nefrakcionuotu heparinu, arba pentasacharidu fondaparinuxu, arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi rivaroksabanu, arba geriamuoju Xa faktoriaus inhibitoriumi apiksabanu. Didelės rizikos PE (kai hemodinamika nestabili) – absoliučioji indikacija atlikti trombolizę, o po jos toliau gydoma heparinu arba MMM.

Ilgalaikiam ir tęsiniam PE gydymui (antrinei profilaktikai apsaugoti nuo PE kartojimosi) vartojami netiesiogiai veikiantys antikoagulantai (NVA) arba profilaktinės MMM dozės, arba geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius (rivaroksabanas ar apiksabanas), arba geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius (dabigatranas). Sergantiems vėžiu arba nėščiosioms antrinei PE profilaktikai rekomenduojama rinktis MMM.

Šiose gairėse aiškiai apibrėžta naujųjų geriamųjų antikoagulantų vieta – alternatyva standartiniam VTE gydymui ir profilaktikai. VTE gydymui ir profilaktikai registruoti šie naujieji antikoagulantai: geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius rivaroksabanas, geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius apiksabanas, geriamasis IIa faktoriaus inhibitorius dabigatranas. VTE gydymui ir profilaktikai ateityje galbūt bus skiriamas ir geriamasis Xa faktoriaus inhibitorius edoksabanas.

Rivaroksabanas ar apiksabanas vietoj parenterinių antikoagulantų gali būti skiriami iš karto diagnozavus PE arba po 1–2 dienų gydžius heparinu arba MMM, arba fondaparinuxu. Nesvarbu, ar ligonis jau buvo pradėtas gydyti MMM arba heparinu, arba fondaparinuxu ar ne, intensyvus gydymas rivaroksabanu tęsiamas 21 dieną, o apiksabanu – 7 dienas. Svarbu žinoti, kad iš karto po trombolizės naujųjų antikoagulantų skirti negalima. Po trombolizės juos galima skirti bent penkias dienas gydžius MMM arba heparinu, stabilizavus ligonio būklę. Šiuo atveju intensyvaus gydymo fazė nereikalinga.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų aktyvumas alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma

Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

2014 metų gruodžio 19 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) viešajame Biologijos mokslo krypties tarybos posėdyje Simona Lavinskienė apgynė daktaro mokslo laipsnio disertaciją „Periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų aktyvumas alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma“. Mokslinė vadovė – dr. Jolanta Jeroch, mokslinis konsultantas – prof. Kęstutis Malakauskas. Disertacija rengta 2010–2014 metais LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdingas padidėjęs bronchų reaktyvumas, pasikartojantys sutrikusio bronchų laidumo epizodai, išnykstantys savaime ar gydant; pasireikšiantys veržimu krūtinėje, švokštimu, dusuliu ar kosuliu. Eksperimentiniai bei klinikiniai tyrimai parodė, kad lėtinis neinfekcinis kvėpavimo takų uždegimas – svarbiausia astmos patogenezės grandis, lemianti šios ligos klinikinę eigą, sunkumą bei skiriamo gydymo efektyvumą. Neabejojama, kad bronchų gleivinės infiltracija T limfocitais ir eozinofilais – centrinė patomorfolginė ašis, pradedanti imuninio atsako kaskadą, būdingą astmai. Tačiau šis mechanizmas ne visuomet gali paaiškinti astmos metu esančio kvėpavimo takų uždegimo bei klinikinių simptomų įvairumą, eigos ypatumus ir net skirtingą atsaką į gydymą. Todėl įvairių šalių mokslininkai nenuilsdami ieško naujų astmos patogenezės veiksnių. Naujausiais tyrimais mokslininkai nustatė, kad, sergant alergine astma, vyrauja ne tik eozinofilai ir jų sąlygotas uždegimas – jų patogenezėje svarbios ir kitos ląstelės. Sergantiems alerginėmis kvėpavimo ligomis, ypač nekontroliuojama ar paūmėjusia astma, nustatoma intensyvi neutrofilų infiltracija kvėpavimo takuose.

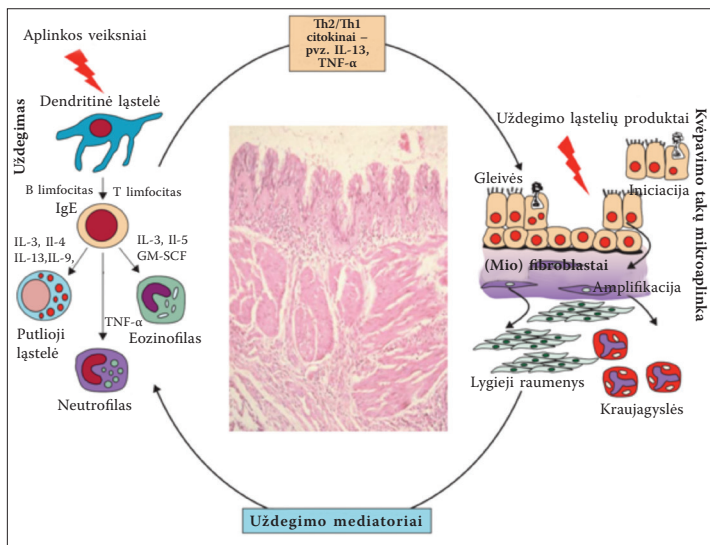
Alergeno sukelta ankstyva bronchų obstrukcija sergantiems astma išsivysto per kelias minutes po alergeno įkvėpimo. Bronchų obstrukcija išsivysto dėl imunoglobulino (Ig) E sąlygotos putliųjų ląstelių aktyvacijos ir įvairių mediatorių išsiskyrimo (histamino, leukotrienų, prostaglandino D2, bradikinino), kurie ir sukelia ūminį plaučių

funkcijos sutrikimą bei astmos simptomus. Daliai pacientų alergeno sukeltos ankstyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas yra lydimas vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo, kai po alergeno patekimo į kvėpavimo takus yra praėjusios 2–7 valandos. Vėlyvos fazės uždegimo svarbiausi veikėjai – eozinofilai, neutrofilai, T limfocitai pagalbininkai bei makrofagai – ne tik susikaupia uždegimo židinyje, bet išskiria tarpininkus, žalojančius kvėpavimo takų audinius, kurie skatina lėtinį uždegimą (1 pav.).

Mokslininkai teigia, kad alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas puikiai atspindi astmos patogenezę, tačiau nėra pilnai ir visapusiškai įvertintos pagrindinių ląstelių (eozinofilų bei neutrofilų) funkcijos, kaip chemotaksis, fagocitozė, reaktyvių deguonies formų susidarymas, degranuliacija bei apoptozė. Nėra aišku, kaip pakitusios periferinio kraujo neutrofilų bei eozinofilų funkcijos ir šių ląstelių išskiriamos aktyvios medžiagos sąlygoja neutrofiliją bei eozinofiliją kvėpavimo takuose alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu. Todėl buvo svarbu kompleksiskai ištirti ir įvertinti minėtas neutrofilų ir eozinofilų funkcijas prieš ir po bronchų provokacijos alergenu.

DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS

Mokslininkai neabejoja, jog eozinofilai ir neutrofilai yra vienos svarbiausių ląstelių, dalyvaujančių astmos patogenezėje, kurią labiausiai atspindi vėlyva kvėpavimo takų



1 pav. Astmos patogenezė (pagal Holgate ir Polorosa, 2006)

uždegimo fazė, išsivystanti praėjus kelioms valandoms po alergeno įkvėpimo. Pasaulinėje literatūroje publikuojami darbai, nagrinėja atskirus kvėpavimo takų neutrofilų ir eozinofilų aktyvumo pokyčius. Ypač mažai darbų apie periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcijas bei jų ryšį su šių ląstelių pagausėjimu kvėpavimo takuose, sergant astma. Taip pat nėra tyrimų, vertinančių periferinio kraujo uždegimo ląstelių (neutrofilų ir eozinofilų) funkcijų alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu. Todėl LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijoje sėkmingai įdiegtas bronchų provokacijos specifiniu alergenu modelis, leido įvertinti dinamiškus periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų aktyvumo pokyčius praėjus 7 ir 24 val. po alergeno įkvėpimo sergant alergine astma. Moksliniame darbe pateikiami rezultatai suteikia naujų duomenų apie sergančiųjų alergine astma periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcinę savybių ypatumus ir parodo jų pokyčius alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu.

Mokslinio darbo tikslas buvo įvertinti periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcinę aktyvumą alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma.

Tikslo įgyvendinimui buvo išskirti šie **uždaviniai**:

- Įvertinti periferinio kraujo neutrofilų funkcijų aktyvumą (chemotaksį, fagocitozę, savaiminį reaktyvių deguonies formų susidarymą ir apoptozę) alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma.
- Nustatyti sąsajas tarp periferinio kraujo neutrofilų aktyvumo (chemotaksio ir apoptozės) bei kvėpavimo takų neutrofilijos alergeno sukeltos vėlyvos fazės uždegimo metu.
- Nustatyti alergeno sukeltus periferinio kraujo eozinofilų chemotaksio, savaiminio reaktyvių deguonies formų susidarymo, degranuliacijos ir apoptozės po-

kyčius vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma.

- Įvertinti sąsajas tarp periferinio kraujo eozinofilų chemotaksio, apoptozės ir alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo eozinofilijos.

TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS

Dalyvauti moksliniame tyrime atrinkti 155 nerūkantys asmenys, kuriuos tyrė ir gydė gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas 2010–2014 metais LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos ambulatoriniame kabinete. Iš jų: 60 sergančių alergine astma; 55 sergančių alerginiu rinitu (palyginamoji grupė); 40 sveikų asmenų (kontrolinė grupė).

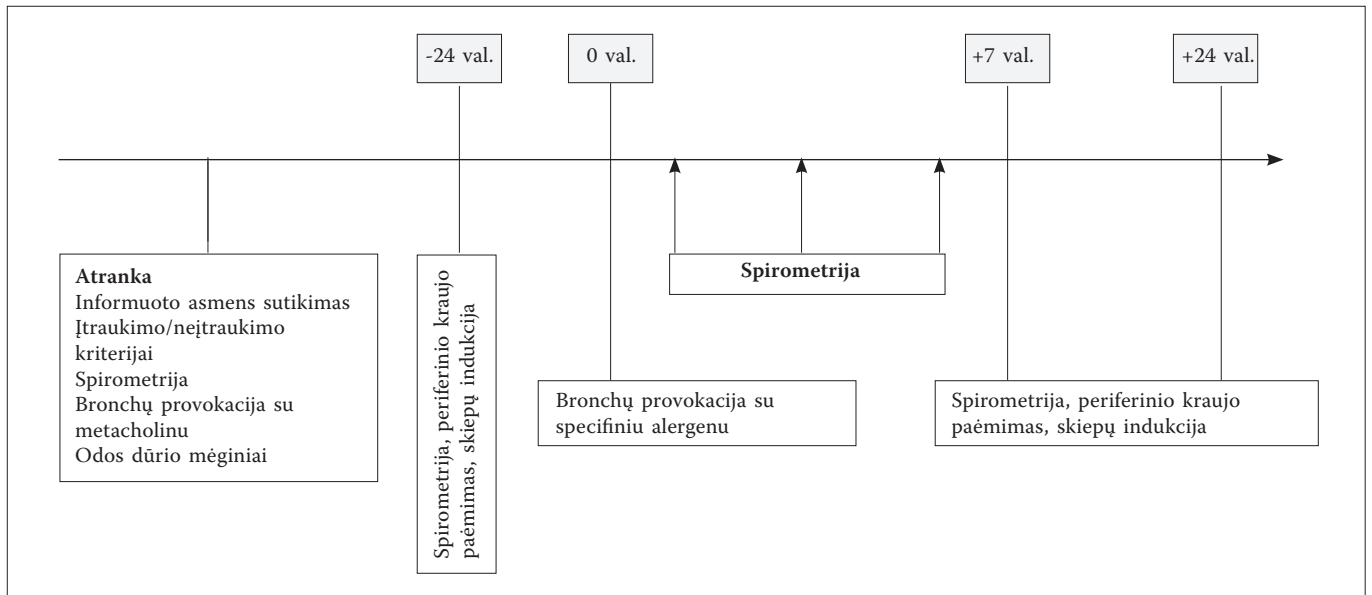
Mokslinis tyrimas sudarytas iš dviejų dalių:

- Neutrofilų aktyvumo tyrimas buvo Lietuvos mokslų tarybos Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ finansuojamo projekto „Uždegimo ląstelių fenotipo ir funkcijų ypatumai alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (LIG-18/2010) dalis. Tyrimas vykdytas gavus Kauno regioninio Biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. P1-48/2004).
- Eozinofilų aktyvumo tyrimas buvo Lietuvos mokslų tarybos Nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ finansuojamo projekto „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (LIG-08/2012) dalis. Tyrimas vykdytas gavus Kauno regioninio Biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-23).

TYRIMO EIGA

Atvykti į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos kliniką tiriamieji asmenys buvo kviečiami 3 kartus. Atrankos vizito metu (pirmas vizitas) patikrinti įtraukimo/neįtraukimo kriterijai, atliktas plaučių funkcijos tyrimas, bronchų provokacija su metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. 24 val. iki bronchų provokacijos su specifiniu alergenu atlikta spirometrija, paimtas periferinis kraujas, indukuoti skrepliai, atliktas citologinis periferinio kraujo ir indukuotų skreplių ląstelių tyrimas, vertintos periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcinės savybės, užšaldyti biologiniai mėginiai citokinų tyrimams.

Bronchų provokacija su specifiniu alergenu pradėta 8:00 valandą ryte, po jos kartotinai tirta plaučių funkcija: kas 10 min. pirmąją valandą, vėliau 6 valandas – kas valandą. Periferinio kraujo paėmimas bei skreplių indukcija kartoti 7 ir 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, atlikti periferinio kraujo, indukuotų skreplių citologinis tyrimai, vertintos periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcinės savybės, užšaldyti biologiniai mėginiai citokinų tyrimams (2 pav.).



2 pav. Tyrimo eiga

IŠVADOS

- Prieš bronchų provokaciją alergenu, sergančiųjų alergine astma periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis ir reaktyvių deguonies formų susidarymas nustatytas intensyvesnis, o fagocitozė ir apoptozė silpnesnė, lyginant su sergančių alerginiu rinitu ir sveikų asmenų. Alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas sergant astma skatina dar intensyvesnę periferinio kraujo neutrofilų chemotaksį, fagocitozę, didesnę reaktyvių deguonies formų susidarymą bei silpnesnę apoptozę.
- Praėjus 24 val. po bronchų provokacijos su alergenu, suintensyvėjęs sergančiųjų astma periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis ir susilpnėjusi apoptozė buvo susiję su pagausėjusiu neutrofilų kiekiu indukuotuose skrepliuose. Suintensyvėjęs periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis siejosi su padidėjusia IL-8 koncentracija kraujo serume ir indukuotų skreplių supernatante. Tuo tarpu pagausėjęs neutrofilų kiekis indukuotuose skrepliuose buvo susijęs su padidėjusia IL-8 koncentracija indukuotų skreplių supernatante.
- Periferinio kraujo eozinofilų funkcijos sergant alergine astma yra pakitusios, lyginant su sergančiaisiais alerginiu rinitu ir sveikais asmenimis, o alergeno sukeltos vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas skatina dar ryškesnius periferinio kraujo eozinofilų aktyvumo pokyčius: intensyvėja chemotaksis ir reaktyvių deguonies formų susidarymas, stiprėja degranuliacija bei susilpnėja apoptozė, lyginant su sergančiaisiais alerginiu rinitu ir sveikais asmenimis.
- Praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu intensyvesnis periferinio kraujo eozinofilų chemotaksis sergant astma buvo susijęs su pagausėjusiu eozinofilų kiekiu indukuotuose skrepliuose bei padidėjusia IL-5 koncentracija indukuotų skreplių supernatante. Tuo

tarpu susilpnėjusi periferinio kraujo eozinofilų apoptozė siejosi su pagausėjusiu eozinofilų kiekiu indukuotuose skrepliuose.

DARBO PRAKTINĖ REIKŠMĖ

Šio mokslinio tyrimo rezultatai suteikia naujos informacijos apie alerginės astmos patogenezę. Tyrimo metu nustatėme, kad įkvėptas alergenas aktyvina periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų funkcijas – chemotaksį, fagocitozę, reaktyvių deguonies formų susidarymą, degranuliaciją bei silpnina apoptozę – vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo metu. Šių ląstelių aktyvumo pokyčiai yra susiję su kvėpavimo takų neutrofilija ir eozinofilija. Todėl nustatyti periferinio kraujo neutrofilų ir eozinofilų aktyvumo pokyčiai sudaro prielaidas šias ląsteles taikyti astmos eigos prognozavimui ir stebėjimui.

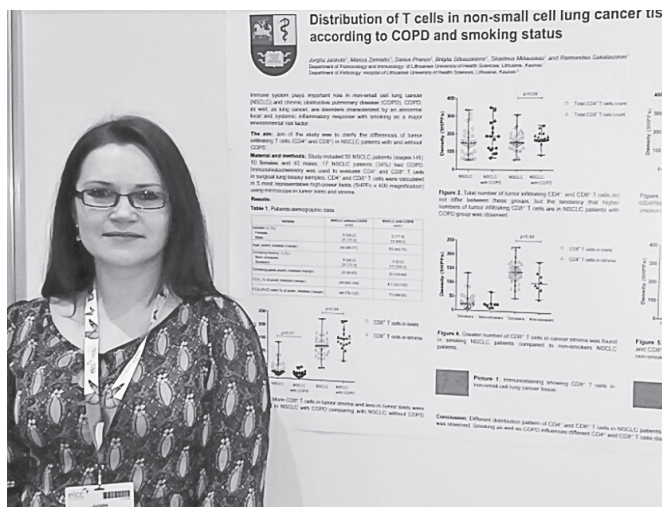
PADEKA

Darbo autorė dėkinga mokslinio darbo vadovei dr. Jolantai Jeroch už nuoseklų bei konstruktyvų vadovavimą atliekant mokslinį tiriamąjį darbą. Mokslinio darbo konsultantui prof. dr. Kęstučiui Malakauskui už idėjas, meilę mokslui, optimizmą ir pagalbą, kada jos labiausiai reikėjo. Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovui prof. dr. Raimundui Sakalauskui už suteiktą galimybę atlikti disertacinį darbą, už puikias darbo ir technines sąlygas mokslinio tiriamojo darbo įgyvendinimui. Taip pat Pulmonologijos ir imunologijos klinikos gydytojams dr. Ievai Bajoriūnienai, dokt. Deimantei Hoppenot, dr. Mindaugui Vaitkui ir dokt. Editai Gasiūnienai už klinikinį mokslinio darbo vykdymą, patarimus rengiant mokslines publikacijas. O taip pat Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos kolektyvui: Ievai, Augustei, Justinai už ilgus vakarus eksperimentuojant kartu bei gerą nuotaiką.

Europos plaučių vėžio konferencijoje pristatyti Mokslininkų grupių projekto „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ rezultatai

Jurgita Jackutė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Balandžio 15–18 dienomis Ženevoje (Šveicarijoje) vyko tarptautinė Europos plaučių vėžio konferencija (ELCC, angl. *European lung cancer conference*). Tai vienas didžiausių Europos plaučių vėžio specialistų susirinkimas, skirtas pulmonologams, onkologams, patologams, krūtinės chirurgams, radiologams. Konferencija organizuojama nuo 2008 m., kasmet susidomėjimas ja ir dalyvių skaičius didėja. Europos onkologų draugija (ESMO, angl. *European Society for Medical Oncology*) ir tarptautinė plaučių vėžio tyrimų asociacija (IASLC, angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*) paskelbė, kad nuo 2015 m. Europos plaučių vėžio konferencija taps kasmetine.

Konferencijoje pranešimus skaitė žymūs Europos bei Amerikos medicinos profesoriai, mokslininkai. Pateikta įdomios ir naudingos informacijos. Daug kalbėta apie naujų vaistų tyrimus, akcentuota daugiadisciplinės komandos svarba kovojant su plaučių vėžiu. Stendinių mokslinių pranešimų sesijoje dalyvavo gausus būrys jaunųjų mokslininkų, geriausi pranešimai buvo atrinkti ir pristatyti žodinių pranešimų sesijoje. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė Jurgita Jackutė pristatė stendinį pranešimą „LOPL ir rūkymo įtaka T limfocitų pasiskirstymui nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio audinyje“. Pranešime pateikti duomenys, gauti vykdant Lietuvos mokslo tarybos Mokslininkų grupių finansuojamą projektą „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ (finansavimo sutarties numeris MIP-035/2013).

Senėjimo molekuliniai mechanizmai ir įtaka kvėpavimo takų ligoms

Andrius Januškevičius, Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: senėjimas, lėtinės kvėpavimo takų uždegimo ligos, kamieninės ląstelės, Wnt.

Santrauka. Senėjimo procesas – laipsniškas žmogaus audinių menkimas, atsiliepiantis organų struktūrai bei funkcijoms. Kvėpavimo sistema patiria įvairių anatominių, fizinių ir imuninių pokyčių senstant, pasireiškiančių plaučių parenchiminio audinio netekimu, susilpnėjusia kvėpavimo takų raumenų jėga, padidėjusia nefunkcionalia alveolių dalimi, įvairių kvėpavimo takų receptorių pokyčiais bei pakitusia uždegimo ląstelių raiška. Nors fenotipiniai senėjimo pokyčiai gerai žinomi, molekuliniai jų mechanizmai nėra iki galo ištyrti, todėl tai labai svarbi šių laikų tyrinėjimo sritis.

Senėjimas – tai progresuojantis audinių menkimas, atsiliepiantis organų struktūrai ir funkcijoms [1]. Organizmui senstant prarastas fiziologinio vientisumo bei sumažėjęs atsakas į aplinkos stimulus prisideda prie padidėjusios tikimybės susirgti įvairiomis ligomis. Senėjimo procesas įvardijamas vienu pagrindinių veiksnių atsirasti bei progresuoti įvairioms lėtinėms ligoms [2, 3].

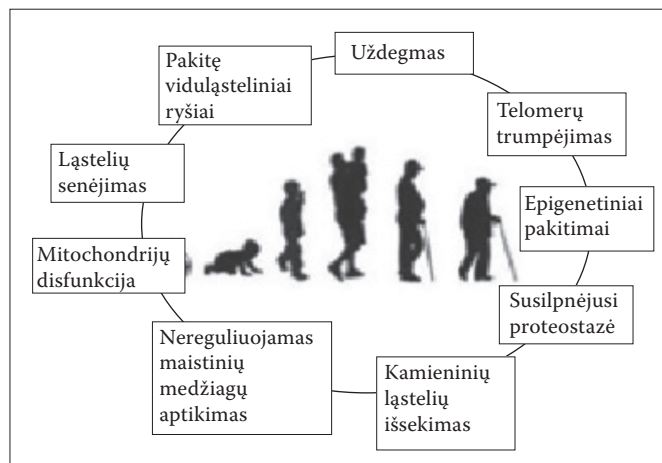
Senstant pakinta imuninės ir endokrininės sistemų funkcijos [4], atsiranda įvairių kūno pokyčių: susiraukšlėja oda, laipsniškai mažėja ūgis, svoris dėl raumenų ir kaulų masės mažėjimo, trinka inkstų, plaučių, širdies, smegenų funkcijos. Žinoma, kad senėjimas sąlygoja daug vidinių fenomenų, veikiančių visą organizmą ir taip galinčių sukelti organų nepakankamumą ar lemti mirtį. Senėjimas – unikalus procesas, pasižymintis savitais, nebūdingais jokiai konkrečiai ligai veikimo mechanizmais, todėl, pasak Hayflicko ir bendr. [5], senėjimas – nėra liga, bet sustiprina ligų sukeltus simptomus. Senstant visi organai praranda gebą tinkamai atlikti savo funkcijas, o tai labai gerai atspindi plaučiai, kurie laipsniškai silpnėja nuo maždaug 25-erių metų amžiaus. Vidiniai ir išoriniai veiksniai, kurie pakeičia ląstelių replikacijos ir žūties pusiausvyrą, turi didelės įtakos senėjimo procesui. Ląstelių dalijimosi ir programuotos mirties (apoptozės) mechanizmai yra reguliuojami genetiškai ir priklauso nuo viduląstelinio ar užląstelinio molekulinio veiksmo. Vienas

svarbiausių veiksnių, apibūdinančių senėjimo procesą, yra molekulinis pažeidimų sankaupa ląstelių lygmenyje.

Taigi senėjimo procesas susideda iš ląstelinio pažeidimų kaupimosi, nuoseklių genų raiškos ir epigenezinių faktorių pokyčių, susijusių su DNR pažeidimais, bei struktūrinių DNR modifikacijų, nulemtų vidinio biologinio laikrodžio, kuris reguliuoja ląstelių dalijimąsi. Tai patvirtina, kad senėjimas yra sąlygojamas tiek genetinių, tiek ir aplinkos veiksnių.

SENĖJIMO MECHANIZMAS IR JĮ SUKELIANTYS VEIKSNIAI

Organizmo senėjimas nėra apribojamas vienu konkrečiu mechanizmu, o apibūdinamas kaip skirtingų procesų visuma (1 pav.). Dažniausiai minimos trys fiziologinių pokyčių grupės [6]: 1) ląstelių homeostazės mechanizmų pokyčiai (kūno temperatūra, kraujo ir užląstelinio užpildo kiekis); 2) organų masės sumažėjimas; 3) kūno funkcinės gebos sumažėjimas (susilpnėjusi organų funkcija). Senėjimas apibūdinamas kaip pažeidimų ir gijimų tarpusavio sąveika bei pusiausvyra tarp ląstelių replikacijos ir jų žūties siekiant palaikyti organo vientisumą [7, 8, 9]. Jeigu ląstelių žūva daugiau, negu jų susidaro replikacijos būdu, likusioms ląstelėms reikia aktyviau vykdyti organizmo veiklą, kas gali sąlygoti patologinius pakitimus.



1 pav. Su amžiumi susiję organizmo pokyčiai

MacNee W, Rabinovich RA, ir Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *European Respiratory Journal* 44, No. 5 (2014): 1332-1352.

Skiriami keturi pagrindiniai organizmo senėjimą lemiantys veiksniai: laisvieji radikalai, ląstelių replikacija, ląstelių senėjimas bei uždegimas.

Laisvieji radikalai. Pagrindinis laisvųjų radikalų susidarymo šaltinis ląstelės lygmenyje yra oksidacinis fosforilinimas, vykstantis mitochondrijų viduje. Nors mitochondrijų ATP, gaminimas oksidacinio fosforilinimo būdu, yra itin veiksmingas, mažas kiekis elektronų gali ištrūkti iš elektronų pernašos grandinės, per anksti redukuoti deguonį ir taip susiformuoti reaktyviasias deguonies formas (RDF) [10]. Kai ląstelės ir organizmas pasensta, mitochondrijų funkcijos yra linkusios nusilpti – didėja elektronų nutekėjimas, o tai savo ruožtu padidina RDF kiekį. Reaktyviosios deguonies formos yra nestabilios ir gali greitai reaguoti su lipidais, baltymais ir nukleorūgštimis – taip pažeidžiami vidaus organai. Nedidelis kiekis RDF yra reikalingas sėkmingam senėjimui, nes gali skatinti proliferacijos ir išgyvenamumo signalus atsakymas į fiziologinius ir streso signalus [11]. Tačiau tik iki tam tikros ribos, kol jie padidina, bet ne sumažina su amžiumi susijusias pažeidas [12].

Replikacinis senėjimas. Replikacinio senėjimo teorija grindžiama tuo, kad kaskart ląstelėms dalijantis susidaro nevisiškai atkartotos telomeros. Telomeros – tai galinės chromosomų dalys, susidedančios iš 1–5 kb (TTAGGG) pakartojimų, apsaugančių DNR nuo degradacijos ir rekombinacijos, – taip chromosomai suteikiamas stabilumas [13]. Telomeros trumpėja dėl DNR polimerazės nepajėgumo visiškai replikuoti galines linijinės DNR molekulės dalis, kurios yra specializuotos DNR polimerazės, vadinamos telomeraze, replikacinė sritis. Tačiau daugumos žinduolių somatinėse ląstelėse telomerazių raiška nevyksta, o tai lemia nuolatinį telomerų apsauginių sekų netekimą chromosomų galuose. Sutrumpėjusios telomeros yra atspindys ne tik replikacijų skaičiaus, bet ir

daugelio kitų veiksnių: besikaupiančio oksidacinio streso ar lėtinio uždegimo, veikiančio kamienines ląsteles [14].

Ląstelinis senėjimas. Organizmas yra linkęs maksimaliai saugotis visų galimų aplinkos streso sukeltų pažeidimų, todėl ląstelių atsakas į stresą, kaip antai RDF, nukreipiamas ląstelių funkcijoms stabdyti. O jeigu žala patiriama per didelė, kad ląstelė galėtų atsikurti, įvyksta ląstelės žūtis. Ląstelių senėjimo proceso metu patiriamas stresas sutrikdo jų ciklą, o dėl to kinta jų pagrindinis fenotipas [15]. Be to, anksčiau aptartas replikacinis senėjimas, kurio metu tolygiai trumpėja telomerai, taip pat sąlygoja senėjimą [16], o kartu su oksidacinio streso sukeltomis DNR pažeidimais suvaržo ląstelių biologinius procesus – streso sukeltą pirmalaikį senėjimą [17, 18].

Ląstelių senėjimas glaudžiai susijęs su uždegimu. Kitaip nei apoptozinės ląstelės, pasenusios ląstelės išlieka metaboliškai aktyvios ir būna vadinamosios su senatve susijusios sekretinės būklės (angl. *senescence-associated secretory phenotype, SASP*) [19]. Senose ląstelėse nustatomas suaktyvėjęs NF- κ B, pagrindinis uždegimą reguliuojantis transkripcijos faktorius, padidėjęs kiekis įvairių uždegimo citokinų, nulemiančių intensyvesnį uždegimą [20].

Uždegimas. Senstančiame organizme vyksta mažo laipsnio (angl. *low-grade*) sisteminio uždegimo procesas, kurį rodo padidėjęs kiekis cirkuliuojančių uždegimo citokinų: IL-1 β , IL-6, IL-8 ir TNF- α , galinčių lemti kai kuriuos su amžiumi susijusius sutrikimus [21, 22]. Tai patvirtina senatvinio uždegimo hipotezę [23] – jis įvardijamas pagrindiniu biologiniu veiksmu, atsakingu už sunkesnę ligos pradžią vyresnio amžiaus pacientams [24]. Senatvinis uždegimas gali pasireikšti dėl daugelio veiksnių: nusilpusios imuninės sistemos negebėjimo tinkamai pašalinti patogeną ar netinkamai funkcionuojančią ląstelę, padidėjusio uždegimo transkripcijos faktoriaus NF- κ B aktyvumo ar sustiprėjusio autolizės atsako [25].

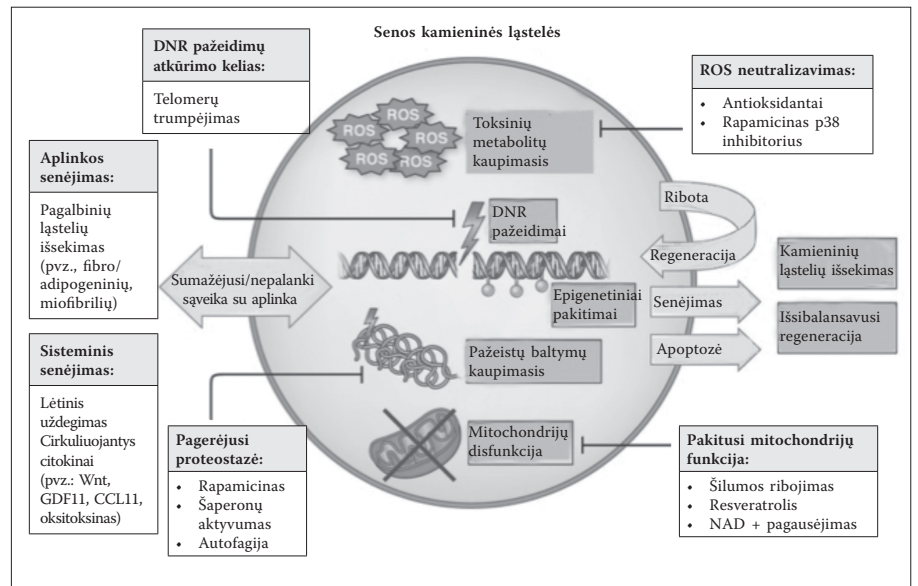
Kiti su senėjimu susiję procesai yra šie: 1) kamieninių ląstelių išsekimas dėl pasikartojančių su amžiumi susijusių pažeidimų, kurie sumažina audinio atsikūrimo galimybes, 2) pakitęs maistinių medžiagų kiekis, 3) pakitę anabolizmo signaliniai keliai, dažniausiai apimantys insulino ar insulino šeimos augimo hormonų [26].

MOLEKULINIS WNT SIGNALINIS KELIAS SENĖJIMO PROCESU

Dauguma organų (pvz.: oda, kraujas, žarnynas) yra sudaryti iš neilgaamžių ląstelių, todėl jos turi nuolat atsinaujinti [37, 38]. Nustatyta, kad, vykstant senėjimo procesui, organizme sumažėja Klotho (β gliukoronidazės) baltymo kiekis [44]. Klotho – tai Wnt išskiriamas antagonistas, gebantis jungtis su Wnt 1, 3, 4 ir 5a. Kai šio antagonisto nėra, nustatomas didesnis Wnt signalinio kelio aktyvumas, kuris lemia audiniui priklausančių kamieninių ląstelių ankstyvos senatvės fenotipo būseną, sąlygojančią silpną regeneraciją ir kamieninių ląstelių išsekimą [45].

Senėjimas nulemia šių organų nepakankamą homeostazės vykdymą, manoma, kad somatinių kamieninių ląstelių senėjimas yra viena pagrindinių to priežasčių senstant ar sergant vyresniame amžiuje pasireiškiančiomis ligomis. Hemopoetinių kamieninių ląstelių (HKL) senėjimas yra susijęs su sutrikusia kraujodara vyresniame amžiuje [39, 40, 41, 42]. Nepaisant atliekamų mokslinių tyrimų, kuriais vertinami HKL sutrikimai senstant, molekulinis šio proceso mechanizmas iki šiol nėra aiškus (2 pav.). Tai trukdo atrasti racionalius būdus, galinčius padėti stabdyti kamieninių ląstelių senėjimą. Florian su kolegomis [43] nustatė ryšį tarp kanoninio ir nekanoninio Wnt signalinio kelio gyvūnų senėjimo modelyje. Buvo atrastas netikėtas perėjimas iš kanoninio į nekanoninį Wnt signalinio kelio dominavimą dėl padidėjusios Wnt 5a ligando raiškos, o tai sukelia kamieninių ląstelių senėjimą. Veikiant jaunas HKL ląsteles Wnt 5a ligandu, buvo sukeltas su amžiumi susijęs kamieninių ląstelių nepoliškumas ir sumažėjęs regeneracinis pajėgumas. Atvirkščiai, Wnt 5a ligando nepakankamumas sulėtino HKL senėjimą, o sumažinus kamieninių ląstelių gebą pačioms ekspresuoti Wnt 5a ligandus sąlygojo funkcinių šių ląstelių atjaunėjimą [43].

Įvairių mokslinių tyrimų duomenimis, be kamieninių ląstelių išsekimo, suaktyvėjęs Wnt signalinis kelias lemia fibroblastų [46], timocitų [47], endotelinų ląstelių [48] bei kraujodaros ląstelių [49] senėjimą ir disfunkciją. Manoma, kad senėjimas gali pasireikšti ir dėl Wnt sukeliama ląstelės atsako į tariamą DNR pažeidimą. Intensyvesnis Wnt signalinis kelias palaikomas DNR pažeidimų veiksmu, aktyvančiu atitinkamų genų raišką, tiesiogiai lemiančią ląstelinį senėjimą [50, 51, 52]. Mokslininkai mano, kad aktyvus kanoninis Wnt signalinis kelias sukelia tumoro baltymo p53 kaupimąsi [46, 48], o nuo ciklino priklausomas kinazių inhibitorius 1 (p23), kuris yra p53 baltymo geno taikinytis, tiesiogiai sukelia ląstelinį senėjimą [53].



2 pav. Bendrieji keliai, prisidedantys prie kamieninių ląstelių praradimo arba jų disfunkcijos senstant

Oh J, Lee YD, ir Wagers AJ. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nature medicine* 20, No. 8 (2014): 870-880.

SENĖJIMAS IR LĖTINĖS KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOS

Visi senėjimą sukeliantys veiksniai dalyvauja lėtinių plaučių ligų, kaip antai lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) bei astmos, patogenezėje ir gali skatinti jų vystymąsi. Pagrindiniai sunkinantys ligos eigą veiksniai yra sumažėjusios plaučių audinių regeneracinės galimybės senstant, o tai lemia plaučių funkcijos silpnėjimą. Tyrimai su gyvūnų pirmalaikio senėjimo modeliu parodė struktūrinius pokyčius plaučių ir skeleto raumenų audiniuose, kurie priminė pokyčius, matomus plaučiuose sergant LOPL [27]. Buvo pasiūlyta, kad organų (pvz., plaučių) funkcinių galimybių sumažėjimas yra senėjimo sąlyga dėl molekulinų ir ląstelinų pažeidimų kaupimosi, kai pusiausvyra tarp ląstelių žūties ir ląstelių replikacijos (regeneracijos) yra paveikiama „vidinio biologinio laikrodžio“, kuris reguliuoja ląstelių dalijimosi skaičių.

Sergant lėtinėmis plaučių ligomis, nustatoma mitochondrijų disfunkcija raumeniniame audinyje, dėl to padidėja reaktyvių deguonies formų kiekis, lemiantis oksidacinius mitochondrijų DNR pažeidimus [28, 29]. Oksida-

cinis stresas gali skatinti telomerų trumpėjimą, kuris pastebimesnis tiriant rūkančių arba metusių rūkyti asmenų molekulinis mechanizmas, lyginant su nerūkančiais, taip įrodant rūkymo sukiamą žalą plaučiams. Eksperimentiškai nustatyta, kad ligonių kraujyje cirkuliuojantys leukocitai turi pastebimai trumpesnes telomeras, lyginant su sveikais žmonėmis [30]. Šie veiksniai gali padidinti plaučių uždegimo riziką [31], nes telomerų trumpėjimas lemia ląstelinį senėjimą, o to pasekmė – uždegimas [32]. Sergant lėtinėmis plaučių ligomis, padidėjęs senėjimo žymenų kiekis aptinkamas II tipo epitelinėse ląstelėse bei fibroblastuose tiriant plaučius su emfizema [31, 33]. Epitelinių ir endotelinų ląstelių apoptozė įvyksta emfizemoje [34, 35], o tai sukelia ląstelių kiekio mažėjimą alveolių sienelėse. Ląstelinis senėjimas lemia mažesnę ląstelių proliferaciją, todėl sutrinka apoptavusių ląstelių pakeitimas sveikomis, o pasenusios ląstelės rodo NF- κ B suaktyvėjimą ir nuolat išskiria uždegimo citokinus, kurie intensyvina uždegimą [36].

Kita svarbi lėtinių ligų vystymosi priežastis – bendras imuniteto, tiek įgyto, tiek įgimto, senėjimas [54, 55]. Imuniteto senėjimo pasekmė –

padidėjęs jautrumas virusinėms bei bakterinėms infekcijoms dėl sutrikusios imuninių ląstelių funkcijos. Sensitizacija sumažėja ir organizmo imuninis atsakas į vakcinas. Vyresnio amžiaus astma sergančių asmenų imunitetas susilpnėja, o tai gali sąlygoti infekcijų vystymąsi ir taip sunkinti ligos eigą bei kontrolę [56].

APIBENDRINIMAS

Organizmo senėjimas yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių, sąlygojančių lėtinių ligų vystymąsi ir progresavimą. Senėjimo procese dalyvaujantys molekuliniai mechanizmai, kaip antai aktyvių deguonies formų formavimasis ar telomerų trumpėjimas, paveikia visas ląsteles – taip skatinamas tolesnis visų audinių senėjimas. Kamieninių ląstelių, iš kurių išsivysto kraujo granulocitai, senėjimas, gali dalyvauti lėtinių kvėpavimo takų ligų patogenezėje, nes juose nustatomas suaktyvėjęs nekanozinis Wnt signalinis kelias, sukeliantis kvėpavimo takų remodeliavimąsi.

LITERATŪRA

- Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437–447.3 Dillin A, Gottschling DE, Nystrom T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 26: 107–112.
- Dillin A, Gottschling DE, Nystrom T. The good and the bad of being connected: the integrons of aging. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 26: 107–112.
- De Grey ADNJ. Life span extension research and public debate: societal considerations. *Studies Ethics Law Technol* 2007; 1.
- Spence AP, ed. *Biology of Human Aging*. 2nd Edn. Englewood Cliffs, Prentice Hall, 1995.
- Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 2007; 3: e220.
- Dodds C. Physiology of ageing. *Anaesth Intensive Care Med* 2006; 7: 456–458.
- Tuder RM, Yoshida T, Fijalkowka I, et al. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 673–679.
- Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 621–644.
- Vijg J, Campisi J. Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature* 2008; 454: 1065–1071.
- Liu Y, Fiskum G, Schubert D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J Neurochem* 2002; 80: 780–787.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell* 2012; 48: 158–167.
- Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 127: 1–27.
- Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 109–121.
- Saretzki G, Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 24–29.
- Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, et al. The essence of senescence. *Genes Dev* 2010; 24: 2463–2479.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349–352.
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005; 120: 497–512.
- Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130: 223–233.
- Campisi J. Senescent cells, tumour suppression, organismal aging: good citizens, bad neighbours. *Cell* 2005; 120: 513–522.
- Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol* 1999; 9: 939–945.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244–254.
- Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 131–136.

MOLECULAR MECHANISMS OF AGEING AND THE IMPACT FOR RESPIRATORY DISEASES

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS, SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,
LITHUANIAN UNIVERSITY HEALTH SCIENCES

Keywords: ageing, chronic inflammation lung diseases, stem cells, Wnt.

Summary. Ageing is characterized by a progressive degeneration of the tissues that has a negative impact on the structure and function of vital organs. The respiratory system undergoes various anatomical, physiological and immunological changes with age, demonstrating loss of lung parenchyma, decrease of respiratory muscle strength, increase of the alveolar dead space, the airways receptors undergo functional changes and altered expression of inflammatory cells. Despite the fact, that phenotypic changes of ageing is well known, molecular mechanism of these processes are not completely clear, therefore it become a very important investigating object nowadays.

- De Martinis M, Francheschi C, Monti D, et al. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005; 579: 2035–2039.
- Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 14–20.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 2012; 4: 166–175.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science* 2010; 328: 321–326.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
- Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal transition pore kinetics and cytochrome c release in muscle mitochondria of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 746–750.
- Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2009; 33: 1045–1052.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–624.
- Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence exacerbates pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80: 59–70.
- Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 2011; 184: 1358–1366.
- Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz A, et al. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 681–688.
- Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 2004; 125: 626–632.
- Kawahara Y, Tuder RM, Cool CD, et al. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 737–744.
- Shelton DN, Chang E, Whittier PS, et al. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol* 1999; 9: 939–945.
- Morrison SJ, Uchida N, ir Weissman IL. The biology of hematopoietic stem cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11, 35–71 (1995).
- Fuchs E, ir Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 100, 143–155 (2000).
- Rossi DJ, ir kt. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 102, 9194–9199 (2005).
- Rossi DJ, Jamieson CH, ir Weissman IL. Stems cells and the pathways to aging and cancer. *Cell* 132, 681–696 (2008).
- Geiger H, ir Van Zant G. The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nature Immunol.* 3, 329–333 (2002).

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 56) redakcijoje.

Kraujavimas iš kvėpavimo takų – invazinės ir radiologinės diagnostikos aspektai

Andrius Strazdas, Jurgita Zaveckienė

LSMU MA Radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: kraujavimas iš plaučių, *haemoptoe*, bronchoskopija, kompiuterinė tomografija.

Santrauka. Darbo tikslas – įvertinti LSMUL KK atliktų radiologinių ir intervencinių tyrimų diagnostikos ypatybes, esant ūminiam kraujavimui iš kvėpavimo takų. *Medžiaga ir metodai.* Retrospektyviai išanalizuota 26 pacientų, tirtų LSMUL KK (Pulmonologijos ir Skubiosios pagalbos skyriuose) dėl įtariamo ūminio kraujavimo iš apatinių kvėpavimo takų, duomenys. Vertintas rutiniškai atliktų radiologinių (rentgenografija (Ro), kompiuterinė tomografija (KT)) bei invazinių (fibrobronhoskopija (FBS)) tyrimų eiliškumas bei naudingumas nustatant kraujavimo priežastį. Radiologinių ir invazinių tyrimų eiliškumas ir diagnostinis tikslumas vertintas pagal kraujavimo intensyvumą sudarytose grupėse. Kraujavimas laikytas masyviu, kai netenkamo kraujo kiekis per 24 valandas buvo >100 ml, nemasyviu – <100 ml. *Rezultatai.* Masyvus kraujavimas nustatytas 26,9 proc. atvejų, nemasyvus – 73,1 proc. Visiems pacientams atliktos krūtinės ląstos Ro, FBS – 21 (80,8 proc.), KT – 19 (73,1 proc.) Vertinant nemasyvaus kraujavimo atvejus: KT atlikta 14 (73,7 proc.) pacientų, iš jų kraujavimo priežastis ir (ar) lokalizacija nustatyta 12 (85,7 proc.) atvejų. Tuo tarpu FBS, kuri atlikta 15 (78,9 proc.) pacientų, kraujavimo šaltinis nustatytas penkiems jų (33,3 proc.). Masyvaus kraujavimo iš plaučių grupėje kraujavimo šaltinis, KT duomenimis, nustatytas 4 atvejais iš 5 galimų (80 proc.), o FBS – 5 atvejais iš 6 (83,3 proc.) galimų. Gydamosios procedūros FBS metu atliktos 5 atvejais (83,3 proc.) iš 6 galimų. *Išvada.* Įvertinus invazinių ir radiologinių tyrimų diagnostikos metodų galimybes, kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastis, atsižvelgiant į ekonominius aspektus nesant masyvaus kraujavimo rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT.

IVADAS

Kraujo atkosėjimas (nuo rausvų seilių iki stipraus kraujavimo iš kvėpavimo takų žemiau gerklų) yra kliniškai svarbus požymis, kuris priverčia sunerimti tiek pacientą, tiek gydytoją. Kraujavimas gali būti nemasyvus – iki 100 ml/24 val., masyvus – daugiau nei 100 ml/24 val. [1]. Esant masyviam bei negydomam kraujavimui, pacientų mirtingumas viršija 50 proc. [2]. Dažniausios kraujavimo priežastys yra ūminis ir lėtinis bronchitas, plaučių uždegimas, tuberkuliozė, plaučių vėžys, širdies ir kraujagyslių ligos [7]. *Haemoptoe* gali būti bronchektazių, aspergiliozės, pneumokoniozės, aortos aneurizmos, kraujo krešėjimo sutrikimo, plaučių arterijos embolijos ir kitų ligų bei būklių simptomas. Pradinis diagnostikos tikslas – kuo skubiau nustatyti kraujavimo priežastį bei šaltinį ir įvertinti grėsmę gyvybei. Tačiau,

kai pagrindinis klinikinis simptomas yra kraujo atkosėjimas, neretai pirminė diagnostika nebūna tiksli ar pakankama. Diagnostikos pagrindas – laboratoriniai ir neinvaziniai bei invaziniai instrumentiniai tyrimai: rentgenografija (Ro), fibrobronchoskopija (FBS), krūtinės ląstos daugiasluoksnė kompiuterinė tomografija (KT) [1–4]. Šiuo metu Lietuvoje nėra visuotinai priimto kraujavimo iš kvėpavimo takų diagnostikos algoritmo, apibrėžiančio diagnostinių tyrimų eiliškumą. Tai gali sąlygoti vėlyvesnę diagnostiką, neoptimalų tyrimų planą bei papildomas išlaidas.

TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas – įvertinti LSMUL KK atliktų radiologinių ir invazinių tyrimų diagnostikos aspektus esant ūminiam kraujavimui iš kvėpavimo takų.

1 lentelė. Nustatytos kraujavimo priežastys

Kraujavimo masyvumas		Dažnumas (n)
Masyvus (n = 19)	Ro	10,5 proc. (2)
	KT	42,1 proc. (8)
	Neaiški	47,4 proc. (9)
Nemasyvus (n = 7)	KT	42,9 proc. (3)
	FBS	42,8 proc. (3)
	Neaiški	14,3 proc. (1)

2 lentelė. Dažniausios kraujavimo priežastys (pagal B. Hirshberg ir kt. [8])

Priežastis	Nemasyvus (proc.)	Vidutinis (proc.)	Masyvus (proc.)
Bronchektazės	22	63	15
Plaučių vėžys	38	51	10
Bronchitas	49	46	5
Infekcija, pneumonija	45	33	21
Nežinoma	47	53	0
Hemoraginė diatezė	25	25	50
Širdies nepakankamumas	75	25	0
Kitos*	28	48	24
Visos ligos	38	48	14

Nemasyvus – iki 100 ml/24 val.; vidutinis – iki 500 ml/24 val.; masyvus – daugiau nei 500 ml/24 val.
 *Plaučių arterijų trombinė embolija (2 proc.); bronchų adenoma (2 proc.); mitralinė stenozė (1 proc.); tuberkuliozė (1,4 proc.); sisteminė hipertenzija (1 proc.); plautinė hipertenzija (1 proc.); trauma (1 proc.); vaskulitas (1 proc.); spindulinis pneumonitas (1 proc.); lipoidinė pneumonija (1 proc.).

Uždaviniai:

1. Įvertinti radiologinių ir invazinių tyrimų kraujavimui iš apatinių kvėpavimo takų eiliškumą.
2. Įvertinti radiologinių ir invazinių tyrimų informatyvumą nustatant masyvaus ir nemasyvaus kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastį ir (ar) šaltinį.

METODIKA

Retrospektyviai analizuoti pacientų, 2013 m. sausio–gruodžio mėn. LSMUL KK Pulmonologijos ir Skubiosios pagalbos skyriuose tirtų dėl įtariamo ūmaus kraujavimo iš kvėpavimo takų, duomenys. Vertinti rutiniškai atliktų radiologinių (Ro, KT) bei invazinių (FBS) tyrimų duomenys, jų eiliškumas bei naudingumas nustatant kraujavimo priežastį. Radiologinių ir invazinių tyrimų eiliškumas ir diagnostinis tikslumas vertintas pagal kraujavimo intensyvumą sudarytose grupėse. Kraujavimo priežastis nustatyta derinant klinikinius, radiologinius, laboratorinius, mikrobiologinius, histologinius duomenis, kai tyrimai buvo atlikti. Laikyta, kad priežastis nenustatyta, kai pacientas atsisakė tolesnio tyrimo ar duomenų diagnozei patvirtinti neužteko. Kraujavimas laikytas masyviu, kai netekto kraujo kiekis per 24 valandas buvo >100 ml, nemasyviu – <100 ml. Statistinė analizė (aprašomoji statistika) atlikta naudojant SPSS 22.0 programinį paketą.

REZULTATAI

Analizuoti 26 pacientų – 16 vyrų (61,5 proc.) bei 10 moterų (38,5 proc.) – duomenys. Amžiaus vidurkis – 61 ± 16 m. (nuo 31 iki 84 metų). Visiems pacientams

buvo atliktos krūtinės ląstos Ro. FBS atlikta 21 pacientui (80,8 proc.), o KT – 19 (73,1 proc.). 18 atvejų FBS buvo pirmos eilės metodas, 6 pacientams prieš FBS buvo atlikta KT. Ro tikėtinos kraujavimo priežastys nustatytos 10 (38,5 proc.) atvejų, iš kurių 3 (11,5 proc.) – uždegimo infiltracija, 3 (11,5 proc.) – tuberkuliozė, 2 (7,7 proc.) – įtartas pirminis plaučių navikas, dar 2 (7,7 proc.) – diagnozuotos metastazės plaučiuose. Trims pacientams (11,5 proc.) jokių patologinių pokyčių rentgenogramose nebuvo.

KT atlikta 19 (73,1 proc.) pacientų, iš kurių penkiems (26,3 proc.) nustatytas masyvus kraujavimas. Septyniems (26,9 proc.) pacientams KT tyrimas neatliktas, nes nenustatyta pakitimų rentgenogramose ar pacientui atsisakius tolesnio tyrimo. 11 atvejų (57,9 proc.) nustatyta kraujavimo lokalizacija ir priežastis, dažniausiai diagnozuoti navikiniai dariniai – 4 (36,4 proc.). Kitais 8 (42,1 proc.) atvejais KT nustatyti pakitimai buvo interpretuoti kaip nespecifiniai.

FBS atlikta 21 (80,8 proc.) pacientui, iš jų masyvus kraujavimas buvo šešiams pacientams iš septynių (vienas pacientas procedūros atsisakė). Vienam pacientui tyrimas nutrauktas dėl nestabilios krūtinės anginos skausmų. Gydomosios manipuliacijos (kraujavimas stabdytas adrenalinu ar endobronchine tamponada) atliktos 4 pacientams. Bronchuose kraujo pastebėta 76,2 proc. (16 tirtųjų), iš jų lokalus, aktyvus ar jau susidaręs krešulys nustatytas 10 (47,6 proc.), o kraujo pėdsakai be aiškios kraujavimo vietos – šešiams (28,6 proc.). Kraujavimo priežastis FBS nustatyta tik 3 (15 proc.) atvejais. Keturiems pacientams (19,0 proc.) jokių kraujavimo požymių FBS nepastebėta (1 lentelė).

Įvertinus klinikinius duomenis, 7 atvejais (26,9 proc.) nustatytas masyvus kraujavimas iš plaučių, 19 atvejų (73,1 proc.) – kraujavimas laikytas nemasyviu. Atskirai vertinant nemasyvaus kraujavimo atvejus nustatyta, jog KT atlikta 14 (73,7 proc.) atvejų. Iš jų kraujavimo priežastis ir (ar) lokalizacija nustatyta 12 (85,7 proc.) atvejų. Tuo tarpu FBS, kuri atlikta 15 (78,9 proc.) pacientų, kraujavimo priežastis nustatyta 1 (6,7 proc.), o lokalizacija – 5 (33,3 proc.) jų. Masyvaus kraujavimo grupėje – kraujavimo priežastis ar lokalizacija, KT duomenimis, nustatyta 4 (80 proc.) atvejais iš 5 galimų, o FBS – 5 (83,3 proc.) iš 6.

REZULTATŲ APTARIMAS

Lietuvoje nėra patvirtinto kraujavimo iš kvėpavimo takų diagnostikos algoritmo, apibrėžiančio invazinius bei radiologinius tyrimus ir jų eiliškumą. Dėl to neretai pacientų tyrimo planas nėra optimalus, tyrimai kartojami, dubliuojami, o tai lemia papildomas išlaidas ir ilgesnį pacientų tyrimo laiką. Tai patvirtina mūsų gauti tyrimo duomenys.

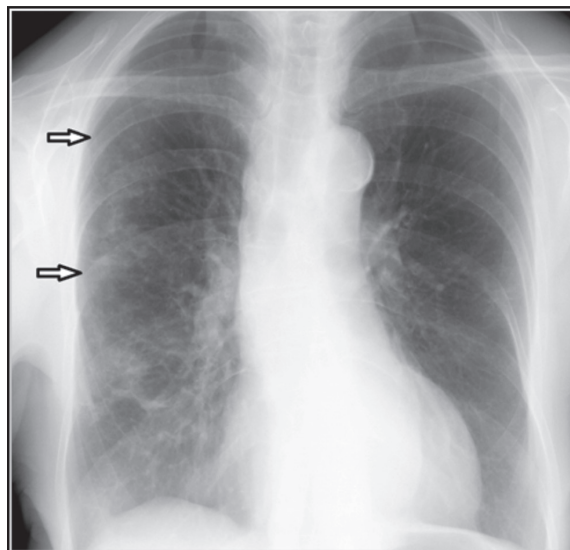
Tyrimo metu nustatytos dažniausios *haemoptoe* priežastys – uždegimo ligos, tuberkuliozė bei plaučių vėžys ir nenustatytos kilmės kraujavimas iš kvėpavimo takų – atitinka literatūros duomenis [2, 7, 13, 8] (2 lentelė). Rečiau pasitaikančios kraujavimo priežastys – grybelinė infekcija, aortos aneurizma, plaučių arterijos embolija, krešėjimo sistemos patologija ar kitos – tyrime nebuvo nustatytos.

Pasirenkami diagnostiniai tyrimai (Ro, KT, FBS) atitinka literatūros duomenis. Dauguma autorių pirmos eilės metodu siūlo Ro [7, 8, 14]. Vertinant Ro diagnostinį informatyvumą publikuojamų tyrimų duomenys įvairūs. Kai kurie autoriai nurodo, jog 20–46 proc. atvejų rentgenogramos nėra informatyvios [6] (1 pav.). Tačiau Revel teigia, kad net 46 proc. atvejų, esant *haemoptoe*, rentgenu nustatoma kraujavimo lokalizacija ir 35 proc. jo priežastis [2]. Rentgenografijos taikymą diagnostikai lemia ne tik galimybė nustatyti kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastį, bet ir geras tyrimo prieinamumas, maža kaina, nedidelė apšvita ir galimybė diagnozuoti gretutinę patologiją. Mūsų tyrimo duomenimis, rentgenografijos informatyvumas siekia 38,5 proc., o pakitimų nenustatyta 11,5 proc., tai neprieštarauja literatūros duomenims.

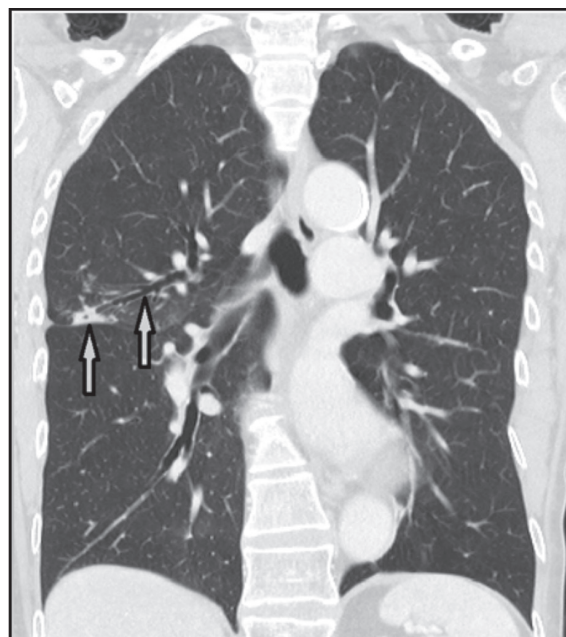
Bronchoskopija diagnozuojant aktyvų, ypač masyvų, kraujavimą atliekama standžiuoju arba lanksčiuoju endoskopu. Šio tyrimo pasirinkimą lemia ir galimybė taikyti kitas diagnostines (biopsiją) bei terapines procedūras. Nestabilios būklės pacientui šis tyrimas turėtų būti atliekamas po krūtinės ląstos Ro [1]. Tačiau dažnai dėl susikaupusio kraujo įvertinti distalines bronchų dalis labai sudėtinga, o tai gali menkinti tyrimo vertę [13]. Sprendžiant, ar tikslinga rinktis FBS, reikėtų įvertinti ne tik metodo invazinį pobūdį, galimas komplikacijas, tyrimo laiką bei kitus resursus, bet ir nedidelį jautrumą, specifiskumą nustatant kraujavimo priežastį. Remiantis Revel studija, FBS kraujavimo priežastis nustatoma tik 8 proc. atvejų. Tai neprieštarauja mūsų gautiems rezultatams: FBS kraujavimo priežastis nustatyta 15 proc., tačiau dėl mažos imties duomenys nėra patikimi.

KT – vienas patikimiausių diagnostinių tyrimų, padedančių gan tiksliai nustatyti kraujavimo vietą ir priežastį (2 pav.). Literatūros duomenimis, *haemoptoe* atveju KT jautrumas siekia nuo 63 iki 100 proc. [4, 5]. Pasak Yoon ir bendr., netgi 39–88 proc. atvejų, kai krūtinės ląstos Ro pokyčių nebuvo matyti, KT nustatyta *haemoptoe* priežastis [4]. KT vertę didina galimybė įvertinti plaučių parenchimą, distalines kvėpavimo takų dalis, kurių techniškai neįmanoma apžiūrėti bronchoskopijos metu [11]. Galimybė įvertinti plaučių ir didžiojo apytakos rato kraujagysles labai svarbi planuojant bronchų arterijų embolizaciją, diagnozuojant plaučių arterijos emboliją, arteriovenines malformacijas ir kitą kraujagyslinę patologiją. KT padeda įvertinti galimo kraujavimo vietą bei gerokai sutrumpinti invazinės procedūros atlikimo laiką ir sumažinti sąnaudas [4, 12]. Mūsų duomenimis, lokalaus pakraujavimo požymis „matinio stiklo“ zonos ar kraujavimo priežastis KT nustatyta 57,9 proc. atvejų. Trimis atvejais kraujavimo priežasties KT nustatyti nepavyko, tačiau kai kurie autoriai nurodo, kad net 3–42 proc. atvejų kraujavimo priežastis jokiais tyrimais lieka nenustatoma [9, 10].

Mūsų darbe, lyginant KT ir FBS diagnostinę reikšmę, nustatyta, jog nepriklausomai nuo kraujavimo intensyvumo jo priežastis ir šaltinis dažniau nustatomi KT tyrimu. Tai patvirtina Revel studijos duomenys, jog FBS kraujavimo priežastis *haemoptoe* atveju nustatoma tik 8 proc. tiriamųjų, o KT – net 77 proc. [2]. Šie rezultatai



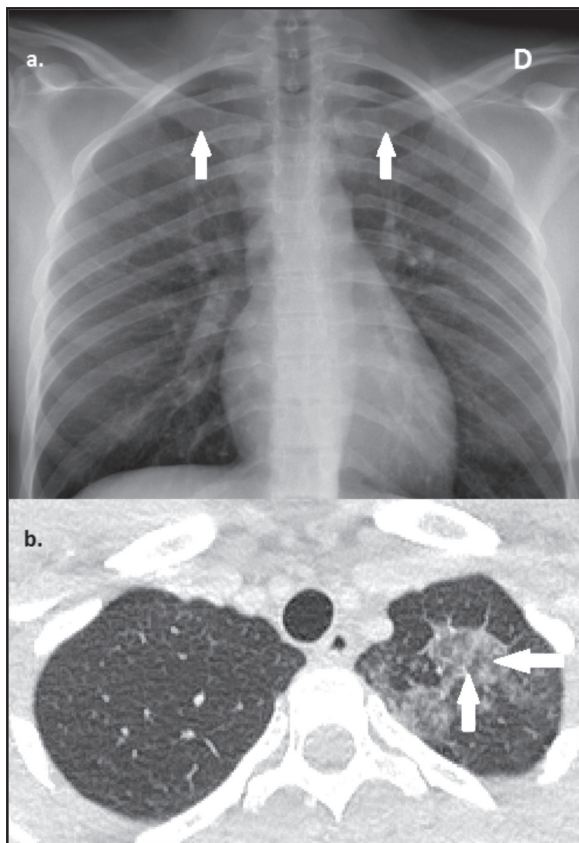
1 pav. Tiesinė krūtinės ląstos organų rentgenograma: nespecifiniai „matinio stiklo“, konsolidacijos zonos ir fibrozės požymiai



2 pav. Krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomografija: bronchektazės ir pakraujavimas į plaučių parenchimą

leidžia daryti prielaidą, jog diagnozuojant kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastį KT yra informatyvesnė už FBS. Tačiau pastebėtina, kad masyvaus kraujavimo atvejais FBS reikšmingumas neabejotinas dėl galimybės stabdyti kraujavimą ar taikyti kitas terapines procedūras. Todėl šiais atvejais FBS gali būti pirmos eilės metodas.

Nepaisant darbo trūkumų (darbas retrospektyvus, maža imtis), subjektyvių priežasčių bei žmogiškojo veiksnio (radiologiniai vaizdai ir FBS vertinti skirtingų specialistų), lyginant rezultatus su kitų autorių duomenimis, jie skiriasi neženkliai.



3 pav. a) Tiesinė krūtinės ląstos organų Ro: reikšmingų pakitimų nėra (rodyklėmis pažymėtos „aklosios“ zonos); b) plaučių KT ašinis vaizdas „aklosios“ zonos lygmenyje: pakraujavimo į plaučių parenchimą požymiai

Apibendrinami darbo rezultatus bei literatūros duomenis, kraujavimo iš kvėpavimo takų atvejais kaip pirmos eilės atrankinį diagnostinį metodą siūlome rinktis krūtinės ląstos rentgenografiją. Tolesnis radiologinis diagnostinis metodas turėtų būti krūtinės ląstos KT, net jei rentgenogramose pakitimų nebuvo (3 pav.). Bendras paciento tyrimo planas turėtų priklausyti nuo kraujavimo masyvumo. Bronchoskopiją rekomenduojama rinktis masyvaus kraujavimo atveju, kai paciento būklė yra nestabili ir (ar) reikalinga gydomoji procedūra arba kai KT neinformatyvi [7, 13].

Optimalus radiologinių ir invazinių tyrimo metodų taikymas gali padėti skubiau organizuoti bei planuoti tolesnį tyrimą bei gydymą.

IŠVADOS

Pasirinktinis metodas kraujavimui iš kvėpavimo takų diagnozuoti yra rentgenografija. KT ir FBS eiliškumas nustatant kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastis nenustatytas.

KT yra informatyviausias tyrimo metodas diagnozuojant kraujavimo iš kvėpavimo takų priežastis.

Esant masyviam kraujavimui iš kvėpavimo takų po rentgenografijos rekomenduojama FBS. Nemasyvaus kraujavimo atvejais tikslingesnis KT tyrimas.

BLEEDING FROM RESPIRATORY TRACT – ASPECTS OF INTERVENTIONAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSIS

ANDRIUS STRAZDAS, JURGITA ZAVECKIENĖ

CLINIC OF RADIOLOGY, MEDICAL ACADEMY, LITHUANIAN UNIVERSITY HEALTH SCIENCES

Keywords: bleeding from lungs, haemoptoe, bronchoscopy, computed tomography.

Summary. Objective. Evaluate the distinguishing features of radiologic and interventional diagnostic procedures at the presence of bleeding from lower respiratory tract, performed at LUHS KK.

Materials and methods. Retrospective analysis of data from 26 patients, evaluated at LUHS KK (departments of pulmonology and emergency care) for suspected acute bleeding from lower respiratory tract. The sequel and efficiency of routine radiologic (roentgenography – X-ray, computed tomography – CT) and interventional (fibro-bronchoscopy – FBS) procedures were evaluated. The sequel and diagnostic accuracy of radiologic and interventional procedures were evaluated by the bleeding intensity at the divided groups. Bleeding was set to be massive when the blood loss in 24 hours was > 100ml, non-massive < 100ml.

Results. Massive bleeding was diagnosed for 26.9 per cent, non-massive 73.1 per cent. All the patients underwent the chest X-ray, FBS – 21 (80.8 per cent), CT – 19 (73.1 per cent). Evaluating the cases of non-massive bleed found: CT was performed for 14 (73.7 per cent), of those the reason or localization of bleeding was found in 12 (85.7 per cent) cases. Meanwhile with the FBS, which was performed for 15 patients (78.9 per cent), the source for bleeding was diagnosed in 5 (33.3 per cent) of them. In the group of massive bleeding from lungs, using the data from CT the source of bleeding was diagnosed in 4 cases of 5 (80 per cent), where the data from FBS was accurate in 5 cases from 6 (83.3 per cent). Treatment using FBS was performed at 5 cases from 6 (83.3 per cent).

Conclusions. After evaluation of potentialities of different interventional and radiological diagnostic methods, possible causes of hemoptysis, consider the economical aspects, when massive bleeding is not presented, it is recommended to perform CT scan.

LITERATŪRA

- Lordan JL, Gascoigne A, Corris PA. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax*. 2003;58(9):814-819.
- Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, Cuenod CA, Meyer G, Reynaud P et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis. *Am J Roentgenol*, 2002; 179(5): 1217– 1224.
- Müller NL. Hemoptysis: high-resolution CT vs bronchoscopy. *Chest*. 1994;105(4):982-983.
- Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. Bronchial and Nonbronchial Systemic Artery Embolization for Life-threatening Hemoptysis: A Comprehensive Review. *Radiographics*, 2002 Nov-Dec; 22(6): 1395–1409.
- Eric I. Hsiao, Carl M. Kirsch, Frank T. Kagawa, John H. Wehner, William A. Jensen, and Richard B. Baxter. Utility of Fiberoptic Bronchoscopy Before Bronchial Artery Embolization for Massive Hemoptysis. *American Journal of Roentgenology* 2001 177:4 , 861-867.
- Marshall TJ, Flower CD, Jackson JE. The role of radiology in the investigation and management of patients with haemoptysis. *Clin Radiol*. 1996;51(6):391-400.
- Jacob L. Bidwell, M.D., and Robert W. Pachner, M.D., University of Wisconsin Medical School, Milwaukee, Wisconsin. *Am Fam Physician*. 2005 Oct 1;72(7):1253-1260.
- Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: Etiology, Evaluation, And Outcome In A Tertiary Referral Hospital. *Chest*. 1997;112(2):440-444.
- Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variation in cryptogenic and noncryptogenic hemoptysis hospitalizations in France. *Chest* 2000; 118:440–444.
- Menchini L, Remy-Jardin M, Faivre JB, et al. Cryptogenic haemoptysis in smokers: angiography and results of embolization in 35 patients. *Eur Respir J* 2009; 34:1031–1039.
- Khalil A, Fartoukh M, Tassart M, Parrot A, Marsault C, Carette MF. Role of MDCT in identification of the bleeding site and the vessels causing hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:W117–125.
- Yoon YC, Lee KS, Jeong YJ, Shin SW, Chung MJ, Kwon OJ. Hemoptysis: bronchial and nonbronchial systemic arteries at 16-detector row CT. *Radiology* 2005; 234:292–298.
- Bruzzi JF, Remy-Jardin M, Delhaye D, Teisseire A, Khalil C, Remy J. Multi-detector row CT of hemoptysis. *Radiographics* 2006; 26:3–22.
- Harrison TR, Braunwald E. Hemoptysis. In: *Harrison's Principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:203-6.

Socialinių veiksnių įtaka tiriant asmenis dėl alfa-1 antitripsino stokos

Danielius Serapinas^{1,2}, Marius Šukys³, Ritauras Rakauskas³

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² Mykolo Romerio universitetas,

³ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Reikšminiai žodžiai: alfa-1 antitripsino stoka, genetinis konsultavimas, sveikatos priežiūra, socialiniai aspektai.

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjami psichosocialiniai ir etiniai klausimai, su kuriais susiduria suaugusieji, turintys alfa-1 antitripsino stoka (AATS). AATS – reta genetinė liga (dažnumas – 1 iš 4000 asmenų). Sergant LOPL, ji pasireiškia 1–3 iš 100. Keli specifiniai AATS bruožai lėmė, kaip pacientas reaguoja į ligą (diagnostiką ir stebėjimo plano sudarymą). Kadangi liga yra retoji, gydytojai apie ją žino nedaug ir retai rekomenduoja tirtis dėl jos. Ligos diagnozė dažnai sukelia nerimą pacientams dėl žinių stygiaus, kelia daug klausimų, ar jie perduos ligą savo palikuonims. Dauguma mokslinių straipsnių pabrėžia gydytojo ir paciento bendradarbiavimo svarbą AATS atvejais, kad būtų užtikrinta tinkama diagnostika, gydymas.

ĮVADAS

Socialiniu, teisiniu ir etiniu aspektu literatūroje analizuojamos kelios dažniausios genetinės ligos ir nekreipiamas dėmesys į kitus genetinius sutrikimus, kurių reikšmė visuomenėje didėja dėl nuolat gerėjančio įvairesnių genetinių tyrimų prieinamumo. Mokslininkai atrado tūkstančius genų, lemiančių įvairias ligas, kuriuos išsirtinti galima ne tik klinicistų siuntimu, bet ir tiesiogiai pasinaudojus siūlymais internete. Svarbu paminėti, kad vienodų galimybių įdarbinimo komisija (angl. *Equal Employment Opportunity Commission*) jau pranešė apie pirmąjį paciento, turinčio AATS, genetinės diskriminacijos atvejį.

Studijose gana plačiai išnagrinėta, kaip susirgę suaugusieji apsisprendžia tirtis genetines ligas, pvz.: Hantingtono ligą, paveldimą krūties vėžį (BRCA1/A2), paveldimą nepolipozinį tiesiosios žarnos vėžį. AATS skiriasi nuo šių ligų tokiais svarbiais aspektais: ligos pasireiškimo pradžia, simptomų trukmė ir sunkumu, diagnostikai reikalingomis priemonėmis, paveldėjimo principais, genetinė raiška, – visu tuo, kas daro įtaką gydytojams ir pacientams apsisprendžiant dėl tyrimų planavimo, gydymo ir priežiūros.

Alfa-1 antitripsino stoką lemia sutrikusi alfa-1 antitripsino sintezė, kuri paveldima autosominiu kodominantiniu būdu, o liga daugiausia paveikia kepenis ir plaučius. Dėl labai mažo sintetinio antitripsino kiekio vystosi plaučių emfizema, kuri, jei negydoma, gali baigtis mirtimi, o kai

antitripsino kiekis sumažėjęs itin smarkiai (PiZZ ar PiSZ genotipai) – kepenų ligas, cirozę, kartais gali prireikti netgi kepenų transplantacijos. Ankstyva diagnostika sudarytų sąlygas iš anksto ruošti organų transplantacijai, vengti išorės žalingų veiksnių, kurie gali pasunkinti ligą (pvz., rūkymas ar kiti oro teršalai), konsultuotis su genetiku ir spręsti apie šeimos planavimą.

Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) apytiksliai 1 iš 5000 arba tiesiog 60 tūkst. asmenų turi AATS fenotipą, lemiantį sunkią ligos formą, bet diagnozuojama tik 5 proc. visų atvejų. Dabar pasaulyje gydymą pakaitiniu alfa-1 antitripsinu gauna apie 10 tūkst. pacientų (iš jų pusė JAV), deja, 80 proc. pacientų, kuriems šis gydymas padėtų, nėra gydomi. Daugelis gydytojų dar neįvertina, kokias problemas sukelia AATS. Vien pati diagnozė ligoniui gali sukelti nerimą ar depresiją. Švedijoje atlikus tyrimą, nustatyta, kad naujagimių, kuriems diagnozuota AATS, motinos reikšmingai dažniau patyrė nerimą, kad ir trumpalaikį, palyginti su kontroline grupe. Pasaulio sveikatos organizacija, Amerikos krūtinės ligų draugija ir Europos kvėpavimo ligų draugija pateikė rekomendacijas (įvertintas kaip santykinio svarbumo), kad Europos ir Šiaurės Amerikos gydytojai turėtų tirti pacientus, ypač tuos, kuriems pasireiškė emfizema, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, gydymui atspari astma su obstrukcija, nepaaiškinamas kepenų pažeidimas ir kurių giminėje yra sergančių AATS. Kol kas neaišku, ar šios rekomendacijos yra efektyvios.

Nepaisant to, kad AATS pastaruosiu metu skiriama daugiau dėmesio, 1968–2003 m. laikotarpiu ženkliai diagnostika nepagerėjo: laikas nuo pirmų simptomų pasireiškimo ir ligos diagnozavimo netgi pailgėjo. Daugėja pacientų, teigiančių, kad trūksta genetinio konsultavimo.

Reikia pabrėžti, kad ankstyvoje diagnostikoje yra rimtų kliūčių – kaip dažnai atliekami tyrimai rizikos grupės pacientams? Apskritai gydytojų genetikos supratimas yra ribotas. Neišskiriant ir kitų ligų, juntama, kad netinkamai bendradarbiaujama siekiant gerai informuoti ir motyvuoti pacientus. Tiriama Hungtingtono liga ir ŽIV/AIDS sergančius asmenis, buvo nustatyta, kad iškyla nemažų problemų, kai norima iškviešti konsultacijos paciento aplinkos žmones, kurie taip pat gali priklausyti rizikos grupei ir turėtų būti ištirti. AATS pacientų organizacija kvietė AATS pacientus atlikti papildomo kraujo tyrimo, kuris užsisakomas paštu į namus. Šio tyrimo dalyviams vėliau užpildžius klausimynus paaiškėjo, kad beveik visi tyrimo rezultatais pasidalytų su šeimos nariais, tačiau gydančiam gydytojui apie tai praneštų 82,9 proc. homozigotinių ir tik 59,9 alelio nešiotųjų. Aišku, kad atvirumas ligos klausimais gydytojui, kartais ir šeimos nariams tikrai nėra pakankamas.

Daugelis psichologinių, socialinių ir etinių problemų, su kuriomis susiduria AATS rizikos grupės asmenys, nesulaukia dėmesio. Tai gali būti ir paprasti dalykai, pvz.: kaip gydytojas su pacientu sutaria, kaip ir kada toliau bus atliekamas paciento tyrimas (kaip tai nusprendžiama, koks jų požiūris į tai, kokie papildomi veiksniai gali turėti įtakos), kaip pacientas nusprendžia, kada, kaip ir su kuo pasidalyti diagnoze ir išvadomis. Daugiausia darbo sprendžiant šias bėdas įdėjo ne JAV, o Skandinavijos šalys, mat ir pačios šių tolimų šalių sveikatos priežiūros sistemos gana smarkiai skiriasi. Švedijoje AATS yra dažnesnis nei kitur (1 iš 1500).

Apibrėžiant svarbu išsiaiškinti, kokį kelią nueina pacientas, turintis riziką sirgti AATS: kaip jis nusprendžia, ar tirtis, kaip atskleisti savo būklę ir tyrimų rezultatus (šeimos nariams, gydytojams). Taip pat svarbu įvertinti, kaip gydytojas gali padėti palengvinti šias užduotis: numatyti kokios galimos klaidos, kaip bendradarbiauti.

PACIENTŲ, SERGANČIŲ AATS, APKLAUSOS METODIKA

Pateikiama 11 asmenų, sergančių AATS (7 moterys, 4 vyrai), kurie dalyvavo išsamioje 2 valandų apklausoje, analizė. Asmenys buvo kviečiami dalyvauti per AATS kliniką, AATT organizaciją, AATS naujienlaiškius. Savanoriai susiekė su vyriausiuoju tyrėju, kuris atliko konfidencialią išsamią pusiau struktūrinę apklausą apie visus rūpesčius, kilusius asmeniui, kuriam diagnozuota AATS ar jos rizika. Tyrimui leidimą davė Kolumbijos universiteto Psichiatrijos instituto peržiūros tarnyba.

Kad analizė būtų išsamiai, teoriniu pagrindu imtos Geertzo idėjos. Jis studijavo įvairius individų gyvenimo aspektus ir socialines situacijas bandydamas suprasti jų patirtį perpiešdamas viską jų pačių žodžiais, kad būtų galima gauti kuo detalesnę analizę. Nebuvo bandoma patirtį įstatyti į kokią nors teorinę struktūrą. Taigi, naudotas kokybiškas metodas, kad būtų galima perprasti problemas, susijusias su pacientų genetiniu tyrimu. Įtraukti ir elementai iš pagrįstosios teorijos, aprašytos Strausso ir Corbino. Tai gelbėja norint perprasti socialinių procesų sudėtingumą. Šis metodas tyrėjų jau buvo naudotas anksčiau ir aprašytas nagrinėjant kitas genetines ligas, elgesį, susijusį su paciento sveikata, gydytojo ir paciento santykį bei bendravimą. Pagrįstoji teorija remiasi dedukciniu (remiantis praeitais tyrimais ir teorijomis daromas „karkasas“, ant kurio pradedama rinkti medžiaga) ir indukciniu (norint nustatyti iš surinktų duomenų bendrybes ir principus) mąstymu. Duomenys iš skirtingų asmenų buvo surinkti ir ieškota panašumų bei skirtumų siekiant suformuluoti galimas hipotezes. Pirminė analizė buvo atliekama pačios apklausos metu, kuri padėjo pagrindą tolesnėms apklausoms. Apklausa buvo nutraukiama tada, kai iš respondento nebuvo gaunama daugiau naujos informacijos.

Kai visos apklausos buvo baigtos, tolesnės analizės vykdytos dviem etapais. Analizę vykdyti padėjo socialinių mokslų srities asistentas, taip pat konsultuotasi su vyresniuoju ekspertu kokybiniuose tyrimuose. Pirmame etape vadovaujantis tyrėjas ir asistentas, nepriklausomai vienas nuo kito, kodavo duomenis ir atrinkinėjo svarbius

veiksnius, kurie lėmė pacientų patirtis. Tarp veiksmų ieškota panašumų, skirtumų, jie buvo kategorizuoti, nustatomos variacijos. Abiejų tyrėjų koduotės susistemintos, sujungtos į vieną.

Kitu etapu tematinės kategorijos buvo skirstomos į pogrupius, antrines temas, žiūrėta, kurie duomenys persipina, kuriuos reikia sujungti ar atskirti. Pagal gautą struktūrą peržiūrėtos visos apklausos.

AATS pacientų sprendimus ir elgesį lėmė kelios unikalios charakteristikos, kurios vėliau persikryžiuo formuodamos sudėtingą sistemą. Pirmą, kad tai reta liga. Antra – tai autosominė recesyvinė liga, skirtingai nuo kitų dažnesnių genetinių ligų. Jei heterozigotai yra rūkantys, tai jiems gali pasireikšti ligos simptomų (kad ir nelabai ryškių, kurie gali nebūti susieti su tikrąja patologija). Trečia, yra galima fermentų pakaitinė terapija.

AATT SERGANČIŲ PACIENTŲ POŽIŪRIO Į SAVO LIGOS DIAGNOSTIKĄ ANALIZĖ

Kadangi AATT nėra plačiai žinoma liga ir jos genetinė etiologija santykinai neseniai išsiaiškinta, sveikatos priežiūros specialistai apie ją žino nedaug, tad parenkamas netinkamas paciento ištirimai ir nustatoma ne ta diagnozė, ką rodo pavyzdžiai. „Aš lankiausi pas 20 gydytojų. Nė vienas iš jų manęs netyrė dėl alfos (dėl AATT) ar net nežinojo, kas tai. Aš vis dar sutinku gydytojų, kurie nežino. Jie manęs klausia: „Kokia jūsų medicininė istorija?“ Aš sakau: „Turiu alfa-1.“ – „Kas tai?“

Pacientai mano, kad tam tikrų sričių specialistai turėtų išmanyti šią ligą, bet dažnokai taip nebūna. „Bet kuris pediatras, pulmonologas ar kas kitas, gydantis astmą, turėtų būti susipažinęs su naujausia medžiaga apie šią ligą ir būti budrus.“ Tad ligos retumas lemia, kad gydytojai mažai apie ją žino. Tai tinka ir kitoms retoms patologijoms, kai nustatoma taškinė mutacija. „Jei su konkrečia liga susiduriama daugelį metų, tai visi apie ją žino. Alfa yra tokia nauja ir reta. Gydytojai jos nežino, dėl to nedidžiuoja.“ „Man labai patiko viena gydytoja. Kai ji atsivertė mano istoriją, buvo aišku, kad ji žino AATS terminą, bet daugiau nelabai. Ir nemanau, kad turėtų. Aš buvau hospitalizuota dėl pneumonijos prieš dvejus

metus ir stebima pagrindinio gydytojo, gydančio AATS. Bet užeidavo ir kiti rezidentai. Viena jauna internė bus puiki gydytoja. Ji pasakė: „Jūs esate mano pirmoji Alfa, aš daug apie tai skaičiau medicinos akademijoje.“

Nepakankamos žinios apie ligą, ypač tokią neįprastą, gali lemti netinkamos informacijos suteikimą apie tolesnius tyrimus ir kitus ligos aspektus. Dėl menko supratimo pacientams gali būti suteiktos netikslingos prognozės ir patarimai. „Kai kurie Alfos (sergantieji AATS) pyksta, kad jų gydytojai nieko neišmano, ir tiesiog pasako, kad jie mirs. Vienam žmogui AATS buvo diagnozuota aštuonjoki dešimtmečio pradžioje, ir jam buvo patarta visai nesimankštinti: „Jums liko mažai funkcinių galimybių. Neišnaudokite jų mankštai“. O tai, paaiškėjo, yra visiškai klaidingas patarimas. Prieš 9 metus pacientui transplantavo plaučius, mirė jis po 7 metų, o jam buvo pasakyta, kad ilgai neišgyvens.“

Stokodami žinių, gydytojai neatlieka paciento būklės tyrimų taip dažnai, kaip reikėtų. Dažnai tik paties paciento buvimas pasufleruoja, kad reikia atlikti papildomą įvertinimą ir tyrimus. Gydytojai iš pradžių gali klaidingai diagnozuoti ligą, o vėliau siunčia pacientą pas kitus specialistus. Toks paciento siuntimas pas kitus specialistus gali lemti, kad bendrosios praktikos gydytojas ar kitas mažai specializuotas gydytojas nutolsta nuo AATS ligos ir nesukaupia apie ją žinių.

Pacientai gali jaustis nusivylę, nesupratę, kodėl reikėjo siuntimo, ir tik vėliau įvertina, kad to iš tikrųjų reikėjo. Pateisinti papildomas pastangas sunku, kai negali matyti realaus galutinio rezultato. Sergant retomis ligomis, pasitikėjimas specialistais gali pagerinti paciento priežiūrą, tačiau tai minimalizuoja kitų gydytojų patirtį ir demotyvuoja stengtis jos įgyti.

Šeimos genetinė anamnezė neretai lieka nežinoma. Ligą gali būti sunku priimti dėl anksčiau nustatytos netikslios diagnozės. Padėtį sunkina nesidalijimas informacija pačioje šeimoje. Galimi atvejai, kad paciento giminaičiams AATS nenustatyta. „Mano tėvo sesuo galėjo sirgti šia liga. Pusbrolis mirė 35 metų nuo emfizemos. Tuo metu jie nežinojo, kas ta alfa.“ Iš tiesų apie AATS žinoma tik nuo 1963 m., iki tol ji buvo nediagnozuojama. „Mano pusbrolio tė-

vas tikriausiai buvo nešiotojas. Jis buvo išmestas iš armijos, kai vyko Antrasis pasaulinis karas. Manau dėl to, kad turėjo astmą, ar kažką panašaus. Alfa buvo atrasta tik 1963.“

Bėgant laikui, keičiasi kultūrinės, šeiminės normos, tabu, kaip šeimoje kalbama apie ligas. Anksčiau žmonės buvo uždaresni. Kita vertus, ligos paveldimumas padėdavo uždaramą pralaužti. Viena moteris kalbėjo apie pagrindinius skirtumus tarp genetinių ir kitų ligų: „Aš maštau, ar mano seneliai turėjo kvėpavimo problemų. Mano tėvo motina mirė labai jauna. Nežinia, nuo ko. Žmonės tais laikais apie tai nekalbėjo.“

Vis dėlto pacientai apie galimą riziką susirgti neretai sužino iš savo artimųjų, netgi iš atžalų. Kadangi gydytojais su liga susiduria retai, jiems sunku praeityje įgytas faktines žinias pritaikyti dabartinėje praktikoje. „Iš pradžių aš truputį sirgau. Neveikė antibiotikai. Tada Kalėdoms atvyko sūnus ir susirgo pneumonija, kuriai jis buvo imlus nuo pat vaikystės. Jis irgi gerė antibiotikus. Aš jį nusiunčiau pas gydytoją ir liečiau prisizadėti, kad išsirtis išsamiau. Jis taip padarė, o po kelių mėnesių vėl susirgo. Paklausiau: „Ar tu tikrai buvai pas gydytoją?“ – „Taip, tiesa sakant, turiu kažkokią fermento stoką, bet jie sakė, kad tai šiuo metu nėra didžiausias rūpestis.“ Po mėnesio mano šeimos gydytojas teiravosi, kaip sekėsi sūnui. Sakau: „Jam nustatė, kad turi fermento stoką.“ Ir tada mano gydytojo galvoje užsidedė lemputė: „Alfa antitripsinas! Dieve mano, lažinuosi, kad ir tau tas pats!“

Pasitaiko, kad gydytojai nepataria apie diagnozę pasikalbėti su šeimos nariais, kurie irgi gali sirgti. „Mano sūnaus gydytojas neparagino jo, kad turėtų tėvams pasakyti, kad jie irgi išsirtų. Dievų dovana, kad gyvenimas man buvo palankus. Jei nebūčiau sūnaus paklaususi, iki šiol nežinočiau. Nežinau, ar gydytojas sūnui sakė, kad tai genetinė liga.“

Prastas bendradarbiavimas gali būti rezultatas ligos neigimo ir vengimo. „Mano sūnus visiškai tam prieštarauja. Jis daug rūko.“ Atsiverti šeimai tokiais atvejais yra itin svarbu, tačiau ne visada tai lengva padaryti. Šeimos nariai gali būti nutolę nuo ligonio. Jei liga nėra genetinė, dažnas net nemano, kad apie ją reikėtų pasakoti šeimos nariams. „Tu turi susisiekti ir kalbėtis su šeimos na-

riais, su kuriais apskritai nenorėtum bendrauti... Jei tai nebūtų genetika, tikriausiai visai nesivargintum jiems to sakyti.“ Žinia apie potencialiai mirtiną ligą gali sukursti artimuosius, dėl to ne visada ir norima jiems apie ją pasakoti. „Jaučiausi prislėgta, išsigandusi, man sakė, kad turiu mirtiną ligą – tikėtina, kad gyvensiu trumpiau.“ Kitiems šoką gali sukelti ir per daug sudėtinga informacija, kuri gaunama diagnozavus iki tol negirdėtą ligą. „Mes buvome sustingę. Gydytojas įrašinėjo pokalbį, nors mes nenorėjome, kad jis tai darytų. Bet grįžę namo susėdome ir perklausėme įrašą kelis kartus: bandėme suprasti, kas visa tai yra.“ Netikėta diagnozė pribloškia pacientą, nes jis nėra psichologiškai tinkamai paruoštas, nebuvo suteiktas genetinis konsultavimas. Tai lemia, kad pacientas gali pasimesti, sutrikti ir tapti dar uždaresnis, o tai užkerta kelią ištirti jo aplinkos žmones, kurie yra rizikos grupėje.

Nustatyta diagnozė pacientui gali sukelti ir palengvėjimą, nes gaunamas atsakymas, kodėl jis patiria tiek bėdų, ir tikimasi tinkamo gydymo. „Aš buvau laimingas, kai sužinojau tikrąją diagnozę, nes emfizema kėlė abejonių. Pasijutau geriau sužinojęs ligos priežastį.“

Kyla klausimas, ar gydytojas turi drąsinti pacientą, kad paskatintų išsirtinti ir šeimos narius. Jei turi, tai kaip smarkiai. Kai kurie mano, kad gydytojais privalo tai daryti, bet kiek derėtų spausinti pacientą, nežino. „Tai spręsti gydytojui... ar tiesiog užrašyti ant lapelio ar tiesiai pasakyti: „Tu esi nešiotojas. Gavai šitą geną iš vieno savo tėvų. Kviesk juos išsirtinti.“

Žinoma, gydytojais ne visada kalba, kaip svarbu, jog pacientas pasakytų savo artimiesiems apie geną. Šiam pacientui buvo pranešta, kad reikia informuoti tėvus, tačiau dėl įvairių priežasčių jis galėjo blogai suprasti ar vykdyti patarimą.

PACIENTŲ, SERGANČIŲ AATS, DIAGNOSTIKOS PROBLEMATIKOS APTARIMAS

Tyrimo duomenys rodo kelis ypatingus AATS aspektus: pirma – gydytojų ir pacientų požiūrį į ligą daugiausia lėmė jos retumas ir panašumas į kitas neretas ligas, pvz.: astmą, LOPL, antra – gydytojams nepakako žinių apie ją, kad susimąstytų apie tyrimų parinkimą ir skyrimą.

Galiausiai, to rezultatas – pacientai, kuriems yra galimas efektyvus gydymas, nėra tiriama dėl AATS. Be to, pirminės sveikatos priežiūros specialistai pacientus iškart siunčia pas tos srities specialistą. Bendrosios praktikos gydytojai nesukaučia patirties, kuri padėtų vėliau atpažinti AATS atvejus ir suteikti pacientui bent preliminarios informacijos.

Visi šie veiksniai prisideda prie to, kad paciento šeimos nariai ne visada perspėjami apie tikėtiną genetinę ligą ir galimybę išsitiirti. Tad paciento ir jo šeimos narių atvirumas tampa itin svarbus. Deja, ne visi gydytojai paskatina pacientus atsiverti. Nauja diagnostikė, kuri gali būti mirtina, kurią gal jau perdavė savo vaikams ar anūkams, pacientus gali sukurti, nuliūdinti (skatina depresiją, nerimą). Gydymas yra brangus, gali prireikti ir organų transplantacijos, o donorą sunku rasti. Tai tik prisideda prie pacientų uždaramo.

Gydytojai ir pacientai ima formuoti ydingą ratą, kuriame daug vienas kitą skatinančių veiksnių sudaro kliūtis pacientus tirti ir gydyti. Abiejų pusių žinių trūkumas trukdo užmegzti tinkamą bendravimą, pasiekti rizikos grupėje esančius šeimos narius.

Norint įveikti šias kliūtis reikia įdėti daug pastangų, kad būtų pagilintos žinios ir bendradarbiavimas. Iš pirmo žvilgsnio, užduotis neįveikiama, nebent būtų atliekama populiacijos patikra. Situaciją galėtų pagerinti budrumo skatinimas, problemos viešinimas. Ši studija rodo, kaip svarbu tirti sudėtingus socialinius santykius ir dinamiką, pvz., sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų, kuriems atliekami genetiniai tyrimai ir ligos atskleidimą artimiesiems.

Teoriškai šie duomenys rodo, kaip socialiniai santykiai formuoja ligos suvokimą ir imlumą. Tai pagrindiniai įsitikinimo apie sveikatą modelio (angl. *Health Belief Model*) ir Etapų kaitos modelio (angl. *Stages of Change Model*) komponentai. Iš pradžių net neįtariantis apie ligą pacientas yra įtraukiamas į sprendimų priėmimą. Etapai yra formuojami socialinių procesų, kurie sieja sveikatos priežiūros specialistus, pacientus, šeimos narius ir kitus. Vienas rizikos grupės asmuo gali informuoti kitą. Tad svarbu, kad specialistai suprastų ir vertintų tuos procesus. Be to, duomenys pabrėžia abiejų modelių ribotumą ir poreikį sukurti sistemą, kuri atsižvelgtų į tuos sudėtingus so-

cialinius ir dinامينius procesus. Pavyzdžiui, įvairios artimiausių šeimos narių ir giminaičių, kaip visuomenės vienetu, savybės lemia kaip, kada ir kokia informacija dalytis. Nuo to priklauso, ir kiek asmuo susirūpina savo imlumu genetinei ligai.

Faktas, kad šios genetinės ligos savybės bei dinamika turi didžiulę reikšmę bei skatina tirti ir kitas genetines ligas. Iš tikrųjų retų ir dažnų genolinių ligų mutacijos galėtų būti identifikuojamos vienodai dažnai.

Genetiniai tyrimai gali paskatinti atrasti ir kitas naujas retas ligas ar jų kategorijas. Ir iš tikrųjų praeityje dėl naujų technologijų, kurios tiksliau ir patikimiau gebėjo atkirti tos pačios ligos išraiškas, keitėsi nozologija. Tai naujas iššūkis medicinos mokymui: studentams ir jau patyrusiems kliniciams. Gydytojai turės išmokyti susidoroti su vis sudėtingėjančiomis ligomis, jų konsultavimu, tyrimų organizavimu, rizikos grupės žmonių atranka. Gydytojai ir medicinos dėstytojai turi skirti daugiau dėmesio kaip, kada, kiek gydytojas turi bendrauti su pacientu, kalbant apie jo šeimos narių galimą riziką. Tačiau čia iškyla etinių problemų. Pavyzdžiui, gal pacientas visai nepalaiko ryšių su giminaičiais; pacientas gal norėtų papasakoti apie tai savo vaikams, tačiau jie dar nėra tinkamai subrendę, kad galėtų suprasti informaciją.

Galimas atvejis, kai pacientai patys siekia, kad jų artimieji išsitiirti. Tačiau netinkamai informuoti, jie gali nesilaikyti nurodymų ar prarasti motyvaciją. Gydytojai turi būti pasirengę tinkamai elgtis tokiose situacijose. Tikslinga siūsti pacientus genetinės konsultacijos, tačiau pačių konsultantų gali būti per mažai. JAV yra per 2000 genetikos konsultantų, kurių dirbančių vienu metu dar mažiau. Tad patys gydytojai turi sugebėti suteikti tam tikrą konsultaciją. Laimei, AATS gan gerai paklūsta Mendelio dėsnams.

APIBENDRINIMAS IR IŠVADOS

Gydytojams trūksta pasirengimo ir gebėjimų spręsti šiuos neaiškumus ir bendrauti su pacientu, kad nauda būtų didžiausia: kartais nežinoma, ar geriau rinktis žodinį ar skaitinį (situacijai apibūdinti naudoti absoliučius skaičius ar proporcijas) informavimo būdą. Medicinos darbuotojai kiekybinėms

išraiškoms (tikimybėms) gali priskirti kokybines (pvz., tikėtina ir netikėtina), tačiau pacientai šias gali kitaip interpretuoti. Taip pacientai gali klaidingai įvertinti riziką.

Genetinės ligos tyrimas apima ne tik tą ligonį, jis turi apimti ir visą jo šeimą, kuri gali būti rizikos grupėje. Visada svarbu pradėti gydymą kuo anksčiau, o ateityje genetinėms ligoms tikrai bus sukurta naujų vaistų. Gydytojams nepabrėžus, kaip svarbu informuoti savo artimuosius, šie gydymo gali sulaukti per vėlai. Šie gydytojų uždaviniai kainuoja papildomai laiko ir žmogiškųjų išteklių, kas ateityje turi būti išspręsta (pvz., papildomas apmokėjimas).

IMPACT OF SOCIAL FACTORS ON ALPHA-1 ANTITRYPSIN TESTING

DANIELIUS SERAPINAS^{1,2}, MARIUS ŠUKYS³,
RITAURAS RAKAUSKAS³

¹ DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY, LHSU, ² MYKOLAS ROMERIS UNIVERSITY, ³ LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, genetic counselling, health care, social aspects.

Summary. Targeted testing programs are identifying increasing numbers of adults affected by Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Alpha-1) who are making decisions about genetic testing for their at-risk children. Although there are possible benefits, there are also potential risks. The purpose of this article was to explore attitudes toward testing at-risk children from the first hand perspective of those involved, identify the benefits and risks experienced therein, and compare the views of parents and adults tested as children. Parents expressed significantly higher likelihoods of possible risks and benefits following Alpha-1 testing than they actually experienced. Articles do not reveal serious harms from testing at-risk children. From the review data and ethical analysis it is recommended that parents and children have relevant information prior to testing for Alpha-1 and that at risk children are directly involved in the decision-making process prior to testing.

LITERATŪRA

1. Coors ME, Moseley R, McGorray S. Informed consent process in Alpha-1 testing of at-risk children: views of parents and adults tested as children. *COPD*. 2011;8:30-8.
2. d'Agincourt-Canning L. Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: responsibility and choice. *Qual Health Res* 2006 ;16:97-118.
3. Grimes D, Snively G. Patients' understanding of medical risks: implications for genetic counseling. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 910-914.
4. Guest G, Bunce A, Johnson L. How many interviews are enough? An experiment with data saturation and variability. *Field Methods* 2006 ; 18:59-82.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 8) redakcijoje.

Branduolio faktorius kappa B ir eozinofilai astmos patogenezėje

Ieva Janulaitytė, Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: branduolio faktorius kappa B, NF-κB, eozinofilai, transkripcijos faktoriai, astma.

Santrauka. Astma yra kompleksinė uždegimo liga, kuriai būdingas kvėpavimo takų uždegimas bei remodeliavimasis ir bronchų reaktyvumas. Eozinofilai – tai kraujyje cirkuliuojantys granulocitai, dalyvaujantys astmos patogenezėje. Eozinofilų gyvavimas sergant alergine astma užsitęsia, kas gali sąlygoti kvėpavimo takų gleivinės pažeidimą ir remodeliavimąsi. Branduolio faktoriaus kappa B kelias buvo laikomas prototipiniu uždegimo signaliniu keliu, kurio pagrindas – uždegimo citokinių, chemokinių ir adhezijos molekulių genų raiška, reguliuojama NF-κB transkripcijos faktoriaus. NF-κB ilgai buvo laikomas „šventuoju graliu“ ar uždegimą slopinančių vaistų taikiniu, tačiau tyrimai parodė, kad lėtinės uždegimo ligos yra itin kompleksiškas mechanizmas, įtraukiantis ląsteles ir jų baltymus. Šis transkripcijos faktorius atsakingas už daugelio uždegimo molekulių, tokių kaip citokinių, chemokinių bei adhezijos molekulių, gamybą ir jų genų raišką. NF-κB taip pat gali būti atsakingas už susilpnėjusią eozinofilų apoptozę.

BRANDUOLIO FAKTORIUS KAPPA B (NF-κB) IR JO AKTYVACIJOS KELIAI

Branduolio faktorius kappa B (NF-κB) – tai pirmasis atrastas ir aprašytas genų raišką imuninėje sistemoje reguliuojantis faktorius, dalyvaujantis įgimtame ir įgytame imuniniame atsake [1]. Šis transkripcijos faktorius dalyvauja ir organogenezėje, nelimfocitinėje bei limfocitinėje hemopoezėje, tiesioginiame antimikrobinio atsako mechanizmuose, uždegimo procesuose, CD4+ T limfocitų diferenciacijoje ir inicijuojant bei reguliuojant imuninių atsaką. Visi NF-κB šeimos baltymai turi bendrą visiems Rel homologinį domeną jų N terminaliniame gale. Šiai transkripcijos faktorių šeimai priklauso RelA, RelB, c-Rel arba p50, p52. NF-κB pošeimio baltymai, įskaitant RelA, RelB ir c-Rel, turi transaktyvacijos domeną savo C terminaliniame gale. NF-κB yra svarbus ląstelinio atsako reguliatorius, kuris priklauso greitai reaguojančių pirminių transkripcijos faktorių kategorijai. Šie transkripcijos faktoriai yra neaktyvios formos, o jų suaktyvėjimas nepriklauso nuo baltymų sintezės ląstelėje. Tai leidžia NF-κB pirmam reaguoti į žalingą ląstelės stimuliavimą, kaip antai: reaktyvias deguonies formas (RDF), tumoro

nekrozės faktorių (TNF-α), interleukiną 1-β (IL-1β), bakterinius lipopolisacharidus (LPS), izoproterenolį, kokainą ir jonizuojančiąją spinduliuotę [2]. NF-κB neaktyvūs dimerai yra nesujautintose ląstelėse.

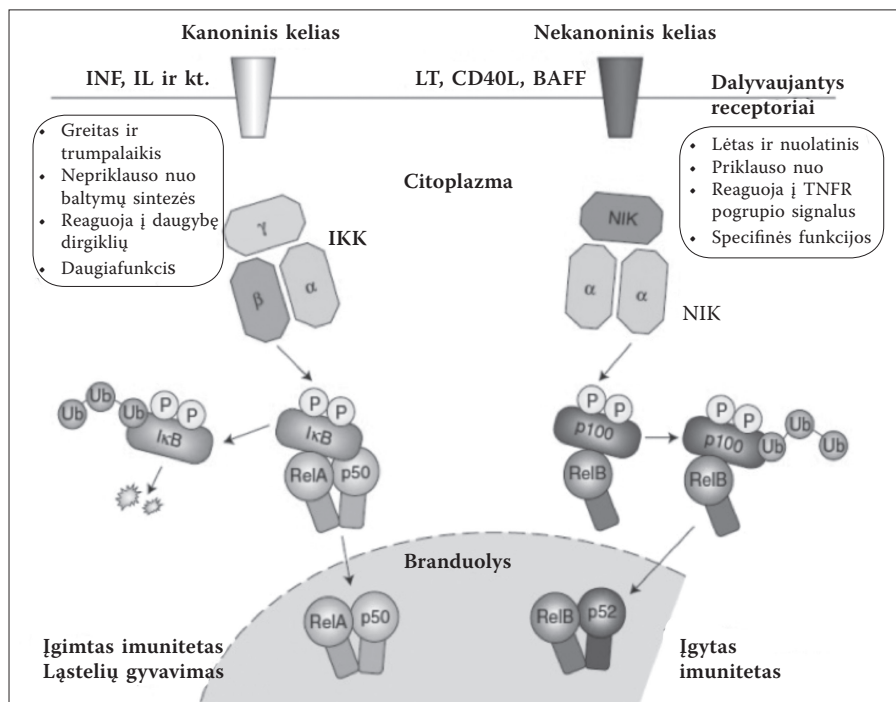
NF-κB yra izuoliuotas branduolio faktoriaus κ B inhibitorių, kurių šeima vadinama κ B inhibitoriais (IκB). Šių baltymų sekoje yra daug pasikartojančių ankirino sekų. Būtent šios sekos apsaugo nuo NF-κB aktyvinimo [3]. IκB šeimai priklauso IκBα, IκBβ, IκBε ir Bcl-3. NFκB aktyvinimas sužadinamas per IκB baltymo degradaciją. Šioje reakcijoje dalyvauja IκB kinazė (IKK). IKK sudaryta iš IKKα ir IKKβ heterodimerinių subvienetų ir pagrindinio reguliacinio baltymo, vadinimo NEMO (angl. *NF-κB essential modulator*) arba IKK gama. Kai perduodamas signalas į ląstelę, IκB kinazė fosforilina dvi serino liekanas, esančias ant IκB reguliacinio domeno, tada vyksta IκB inhibitoriaus molekulių modifikacija, vadinama ubikvintiliniu, dėl to proteosomos suardo šiuos baltymus.

IκB suirus, NF-κB kompleksas išsilaisvina ir patenka į branduolį, kur įjungia tam tikrų genų raišką. NF-κB sukelta genų raiška yra atsakinga už fiziologinį ląstelės atsaką į dirginimą – išskiriami citokinai, chemokinai, ląstelė proliferuoja arba pailgėja jos gyvavimo laikas. Tuo pat metu vyksta raiška ir

IκBα, kuris stabdo NF-κB veikimą, taip susidaro „kilpa“, kai iš neaktyvios formos paverstas į aktyvią NF-κB aktyvina savo paties inhibitoriaus raišką [4].

NF-κB aktyvinimas

Uždegimo atsakas – koordinuotas daugelio signalinių kelių suaktyvėjimas, kuris reguliuoja tiek uždegimą skatinančių, tiek slopinančių citokinių raišką būdinguose audiniuose ir leukocituose. Daugiausia duomenų turima apie IL-1 ir TNF-α bei *Toll-like* mikrobinio atpažinimo receptorius, kurie priklauso IL-1 receptorių šeimai. IL-1 ir TNF-α yra pagrindiniai uždegimo citokinai, kurie greitai išskiriami esant audinių pažeidimui ar infekcijai. TLR atpažįsta mikrobines molekules ir pateikia germinacines savęs neatpažinimo užkoduotas sistemas, kurios greitai atpažįsta uždegimo sukėlėją [5]. Tačiau yra duomenų, kad ne tik išoriniai, bet ir endogeniniai ligandai gali veikti TLR esant audinių pažeidimui ir tam tikroms ligos stadijoms, kurios veikia kaip uždegimą skatinantys veiksniai, nors uždegimo nėra [6]. Nors yra struktūriškai skirtingi, šie receptoriai naudoja panašų signalų perdavimo mechanizmą, kuriame dalyvauja IκB kinazė (IKK) ir NF-κB aktyvacija [7]. Daugelyje ląstelių NF-κB kompleksas yra neaktyvus, nes citoplazmoje sudaro



1 pav. Kanoninis ir nekanoninis NF-κB signalinis kelias [8]

kompleksus su inhibitoriais baltymais IκB. Skiriami du NF-κB aktyvacijos keliai: kanoninis ir nekanoninis (1 pav.).

Kanoninis NF-κB signalinis kelias suaktyvėja, kai IκB baltymai yra suardomi IκB kinazių komplekso (IKK) β ir α subvienetų, NF-κB dimerai įeina į branduolį [9] ir pradeda moduluoti genų raišką. Manoma, kad kanoninis kelias yra svarbus alerginės astmos patogenezeje. Šį kelią aktyvina uždegimą slopinantys tarpininkai. Nekanoninis kelias suaktyvėja tarpininkaujant IKK-α, kuris fosforilina IκB, ir tuo metu proteosomos pradeda irti [10]. IKK komplekso α ir β subvienetai yra katalitiniai, o reguliacinis, kitaip dar vadinamas NEMO subvienetu. Šis kelias reguliuoja limfinių organų vystymąsi bei B limfocitų aktyvumą.

Kanoninis NF-κB kelias pirmiausia buvo apibūdintas kaip atsakas į TNF-α ir IL-1 signalus, prototipiškai šie uždegimo citokinai vaidina svarbų vaidmenį patogenezeje tokių lėtinių ligų kaip reumatoidinis artritas, astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) [11–13]. NF-κB aktyvumas uždegimo metu yra susijęs su kanoninio kelio ir RelA- ar cRel sudarančių kompleksų suaktyvėjimu. Atliktos studijos su reumatoidinio artrito pacientais atskleidė, kad pažeistas audinys gamina daugiau nei įprastai uždegimo citokinų ir chemokinų, o ši reakcija yra priklausoma nuo NF-κB [14, 15]. Panašūs ir žmogaus aterosklerozinio uždegimo bei uždegimo citoki-

nų gamybos, taip pat priklausomos nuo NF-κB, studijų rezultatai [16]. Nustatyta koreliacija tarp NF-κB aktyvacijos ir uždegimo ligų tiriant gyvūnų artrito [17] ir alerginių kvėpavimo takų ligų modelius [18]. Tačiau ryšį tarp NF-κB aktyvumo ir uždegimo ligų nėra lengva interpretuoti, nes išskiriami tiek uždegimą skatinantys, tiek slopinantys mediatoriai, todėl tikėtina, kad ligos progresavimas priklauso nuo jų santykio [19].

Alternatyvus NF-κB aktyvinimo kelias – p100 fosforilimas IKK-α, dėl to suaktyvėja RelB/p52 heterodimerai. Tyrimai su gyvūnų modeliais rodo, kad šis kelias svarbus organogenezei ir B limfocitų funkcionavimui [20, 21], tačiau jo reikšmė uždegimo ligų atveju nėra tiksliai žinoma [22, 23].

EOZINOFILAI IR JŲ APOPTOZĖ ASTMOS PATOGENEZEJE

Astma yra kompleksinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdinga kvėpavimo takų remodeliavimas [24], bronchų hiperreaktyvumas [25, 26]. Eozinofilai yra vienos iš pagrindinių ląstelių, dalyvaujančių alerginės astmos patogenezeje ir uždegimo procesuose [27–30]. Eozinofilai – iš kaulų čiulpų ląstelių kilę kraujyje cirkuliuojantys granulocitai, kurie sudaro 1–3 proc. visų leukocitų [31]. Eozinofilai vystosi iš CD34+ pluriotentinių progenitorinių ląstelių, kai jas stimuliuoja inter-

leukinas 5 (IL-5), interleukinas 3 (IL-3) ir granulocitų bei makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-CSF) [32]. Šių progenitorinių ląstelių paviršinė membrana turi daug IL-5 receptorių, todėl interleukino signalai lemia eozinofilų vystymąsi. Kita alerginiame uždegime dalyvaujanti ląstelė – 2 tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2) – išskiria IL-5, kuris veikia kaulų čiulpuose esančias CD34+ progenitorines ląsteles [33]. Plaučiuose eozinofilai atlieka daugelį funkcijų, kurios gali būti atsakingos už ligos eigą. Eozinofilai yra atsakingi už reaktyviųjų deguonies formų (RDF) susidarymą ir išskiria toksines granules bei citokinus (IL-13, IL-5, TGF-β), chemokinus (CCL-11, CCL22, matricos metaloproteinazės, granulių mediatorius ir kt.) [34, 35], be to, jie gali pateikti antigeną ląstelėms. Eozinofilai kraujyje išgyvena 5 val., o audiniuose – net iki 8–12 dienų.

Apoptozė – tai genetiškai užprogramuota ląstelės žūtis, kuriai prasidėjus ląstelėje suaktyvėja pačios ląstelės fermentai ir imamos skaldyti ląstelę sudarančios medžiagos [36]. Tai biologiškai svarbus procesas, reikalingas palaikyti audinių hemostazę, reguliuoti ląstelių augimą ir diferenciaciją. Vykstant apoptozei, negrįžtami suaktyvinama proteolizinių baltymų kaspazių (cisteino proteazių) kaskada (2 pav.). Suaktyvėjusios kaspazės proteoliziškai aktyvina kitas prokaspazes. Kai kurios kaspazės ardo struktūrinius ląstelės baltymus, pavyzdžiui, branduolio apvalkalo, citoskeleto bei tarpląstelinį jungčių baltymus ir aktyvina endonukleazę, kuri suskaldo branduolio DNR. Svarbiausi apoptozės požymiai: DNR sutrūkinėja į fragmentus, branduolys susitraukia ir susiraukšlėja, pakinta pačios ląstelės forma. Eozinofilų apoptozę gali sukelti daugelis veiksnių: Fas ligazės, dauguma farmakologinių medžiagų ar TNF receptorių ligazės. O taip pat gali veikti vidinis kelias, susijęs su mitochondrijų veikla.

NF KAPPA B VAIDMUO EOZINOFILŲ APOPTOZĖS METU

Alerginės astmos metu NF-κB reguliuoja antiapoptozinį Bcl-2 veikimą. Jei Bcl-2 raiška padidėjusi, eozinofilų gyvavimas pailgėja, susilpnėja ląstelių apoptozė kvėpavimo takuose. Eozinofilų apoptozę gali sukelti daugelis veiksnių: Fas ar TNF receptorių ligazės, daugelis farmakologinių medžiagų. Kvėpavimo takų ląstelės pasižymi Fas ligando raiška, T limfocituose šio ligando raiška yra sumažėjusi dėl Th2

išskiriamų citokinų GM-CSF [37–39] ir IL-5 [36, 40]. Nustatyta, kad IL-5 yra eozinofilų koloniją stimuliuojantis faktorius [41]. Tyrimų su pelėmis modeliuose buvo nustatyta, kad Fas ligando neutralizavimas gali lemti kvėpavimo takų eozinofiliją alerginės astmos metu.

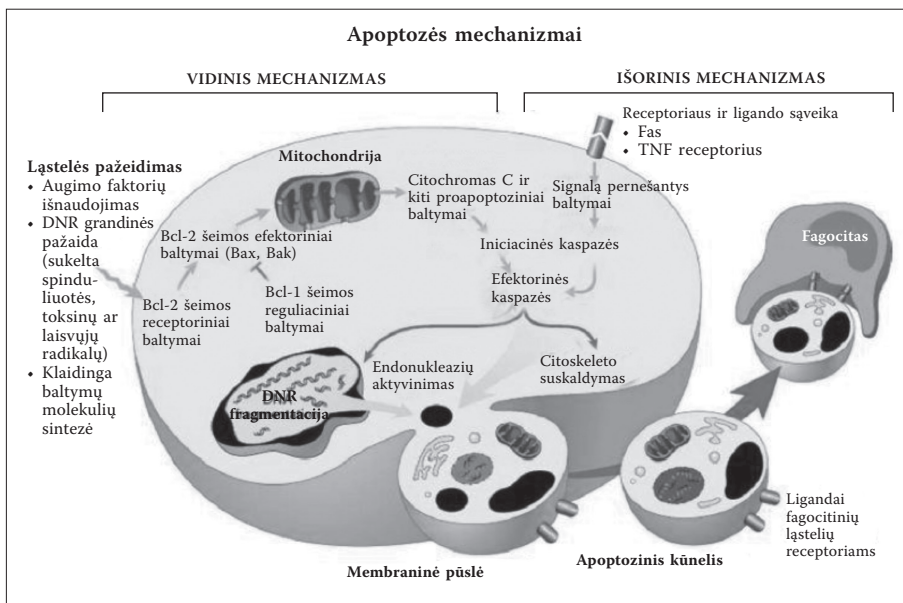
Apoptozės reguliavimui itin svarbus onkogeno p53 baltymas, kuris kontroliuoja genų, valdančių ląstelės ciklą, DNR reparaciją, angiogenezę, baltymų degradaciją ir raišką. p53 baltymas gali sužadinti apoptozę per proapoptozinius Bcl-2 šeimos narius ir slopinti antiapoptozinius Bcl-2 baltymus. Suaktyvėjus šiems procesams, ląstelės tampa itin atsparios daugeliui žūtį lemiančių poveikių.

Alerginės astmos atveju intensyvių uždegimą gali sąlygoti padidėjęs NF- κ B aktyvumas, kuris slopina eozinofilų apoptozę. Be to, ilgesnį eozinofilų gyvavimą gali lemti ir GM-CSF bei IL-5. GM-CSF yra vienas pagrindinių citokinų, sąlygojančių ilgesnį eozinofilų gyvavimą kvėpavimo takuose sergant astma. IL-5 taip pat sąlygoja ilgesnį eozinofilų gyvavimą, gali pakeisti antiapoptozinio Bcl-2 raišką eozinofiluose, reguliuoja kaspazes, vienus pagrindinių apoptozės kaskadinio kelio elementų. Kad sustabdytų eozinofilų apoptozę, IL-5 blokuoja kaspazių aktyvumą, apoptozę sutrikdoma ir eozinofilų gyvavimas pailgėja. Šie citokinai skatina ir eozinofilų migraciją bei jų kaupimąsi kvėpavimo takuose. Kai NF- κ B slopinamas, eozinofilai reaguoja į TNF- α signalus, kurie įjungia apoptozės mechanizmą. NF- κ B transkripciskai reguliuoja antiapoptozinį Bcl-2, apoptozės inhibitorius Mcl-1 ir c-IAP [37].

Jei signalinis kelias slopinamas, sutrinka šių veiksmų reguliavimas ir skatinama eozinofilų apoptozė. Jei NF- κ B aktyvinamas, suaktyvėja Bcl-2 raiška, pailgėja eozinofilų gyvavimas ir sumažėja šių ląstelių apoptozė kvėpavimo takuose. TNF- α yra slopinamas, kai NF- κ B aktyvus ir nepažeisti jo signaliniai keliai [42, 43].

APIBENDRINIMAS

Eozinofilai – viena pagrindinių ląstelių, dalyvaujančių alerginės astmos patogenezėje, o branduolio faktorius kappa B yra svarbus veiksnys, dalyvaujantis ne tik ląstelių vystymosi, bet ir diferenciacijos bei proliferacijos procesuose. Manoma, kad alerginės astmos atveju NF- κ B aktyvacija sąlygoja lėtesnę eozinofilų apoptozę, dėl to gali būti palaikomas intensyvesnis uždegimas kvėpavimo takuose.



2 pav. Vidinis ir išorinis apoptozės mechanizmas

Išorinis signalinis kelias įjungiamas per signalines molekules, vadinamas ligandais, kurios prisijungia prie transmembraninių „mirties“ receptorių, aktyvinančių kitus transmembraninius receptorių, sudarydami ląstelės žūtį sukeltantį signalinį kompleksą. Šis kompleksas aktyvina kaspazę 8, kuri tiesiogiai gali aktyvinti kaspazę 3. Kaspazė 3 yra efektorinis baltymas, kuris sužadina ląstelės degradaciją. Aktyvi kaspazė 8 gali Bid baltymą suskaldyti į tBid, kuris svarbus vidiniam apoptozės signaliniam keliui. Vidinis signalinis kelias įjungiamas, kai ląstelė patiria stresą. Kai gaunamas streso signalas, proapoptoziniai Bax, Bid ir Bak baltymai prisijungia prie išorinės mitochondrijos membranos. Jiems prisijungus, mitochondrija išskiria savo vidinį turinį ir citochromą C, dėl to citoplazmoje formuojasi kompleksai ir aktyvinama kaspazė 9, kuri toliau aktyvina efektorinę kaspazę 3. Tuo pat metu veikia ir Smac/Diablo baltymai, kurie slopina apoptozės inhibitorius [44].

NUCLEAR FACTOR K B AND EOSINOPHILS IN ASTHMA PATHOGENESIS

IEVA JANULAITYTĖ, SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY,
MEDICAL ACADEMY, LITHUANIAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES

Keywords: nuclear factor kappa B, NF- κ B, eosinophils, transcription factors, asthma.

Summary. Asthma is a complex immunologic and inflammatory disease characterised by the presence of airway inflammation, airway remodelling, and bronchial hyperresponsiveness (BHR). Eosinophils are circulating granulocytes involved in pathogenesis of asthma. Multiple elements including interleukin (IL)-5, IL-13, chemoattractants are directly involved in recruiting eosinophils to the lung during allergic inflammation. Once recruited, eosinophils participate in the modulation of immune response, induction of airway hyperresponsiveness and remodeling, characteristic features of asthma. Airway eosinophilia has been recognized as a predominant feature of allergic asthma and elevated numbers during the inflammation are often associated with the disease severity. Increased eosinophil survival and decreased apoptotic death are believed to participate in the asthmatic airways. The nuclear factor NF- κ B pathway has long been considered a prototypical proinflammatory signaling pathway, largely based on the role of NF- κ B in the expression of proinflammatory genes including cytokines, chemokines, and adhesion molecules. The NF- κ B pathway does indeed regulate proinflammatory cytokine production, leukocyte recruitment, or cell survival, which are important contributors to the inflammatory response. But, the antiapoptotic functions of NF- κ B can both protect against inflammation, in the case of epithelial cell survival and mucosal barrier integrity, and also maintain the inflammatory response through persistent leukocyte activation.

LITERATŪRA

1. Yusuf D, Butland SL, Swanson MI, Bolotin E, Ticoll A, Chung WA, et al. The transcription factor encyclopedia. *Genome biology*. 2012;13(3):R24.
2. Chandel NS, Trzyna WC, McClintock DS, Schumacker PT. Role of oxidants in NF-kappa B activation and TNF-alpha gene transcription induced by hypoxia and endotoxin. *Journal of immunology*. 2000;165(2):1013-21.
3. Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an IkappaBalpha/NF-kappaB complex. *Cell*. 1998;95(6):749-58.
4. Nelson DE, Ihekwaba AE, Elliott M, Johnson JR, Gibney CA, Foreman BE, et al. Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression. *Science*. 2004;306(5696):704-8.
5. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801.
6. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*. 2006;124(4):823-35.
7. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell*. 2002;109 Suppl:S81-96.
8. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009;1(6):a001651.
9. Poynter ME. Airway epithelial regulation of allergic sensitization in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012;25(6):438-46.
10. Oh H, Ghosh S. NF-kappaB: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets. *Immunological reviews*. 2013;252(1):41-51.
11. Holgate ST. Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease. *Cytokine*. 2004;28(4-5):152-7.
12. Chung KF. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Current drug targets*. 2006;7(6):675-81.
13. Williams RO, Paleolog E, Feldmann M. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(4):412-7.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 44) redakcijoje.

Nėščiujų anafilaksija

Adelė Druktenytė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: anafilaksija, nėštumas, gimdymas, gaivinimas.

Santrauka. Anafilaksija nėštumo metu yra reta, tačiau labai pavojinga būklė ir nėščiajai, ir vaisiui. Nėštumo pradžioje anafilaksijos etiologiniai veiksniai panašūs į bendrojoje populiacijoje anafilaksiją sukeliančius veiksnius, o nėštumo pabaigoje ir gimdymo metu dažniausias anafilaksiją sukeliantis veiksnys yra vaistai (ypač penicilinas bei kiti beta laktaminiai antibiotikai). Nėščiujų anafilaksijos diagnostika remiasi įprastiniais anafilaksijos diagnostikos kriterijais, tačiau yra ir tik nėščiosioms būdingų klinikinių simptomų: intensyvus genitalijų niežėjimas, nugaros apatinės dalies skausmas, skausmingi gimdos susitraukimai, priešlaikinio gimdymo požymiai. Be dažniausių anafilaksijai būdingų komplikacijų, nėštumo metu galimi negrįžtami vaisiaus CNS pažeidimai, didesnė perinatalinės mirties rizika. Straipsnyje apžvelgiami pirmosios pagalbos, teikiamos nėščiajai anafilaksijos metu, ypatumai. Tokiais atvejais teikiant pagalbą būtina užtikrinti ne tik nėščiosios gyvybines funkcijas, bet ir stebėti vaisiaus būklę.

ĮVADAS

Nėščiujų anafilaksija reta, bet labai pavojinga būklė, galinti sukelti sunkių komplikacijų ir nėščiajai, ir ypač vaisiui. Jos dažnumas – 2,7–3 atvejai iš 100 tūkst. gimdymų [2, 10], o sunkios komplikacijos siekia iki 40 proc. [2]. Nepaisant placentos barjerinės funkcijos, kuri apsaugo vaisių nuo motinos imunoglobulino (Ig) E antikūnų patekimo ir tiesioginio pažeidimo, anafilaksijos metu kylanti motinos hipoksija ir hipovolemija sutrikdo gimdos aprūpinimą krauju, vaisiaus organizme vystosi ryškūs metaboliniai pokyčiai, atsiranda distreso požymių ir nėštumą dažnai tenka užbaigti cezario pjūvio operacija [2, 4, 12]. Apie 74 proc. nėštumų, pasireiškus anafilaksijai, yra užbaigiami atliekant cezario pjūvį [12].

ETIOLOGIJA

Nėštumo pirmaisiais trimestrais anafilaksiją sukeliantys veiksniai dažniausiai yra tokie patys kaip ir bendrojoje populiacijoje. Pagal anafilaksijos išsivystymo mechanizmą veiksniai gali būti skiriami į susijusius su IgE ir nesusijusius su IgE [8]. Su IgE susiję veiksniai – tai dažnai alergijų sukeliantys maisto produktai (žuvis bei kitos jūros gėrybės, riešutai, pienas, kiaušiniai), medžiagos, patenkančios į kraują įgėlus vabzdžiams (širšėms, bitėms, vapsvoms, kai kurioms skruzdėms), latekso gaminiai, retai biologinės medžiagos (vakcinos, monokloniniai antikūnai), vaistai (penicilinas ir kiti beta laktaminiai antibiotikai) [1, 8, 29]. Su IgE susijusių veiksmų sukelta anafilaksija sudaro daugiau nei 70 proc. visų nėščiujų anafilaksijų atvejų [22]. Su IgE nesusiję veiksniai dažniausiai yra vaistai (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, didelės molekulinės masės

dekstranas (retai), labai retai – intraveninis Ig). Taip pat labai retai anafilaksijos priežastis gali būti ir tiesiogiai putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliaciją sukeliantys fiziniai veiksniai (šaltas oras, šaltas vanduo, karštis, UV spinduliai). Galima ir idiopatinė anafilaksija [1, 2, 6].

Nėštumo pabaigoje bei gimdymo metu išstinkančios anafilaksijos priežastys labiau susijusios su pačiu nėštumu, gimdymu ir jų priežiūra. Šiuo laikotarpiu anafilaksiją dažniausiai sukelia vaistai. Antibiotikai, pvz., penicilinas ar kiti beta laktaminiai, kurie skiriami apsaugoti naujagimį nuo infekcijos ar atliekant cezario pjūvį, užima pirmą vietą tarp anafilaksiją sukeliančių veiksmų [12, 13]. Skiriant peniciliną (ypač injekcijų forma) nėščiosioms ar gimdyvėms kyla 5 anafilaksijos atvejai iš 10 tūkst. penicilino skyrimo atvejų [13].

Nėštumo metu anafilaksijai pasireikšti įtakos gali turėti ir anemijai ar stipriam kraujavimui gydyti skiriamas kraujo transfuzijos, kiti kraujo produktai ar geležies preparatai [2, 19].

Nėščiujų anafilaksiją gali sukelti ir vietiška veikiantys anestetikai, gimdymui skatinti skiriami oksitocinas, B grupės vitaminai, radiokontrastinės medžiagos [2]. Atliekant akušerines-ginekologines procedūras nėščiosios yra labiau linkusios į anafilaksines latekso sukeltas reakcijas nei ne nėščios moterys [12].

NĖŠČIOSIOS KLINIKINIAI ANAFILAKSIJOS SIMPTOMAI

Anafilaksijai nėštumo metu būdingas intensyvus genitalijų niežėjimas, nugaros apatinės dalies skausmas, skausmingi gimdos raumenų susitraukimai, priešlaikinio gimdymo požymiai [1, 2]. Šie simptomai gali kilti dėl staigios putliųjų ląstelių, kurių gausu gimdoje bei makštyje, degranuliacijos [3, 30]. Išsiskyręs histaminas, prostaglandinai bei kitos

biologiškai aktyvios medžiagos skatina gimdos raumenų susitraukimą [31]. Retai nėščiosios nurodo ir neįprastą simptomą – metalo skonį burnoje [2].

Kiti nėščiųjų anafilaksijos požymiai (1 lentelė) yra tokie patys kaip įprastiniai pasireiškiantys ištikus anafilaksijai: odoje ir gleivinėje – 80-90 proc., viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose – iki 70 proc., širdies ir kraujagyslių sistemoje – apie 45 proc., virškinimo trakte apie – 45 proc., centrinėje nervų sistemoje (CNS) – apie 15 proc. [1].

VAISIAUS PAŽEIDIMO MECHANIZMAS IR KLINIKA

Placenta atlieka barjerinę funkciją, todėl IgE antikūnai pro ją patekti iš motinos į vaisių negali ir taip vaisius iš dalies apsaugomas nuo alerginės reakcijos [3, 4]. Kai nėščiajai kyla anafilaksija, vaisius gali būti pažeidžiamas trejopai:

- Dėl motinos hipoksemijos sumažėjusio vaisiaus aprūpinimo deguonimi;
- Dėl hipotenzijos sumažėjusio gimdos kraujotakos ir sumažėjusio deguonies patekimo į vaisių;
- Dėl atsiradusios alkalozės, skatinančios vazokonstrikciją ir bloginančios gimdos kraujotaką, padidėjusio motinos hemoglobino afiniteto deguoniui ir dėl to sumažėjusio deguonies tiekimo vaisiui [3].

Vaisius yra itin jautrus pablogėjusiai kraujotakai, todėl greitai įsijungia kompensaciniai mechanizmai ir vaisiaus kraujotaka centralizuojama – ji nukreipiama į gyvybinius organus (smegenis, širdį, antinksčius) [9]. Dėl sumažėjusio periferinės kraujotakos ir oksigenacijos susilpnėja ar išnyksta vaisiaus judesiai. Vaisiaus pH yra palaikomas buferinių sistemų [28]. Kai kompensaciniai mechanizmai išsenka, aerobinis metabolizmas keičiasi į anaerobinį ir palaipsniui vystosi metabolinė acidozė, kuri progresuoja, kyla asfiksija, vystosi vaisiaus hipoksinė-išeminė encefalopatija, negrįžtami CNS pažeidimai, perinatalinė mirtis [2, 9, 20, 28].

BAIGTYS

Anafilaksijos metu sustojus nėščiosios širdies veiklai, skubiai atlikus cezario pjūvio operaciją ir naujagimiui gimus per 5 minutes, apie 90 proc. naujagimių CNS būna nepažeista, tačiau jei ši procedūra užtrunka 15 minučių ar ilgiau, naujagimių, kuriems CNS nepažeista, būna mažiau nei 60 proc. [2].

Tarptautinėje literatūros apžvalgoje aprašomi 28 nėščiųjų anafilaksijos atvejai, įvykę 2008 metais [3]:

- motinų mirties atvejų nebuvo;
- gimdymas iki 32 nėštumo sav. – 6 atvejai;
- perinatalinė mirtis – 4 atvejai;
- 9 naujagimiams nustatyta neurologinių sutrikimų, trys jų buvo mažesnio nei 32 sav. gestacinio amžiaus;
- epinefrino skirta tik 12 iš 28 nėščiųjų; šių 12 motinų 6 naujagimiai gimė sveiki, 4 turėjo neurologinių pažeidimų, 2 mirė.

GYDYMAS

Pagrindiniai nėščiųjų anafilaksijos gydymo principai yra tokie patys kaip ir įprastai gydant anafilaksiją. Tačiau, atsižvelgiant į anafilaksijos keliamą grėsmę vaisiui, gydymas turi kai kurių ypatumų:

1 lentelė. Nėščiųjų anafilaksijos požymiai [1, 3, 8, 26]

Organai/sistemos	Simptomai
Oda, gleivinės	Išplitusi eritema, odos ir gleivinių niežėjimas (ypač genitalijų), pūkslės, angioedema (liežuvio, periorbitalinė edema)
Kvėpavimo takai	Nosies niežėjimas, užgulimas, rinorėja, čiaudulys, gerklės niežėjimas, balso pokyčiai, kosulys, švokštimas, dusulys, dažnas paviršutiniškas kvėpavimas, cianozė, kvėpavimo sustojimas
Virškinimo traktas	Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, disfagija, pagreitinėjusi peristaltika ir išmatų ar šlapimo nelaikymas, diarėja
Širdies ir kraujagyslių sistema	Krūtinės skausmas (dėl išemijos), tachikardija, bradikardija (retai), aritmijos, širdies plakimo pojūtis, hipotenzija, alpimas, šokas, infarktas
Centrinė nervų sistema	Galvos skausmas, svaigulys, nerimas, regos sutrikimai, sąmonės praradimas
Gimda ir jos priklaūsiai	Skausmingi gimdos susitraukimai, priešlaikinio gimdymo požymiai

2 lentelė. Būklės, kurių klinikiniai simptomai panašūs į anafilaksijos ir kurias reikėtų diferencijuoti nėštumo metu [3, 8]

- Plaučių embolija
- Embolija vaisiaus vandenimis
- Plaučių edema
- Astmos priepuolis
- Svetimkūnio aspiracija
- Mitralinė stenozė
- Miokardo infarktas
- Preeklamsija
- Spinalinės blokados, vietinių anestetikų sukelta hipotenzija
- Hipoglikemija
- Epiglotitas
- Paveldima angioedema
- Isterijos priepuolis

1. Pirmiausia būtina laiku atpažinti anafilaksiją. Nėščiųjų anafilaksiją reikia atskirti nuo kitų būklių, kurių klinikiniai požymiai panašūs į anafilaksijos (2 lentelė).
2. Kuo greičiau pašalinti anafilaksiją sukėlusį veiksnį.
3. Įvertinti svarbiausius gyvybinius rodiklius: kvėpavimo takų praeinamumą, kvėpavimo dažnį (KD), ŠSD, AKS, sąmonę.
4. Svarbu, kad nėščiajai pirmąją pagalbą teikiančioje komandoje būtų anesteziologas, akušeris-ginekologas bei neonatologas.
5. Adrenalino injekcija į raumenis. Adrenalinas (epinefrinas) turi būti skubiai leidžiamas į raumenis, rekomenduojama injekcijos vieta – šlaunies išorinė vidurinė dalis. Pirmoji dozė – 0,3 mg 1 mg/ml koncentracijos tirpalo. Injekcija gali būti kartojama kas 5–15 min., kol būklė pradės gerėti. Daugumai pacienčių atsakas būna po vienos dviejų dozių. Kontraindikacijų skirti adrenaliną gydant anafilaksiją nėra.
6. Papildomo 100 proc. deguonies 6–8 l/min. inhaliacijos pro kaukę ar intubacija, retais atvejais pririekia tracheostomos.
7. Paguldyti nėščiąją ant kairiojo šono mažiausiai 15° kampu [25] ir pakelti kojas. Nėščiajai gulint ant nugaros būtų spaudžiama *v. cava inferior* ir pacientės būklė dar labiau pablogėtų. Tai itin svarbu, kai nėštumas yra 20 ar daugiau savaičių. Reikia vengti staigaus pacientės

3 lentelė. Vaisiaus distreso požymiai [32]

- Pakitęs (padidėjęs ar sumažėjęs) vaisiaus širdies susitraukimų dažnis (ypač sąrėmio metu ar po jo)
- Sumažėjęs ar išnykęs vaisiaus širdies susitraukimų variabiliškumas
- Vėlyvosios deceleracijos

atsistojimo ar atsisėdimo, kuris gali sukelti ortostatinę hipotenziją, dar labiau bloginančią būklę.

8. Pakankamo kiekio ir greita skysčių infuzija į veną. Turėtų būti skiriama 5–10 ml/kg NaCl 0,9 proc. tirpalo per 5–10 min. Minimalus nėščiosios sistolinis kraujo spaudimas turėtų būti ne mažesnis nei 90 mm Hg, kad būtų palaikoma placentos kraujotaka.
9. Stebėti nėščiosios gyvybines funkcijas: AKS, ŠSD, KD, SpO₂. Stebėti vaisiaus būklę kardiokografu arba skaičiuoti vaisiaus širdies susitraukimų dažnį kas 5 minutes ar dažniau.
10. Jei yra indikacijų, bet kuriuo metu pradėti nėščiosios gaivinimą pagal standartinį algoritmą.
11. Esant vaisiaus distreso požymių (3 lentelė), nedelsiant atlikti cezario pjūvio operaciją. Jei vaisiaus gestacinis amžius mažesnis nei 32 savaitės, yra didelė naujagimio mirties rizika dėl neišnešiotumo, tačiau kuo ilgiau tęsiasi vaisiaus hipoksija, tuo didesnė neurologinio pažeidimo, prenatalinės mirties tikimybė [2, 3, 23, 24, 25, 27].

IŠVADOS

Nėščiųjų anafilaksija – reta, greitos diagnostikos ir gydymo reikalinga būklė. Nėštumo pradžioje kyla dėl bendrojoje populiacijoje dažniausiai anafilaksiją sukeliančių priežasčių, o nėštumo pabaigoje ir gimdymo metu ją dažniausiai sukelia vaistai, ypač skirti infekcijos profilaktikai. Anafilaksija gali lemti sunkias komplikacijas ir motinai, ir vaisiui, bet paprastai ji pavojingesnė vaisiui. Taigi labai svarbu anafilaksiją laiku diagnozuoti ir tinkamai gydyti, kad būtų išvengta hipoksijos ir hipovolemijos, o reikalui esant, nėstumą skubiai užbaigti cezario pjūvio operacija ir taip sumažinti sunkių negrįžtamų komplikacijų riziką.

ANAPHYLAXIS IN PREGNANT WOMEN

ADELĖ DRUKTENYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,
LITHUANIAN UNIVERSITY HEALTH SCIENCES

Keywords: Anaphylaxis, pregnancy, delivery, resuscitation.

Summary. Anaphylaxis during pregnancy is rare, but serious condition for pregnant woman and her fetus. In the beginning of pregnancy, the common anaphylaxis triggers are similar to the anaphylaxis triggers in the general population. In the end of pregnancy and during delivery, most common causes of anaphylaxis are medications (penicillin and other β-lactam antibiotic). Diagnosis of anaphylaxis during pregnancy is based on common criteria of anaphylaxis, however, here are typical signs and symptoms for pregnant women, such as intense vaginal itching during pregnancy, low back pain, painful uterine cramps, signs of preterm delivery. Anaphylaxis during pregnancy can cause common complications of anaphylaxis. In addition, during pregnancy it can cause irreversible changes in the central nervous system of fetus and higher perinatal death. This article will review features of first aid for pregnant woman during anaphylaxis. In such cases, it is important to ensure pregnant women vital signs and use fetal monitoring.

LITERATŪRA

1. F. Estelle R. Simons, A. Sheikh. Anaphylaxis: the acute episode and beyond. *BMJ* 2013;346:f602.
2. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3):597-606.
3. Schatz M., et al. (2013). Anaphylaxis in pregnant and breastfeeding woman. UpToDate. <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?14/50/15137?source=HISTORY> (2014 11 15).
4. N. Franklin Adkinson, et al. Asthma and Allergic Diseases during Pregnancy. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* Elsevier Health Sciences. 2013. p. 951-969.
5. F. Estelle et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4(2):13-37.
6. F. Estelle R. Simons. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161-81.
7. Scott H. et al. Advance in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2013. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:324-334.
8. Richard F. Lockey. (2012) Anaphylaxis: Synopsis. *World Allergy Organization.* http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaphylaxis/anaphylaxisynopsis.php (2014 11 25).
9. Blackburn S. *Maternal, Fetal, and Neonatal Physiology.* Elsevier Health Sciences 2014. P. 167.
10. Hepner DL, et al. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg.* 2013;117(6):1357-67.
11. G. Draisci et al. Latex Sensitization. A Special Risk for the Obstetric Population? *Anesthesiology* 2011; 114:565-9.
12. Mulla ZD, et al. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(1):55-9.
13. Preventing neonatal group B streptococcal infection. *Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situations.* *Prescrire Int.* 2011;20(114):72-7.
14. A. Sengupta, Kohli JK. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(2):252-4.
15. A. Berenguer et al. Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. *BMJ Case Reports* 2013.
16. A. Mishra, et al. Fatal anaphylactic reaction to iron in pregnancy. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(1): 93-94.
17. Ferreres-García K., et al. A case study of anaphylaxis in a pregnant woman. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(3):188-93.
18. Galvao TF, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(2):e56463.
19. Kortenhorst MS, et al. Anaphylaxis after iron dextran administration in a pregnant woman. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(48):A5264.
20. Omo-Aghoja L. Maternal and fetal Acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(1):8-17.
21. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(6):1421-5; discussion 1425-7.
22. Mertes Pm, Laxenaire MC, GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in Franze. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133-1143.
23. Marc van de Velde, et al. *Maternal Critical Care. A Multidisciplinary Approach.* Cambridge University Press. 2013. P. 170.
24. Soar J, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005;67 Suppl 1:S135-70.
25. Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers. 2008 <http://www.resus.org.uk/pages/reaction.pdf>
26. Anaphylaxis in Pregnancy. University of Oxford. 2012. <https://www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/aip>
27. Simons FER, et al. World Allergy Organisation guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:593. el-22.
28. Stannar L., Bellis A. Maternal anaphylactic reaction to a general anaesthetic at emergency cesarean section for fetal bradycardia. *GBOG.* 2001; 108(5):539-540.
29. Bobrow CS, Soothill PW. Causes and consequences of fetal acidosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 May; 80(3):F246-9.
30. Garfield RE, et al. Structural and functional comparison of mast cells in the pregnant versus nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(1):261-710.
31. Menzies FM, et al. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(3):383-96.
32. Nadišauskienė R., et al. Nėščiųjų ir gimdyvių kritinės būklės. *Kaunas: Vitae Litera,* 2009. P. 135.

Alergija maistui

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alergija, maisto alergenai, diagnostika, maisto provokacinis mėginys.

Santrauka. Alergija maistui yra labai paplitusi visame pasaulyje. Tikslus ja sergančių žmonių skaičius nėra žinomas. Alergijos maistui riziką gali padidinti įsijautrinimas kitiems alergenams, sergamumas alergenėmis ligomis giminėje, aukštesnė socioekonominė padėtis, vyriškoji lytis. Maisto produktai, kurie dažniausiai sąlygoja alergijos simptomų pasireiškimą, yra pienas, kiaušiniai, kviečiai, jūros gėrybės ir riešutai. Dažniausiai alergija maistui vystosi veikiant imunoglobulinui (Ig) E, tačiau prie jos patogenezės gali prisidėti ir ląstelinis atsakas. Alergijos maistui simptomai labai įvairūs: nuo išbėrimo odoje, bronchų spazmo iki anafilaksinio šoko. Šiuo metu „auksiniu“ diagnostikos standartu laikomas provokacinis mėginys su maisto produktais. Tačiau dėl galimų gyvybei pavojingų komplikacijų bei standartizuotų protokolų stokos šio tyrimo atlikimo galimybės yra ribotos. Kasdienėje praktikoje atliekami odos dūrio ir (ar) aplikaciniai mėginiai su maisto alergenais, specifinių IgE antikūnų maisto alergenams tyrimas, taikoma eliminacijos dieta. Gydomo pagrindas – maisto produkto, kuriam nustatomas įsijautrinimas, vengimas bei vaistų, slopinančių simptomus, vartojimas.

ĮVADAS

Alerginių ligų paplitimas pasaulyje nuolat didėja. Tai siejama su genetiniais bei aplinkos veiksniais. Alergija maistui – viena iš nepageidaujamų reakcijų, kurios metu veikia imunologiniai mechanizmai. Šis terminas apima ir su imunoglobulinu E (IgE) susijusias ir nesusijusias reakcijas [1]. Alergija maistui – pavojinga būklė, galinti sąlygoti anafilaksijos pasireiškimą. Šio straipsnio tikslas – išanalizuoti naujausius mokslinius tyrimus ir susisteminti jų rezultatus apie alergijos maistui paplitimą, rizikos veiksnius, išsivystymo mechanizmus, diagnostiką ir gydymo galimybes.

EPIDEMIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Per pastaruosius 10–20 m. alergijos maistui atvejų skaičius ženkliai išaugo [2–6]. Tikslus paplitimas nėra žinomas, nes tik nedidelė dalis epidemiologinių tyrimų atlikti naudojant standartiniu šiuo metu laikomą maisto alergijos diagnostikos metodą – dvigubai aklą placebo kontroliuojamą maisto provokacinį mėginį [2, 4].

Dažniausiai kasdienėje praktikoje diagnozuojant alergiją maistui remiamasi odos dūrio mėginių ir specifinių imunoglobulino (Ig) E tyrimų rezultatais.

Remiantis Europos alergijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) 2014 m. parengtomis maisto alergijos ir anafilaksijos gairėmis, kuriose apibendrinti Europos epidemiologinių tyrimų rezultatai, 6 proc. apklaustųjų nurodo alergiją maistui [7]. Šios rūšies alergija vaikams yra dažnesnė nei suaugusiesiems. Pagal specifinių IgE tyrimų rezultatus šių antikūnų pagausėjimas tiriant bent vieną maisto alergeną nustatytas 10,1 proc. tiriamųjų, o pagal odos dūrio mėginį – 2,7 proc. Atlikus provokacinį maisto mėginį maisto alergenams, alergija diagnozuota 0,9 proc. pacientų.

Kitos alergeninės ligos ar padidėjęs jautrumas kitiems alergenams, alergeninės ligos giminėje didina alergijos maistui išsivystymo riziką. Kai kurie autoriai nurodo, kad vyriškoji lytis, ypač vaikystėje, yra alergijos maistui rizikos veiksnys [8, 9, 10]. Įdomu tai, kad alergija maistui dažniau nustatoma aukštesnės socioekonominės padėties žmonėms [7]. Nors cezario pjūvis ir antibiotikų vartojimas buvo laikomi alergijos maistui rizikos veiksniais,

1 lentelė. Su IgE susijusios alergijos maistui ypatumai [7]

Imuninis mechanizmas	Simptomai	Kada pasireiškia	Amžius	Prognozė
Susijęs su IgE	Dilgėlinė/angioedema	Suvalgius arba tiesioginis kontaktas	Vaikai	Priklauso nuo maisto
	Rinokonjunktyvitas/astma	Suvalgius arba įkvėpus	Vaikai arba suaugusių profesinė liga	Priklauso nuo maisto
	Anafilaksinis šokas	Suvalgius, įkvėpus, tiesioginis kontaktas	Bet kurio amžiaus	Priklauso nuo maisto
	Nuo maisto priklausoma fizinio krūvio anafilaksija	Provokuoja suvalgytas maistas, tačiau tik fizinio krūvio metu	Paaugliai, suaugusieji	Nuolatinė
	Su žiedadulkėmis susijusi maisto alergija (niežėjimas, burnos gleivinės edema)	Suvalgius arba įkvėpus	Suaugusieji	Nuolatinė, sezoninė

2 lentelė. Mišraus ir ląstelinio tipo maisto alergijos ypatumai [7]

Imuninis mechanizmas	Simptomai	Kada pasireiškia	Dažniausias amžius	Prognozė
Mišrus (susijęs su IgE ir ląstelinis)	Atopinis dermatitas	Suvalgius	Kūdikiai, vaikai	Dažniausiai praeina
	Eozinofilinis virškinimo trakto sutrikimas	Suvalgius	Bet kurio amžiaus	Nuolatinis
Susijęs su ląstelinio imunitetu (T limfocitai)	Baltymų sukeltas proktitas/proktokolitas (tuštinimasis su gleivių ir kraujo priemaiša)	Suvalgius	Kūdikiai	Dažniausiai praeina
	Baltymų sukeltas enterokolitas (vėmimas, viduriavimas, sulėtėjęs augimas, mieguistumas)	Suvalgius	Kūdikiai	Dažniausiai praeina

naujausių tyrimų duomenimis, apibendrintais EAACI parengtose 2014 m. maisto alergijos ir anafilaksijos gairėse, tokio ryšio nėra [7].

Maisto produktai, kurie dažniausiai sukelia alergiją, yra karvės pienas, kiaušiniai, soja, kviečiai, žemės riešutai, lazdyno riešutai, žuvis ir vėžiagyviai [11]. EAACI parengtose 2014 m. maisto alergijos ir anafilaksijos gairėse išanalizuoti 2000–2012 m. Europoje atlikti tyrimai, kuriuose buvo vertinami alergiją sukeliantys produktai [7]. Nustatyta, kad dažnai pacientų nurodoma alergija tam tikriems maisto produktams (ypač kviečiams, lazdyno riešutams, kiaušiniams) nesutampa su provokacinio mėginio maisto alergenams rezultatais. Tai aiškinama tuo,

kad alergijos išsivystymo mechanizmai gali būti susiję ne tik su IgE. Todėl diagnozei patikslinti reikėtų atlikti dvigubai aklą placebo kontroliuojamą maisto provokacinį mėginį.

IMUNOLOGINIAI MECHANIZMAI IR KLINIKINIAI POŽYMIAI

Alergija maistui pagal imunologinį mechanizmą skiriama į susijusią su IgE, nesusijusią su IgE bei mišrią. Nuo to priklauso alergijos simptomai. Dažniausios yra reakcijos, kuriose dalyvauja IgE antikūnai. Tokiu atveju alergijos simptomai gali pasireikšti suvalgius, įkvėpus ar tiesiogiai kontaktuojant su alergenu [1, 7]. Klinikiniai požymiai gali būti labai įvairūs: odos pažeidimas, respiraciniai simptomai, anafilaksinis šokas.

Viena iš alergijos maistui klinikinių išraiškų – nuo maisto priklausoma fizinio krūvio anafilaksija, kai suvalgytas maistas provokuoja alergijos simptomus tik fizinio krūvio metu. Su IgE susijusios alergijos maistui ypatybės apibendrintos 1 lentelėje.

Alergija maistui gali vystytis dalyvaujant ir IgE antikūnams, ir T limfocitams (ląsteliniam imuniniam atsakui). Tokiu atveju, suvalgius maisto produktą, pažeidžiama oda ir virškinimo traktas. Išimtinai ląstelinio atsako sąlygota alergija dažniausiai pasireiškia kūdikiams suvalgius maisto produktą. Joms būdingas virškinimo trakto pažeidimas, augimo sutrikimas [7]. Šios imuninės reakcijos apibendrintos 2 lentelėje.

EAACI 2014 m. maisto alergijos ir anafilaksijos gairėse pateiktas alergijos maistui diagnostikos algoritmas [7]. Rutininiai tyrimai – odos dūrio mėginiai bei specifinio IgE tyrimas – atliekami pacientams, kuriems įtariama su IgE susijusi alergija maistui. Dažnai anamnezės duomenų ir šių tyrimų pakanka alergijai maistui diagnozuoti. Odos lopo mėginį rekomenduojama atlikti tik individualiais atvejais (pvz., kai alergijos maistui simptomai pasireiškia išimtinai odos simptomais ir ne iš karto po alergeno patekimo į organizmą).

Alergijos maistui diagnozę tiksliausiai patvirtina provokacinis mėginys su maisto alergenais. Jis gali būti atliekamas atviru arba dvigubai aklu metodu. Daugeliu atveju pakanka atlikti atvirą provokaciją maisto alergenų. Šio tyrimo indikacijos pateiktos 3 lentelėje. Provokacinio tyrimo maisto alergenų metu skiriamos EAACI nustatytos standartizuotos maisto alergeno, kuriam įtariamas padidėjęs įsijautrinimas, dozės. Tiriant daugumą maisto alergenų (karvės pienu, kiaušinius, riešutus) dozės svyruoja nuo 3 mg iki 3 g maisto baltymo. Provokacinis mėginys atliekamas per vieną kartą, pradedama nuo mažiausios maisto alergeno dozės, ji palaipsniui didinama iki alergijos simptomų atsiradimo arba maksimalios dozės. Tyrimas nutraukiamas, kai atsiranda alergijos klinikinių požymių arba, suvartojus maksimalią dozę, simptomų nepasireiškia. Neigiamas rezultatas, gautas taikant atvirą

maisto provokacinį mėginį, nepaneigia alergijos maistui diagnozės. Tokiu atveju siūloma atlikti šiuo metu alergijos maistui diagnostikos „auksiniu“ standartu laikomą dvigubai aklą placebo kontroliuojamą maisto provokacinį mėginį. Šis tyrimas nuo atvirojo skiriasi tuo, jog nei pacientas, nei gydytojas nežino, kokio maisto produkto alergena gauna pacientas. Toks tyrimo metodas yra tikslus, sumažinama psichologinių veiksnių įtaka tyrimo rezultatui. Jis tinka visiems pacientams: ir tiems, kuriems įtariama su IgE susijusi, ir su IgE nesusijusi maisto sukelta alerginė reakcija. Greitoms alerginėms reakcijoms nustatyti pacientą pakanka stebėti 8 val., bet įtariant lėtojo tipo alerginę reakciją, tai užtrunka nuo 1 sav. iki 4 sav. Vis dėlto šis tyrimas pavojingas, nes yra anafilaksinio šoko rizika, todėl jį būtina atlikti prižiūrint gydytojui ir turint visas priemones, reikalingas stebėti paciento gyvybines funkcijas, o esant reikalui, teikti skubią pagalbą.

Diagnozuojant alergijos maistui simptomus gali būti skiriama ir eliminacijos dieta. Jos metu pacientas nevarato maisto produkto, kuris, įtariama, sukėlė alergijos simptomus. Produktas turi būti nevartojamas 2–4 sav., o jei įtariama su IgE nesusijusi reakcija – iki 6 sav. Po eliminacijos dietos vertinama, ar alergijos simptomai išnyko, neatsirado. Jei pacientas, iki šiol nurodęs alergijos simptomus, po eliminacijos dietos jų nejaučia, labai tikėtina, kad klinikinius požymius sukėlė būtent tas maisto produktas.

Vaikams pirmaisiais gyvenimo metais alergija maistui dažnai pasireškia enterokolitu, proktokolitu ir enteropatija. Tokiais atvejais diagnostika grindžiama simptomais, anamneze, eliminacijos dieta iki trijų savaičių ir specialiai pritaikytu maisto provokaciniu mėginiu. Labai retais atvejais, nenustatant simptomų priežasties, atliekama žarnyno gleivinės biopsija.

Visais atvejais prieš sprendžiant, kokius tyrimus atlikti diagnozei patvirtinti, reikia detaliai išsiaiškinti apie simptomus, jų intensyvumą, pasireiškimo laiką, dažnumą. Tam patariama naudoti specialius klausimynus.

GYDYMAS IR PROFILAKTIKA

Remiantis EAACI 2014 m. maisto alergijos ir anafilaksijos gairėmis, sunkios alerginės reakcijos į maisto alergena ir jų rizika turi būti laiku ir tinkamai atpažintos, nes jos gali greitai ir netikėtai sukelti anafilaksinį šoką [7]. Pasireiškus ūmiems gyvybei nepavojingiems simptomams tikslinga skirti antihistamininių vaistų, tačiau profilaktinis jų vartojimas nėra rekomenduojamas.

Alergijos simptomus sukeliančių maisto produktų vengimas – gydymo pagrindas. Prieš atsisakant maisto produkto, reikia tiksliai diagnozuoti maisto alergena, sukėlusį simptomus. Pacientai turi gauti visas reikalingas maisto medžiagas, todėl rekomenduojama dietologo konsultacija sudarant mitybos planą. Vaikų augimas ir raida turi būti reguliariai tikrinami. Hidrolizuotas pie-

3 lentelė. Indikacijos maisto provokaciniam tyrimui atlikti [7]

Indikacijos	Paaškinimas
Alergijos simptomai	<ul style="list-style-type: none"> • Neaiški diagnozė surinkus anamnezę ir atlikus odos dūrio ir specifinio IgE tyrimus. • Įtariama maisto alergija, kurios tiksliai priežastis nėra aiški atlikus įprastinius alergijos tyrimus. • Reikia nustatyti maisto alergeno koncentraciją, kuri sukelia klinikinius požymius.
Neigiami įprastinių alergijos tyrimų rezultatai	<ul style="list-style-type: none"> • Įprastiniai alergijos tyrimai įsijautrinimo nerodo, tačiau maisto produktas, kuriam įtariama alergija, nėra vartojamas. • Įtariama kryžminė reakcija (pvz., pacientai, kuriems nustatomas nedidelis įsijautrinimas riešutams, bet didelis įsijautrinimas beržų alergenai). • Kai ribojami kai kurie maisto produktai, įtariant, kad yra lėtojo tipo alerginė reakcija vienam ar keliems produktams. • Manoma, kad alergija „išaugta“.
Stebėti maisto alergijos simptomus	Stebėti atsaką į imunomoduliuojantį gydymą (mokslinių tyrimų tikslais)

nas turėtų būti skiriamas kūdikiams ir vaikams, kuriems yra nustatyta alergija pienui, o esant sunkiems simptomams – aminorūgštys. Sojos produktų nerekomenduojama skirti kūdikiams iki 6 mėn. bei bet kokio amžiaus pacientams esant virškinimo trakto simptomams.

Pacientą reikia aiškiai ir suprantamai informuoti apie vengtinius maisto produktus ir jų sukeltus simptomus bei veiksmus jiems pasireiškus. Taip pat reikia išsiaiškinti papildomus veiksnius, provokuojančius alergiją maistui, pvz.: nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, alkoholio vartojimą, fizinę krūvį. Alergijos maistui diagnozė turi būti tiksliai dokumentuota ir informacija apie pacientą perduota kitiems sveikatos priežiūros darbuotojams. Įstaigų, kuriose dažniausiai dirba ar mokosi pacientai, sergantys alergija maistui (pvz., mokyklos, darželiai), darbuotojams reikia organizuoti mokymus maisto alergijos temomis.

Kadangi alergija maisto produktams yra pavojinga, nes gali sukelti anafilaksinį šoką, didelės rizikos pacientai turi turėti adrenalino švirkštą. Jį būtina skirti pacientams, kuriems: a) alergija maistui pasireiškė anafilaksinio šoku, b) yra alergija maistui ir nuolatinė arba sunki astma, c) yra nuo fizinio krūvio priklausoma alergija maistui. Adrenalino švirkštas rekomenduojamas: a) tiems, kuriems yra vidutinio stiprumo alergijos riešutams simptomai, b) nedidelis maisto kiekis provokuoja simptomus, c) specifinėms didesnės rizikos grupėms (pvz.: paaugliams, žmonėms, gyvenantiems toli nuo medicinos įstaigos); d) tiems, kuriems yra nuolatiniai alergijos maistui simptomai. Adrenalinas turi būti nedelsiant skiriamas atsiradus širdies ir kraujagyslių ir (ar) kvėpavimo sistemos

simptomams. Gliukokortikoidų gali būti skiriama vėlyvųjų alergijos simptomų profilaktikai. Visi pacientai, kurie vartojo adrenaliną, turi būti apžiūrėti gydytojo.

Klinikinėje praktikoje specifinė imunoterapija maisto alergenais paprastai netaikoma, bet, klinikinių tyrimų duomenimis, gali būti veiksmingas gydymo metodas, tik susijęs su komplikacijų rizika, įskaitant anafilaksinį šoką.

EAACI maisto alergijos profilaktikos rekomendacijose yra nurodyta, kad nėra jokių specifinių maisto apribojimų nėščioms ir krūtimi maitinančioms moterims. Rekomenduojama maitinti kūdikius tik motinos pienu pirmuosius 4–6 mėn. Jei yra didelė rizika alergijai išsivystyti, nepakankant motinos pieno, rekomenduojama skirti hipoalerginius mišinius pirmuosius 4 mėn. Nuo 4 mėn. nėra jokių specialių mitybos apribojimų kūdikiams nepaisant didelės alerginių ligų rizikos.

Kai kurie tyrimai rodo, kad probiotikų vartojimas gali sumažinti alergijos maistui riziką, bet šiuo metu patikimų įrodymų nepakanka [7].

APIBENDRINIMAS

Alergija maistui paplitusi visame pasaulyje, jos atvejų skaičius nuolat didėja. Dažniausi maisto produktai, sukeliantys alergijos simptomus, yra karvės pienas, kiaušiniai, soja, kviečiai, žemės riešutai, lazdyno riešutai, žuvis ir vėžiagyviai. Alergijos maistui riziką didina padidėjęs jautrumas kitiems alergenams, alerginės ligos giminėje, vyriškoji lytis (ypač vaikystėje), aukštesnė socioekonominė padėtis. Šios formos alergija gali vystytis dalyvaujant IgE antikūnams ir (ar) T limfocitams. Klinikiniai požymiai yra labai įvairūs: odos, kvėpavimo sistemos, virškinimo trakto simptomai. Pati sunkiausia alergijos maistui klinikinė išraiška – anafilaksinis šokas. Alergija maistui klinikinėje praktikoje dažniausiai diagnozuojama remiantis detaliam anamneze, odos dūrio, odos lopo mėginiais, specifinių IgE antikūnų maisto alergenams tyrimu, eliminacijos dieta. Remiantis EAACI 2014 m. maisto alergijos ir anafilaksijos gairėmis, „auksiniu“ diagnostikos standartu laikomas provokacinis mėginys su maisto alergenais. Gydant alergiją maistui, svarbiausia yra dieta, t. y. simptomus provokuojančio maisto produkto vengimas. Simptomams lengvinti skiriama antihistamininių vaistų. Taip pat svarbus pacientų ir darbuotojų, dirbančių įstaigose, kuriose dažniausiai dirba ar mokosi sergantys alergija maistui, mokymas. Tiems, kuriems yra didelė anafilaksinio šoko rizika, būtina turėti adrenalino švirkštą. Maisto alergijos profilaktikai rekomenduojama maitinti kūdikius tik motinos pienu 4–6 mėn., o esant didelei alergijos išsivystymo rizikai ir nepakankant motinos pieno, pirmuosius 4 mėn. skirti hipoalerginius mišinius.

FOOD ALLERGY

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,
LITHUANIAN UNIVERSITY HEALTH SCIENCES

Keywords: allergy, food allergen, diagnostic methods, oral food challenge.

Summary. Food allergy is common worldwide. However, its prevalence is not known exactly. Hypersensitivity to other allergens, allergic diseases in relatives, higher socio-economic status and male sex can predispose this form of allergy. The most common food which causes hypersensitivity is milk, eggs, wheat, fish, shellfish and nuts. Allergy usually develops by action of immunoglobulin (Ig) E, but cellular mechanisms also can be involved in pathogenesis of food hypersensitivity. Clinical manifestation varies from skin rash or bronchial obstruction to anaphylactic shock. Oral food challenge is the gold standard to confirm diagnosis of food allergy. However, because of severe complications during this test and lack of standardized protocols, it is performed not in all diagnostic centres. Skin prick tests, skin patch test, measurement of specific IgE level and elimination diet are performed in daily practice. The treatment is based on avoidance of food which causes allergic symptoms and use of medicines which relieve symptoms of allergy.

LITERATŪRA

- EAACI Food Allergy & Anaphylaxis Public Declaration 2013. Available at: <http://www.eaaci.org/resources/food-allergy-a-anaphylaxis-public-declaration.html>.
- Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated FA and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32: 35-50.
- Sampson HA. FA: accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; 60 Suppl 79:19-24.
- Prescott S, Allen KJ. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
- Lack G. Update on risk factors for FA. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-1197.
- Sicherer SH. Epidemiology of FA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014 May;69(5):590-601.
- Pyrhonen K, Hiltunen L, Kaila M, Nayha S, Laara E. Heredity of food allergies in an unselected child population: An epidemiological survey from Finland. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:e124-e132.
- Pyrhonen K, Nayha S, Kaila M, Hiltunen L, Laara E. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:328-338.
- Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:623-630.e1.
- Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32:35-50.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijos
„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2015“

2015 m. gegužės 8 d.

mokslinės tezės

PSMA6, PSMC6 IR PSMA3 GENŲ POLIMORFIZMO PASIREIŠKIMAS ESANT SKIRTINGIEMS ASTMOS FENOTIPAMS

Edita Gasiūnienė¹, Brigita Šitkauskienė¹, Živilė Žemeckienė²,
Laura Tamašauskienė¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

² LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Astma – lėtinė kvėpavimo takų liga, kurios patogenezė nėra iki galo ištyrinėta. Sergamumas šia liga sparčiai didėja visame pasaulyje, todėl viena iš prioritetinių šiandienos mokslo krypčių – išsamūs astmos patogenezinių mechanizmų tyrimai. Proteosomos yra fermentų kompleksai, kurie atlieka svarbų vaidmenį degraduojant baltymams, kontroliuojantiems transkripcijos dažnį, ląstelės ciklą ir apoptozę. Dėl šios priežasties proteosomoms priskiriamas svarbus vaidmuo įvairių lėtinių ligų patogenezėje, tiriamas proteosominių genų polimorfizmo ryšys su lėtinėmis ligomis (Zemeckiene, Vitkauskienė ir kt., 2013).

TIKSLAS – įvertinti ir palyginti proteosominių genų (PSMA6, PSMC6 ir PSMA3) polimorfizmo pasireiškimą skirtingų astmos fenotipų grupėse.

METODIKA. Tyrime dalyvavo 146 asmenys, sergantys astma (52 vyrai ir 94 moterys, amžius vidurkis – $46,4 \pm 15,3$ m.). Sergančiųjų astma grupės buvo suskirstytos pagal ligos fenotipą, vertinant dominuojančius ligos simptomus, išsijautrinimą alergenams, eozinofilų kiekį kraujyje, bendro IgE rodiklius (Lotvall ir kt., 2011). Proteosominių genų PSMA6 (rs1048990 ir rs2277460), PSMC6 (rs22295826 ir rs2295827) ir PSMA3 (rs2348071) polimorfizmas nustatytas naudojant aleliui specifinės amplifikacijos ir restrikcijos fragmentų ilgio analizės metodus. Šis tyrimas yra tarptautinio projekto „Proteosominių genų alelių kaip astmos rizikos veiksnių tyrimas Latvijos, Lietuvos ir Taivano populiacijose“ dalis.

REZULTATAI. Alerginės astmos grupėje statistiškai reikšmingai dažniau nei kitose grupėse nustatytas PSMA6 (rs2277460) genotipas CC ($X_2 = 0,0213$), taip pat šis genotipas dažniau nustatytas ir astma bei alerginiu rinitu sergančių asmenų grupėje ($X_2 = 0,003$). Sergančiųjų astma, kurie nurodo alergiją vaistams, grupėje rečiau nei nenurodančių alergijos vaistams grupėje nustatomas PSMC6 (rs222295826) genotipas AA (Fisher $t = 0,0163$) bei PSMC6 (rs222295827) genotipas GG (Fisher $t = 0,0167$). Astmos grupėje, kai yra švokštamas, statistiškai reikšmingai dažniau nustatytas PSMC6 (rs222295826) genotipas AA (Fisher $t = 0,0003501$) bei PSMC6 (rs222295827) genotipas GG (Fisher $t = 0,0008766$). Vertinant susirgimo astma tikimybę nustatyta, kad, esant PSMC6 (rs222295826) genotipo

AA pasireiškimui, švokštimo anamnezei bei astmos šeiminei anamnezei, didėja rizika sirgti šia liga.

IŠVADOS. Skirtingų astmos fenotipų grupėse nustatyta skirtinga PSMA6 ir PSMC6 genų polimorfizmo raiška. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šie genai turi įtakos ne tik astmos, bet ir atskirų jos fenotipų pasireiškimui.

PERIFERINIO KRAUJO 9 TIPO T LIMFOCITŲ PAGALBININKŲ, SERUMO IL-9 KONCENTRACIJOS BEI APOPTAVUSIŲ EOZINOFILŲ KIEKYBINIAI POKYČIAI PO PROVOKACIJOS SPECIFINIŲ ALERGENŲ SERGANTIEMS ASTMA, KURIEMS PASIREIŠKĖ IR ANKSTYVA, IR VĒLYVA BRONCHŲ OBSTRUKCIJA

Deimantė Hoppenot, Kęstutis Malakauskas, Simona Lavinskiene,
Ieva Bajoriūnienė, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Kai kuriems sergantiesiems alergine astma (AA) bronchų provokacija alergenu sukelia ankstyvą, o kai kuriems – tiek ankstyvą, tiek vėlyvą bronchų obstrukciją. Manoma, kad sergantiesiems AA su ankstyva ir vėlyva bronchų obstrukcija būdingas intensyvesnis ir ilgiau išliekantis kvėpavimo takų uždegimas. Periferinio kraujo 9 tipo T limfocitų pagalbininkų (Th9 limfocitų), serumo interleukino (IL-9) bei apoptavusių periferinio kraujo eozinofilų vaidmuo AA pacientams, kuriems po provokacijos alergenu pasireiškia ankstyva ir vėlyva bronchų obstrukcija, nėra gerai žinomas.

TIKSLAS – įvertinti sergančiųjų AA, kuriems išsivystė ir ankstyva, ir vėlyva bronchų obstrukcija periferinio kraujo Th9 limfocitų, apoptavusių eozinofilų bei serumo IL-9 kiekį po provokacijos specifiniu alergenu bei palyginti su AA sergančiais, kuriems alergenas sukelia tik ankstyvą bronchų obstrukciją.

METODIKA. Ištirta 47 AA sergančiųjų bei 29 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Periferinis kraujas tirtas 24 val. prieš bei 24 val. po bronchų provokacijos. IL-9 kraujo serume nustatytas imunofermentiniu ELISA (angl. *Enzyme linked immunosorbent assay*) metodu. Limfocitai ir apoptoziniai eozinofilai tirti tėkmės citometru (FACSCalibur), Th9 limfocitai vertinti kaip CD4⁺ IL9⁺ IFN γ TGF β IL4⁺ IL17⁺.

REZULTATAI. AA pacientams, kuriems išsivystė ir ankstyva, ir vėlyva bronchų obstrukcija (N30), 24 val. prieš provokaciją nustatytas didesnis skaičius Th9 limfocitų, lyginant su AA, kuriems pasireiškė tik ankstyva obstrukcija ($n = 17$), bei kontrolinės grupės asmenimis (atirinkamai 0,98 proc., 0,55 proc. ir 0,09 proc., $p < 0,01$). 24 val. po bronchų provokacijos Th9 limfo-

citų skaičius padidėjo sergančiųjų AA grupėje, lyginant su sveikais asmenimis (atitinkamai 0,64 proc. ir 0,09 proc., $p < 0,05$). Praėjus 24 val. po provokacijos nustatytas didesnis skaičius Th9 limfocitų grupėje AA pacientų, kuriems pasireiškė ankstyva ir vėlyva bronchų obstrukcija, lyginant su AA grupe, kuriems pasireiškė tik ankstyva bronchų obstrukcija (atitinkamai 1,82 proc. ir 1,03 proc., $p < 0,05$). 24 val. prieš provokaciją grupėje AA pacientų, kuriems pasireiškė ankstyva ir vėlyva bronchų obstrukcija, nustatyta didesnė serumo IL-9 koncentracija, lyginant su AA sergančiais, kuriems pasireiškė tik ankstyva obstrukcija, ir kontrolinės grupės asmenimis (atitinkamai 78 pg/ml, 67 pg/ml ir 37 pg/ml, $p < 0,01$). 24 val. po provokacijos AA pacientams, kuriems pasireiškė ankstyva ir vėlyva bronchų obstrukcija, IL-9 koncentracija reikšmingai padidėjo, lyginant su AA pacientais, kuriems pasireiškė tik ankstyva obstrukcija, bei kontrolinės grupės asmenimis ($p < 0,01$). 24 val. prieš provokaciją alergenu ir po jos, periferinio kraujo apotavusių eozinofilų skaičius buvo didesnis AA pacientams, kuriems pasireiškė ir ankstyva, ir vėlyva bronchų obstrukcija, lyginant su AA, kuriems pasireiškė tik ankstyva obstrukcija, bei kontrolinės grupės asmenimis ($p < 0,05$).

IŠVADA. Alergeno sukeltos vėlyvosios uždegimo fazės metu sergantiesiems AA, kuriems pasireiškia tiek ankstyva, tiek vėlyva bronchų obstrukcija, pastebimas intensyvesnis uždegimas su didesniu Th9 limfocitų skaičiumi, serumo IL-9 koncentracija bei sulėtėjusia eozinofilų apoptoze.

RŪKYMO ĮTAKA M1 IR M2 TIPO MAKROFAGŲ PASISKIRSTYMO NAVIKINĖJE MEDŽIAGOJE SERGANT NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAČIŲ VĖŽIU

Jurgita Jackutė¹, Marius Žemaitis¹, Darius Pranys², Brigita Šitkauskienė¹, Skaidrius Miliuskas¹, Raimundas Sakalauskas¹
¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika,
² LSMUL KK Patologinės anatomijos klinika

Plaučių vėžys viena dažniausių mirtį lemiančių onkologinių prižasčių pasaulyje. Vėžio augimas ir išplitimas priklauso nuo navikinių ląstelių bei jų aplinkoje esančių imuninių ląstelių tarpusavio sąveikos. Šiame procese svarbų vaidmenį atlieka naviką infiltruojantys makrofagai. Skiriami du makrofagų tipai: M1 tipo – uždegimą skatinantys makrofagai ir M2 – slopinantys uždegimą bei audinių regeneraciją skatinantys makrofagai.

TIKSLAS – įvertinti rūkymo įtaką M1 ir M2 tipo makrofagų pasiskirstymui navikinėje medžiagoje sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NLPV).

METODIKA. Ištirta 50 asmenų (40 vyrų ir 10 moterų), sergančių NLPV (stadija I–III). Pacientų amžius – nuo 45 iki 77 metų. Plaučių audinio operaciniame medžiagoje tirti M1 (CD68⁺/iNOS⁺) ir M2 (CD68⁺/CD163⁺) tipo makrofagai atliekant dvigubą imunohistocheminį dažymą. Histologinių preparatų šviesinė mikroskopija atlikta Olympus BX50 mikroskopu, padidinus 400 kartų (naudotas 10 k. didinantis okuliaras ir 40 k. didinantis objektyvas). M1 ir M2 tipo makrofagai skaičiuoti naviko stromoje bei salelėse 10 regėjimo laukų. Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant SPSS/W 20.0 programų paketą. Duomenys pateikiami kaip ląstelių mediana bei mažiausia ir didžiausia dydžių reikšmės.

Tyrimas finansuotas Lietuvos mokslo tarybos (finansavimo sutarties Nr. MIP-035/2013).

REZULTATAI. Tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: rūkantys NLPV pacientai ir nerūkiantys NLPV pacientai. Didesnis kiekis naviko stromą infiltruojančių M1 tipo makrofagų buvo nustatytas rūkantiems NLPV pacientams, lyginant su nerūkiančiais (88 [41–159], palyginti su 73,5 [43–100], ($p < 0,05$), bei didesnis bendras naviką infiltruojančių M1 tipo makrofagų skaičius

(126 [62–218], palyginti su 95,5 [54–147], $p < 0,05$) rūkančiųjų NLPV pacientų, lyginant su nerūkiančiais. Taip pat nustatytas didesnis kiekis M2 tipo makrofagų, infiltruojančių naviko stromą (81 [40–167], palyginti su 62,5 [43–95] ($p < 0,05$), bei didesnis bendras M2 tipo makrofagų kiekis navike (107,5 [45–186], palyginti su 83 [49–115] ($p < 0,05$) rūkantiems NLPV pacientams, lyginant su nerūkiančiais. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp M1 ir M2 tipo makrofagų pasiskirstymo naviko salelėse nenustatyta.

IŠVADA. Rūkymas turi įtakos M1 ir M2 tipo makrofagų pasiskirstymui nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų plaučių audinyje. Norint nustatyti šių ląstelių įtaką sergančiųjų plaučių vėžiu prognozei, reikalingi tolesni tyrimai.

TRANSKRIPCIJOS FAKTORIŲ RAIŠKA 9-O TIPO T LIMFOCITUOSE PAGALBININKUOSE SERGANT ALERGINĖMIS KVĖPAVIMO TAKŲ LIGOMIS

Ieva Janulaitytė, Simona Lavinskienė, Deimantė Hoppenot, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas
 LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Manoma, kad Th9 limfocitams išsivystyti labai svarbūs yra signalo perdaviklis ir transkripcijos aktyvatorius 6 (pStat-6) bei PU.1 transkripcijos faktoriai. Tačiau iki šiol apie Th9 ir jų ekspresuojamus transkripcijos faktorius duomenų yra labai mažai.

TIKSLAS – įvertinti 9-o tipo T limfocitų pagalbininkų ir transkripcijos faktorių pStat-6 ir PU.1 raišką sergant alergine astma.

TIRIAMIEJI IR METODIKA. Į tyrimą įtraukti 46 asmenys: 19 sergančiųjų alergine astma, 14 – alerginiu rinitu ir 13 sveikų asmenų. Limfocitų populiacijai išgryninti naudota magnetinė separacija. T limfocitų imunofenotipavimas (CD4⁺IL-9⁺IFN γ TGF β -IL-4-IL-17⁻) ir pStat-6 ir PU.1 transkripcijos faktorių raiška vertinta tėkmės citometrijos metodu.

REZULTATAI. Nustatyta, kad, sergant alergine astma, Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje yra didesnis, lyginant su sergančiais alerginiu rinitu ir sveikais asmenimis (atitinkamai 0,73 proc., 0,14 proc. ir 0,09 proc., $p < 0,05$). Fosforilinto transkripcijos faktoriaus pStat-6 raiška nustatyta intensyvesnė Th9 limfocitų populiacijoje, išskirtoje iš sergančiųjų alergine astma periferinio kraujo, lyginant su sergančiais alerginiu rinitu ir sveikais asmenimis (atitinkamai 77,30 VFI, 30,95 VFI ir 29,75 VFI, $p < 0,05$). Tuo tarpu transkripcijos faktoriaus PU.1 raiška Th9 limfocituose buvo didesnė sergančiųjų alergine astma grupėje, lyginant su alerginiu rinitu ir sveikais asmenimis (atitinkamai 73,85 VFI, 62,60 VFI ir 64,10 VFI, $p < 0,05$). Įvertinus sąsajas, nustatyta, kad sergančiųjų alergine astma grupėje Th9 limfocitų kiekis periferiniame kraujyje buvo susijęs tiek su pStat-6 raiška ($r = 0,45$, $p < 0,05$), tiek ir su PU.1 raiška ($r = 0,47$; $p < 0,05$) Th9 limfocituose.

IŠVADA. Tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad Th9 ląstelės ir jų transkripcijos faktoriai (pStat6 ir PU.1) yra neabejotinai susiję su alerginiu kvėpavimo takų uždegimu sergant astma.

EOZINOFILŲ ĮTAKA BRONCHŲ LYGIŲJŲ RAUMENŲ LĄSTELIŲ NEKANONINIO WNT SIGNALINIO KELIO AKTYVUMUI SERGANT ASTMA

Andrius Januškevičius, Simona Lavinskienė, Raimundas Sakalauskas, Kęstutis Malakauskas
 LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Manoma, kad galima tiesioginė eozinofilų bei bronchų lygiųjų raumenų ląstelių (BLRL) tarpusavio sąveika adhezijos principu, po kurios pakinta BLRL viduląstelinės homeostazės palaikymo

mechanizmai. Nekanoninis Wnt signalinis kelias yra vienas naujausių tyrimo objektų sergant astma, kurios metu nustatoma padidėjusi Wnt5a ligandų bei transformuojančių augimo faktorių $\beta 1$, sąlygojančių tarpląstelinės medžiagos gamybą, raiška, o tai gali sukelti kvėpavimo takų remodeliavimąsi.

TIKSLAS – įvertinti eozinofilų įtaką Wnt5a ir TGF- $\beta 1$ genų raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma.

TIRIAMIEJI IR METODIKA. Eksperimentams naudotos imortalizuotos su žmogaus telomerazės atvirkštine transkriptaze žmogaus BLRL. Eozinofilai išskirti iš 7 sergančiųjų alergine astma ir 8 sveikų asmenų periferinio kraujo magnetinės separacijos būdu. Kiekvienam asmeniui sudaryta individuali kombinuota eozinofilų BLRL kultūra. Eozinofilų adhezija įvertinta po skirtingų kombinuotos kultūros sudarymo laiko tarpų matuojant eozinofilų peroksidazės (EPO) aktyvumą. Wnt5a ir TGF- $\beta 1$ genų raiška matuota atliekant realaus laiko polimerazinės grandininės reakcijos analizę (RL-PGR).

REZULTATAI. Eozinofilai, išskirti iš sergančiųjų astma periferinio kraujo, reikšmingai ($p < 0,05$) labiau prisitvirtino prie BLRL praėjus 30 min. nuo sąveikos pradžios – 118,2 proc. (13,6–175,0 proc., lyginant su kontroline grupe be kombinuotos kultūros su eozinofilais BLRL) negu eozinofilai, išskirti iš sveikųjų asmenų, – 16,5 proc. (6,8–54,6 proc., lyginant su kontroline grupe).

Eozinofilai, išskirti iš sergančiųjų astma periferinio kraujo reikšmingai padidino Wnt5a ligando geno raišką 11,63 karto (0,23–603,11 k., lyginant su kontroline grupe be kombinuotos kultūros su eozinofilais BLRL; $p < 0,05$), o sveikų asmenų eozinofilai reikšmingos įtakos Wnt5a ligando geno raiškai neturėjo. Tiek sergančiųjų astma, tiek sveikų asmenų eozinofilai reikšmingai padidino TGF- $\beta 1$ geno raišką BLR ląstelėse, atitinkamai 16,70 k. (2,16–531,35 k., lyginant su kontroline grupe; $p < 0,05$) ir 8,64 kartus (0,98–50,63 k., lyginant su kontrole; $p < 0,05$).

IŠVADOS. Intensyvesnė eozinofilų adhezija prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių sergant astma reikšmingai padidino Wnt5a ir TGF- $\beta 1$ genų raišką, o tai gali turėti įtakos remodeliavimosi procesui kvėpavimo takuose.

OBSTRUKCINĖ MIEGO APNĖJA SERGANČIŲ VYRŲ IR MOTERŲ LIGOS SUNKUMO, MIEGUISTUMO IR ANTROPOMETRINIŲ RODIKLIŲ ŠĄSAJOS

Rūta Kerytė, Gabrielė Šeputyte, Guoda Pilkauskaitė, Tomas Balsevičius, Skaidrius Miliuskas, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Tyrimais įrodyta, kad obstrukcinės miego apnėjos (OMA) paplitimo populiacijoje santykis tarp vyrų ir moterų yra 2:1. Iki šiol nėra iki galo aišku, kodėl vyrai OMA serga dažniau nei moterys. Žinoma, kad nutukusieji yra labiau linkę sirgti OMA, tačiau duomenys, kurie kūno sudėjimo rodikliai turi didžiausią įtaką ligos sunkumui, prieštaringi.

TIKSLAS – įvertinti sąsajas tarp OMA sergančių vyrų bei moterų ligos sunkumo ir antropometrinių rodiklių.

METODIKA. Retrospektyviai nagrinėti pacientų, kuriems 2011–2015 metais LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje nustatyta OMA, duomenys. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems nustatyta bronchų obstrukcija, kvėpavimo nepakankamumas arba polisomnografijos metu diagnozuota pozicinė OMA ar kiti miego sutrikimai. Vertintas tiriamųjų amžius, lytis, antropometriniai duomenys (kūno masės indeksas (KMI), juosmens ir kaklo apimtys), mieguistumas pagal Epwortho mieguistumo skalės rezultatus. Ausų, nosies ir gerklės gydytojo apžiūros metu nustatyti Mallampati ir Friedmano indeksai. Polisomnografijos tyrimu nustatyti rodikliai (bendras miego

laikas, miego efektyvumas, latentiskumas, apnėjų ir hipopnėjų indeksas (AHI). Ieškota sąsajų tarp AHI ir antropometrinių duomenų.

REZULTATAI. Išnagrinėti 391 sergančiųjų OMA duomenys, iš jų 283 vyrų ir 108 moterų. Vyrų buvo jaunesni nei moterys (atitinkamai $52,9 \pm 0,7$ ir $60,7 \pm 0,9$). Vyrų ir moterų mieguistumas nesiskyrė ($10,7 \pm 0,3$ ir $9,8 \pm 0,5$, $p = 0,14$). Skirtumo tarp bendro miego laiko, miego efektyvumo, latentiskumo vyrų ir moterų grupėse nebuvo. AHI ir antropometrinių rodiklių koreliacijos koeficientai priklausomai nuo lyties pateikti lentelėje.

IŠVADOS. Vyrų ir moterų grupėse nustatyti vidutinio stiprumo ryšiai tarp AHI ir KMI, kaklo ir liemens apimčių, silpni ryšiai tarp AHI ir Mallampati indekso bei AHI ir Friedmano indekso moterų grupėje. Antropometriniai duomenys tikriausiai nėra lemiantys OMA paplitimo skirtumus tarp vyrų ir moterų.

Lentelė. Apnėjų bei hipopnėjų indekso ir antropometrinių rodiklių koreliacijos koeficientai vyrų ir moterų, sergančių obstrukcine miego apnėja, grupėse

Antropometriniai rodikliai	Moterys		Vyrai	
	r	p	r	p
Kūno masės indeksas (kg/m^2)	0,52	<0,01	0,61	<0,01
Liemens apimtis (cm)	0,54	<0,01	0,62	<0,01
Kaklo apimtis (cm)	0,48	<0,01	0,51	<0,01
Mallampati indeksas (laipsnis)	0,33	<0,01	0,21	<0,01
Friedmano indeksas	0,34	<0,01	0,026	0,702

Pearsono koeficientas. Statistiškai reikšmingi skirtumai paryškinti.

HULLO KOSULIO HIPERJAUTRUMO KLAUSIMYNO LIETUVIŠKOS VERSIJOS VALIDAVIMAS IR PATIKIMUMO VERTINIMAS

Ieva Merkytė, Laima Blažytė, Kristina Biekšienė, Raimundas Sakalauskas
LASMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Kosulio hiperjautrumo sindromas – tai klinikinis sindromas, apibūdinamas kaip varginantis kosulys, kurį sukelia terminiai, mechaniniai ar cheminiai dirgikliai.

TIKSLAS – atlikti Hullo kosulio hiperjautrumo klausimyno lietuviškos versijos lingvistinį validavimą ir įvertinti jo patikimumą bei tinkamumą naudoti kasdienėje praktikoje.

METODIKA. Klausimyno kalbinė ir kultūrinė adaptacija buvo atlikta nuodugnai ir metodiškai, laikantis tarptautinių klausimynų adaptacijos rekomendacijų.

Galutinis lietuviškas klausimyno variantas buvo pateiktas 68 pacientams, kurie skundėsi lėtiniu kosuliu (>8 savaites), ir 25 sveikiems savanoriams. Klausimyną sudarė 14 klausimų, kurių atsakymai vertinami balais nuo 0 iki 5. Nuo 0 iki 13 surinktų balų suma rodo, kad pacientai, besiskundžiantys lėtiniu kosuliu, neturi kosulio hiperjautrumo sindromo. Surinkta balų suma nuo 14 iki 70 rodo, kad pacientai turi kosulio hiperjautrumo sindromą.

Klausimyno tinkamumas vertintas pagrįstumu, stabilumu ir patikimumu (atkartojamumo stabilumu), atitinkamai apskaičiuavus Pearsono koreliacijos koeficientą, Kronbacho alfa koeficientą ir tarpkasinį koreliacijos koeficientą klausimyno sritims.

Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 20 versijos statistikos paketu. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI. Klausimyną užpildė 17 vyrų ir 51 moteris. Tiriamųjų pacientų amžiaus vidurkis – $44,06 \pm 12,13$, vidutinė kosulio trukmė – $55,43 \pm 97,93$ savaitės. 21 (30,88 proc.) pacientas rūkė, 47 (69,12 proc.) pacientai nerūkė. 58 (85,3 proc.) pacientų turi kosulio hiperjautrumo sindromą, 10 (14,7

proc.) pacientų neturi. Klausimyno patikimumui įvertinti palyginus pacientų, užpildžiusių klausimyną balų sumos vidurkį (29,71 ± 15,44), ir sveikų savanorių balų sumos vidurkį (7,24 ± 6,46) matomas akivaizdus skirtumas. Tarp visų klausimyno klausimų nustatytas vidutinio stiprumo koreliacinis ryšys ($r = 0,696$, $p < 0,05$) rodo klausimyno pagrįstumą. Nustatytas aukštas klausimyno klausimų stabilumas (vidinis nuoseklumas), Kronbacho alfa koeficientas – 0,884. Nustatytas labai stiprus klausimyno patikimumas pakartotiniams tyrimams (angl. *Test-retest reliability*), apskaičiuojant intraklasinį koreliacijos koeficientą (ICC) 0,91 (95 proc. PI 0,86–0,94, $p < 0,05$).

IŠVADOS. 1. Hullo kosulio hiperjautrumo klausimynas, išverstas į lietuvių kalbą, atitinka originalą ir yra suprantamas pacientams. 2. Hullo kosulio hiperjautrumo klausimyno lietuviškas variantas yra statistiškai pagrįstas ir stabilus. 3. Hullo kosulio hiperjautrumo klausimyno lietuviškas variantas yra patikimas naudoti kasdienėje praktikoje.

VISUOMENĖS ŽINIŲ APIE RACIONALŲ ANTIBIOTIKŲ VARTOJIMĄ VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOMS GYDYTI VERTINIMAS

Ieva Merkytė, Karolina Dubickaitė, Eglė Svitajūtė, Audrius Sveikata
LSMU MA Fiziologijos ir farmakologijos institutas

Neracionalus antibiotikų vartojimas ir savigyda yra glaudžiai susiję su prastomis žiniomis apie šiuos vaistinius preparatus. Iki šiol Lietuvoje atlikta mažai tyrimų, kurie vertintų visuomenės žinias apie antibiotikus bei savigydos paplitimą.

TIKSLAS – įvertinti visuomenės žinias apie racionalų antibiotikų vartojimą viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms (VKTI) gydyti bei savigydą antibiotikais.

METODIKA. Perspektyvinis momentinis tyrimas atliktas LSMUL KK Konsultacinėje poliklinikoje. Sukurtas originalus klausimynas, kurį sudarė 4 dalys: demografiniai duomenys, antibiotikų vartojimo vertinimas, žinių apie antibiotikų vartojimą vertinimas, savigydos antibiotikais vertinimas. Aprašomoji ir lyginamoji statistinė duomenų analizė atlikta statistiniu paketu SPSS *Statistics* 17.0.

REZULTATAI. Tyrime dalyvavo 229 respondentai, kurių amžiaus vidurkis – 39,29 ± 5,77 metai. Apklausta 34,1 proc. moterų ir 65,9 proc. vyrų. Dauguma apklaustųjų gyvena miestuose (75,5 proc.), turėjo vidurinį (41,0 proc.) ar aukštąjį (36,7 proc.) išsilavinimą. Trys ketvirtadaliai apklaustųjų (77,6 proc.) nurodė, kad yra vartoję antibiotikų VKTI gydyti; 12,9 proc. juos vartoja bent kartą per pusmetį. Vertinant respondentų žinias, nustatyta, kad 3,9 proc. respondentų jos buvo silpnos, 35,8 proc. – vidutinės, 36,7 proc. – geros, 23,6 proc. – labai geros žinios apie antibiotikų vartojimą VKTI gydyti. 67,8 proc. respondentų manė, kad antibiotikai veikia bakterijas, 48 proc. – kad antibiotikai veikia virusus. Silpnos žinios apie antibiotikų vartojimą VKTI gydyti buvo susijusios su vyresniu amžiumi ($p = 0,005$), gyvenimu kaimo vietovėse ($p = 0,002$), žemesniu išsilavinimu ($p = 0,009$) ir retesniu antibiotikų vartojimu ($p = 0,013$). Beveik pusė respondentų (41,5 proc.) antibiotikus vartojo savigydos būdu. Pagrindiniai antibiotikų, vartotų be recepto, šaltiniai buvo namų vaistinė (63,1 proc.), visuomenės vaistinės (39,0 proc.) bei artimieji (32,6 proc.).

IŠVADOS. 1. Daugiau nei trečdalis apklaustųjų žinios apie antibiotikų vartojimą buvo silpnos arba vidutinės. 2. Silpnas pacientų žinias apie antibiotikų vartojimą lemia vyresnis amžius, gyvenamoji vieta (kaimas), žemesnis išsilavinimas, retesnis antibiotikų vartojimas. 3. Savigyda antibiotikais yra plačiai paplitęs reiškinys. Antibiotikai be recepto vis dar prieinami visuomenės vaistinėse.

NEUTROFILŲ IR LIMFOCITŲ SANTYKIS SERGANT NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAČIŲ VĖŽIU

Matas Meškauskas, Neringa Vagulienė, Marius Žemaitis, Raimundas Sakalauskas
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Neutrofilų ir limfocitų santykis (N/L) plačiai tyrinėjamas kaip lėtinio uždegimo žymuo sergant įvairiomis lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, taip pat ir vėžiu. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad periferiniame kraujyje padidėjęs N/L siejamas su blogesne plaučių vėžio prognoze.

TIKSLAS – nustatyti sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NLPV) N/L vertę gydymo eigai.

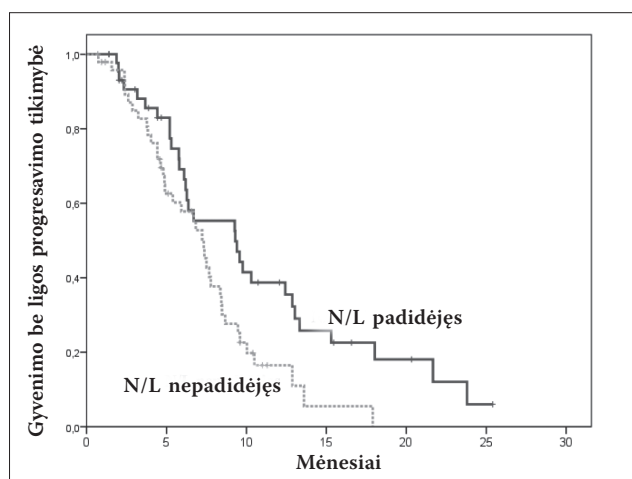
METODIKA. Atlikta retrospektyvinė 96 sergančiųjų lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NLPV, kuriems 2011–2014 metais LSMUL KK Chemoterapijos dienos stacionare skirta chemoterapija platinos preparatų pagrindu, duomenų analizė. Atsižvelgiant į N/L medianą (2,87), NLPV ligoniai suskirstyti į dvi grupes: ligoniai, kuriems N/L padidėjęs, ir ligoniai, kuriems N/L nepadidėjęs.

REZULTATAI. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 61,0 metai (34–80). Padidėjęs N/L nustatytas 33,3 proc. (5 iš 15) moterų, 55,5 proc. (45 iš 81) vyrų ($p > 0,05$); 50,0 proc. (34 iš 68) rūkorių, 68,7 proc. (11 iš 16) buvusių rūkorių, 41,7 proc. (5 iš 12) nerūkančiųjų ($p > 0,05$); 56,0 proc. (14 iš 25) plokščiųjų ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 49,0 proc. (25 iš 51) adenokarcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui, 53,3 proc. (8 iš 15) didelių ląstelių karcinomos plaučių vėžio histologiniam tipui ir 60,0 proc. (3 iš 5) nepatiksliam NLPV ($p > 0,05$).

NLPV ligonių gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 6,15 mėn. (0,13–25,40). NLPV ligonių, kuriems nustatytas padidėjęs N/L, bendras atsakas į gydymą buvo 36,0 proc., stabili ligos eiga – 20,0 proc., liga progresavo 44,0 proc. NLPV ligonių, kuriems nustatytas nepadidėjęs N/L, bendras atsakas į gydymą buvo 32,6 proc., stabili ligos eiga – 43,5 proc., liga progresavo 23,9 proc. ($p < 0,05$).

NLPV ligoniams, kuriems N/L yra padidėjęs, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė reikšmingai trumpesnė, palyginti su sergančiais NLPV, kuriems N/L nepadidėjęs (pav.).

IŠVADA. Nenustatyta reikšmingų N/L skirtumų atsižvelgiant į lytį, amžių, rūkymo įpročius, histologinį naviko tipą. Pacientams, kuriems yra padidėjęs N/L, dažniau nustatyta progresuojanti liga ir reikšmingai trumpesnis laikas iki ligos progresavimo nei pacientams, kuriems N/L nepadidėjęs.



Pav. Gyvenimo be ligos progresavimo tikimybės palyginimas pagal Kaplaną-Mejerį tiriamosiose grupėse
* $p < 0,05$, lyginant su pacientais, kuriems N/L nepadidėjęs.

PIRMINIO IMUNODEFICITO SU VYRAUJANČIU ANTIKŪNŲ NEPAKANKAMUMU GYDYMO PAKAITINIAIS IMUNOGLOBULINIAIS PATIRTIS LSMUL KK

Agnė Ramonaitė¹, Ieva Bajoriūnienė^{1,2}, Brigita Šitkauskienė^{1,2}

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

² LSMUL KK Pirminio imunodeficitu centras

Pirminio imunodeficitu (PID) su vyraujančiu antikūnų nepakankamumu pagrindinis gydymo būdas – ilgalaikė pakaitinė imunoglobulinų terapija, kuri palaiko normalią imunoglobulino G (IgG) koncentraciją serume, apsaugo nuo sunkių infekcijos epizodų, kurie ilgai gali sukelti organų funkcijos sutrikimus.

TIKSLAS – įvertinti sergančių PID su vyraujančiu antikūnų nepakankamumu, kuriems taikoma pakaitinė imunoglobulinų terapija, ligos eigos ypatumus (infekcijų dažnumą, IgG koncentracijos pokyčius), palyginti į veną ar po oda skiriamo preparato sukeltas šalutines reakcijas.

METODIKA. Retrospektyviai analizuoti 19 asmenų (4 moterų ir 15 vyrų, amžiaus vidurkis – $25,7 \pm 19,8$ m.), sergančių PID su vyraujančiu antikūnų nepakankamumu, 2005–2015 m. konsultuotų LSMUL KK, ambulatorinių kortelių duomenys. Vertintas infekcijų pobūdis ir dažnumas iki nustatant diagnozę ir gydant poodiniu ar intraveniniu imunoglobulinu; IgG koncentracijos serume pokyčiai gydymo metu; su imunoglobulinų preparato skyrimo metodu susijusių šalutinių reakcijų pobūdis ir dažnumas. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 20.0.

REZULTATAI. Tiriamųjų sergamumas prieš nustatant diagnozę: ≥ 2 pneumonijos atvejų per metus (29,2 proc.), sinusito (24,4 proc.), otito (22 proc.), odos ir minkštųjų audinių infekcijų (9,8 proc.), sepsio (9,8 proc.), meningito (2,4 proc.), burnos kandidozės (2,4 proc.). Skiriant pakaitinę terapiją imunoglobulinu infekcine liga nesirgo 29,1 proc. pacientų; sirgo bronchitu – 16,7 proc., sinusitu – 5 proc., pneumonija – 12,5 proc., otitu – 8,3 proc., faringitu – 8,3 proc. pacientų. Vidutinė IgG koncentracija serume skiriant imunoglobulinų preparatą į poodį ($n = 15$) buvo $6,4 \pm 1,35$ g/l, o į veną ($n = 4$) – $4,55 \pm 1,52$ g/l ($p < 0,05$). Visos šalutinės reakcijos pasireiškė pirmąją parą po imunoglobulinų preparato skyrimo (lentelė), buvo nesunkios, išnyko savaime.

IŠVADOS. Pakaitinis gydymas imunoglobulinais sumažina sergančiųjų PID su vyraujančiu antikūnų nepakankamumu infekcijų dažnumą. Leidžiant imunoglobulinų preparatą po oda, pasiekama didesnė IgG koncentracija serume ir rečiau kyla sisteminių šalutinių reakcijų nei leidžiant imunoglobulinų preparatą į veną.

Lentelė. Šalutinių reakcijų dažnumas (proc.) skiriant pakaitinį gydymą imunoglobulinų preparatu į veną ir po oda

Šalutinės reakcijos	Imunoglobulinas į veną (proc.)	Imunoglobulinas po oda (proc.)
Galvos skausmas	21,05*	3,6
Skausmas infuzijos vietoje	5,3*	3,6
Nuovargis, mieguistumas	42,1*	17,9
Patinimas dūrio vietoje	5,3	25
Niežulys dūrio vietoje	0	10,7
Karščiavimas	5,3	0
Nebuvo	21,05	32,1*
Kiti simptomai	0	7,1

* $p < 0,05$, lyginant grupes.

ALERGINIŲ PROFESINIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS YPATYBĖS IR SUNKUMAI

Rita Raškevičienė, Teresė Bagdonienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

TIKSLAS – aptarti profesinių alerginių odos ligų diagnostikos ypatumus ir sunkumus.

METODIKA. Klinikinių atvejų analizė.

REZULTATAI. A. B., 53 metų moteris, 12 metų dirbanti žuvies perdirbimo įmonėje fasavimo cecho pagalbine darbininke didesnės drėgmės sąlygomis. Per profilaktinius sveikatos tikrinimus 2002, 2008 ir 2009 m. nustatytas alerginis kontaktinis dermatitas (AKD). 2010 m. konsultuota alergologo, atlikti odos kontaktiniai mėginiai su 24 alergenais, nustatyta alergija tiuramo ir karba mišiniams (+++), teigiamas kontaktinis mėginys su guminių pirštinių fragmentu (+++), diagnozuotas AKD ir nurodyta vengti kontakto su guminėmis pirštinėmis. Darbdavys nesutiko su nustatyta profesinės ligos diagnoze, teigdamas, jog darbuotoja buvo aprūpinta nitrilo arba vinilo pirštinėmis, kurios „atitinka Europos parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1935/2004 dėl medžiagų ir gaminių, skirtų liestis su maistu, normas ir teisės aktus dėl konkrečių medžiagų“. Tiekėjas nurodo, jog nitrilo pirštinės atitinka ISO reikalavimus ir tinka asmenims, kurie yra alergiški latekso gaminiams. Vienkartinių nitrilo pirštinių be pudros saugos duomenų lape nurodytos sudėtinės dalys: nitrilas, cinko dibutil ditiokarbamat, kalio hidroksidas, siera, cinko oksidas, titano dioksidas, hidrintas aliuminio silikatas (bentonitas). Vinilo pirštinių sudėtis: polivinilchloridas, di-isononil ftalatas, dioktil adipatas, pentandioldiizobutiratas, epoksidintas sojų aliejus, kalcio-cinko stabilizatorius.

S. M., 54 metų moteris, keramikos gamyklos pagalbinė darbininkė. Ruošiant molio masę čerpių gamybai, naudotas galvaninis šlammas, į kurio sudėtį įeina chromas, nikelis, cinkas, varis, geležis ir kt. Formuojant plytas, keramzitą, į molį tekdamo pilti galvaninį šlamą, tepalus, pjuvenas, suodžius bei kalkes. Odos išbėrimai vargina apie 10 metų. 2008 m. konsultuota LSMUL KK dermatologo, diagnozuotas abiejų plaštakų AKD bei lengvas alerginis persistuojantis rinitas. Atlikus alerginius odos dūrio mėginius, nustatyta alergija *d. farinae* (++), tarakonų alergenams (+). TRUE testas: kalio dichromatas (++), kobalto chloridas (+), karba mišinys (+), tiomersalis (++). 2013 m. įtartas ir patvirtintas profesinis AKD.

IŠVADOS. 1. Laiku nustatytas ir pašalintas kontaktinis alergenai – pagrindinis efektyvios AKD kontrolės uždavinys. Laiku diagnozuoti profesines alergines ligas trukdo tai, kad nėra profesinių alergenų testų. Daugelis profesinių alergenų neįeina į pagrindinius alergenų rinkinius. Įtariant profesinės kilmės alergiją, būtina pasitelkti specialius atskiroms profesijoms skirtus kontaktinių alergenų rinkinius bei medžiagas, paimtas iš darbo vietos. 2. Vienkartinių hipoalerginių (be latekso) pirštinių sudėtyje yra jautrinančių junginių, galinčių sukelti AKD. 3. Darbo aplinkos alergenai dažnai identiški buitiniams. Tai sunkina ligos profesinės kilmės nustatymą.

Tiotropio veiksmingumas gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

Aušra Kaletkienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Reikšminiai žodžiai: tiotropis, LOPL, *Respimat® Soft Mist™*.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. LOPL pasireiškia negrįžtama bronchų obstrukcija, dusuliu, kosuliu, skrepliavimu, jai būdingi paūmėjimai. GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) rekomendacijose nurodyta, kad ilgai veikiančys bronchodilatatoriai ligos simptomus mažina efektyviau nei trumpai veikiančys. Tiotropis yra vienas iš ilgai veikiančių bronchodilatatorių, blokuojantis muskarino receptorius. Vartojant tiotropį per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, veiklioji vaisto medžiaga lengviau patenka į kvėpavimo takus ir tolygiau juose pasiskirsto, todėl gydymo efektas geresnis. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ilgai veikiančio bronchodilatacinio vaisto tiotropio efektyvumą gydant LOPL.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje [1]. Prognozuojama, kad 2020 m. ši liga taps trečia dažniausia mirties priežastimi [1]. LOPL paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 3 proc. iki 57 proc. [2]. Sergamumas didėja vyresniame amžiuje. Tai siejama su ilgesne žmonių gyvenimo trukme, kuri lemia ilgesnį sąlytį su žalojančiu veiksnium [1].

Pagrindinė LOPL priežastis yra rūkymas, tačiau ligą gali sukelti ir kiti aplinkos oro teršalai: biomasės degalai, deganti mediena, dujos, dulkės, dūmai [1, 2]. LOPL būdinga lėta ir progresuojanti eiga, galimi paūmėjimai, kuriuos dažnai sukelia bakterinė ar virusinė kvėpavimo takų infekcija. Liga pasireiškia dusuliu, kosuliu ir skrepliavimu bei negrįžtama bronchų obstrukcija.

Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą bei gyvenimo kokybę, sumažinti paūmėjimų riziką ir padidinti pacientų išgyvenamumą [3]. Dažniausiai LOPL gydyti vartojami bronchodilatatoriai: beta 2 agonistai arba anticholinerginiai vaistai. Pagal GOLD rekomendacijas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, ilgai veikiančys bronchodilatatoriai yra patogesni pacientui ir efektyviau mažina ligos simptomus nei trumpai veikiančys bronchodilatatoriai [1]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ilgai veikiančio bronchodilatacinio vaisto tiotropio efektyvumą gydant LOPL.

TIOTROPIO FARMAKODINAMIKA, EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Tiotropis – ilgai veikiančias muskarino receptorių blokatorius [4, 5]. Kvėpavimo takų lygiuosiuose raumenyse randami trijų tipų muskarininiai receptoriai: M1, M2

ir M3 [5]. M3 receptoriai dalyvauja bronchų spazmo patogenezėje ir gleivių sekrecijoje [5]. Tiotropis konkurenciniu būdu prisijungia prie M3 receptorių ir slopina cholinerginį acetylcholino poveikį, todėl bronchų lygieji raumenys atsipalaiduoja, sumažėja gleivių gamyba [4]. Šio vaisto poveikis priklauso nuo dozės dydžio ir trunka ilgiau negu 24 valandas. Kadangi tiotropio sudėtyje yra ketvirtinis azotas, įkvėptas vaistas bronchus veikia lokaliai ir nesukelia sisteminio poveikio [4, 5]. Tiotropio bronchų plečiamasis poveikis stiprus ir ilgas, nes jis lėtai atsiskiria nuo receptorių [4]. Įkvėpus tiotropio, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 5–7 minučių. 72 proc. kraujyje esančio tiotropio prisijungia prie plazmos baltymų [4]. Žmogaus organizme tiotropis biotransformuojamas minimaliai [4, 5]. Nedaug šio vaisto metabolizuojama kepenyse. Įkvėptas tiotropis pasišalina su šlapimu arba patenka į žarnyną ir išsiskiria su išmatomis [4].

2015 m. paskelbti duomenys poregistracinio saugumo stebėjimo studijos, kurioje buvo vertinamas ankstyvas gydymo tiotropiu poveikis pacientams, sergantiems įvairaus sunkumo LOPL, anksčiau gydytiems bent vienu trumpai veikiančiu bronchodilatatoriumi [3]. Dažniausiai pagal poreikį vartotas vaistas buvo salbutamolis (29,5 proc.), dažniausiai nuolat vartojamas trumpai veikiančias bronchodilatatorius – ipratropis (45,6 proc.). Tyrime dalyvavo 1332 pacientai iš 236 Lenkijos pulmonologijos klinikų. Tiriamiesiems skirta vartoti tiotropio 18 µg vieną kartą per dieną tris mėnesius. Gydymo efektas vertintas pasitelkus LOPL vertinimo klausimyną (*COPD Assessment Test, CAT*) (lentelė) prieš pradėdant tiotropio vartojimą ir po jo. CAT yra trumpas, paprastas klausimynas, skirtas LOPL simptomų įtakai įprastiniam paciento gyvenimui vertinti. Pirmojo vizito metu nustatytas CAT balas buvo 22,77. Po trijų mėnesių gydymo tiotropiu CAT balas su-

Lentelė. CAT klausimynas [6]

Aš niekada nekosėjau	1	2	3	4	5	Aš visą laiką kosėjau
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių	1	2	3	4	5	Mano plaučiai pilni skreplių
Visai nejaučiu krūtinės veržimo	1	2	3	4	5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždustu	1	2	3	4	5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždustu
Mano atliekama veikla namuose neribojama	1	2	3	4	5	Mano atliekama veikla namuose yra labai ribojama
Nepaisant mano plaučių būklės, išeidamas iš namų, jaučiuosi užtikrintas	1	2	3	4	5	Dėl savo plaučių būklės, išeidamas iš namų, jaučiuosi visiškai neužtikrintas
Miegu kietai	1	2	3	4	5	Dėl savo plaučių būklės miegu nekietai
Turiu daug energijos	1	2	3	4	5	Visiškai neturiu energijos

0–10 balų – lengva LOPL, 11–20 – vidutinio sunkumo LOPL, 21–30 – sunki LOPL, 31–40 – labai sunki LOPL.

mažėjo iki 15,7. Vidutinis CAT balo pokytis po trijų mėnesių – 7. Vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų CAT balas buvo mažesnis nei sergančių sunkia LOPL [3]. Visiems pacientams, sergantiems bet kurios eigos LOPL, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas [3]. Būklė labiau pagerėjo tų pacientų, kurie sirgo sunkesnės formos LOPL. Tyrimo metu nepageidaujimų reakcijų pasireiškė 1 proc. pacientų, tačiau nebuvo nė vieno sunkaus šalutinio reiškinio [3]. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys – burnos džiuvinimas.

Tiotropis gali būti įkvėpiamas naudojant *Respimat*[®] *Soft Mist*TM arba *HandiHaler*[®] inhaliatorius [5]. *Respimat*[®] *Soft Mist*TM inhaliatorius naudoja mechaninę jėgą, kad, jo papurškus, susiformuotų aerozolio debesis, tinkamas inhaliacijai. Dauguma aerozolio dalelių yra 1–5 μm skersmens. Dalelių dydis ir dozė, patenkanti į plaučius, nepriklauso nuo paciento įkvėpimo pastangų [5]. Aerozolio debesis, suformuotas *Respimat*[®] *Soft Mist*TM, lėčiau juda ir ilgiau veikia, lyginant su kitų inhaliatorių [5]. Naudojant *Respimat*[®] *Soft Mist*TM, vaisto veiklioji medžiaga efektyviau pasiskirsto kvėpavimo takuose nei naudojant sausų miltelių inhaliatorius, mažesnė vaisto patekimo į burną ir ryklę tikimybė [5].

Tyrimai rodo, kad tiotropis, įkvėptas per *Respimat*[®], greitai pagerina plaučių funkciją pacientams, sergantiems LOPL [5]. Pastebimas ir reikšmingas forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV₁) padidėjimas praėjus 30 min. po pirmos tiotropio dozės per *Respimat*[®] inhaliatorių. Pirmąją gydymo dieną teigiamas efektas (FEV₁ padidėjo ≥15 proc. nuo pradinio praėjus 2 val. po pirmos dozės) nustatytas 64 proc. pacientų, gydytų 5 μg tiotropio per *Respimat*[®] inhaliatorių, 72 proc. – 10 μg per *Respimat*[®], 57 proc. – 18 μg per *HandiHaler*[®] ir 22 proc., gavusiųjų placebą [7]. Kartą per dieną vartojamas tiotropis per *Respimat*[®] inhaliatorių palaiko ilgiau trunkančią bronchodilataciją LOPL sergantiems pacientams.

Vokietijoje atlikta stebėjimo studija, kurioje 1230 LOPL sergančių pacientų šešias savaites gydyti 5 μg tiotropio per *Respimat*[®] inhaliatorių, – vertintas šio vaisto efektyvumas [8]. Tiriamieji LOPL sirgo vidutiniškai 7,5 metų. 35 proc. pacientų tyrimo metu rūkė [8]. Gydymas buvo vertinamas naudojant klausimyną, atspindintį pacientų fizinę būklę. Po gydymo tiotropiu pacientų fizinis

aktyvumas statistiškai reikšmingai pagerėjo, o 76,9 proc. pacientų buvo patenkinti ar labai patenkinti *Respimat*[®] inhaliatoriumi [8].

Tiotropis, vartojamas per *Respimat*[®] inhaliatorių, yra gerai toleruojamas, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pvz., burnos džiuvinimas, susijusios su anticholinerginiu poveikiu [5].

APIBENDRINIMAS

Pagal GOLD rekomendacijas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, ilgai veikiantys bronchodilatatoriai efektyviau mažina ligos simptomus nei trumpai veikiantys bronchodilatatoriai. Tiotropis yra ilgai veikiantis bronchodilatatorius, blokuojantis muskarininius receptorių. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis yra efektyvus vaistas, mažinantis LOPL ligos simptomus, didinantis fizinį aktyvumą ir gerinantis pacientų gyvenimo kokybę, sukelia nedaug ir lengvų šalutinių reakcijų, daugiausia dėl anticholinerginio poveikio. Įkvėpus tiotropio per *Respimat*[®] *Soft Mist*TM inhaliatorių, veiklioji medžiaga lengvai patenka ir efektyviau pasiskirsto kvėpavimo takuose, todėl gydymo efektas geresnis, mažiau vaisto patenka į burną ir ryklę. Klinikinių tyrimų duomenimis, naudojant šį inhaliatorių, labiau pagerėja plaučių funkcijos rodikliai. Tiotropis yra efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas vaistas, skirtas LOPL gydyti.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caesar M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med.* 2005;4(6):381–95.
3. Rózyk KJ, Szeziel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:613–23.
4. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Available from URL: http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=17931&thislanguage=lang_lt.
5. Keating GM. Tiotropium Respimat[®] Soft MistTM inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014;74(15):1801–16.
6. COPD Assessment Test. Available from URL: <http://www.catestonline.org>.
7. Van Noord JA, Cornelissen PJG, Aumann J-L, et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist InhalerTM or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(1):22–9.
8. Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium Respimat improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:367–73.

Nosies ertmės plovimas jūros druskų tirpalu sergant alerginiu rinitu

Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Sergamumas alerginėmis ligomis, taip pat alerginiu rinitu, didėja visose stiprios ekonomikos šalyse, iš jų ir Lietuvoje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, sergančių šia liga pasaulyje yra daugiau nei 500 mln. Tai alergenų skeltas ir su imunoglobulinu E susijęs lėtinis nosies gleivinės uždegimas, reikalingas nuolatinio medikamentinio gydymo bei priežiūros, o nosies ertmės plovimas jūros vandeniu gali efektyviai papildyti šį gydymą.

KLINIKINĖ PROBLEMA

Epidemiologiniai tyrimai patvirtino, kad per pastaruosius du dešimtmečius sergamumas alerginėmis ligomis pasaulyje didėja. 20 a. pradžioje alerginiu rinitu sirgo vidutiniškai 1 iš 100 Europos gyventojų, o dabar ja serga 15–20 proc. gyventojų [1]. Pagal augalų, vieną dažniausių alerginio rinito priežasčių, paplitimą Europa suskirstyta į Šiaurės, Centrinę, Rytų, kalnų ir Viduržemio jūros zonas. Lietuva yra Centrinėje zonoje, kur žolių, beržų ir kitų lapuočių augalų žiedadulkių alergenai yra dažniausia alerginio rinito priežastis. Mūsų šalyje augalų žydėjimas trunka apie pusę metų, dėl to žmonėms, kurie alergiški žiedadulkėms, ilgą laiką pasireiškia alerginės ligos simptomai. Alerginis rinitas ir alerginė astma yra panašios patogenezės ligos. Tyrimais nustatyta, kad alerginis rinitas ir įsijautrinimas įvairiems alergenams pasunkina ir alerginės astmos eigą [2].

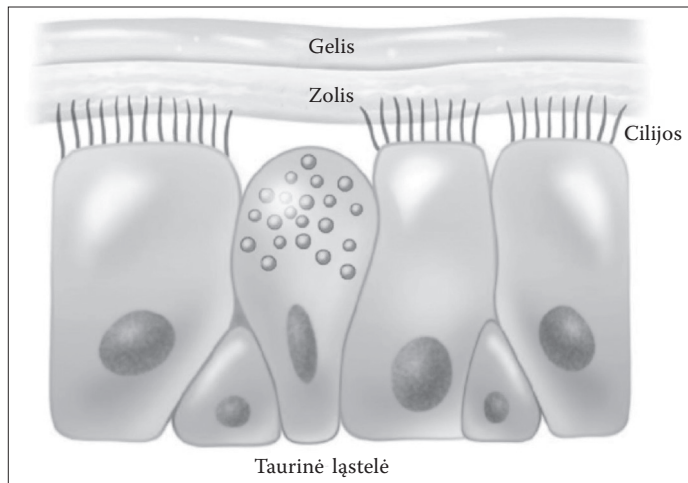
NOSIES ERTMĖS PLOVIMO NAUDA JŪROS VANDENIU

Nosies ertmės plovimo naudą, sergant alerginiu rinitu, pastebi gydytojai praktikai, tiria mokslininkai. Yra kelios nosies ertmės gleivinės plovimo naudą aiškinančios teorijos: nosies ertmės gleivinės plovimas padeda gleivinei apsi- valyti; veikia daugiasluoksnio virpamojo epitelio plaukelių judesių dažnį, o šis pagerina mukociliarinį klirensą [3, 4]. Sveika nosies ertmės gleivinė yra pirmas apsauginis bar- jeras potencialiai žalingiems mikroorganizmams. Nosies gleivinės, pogleivio sekretorinės ląstelės gamina gleivingą sekretą, padengiantį nosies ertmės gleivinę (pav.). Epitelio

plaukeliai virpa tokia kryptimi, kad gleivės, susidarančios prienosiniuose ančiuose ir nosies ertmėje, slenka nosia- ryklės link, o vėliau nuryjamos. Taip nosis atlieka savo valomąją funkciją. Susirgus sloga, nosies gleivinės ląstelių plaukelių judrumas lėtėja, sutrinka gleivių slinkimas, glei- vės tirštėja. Nosies ertmės gleivinės plovimas jūros druskų tirpalais pagreitina gleivių judėjimą nosiaryklės link vien dėl tiesioginio fizinio poveikio. Be to, plaunant nosies ert- mės gleivinę, suminkštinamas ir pašalinamas dėl įvairių priežasčių nosyje sutirštėjęs, klampus sekretas, svetimkū- niai, nosies išskyros suskystėja, mukociliarinis klirensas pagerėja, todėl išskyros lengviau pasišalina [5, 6].

Klinikiniu tyrimu, kuriame dalyvavo ūminiu ir lėtiniu sinusitu, alerginiu rinitu sergantys pacientai, nustatyta, kad nosies ertmės gleivinės plovimas jūros vandeniu ar druskos tirpalu veikia gleivinės išsivalymo funkciją: su- skystina sekretą ir pagerina jo pasišalinimo laiką (tai yra teigiamai veikia mukociliarinį klirensą) [7]. Tyrimo pra- džioje visų pacientų, sergančių kuria nors iš 3 minėtų ligų, mukociliarinis klirensas buvo sutrikęs ir lėtesnis nei sveikų asmenų kontrolinėje grupėje ($p < 0,05$). Po 10 die- nų gydymo hipertoniiniu jūros vandens tirpalu paaiškėjo, kad sergantiems lėtiniu sinusitu mukociliarinis klirensas normalizavosi ($p < 0,05$), o sergantiesiems ūminiu sinusitu ir alerginiu rinitu izotononinis jūros vanduo reikšmingai pagerino mukociliarinį išsivalymo laiką [7].

Nosies gleivinėje yra daug uždegimo kilmės media- torių, pvz.: histamino, prostaglandinų ir leukotrienų [8]. Stiprėjant uždegimo atsakui, iš sinusų gleivinės išsiskiria defensinų [9] ir kitų baltymų, skatinančių uždegimą ar jo plitimą [10], o plaunant nosies ertmės gleivinę galima sumažinti jų kiekį [8].



Pav. Daugiasluoksnis virpamasis epitelis ir taurinės ląstelės

NOSIES PLOVIMAS IR ALERGINIS RINITAS

Alerginiu rinitu sergantys asmenys nosies ertmės gleivinę gali prasiplauti prieš purkšdamiesi kitus vietiskai veikiančius vaistus į nosį. Klinikiniame perspektyviniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo ūminiu sinusitu sergantys vaikai, pastebėta, kad tiems, kurie sirgo atopija, alerginės kilmės ūminiu sinusitu, nosies ertmės gleivinės plovimas reikšmingai sumažino slogą, nosies užgulimą, gerklės peršėjimą, pagerino miego kokybę ir kvėpavimą pro nosį, palyginti su kita grupe ligonių, kuriems nosies plovimas jūros vandeniui neskirtas [11]. Kitame tyrime nustatytas palankus nosies ertmės gleivinės plovimo izotoniniu jūros vandens tirpalu poveikis vaikams, sergantiems alerginiu rinitu, kurie buvo gydomi į nosį purškiamais gliukokortikoidais [12]. Nosies ertmės gleivinės plovimas itin naudingas, kai gleivinė sausa, ant jos susidaro išdžiūvusių išskyrų dėl nuolatinės tirštųjų gleivių sekrecijos [3, 4]. Remiantis apžvelgtų klinikinių tyrimų duomenimis, galima rekomenduoti jūros vandens

tirpalus nosies gleivinei plauti sergant alerginiu rinitu ir vaikams, ir suaugusiesiems [13].

Kai sergantys alerginiu rinitu papildomai gydomi jūros druskų tirpalu, išsivalo nosies ertmėje susikaupusios gleivės [5, 6], sumažėja uždegimo mediatorių kiekis [4], atsinaujina nosies gleivinės virpamojo epitelio funkcija, pagerėja mukociliarinis klirensas [14].

Klinikiniu tyrimu nustatyta nosies ertmės gleivinės plovimo druskos tirpalu nauda alerginiu rinitu sergančioms nėščiosioms [15]. Per 2–6 savaites gerokai pagerėjo rinito simptomai ($p < 0,001$), reikėjo vartoti mažiau antihistamininių vaistų: po 2, 3 ir 6 sav. (atitinkamai $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,001$), o rinomanometrijos rezultatai po 3 ir 6 gydymo savaičių buvo daug geresni ($p = 0,006$ abiem atvejais). Jokių nepageidaujamo poveikio reiškinių neužfiksuota.

W. Garavello su kolegomis tyrė jūros vandens efektyvumą gydant alerginiu rinitu sergančius vaikus [16]. Tyrime dalyvavo vaikai, kuriems diagnozuotas alerginis rinitas (vertinant klinikinius požymius ir įsijautrinimą žolių alergenams). Vienai grupei buvo skirtas medikamentinis alerginio rinito gydymas geriamaisiais antros kartos histamino receptorių blokatoriais pagal poreikį ir nosies plovimas hipertonišku jūros vandens tirpalu 3 kartus per dieną (tiriamoji grupė), kitai grupei nosies plovimas neskirtas (kontrolinė grupė). Per 6 savaites buvo vertinamas pagal poreikį suvartotų antihistamininių vaistų kiekis ir rinokonjunktyvito simptomai pagal klausymą (balais). Tyrimo pabaigoje nustatyta, kad vidutinis dienos rinokonjunktyvito simptomų balas buvo mažesnis toje grupėje tiriamųjų, kuriems gydymas papildytas hipertonišku jūros vandens nosies praplovimais. 3–4 bei 6 tyrimo savaitę nustatytas reikšmingai mažesnis geriamųjų antros kartos H1 histamino receptorių blokatorių suvartojimas tiriamojoje grupėje.

Jūros druskų tirpalai tinkami vaikams nuo 6 mėnesių po 1–2 įpurškimus į kiekvieną nosies landą 2 ar 3 k./d., suaugusiesiems – po 1–3 įpurškimus į kiekvieną nosies landą 2 ar 3 k./d.

LT/Qui/2015/13

LITERATŪRA

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. The ARIA workshop/WHO. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:5147–336.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settignano GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21–5.
- Hamilos D. L. Chronic sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000, 106, 213–227.
- Ponikau J. U., Sherris D. A., Kern E. B. et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999, 74, 877–884.
- Karadag A. Nasal saline for acute sinusitis. *Pediatrics* 2002;109:165. [PubMed: 11773562] 38.
- Kurtaran H, Karadag A, Catal F, et al. A reappraisal of nasal saline solution use in chronic sinusitis. *Chest* 2003;124:2036–2037. [PubMed: 14605091]
- Ural A., Oktomer T. K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2009, 123 (5).
- Georgitis J. W. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest*. 1994, 106, 1487–1492.
- Carothers D. G., Graham S. M., Jia H. P. et al. Production of β -defensin antimicrobial peptides by maxillary sinus mucosa. *American Journal of Rhinology*. 2001, 15, 175–179.
- Ghafari B., Stahlbom B., Tagesson C. et al. Newly identified proteins in human nasal lavage fluid from non-smokers and smokers using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics*. 2002, 2, 112–120.
- Wang Y. H., Yang C. P., Ku M. S. et al. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009, 73, 1696.
- Li H., Sha Q., Zuo K. et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009, 71, 50.
- Rabago D, Zgierska A. Saline Nasal Irrigation for Upper Respiratory Conditions. *Am Fam Physician*. 2009 Nov 15;80(10):1117–9.
- Boek WM, Graamans K, Natzijl H, et al. Nasal mucociliary transport: New evidence of ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2002;112:570–573. [PubMed: 12148873]
- Garavello W., Somigliana E., Acaia B. et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010, 151, 137.
- Garavello W., Romagnoli M., Sordo L., Gaini R. M., Di Bernardino C., Angrisano A.. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2003, 14 (2), 140–143

Astmos gydymas vartojant *Symbicort*

Laura Tamašauskienė, Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

ĮVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria serga 1–18 proc. gyventojų įvairiose šalyse [1]. Apskaičiuota, kad pasaulyje ja serga 300 mln. žmonių [2]. Daugelyje šalių astmos paplitimas nuolat didėja, ypač vaikų grupėje [2]. Liga pasireiškia švokštumu, dusuliu, krūtinės veržimo pojūčiu, kosuliu. Simptomų dažnis ir intensyvumas dažnai priklauso nuo provokuojančių veiksnių: fizinio aktyvumo, sąlyčio su alergenu ar kitu dirgikliu, oro sąlygų pasikeitimo, virusinės kvėpavimo takų infekcijos [1]. Simptomai gali išnykti savaime ar vartojant vaistus, tačiau net ir nesant klinikinių astmos požymių, padidėjęs kvėpavimo takų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį ir lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose išlieka nuolat [1]. Astmos diagnozė grindžiama klinikiniais simptomais, dalia anamneze ir plaučių funkcijos tyrimais [1].

Astma pablogina paciento gyvenimo kokybę bei didina valstybės išlaidas, skirtas sveikatos paslaugoms: astma riboja pacientų kasdienį aktyvumą, yra viena pagrindinių mokyklos ir darbo praleidimo priežasčių, o ekonomiškai išsivysčiusios valstybės išleidžia 1–2 proc. visų sveikatos paslaugoms skirtų lėšų astmos gydymui [2]. Išlaidos blogai kontroliuojamos astmos gydymui yra didesnės [2]. Dėl šių priežasčių labai svarbu anksti diagnozuoti ligą, parinkti optimalų gydymą ir siekti geros astmos kontrolės.

KAS LEMIA EFEKTYVŲ ASTMOS GYDYMĄ

Astmos kontrolės įvertinimas apima simptomų pasireiškimo sunkumą ir dažnį bei blogos astmos prognozės rizikos veiksnių nustatymą (lentelė). Tam, kad astma būtų tinkamai kontroliuojama, reikia skirti tinkamą gydymą, kuris parenkamas atsižvelgiant į simptomų dažnį ir intensyvumą [1]. Labai svarbu mokyti pacientą. Efektyviausia tai pasiekti tada, kai pacientas ir gydytojas bendrauja kaip partneriai [1]. Pirmiausia gydytojas turi suteikti informacijos apie ligą: jos priežastis, provokuojančius veiksnius, išsivystymą, simptomus, gydymo metodus ir prognozę [1]. Informacija turi būti pateikiama taip, kad pacientas ją suprastų; rekomenduojama duoti rašytinių šaltinių, nuorodų internete [1]. Reikia išaiškinti pacientui, kodėl būtina griežtai laikytis nurodyto gydymo režimo, kaip veikia jo vartojami vaistai, kodėl reikia reguliariai lankytis gydymo įstaigoje. Tyrimai rodo, kad apie 50 proc. vaikų ir suaugusiųjų, sergančių astma, nevartoja vaistų taip, kaip yra nurodyta [3]. Svarbu paraginti pacientą pačiam stebėti ir pasižymėti astmos simptomus, provokuojančius veiksnius, ligos paūmėjimus, vartojamus vaistus, as-

tmos kontrolės lygį. Tyrimai rodo, kad šios priemonės nuo 1/3 iki 2/3 sumažina hospitalizavimo dėl astmos paūmėjimų, apsilankymų skubiosios pagalbos skyriuje, neplanuotų vizitų pas gydytoją, praleistų dienų darbe ir mokykloje bei naktinių prabudimų skaičių [1].

Vienas svarbiausių dalykų – parinkti inhaliatorių ir išmokyti pacientą tinkamai įkvėpti vaistą [1]. Veikliosios medžiagos patekimą į plaučius nulemia daug veiksnių: vaisto dalelių dydis, kvėpavimo takų anatomijos ypatumai, įkvėpimo technika [6]. Netinkama vaisto įkvėpimo technika blogina astmos kontrolę, didina ligos paūmėjimų ir nepageidaujamų vaisto reakcijų riziką [4]. Daugelis žmonių, naudojančių inhaliatorius, net nežino, kad netinkamai įkvėpia vaistą [1]. Apie 70–80 proc. pacientų nemoka taisyklingai naudoti inhaliatoriaus, ir tik nedidelė medicinos personalo darbuotojų dalis sugeba tinkamai išaiškinti ir parodyti, kaip tą daryti [1]. 2014 m. V. Ninane ir kt. pristatė tyrimą, kurio metu buvo vertinama taisyklingo inhaliatoriaus naudojimo svarba gydant astmą [5]. Rezultatai parodė, kad inhaliatoriaus tipas ir taisyklingas įkvėpimas yra toks pats svarbus kaip ir veiklioji vaisto medžiaga [5]. Siekiant pagerinti astmos kontrolę, rekomenduojama pacientams pateikti vaizdinės medžiagos, kurioje būtų schemos su paaškinimais, kaip taisyklingai įkvėpti vaistą, pirmiausia išmokyti pacientą naudotis inhaliatoriumi, įvertinti, ar jis tai daro teisingai, ir tik tada išrašyti vaisto receptą [5].

Optimalus vaisto dalelių dydis, kurio reikia, kad įkvėptos jos nukeliautų į kvėpavimo takus, yra 1,5–5 μm [6]. Didesnės nei 5 μm dalelės patenka į burną ir ryklę, todėl didėja nepageidaujamo vaisto poveikio rizika ir mažėja jo efektyvumas [6]. Įkvėpiant mažesnes nei 1,5 μm daleles, apie 40 proc. padidėja rizika jas iškvėpti atgal, taip mažesnis kiekis vaisto patenka į kvėpavimo takus [6]. Sausų miltelių inhaliatoriaus *Symbicort* sudėtyje esančios veikliosios medžiagos dalelių dydis yra mažesnis nei 5 μm, įkvėpus jas, didelis kiekis 1–3 μm dydžio dalelių patenka tiek į centrinę, tiek į periferinę kvėpavimo takų dalis [6].

SYMBICORT VAIDMUO GYDANT ASTMĄ

Symbicort – sausų miltelių inhaliatorius, kurio veikliosios medžiagos yra gliukokortikoidas budezonidas, pasižymintis uždegimą slopinančiu poveikiu, ir ilgai veikiantis beta 2 agonistas formoterolis, kuris greitai ir ilgam atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis. Šis vaistas skirtas suaugusiesiems ir 12–17 metų paaugliams reguliariam astmos gydymui [7].

Lentelė. Suaugusiųjų, paauglių ir 6–11 m. vaikų astmos kontrolės įvertinimas pagal GINA (angl. *Global initiative of asthma*) [1]

A. Astmos simptomų kontrolė			Astmos kontrolės laipsnis		
			Gera kontroluojama	Iš dalies kontroluojama	Nekontroliuojama
Ar per paskutines 4 savaites:					
• Pasireiškė astmos simptomai dieną daugiau nei 2 kartus per savaitę?	Taip	Ne	visi atsakymai neigiami	1 ar 2 atsakymai teigiami	3 ar 4 atsakymai teigiami
• Pabudote naktį dėl astmos simptomų?	Taip	Ne			
• Vartojote vaistus simptomams palengvinti dažniau nei 2 kartus per savaitę?	Taip	Ne			
• Ribojote kasdienį aktyvumą dėl astmos?	Taip	Ne			
B. Blogos astmos prognozės rizikos veiksniai					
Įvertinti rizikos veiksniai reguliariai, ypač tiems pacientams, kuriems paūmėjimai dažni.					
Įvertinti FEV ₁ gydymo pradžioje, praėjus 3–6 mėn. po gydymo pradėjimo, vėliau – periodiškai.					
<i>Modifikuojami nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>					
• Nekontroliuojami astmos simptomai.					Esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, didėja astmos paūmėjimo rizika, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami.
• Dažnas trumpai veikiančių beta 2 agonistų vartojimas.					
• Netinkamas inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas (netaisyklinga įkvėpimo technika, nereguliarus vaisto vartojimas, gydytojo neskirtų vaistų vartojimas).					
• Mažas FEV ₁ , ypač <60 proc.					
• Psichologinės ir socioekonominės problemos.					
• Rūkymas, sąlytis su astmą skatinančiais alergenais.					
• Kitos ligos: nutukimas, rinosinusitas, maisto alergija.					
• Skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija.					
• Nėštumas.					
<i>Kiti svarbūs nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>					
• Intubacija ar gydymas intensyviosios terapijos skyriuje nuo astmos.					
• Daugiau nei vienas astmos paūmėjimas per paskutinius 12 mėn.					
<i>Nuolatinio plaučių funkcijos sutrikimo rizikos veiksniai:</i>					
• Nepakankamas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais.					
• Rūkymas, sąlytis su kenksmingais chemikalais.					
• Mažas pradinis FEV ₁ , nuolatinė skreplių hipersekrecija, skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija.					
<i>Vaistų nepageidaujamo poveikio rizikos veiksniai:</i>					
• Sisteminio: dažnas geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, ilgalaikis didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, P450 inhibitorių vartojimas.					
• Vietinio: didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, netaisyklinga vaisto įkvėpimo technika.					

Symbicort galima skirti dviem būdais: tik palaikomajam gydymui ir kartu palaikomajam gydymui bei simptomams palengvinti [7]. Skiriant tik palaikomąjį gydymą, suaugusiesiems ir paaugliams rekomenduojama vartoti vaistą po 1 ar 2 inhaliacijas 2 kartus per parą, o atsiradus simptomams – vartoti trumpai veikiančią beta 2 agonistą. Jei *Symbicort* yra skiriamas kartu ir simptomams lengvinti, pacientas šį vaistą turi vartoti ir tada, kai atsiranda astmos klinikinių požymių [7]. Šis metodas vadinamas SMART [8].

2007 m. atliktame klinikiniame tyrime buvo lyginamas efektyvumas budezonido/formoterolio ir salmeterolio/flutikazono kartu su trumpai veikiančiu beta 2 agonistu [8]. Tyrime dalyvavo 2309 pacientai, kurie patyrė astmos paūmėjimą per pastaruosius vienerius metus. Dalis pacientų gavo gydymą budezonidu/formoteroliu 160/4,5 µg po 2 įkvėpimus 2 kartus per dieną ir pagal poreikį astmos simptomams slopinti, kita dalis – salmeteroliu/flutikazonu 50/500 µg 2 kartus per dieną ir terbutalinu pagal poreikį. Rezultatai parodė, kad laikas iki pirmojo paūmėjimo grupėse nesiskyrė, tačiau gydymas budezonidu/formoteroliu statistiškai reikšmingai labiau sumažino bendrąjį paūmėjimų skaičių, palyginti su gydymu salmeteroliu/flutikazonu (atitinkamai 25 ir 31 atvejų 100 pacientų per metus) bei hospitalizavimo dėl astmos riziką [8]. Kito tais pačiais metais atlikto klinikinio tyrimo metu buvo lygintas efektyvumas budezonido/formoterolio, salmeterolio/flutikazono kartu su terbutali-

nu ir budezonido/formoterolio kartu su terbutalinu [9]. Tyrime dalyvavo 3335 pacientai, sergantys astma, kurių vidutinis FEV₁ – 73 proc., o vidutinė inhaliuojamųjų gliukokortikoidų paros dozė – 745 µg [9]. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas budezonidu/formoteroliu SMART metodu statistiškai reikšmingai pailgino laiką iki pirmojo sunkaus paūmėjimo, kurį reikia gydyti stacionare ir vartoti geriamųjų gliukokortikoidų, palyginti su kitais gydymo būdais [9]. Pacientai, šiuo metodu vartoję vaistą tiek palaikomajam gydymui, tiek simptomams mažinti, suvartojo mažiau gliukokortikoidų, palyginti su tais, kurie buvo gydomi kitais inhaliatoriais. Budezonido/formoterolio vartojimas palaikomajam gydymui ir simptomų malšinimui užtikrino panašią astmos kontrolę kaip ir budezonidas/formoterolis bei salmeterolis/flutikazonas, vartojami palaikomajam gydymui kartu su terbutalinu simptomams malšinti [9]. Ankstesni klinikiniai tyrimai taip pat parodė, kad budezonidas/formoterolis vartojami SMART metodu pailgina laiką iki pirmojo paūmėjimo, sumažina sunkių paūmėjimų riziką, hospitalizavimo dėl astmos skaičių, pagerina simptomų kontrolę, sumažina naktinių pabudimų skaičių, pagerina plaučių funkciją, sumažina paros inhaliuojamųjų gliukokortikoidų kiekį [10–11].

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems *Symbicort*, nepastebėta daugiau nepageidaujamų reakcijų nei kitus vaistus gavusiems tiriamiesiems, dauguma šalutinių reakcijų buvo nesunkios [8, 9].

ASTMA SERGANČIŲ PACIENTŲ PRIEŽIŪRA

Gydant astmą, siekiama geros simptomų kontrolės, normalaus kasdienio paciento aktyvumo, paūmėjimų rizikos sumažinimo ir normalios plaučių funkcijos užtikrinimo [1]. Tam, kad numatyti tikslai būtų pasiekti, reikia parinkti tinkamą vaistą, paaiškinti pacientui apie reguliaraus vaistų vartojimo svarbą, taisyklingą įkvėpimo techniką ne tik diagnozavus astmą, bet ir vėliau, įprastinių vizitų metu. Kiekvieno vizito metu rekomenduojama patikrinti, ar pacientas moka taisyklingai naudotis inhaliatoriumi, paklausti, ar tikrai vartoja vaistus taip, kaip nurodyta, vertinti astmos aktyvumą, periodiškai – plaučių funkcijos rodiklius [1].

Vizitų pas specialistą dažnis yra individualus, nustatomas atsižvelgiant į astmos kontrolės laipsnį, atsaką į gydymą. Rekomenduojama, kad pacientas apsilankytų pas gydytoją praėjus 1–3 mėn. nuo gydymo pradžios, vėliau – kas 3–12 mėn., o po paūmėjimo – per vieną savaitę [1].

Dauguma pacientų, sergančių astma, yra sėkmingai prižiūrimi šeimos gydytojų, tačiau kai kuriais atvejais reikalinga papildoma gydytojo pulmonologo ar alergologo-klinikinio imunologo konsultacija. Pagal GINA 2015 m. rekomendacijas, tai būtina, kai astmos diagnozė yra abejotina, esant didelei kitų ligų, sukeliančių paciento simptomus, tikimybei, lėtinės infekcijos požymiams, įtariant profesinę astmą [1]. Specialisto konsultacija rekomenduojama ir tais atvejais, kai ligos simptomai yra nekontroliuojami, kartojasi paūmėjimai, bloga plaučių funkcija, pacientas dažnai patenka į skubiosios pagalbos skyrių, nepaisant reguliaraus vaistų vartojimo ir taisyklingos įkvėpimo technikos, pasireiškia sunkūs astmos simptomų priepuoliai, kuriuos tenka gydyti intensyviosios terapijos skyriuje ir (ar) taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją, yra buvusi anafilaksija arba maisto alergijos simptomų, pasireiškusių nepageidaujamos vaistų reakcijos, reikalingas ilgas ir (ar) dažnas gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais [1]. 6–11 m. vaikai turi būti siunčiami gydytojo pulmonologo ar alergologo-klinikinio imunologo konsultacijos, kai abejojama astmos diagnoze, išlieka astmos simptomai ir paūmėjimai reguliariai ir taisyklingai vartojant vaistus per inhaliatorių, pasireiškia nepageidaujamas vaistų poveikis, yra maisto alergijos simptomų [1].

APIBENDRINIMAS

Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Jos diagnozė grindžiama klinikiniais simptomais, detaliam anamneze ir plaučių funkcijos tyrimais. Netinkamai gydoma astma verčia pacientus riboti savo kasdienį aktyvumą, dažnai neatvykti į darbą ar mokyklą. Astma, ypač nekontroliuojama, didina išlaidas, skirtas sveikatos priežiūrai.

Efektyviam astmos gydymui svarbu paciento mokymas, tinkamas inhaliatoriaus parinkimas ir taisyklinga įkvėpimo technika.

Sausų miltelių inhaliatoriaus *Symbicort* sudėtyje esančios veikliosios medžiagos dalelių dydis yra optimalus, todėl įkvėptos lengvai patenka tiek į centrinę, tiek į periferinę kvėpavimo takų dalis. *Symbicort* veikliosios medžiagos yra gliukokortikoidas budesonidas ir ilgai veikiantis beta 2 agonistas formoterolis. Šį vaistą galima skirti tik palaikomajam gydymui bei kartu palaikomajam gydymui ir simptomams palengvinti. Klinikiniai tyrimai rodo, kad šis vaistas, vartojamas ir palaikomajam gydymui, ir simptomų palengvinimui, yra patogus pacientui, saugus ir efektyviai slopina astmos simptomus, sumažina laiką iki paūmėjimo ir paūmėjimų riziką. Taikant šį gydymo būdą, suvartojama mažiau inhaliuojamųjų gliukokortikoidų.

Pagrindiniai astmos gydymo tikslai yra gera simptomų kontrolė, normalus kasdienis paciento aktyvumas, nedidelė paūmėjimų rizika ir normali plaučių funkcija. Tam, kad būtų pasiekta gera ligos kontrolė, reikia parinkti tinkamą vaistą ir inhaliatorių, paaiškinti pacientui apie reguliaraus vaistų vartojimo svarbą, taisyklingą įkvėpimo techniką, kiekvieno vizito metu patikrinti, ar pacientas moka taisyklingai naudotis inhaliatoriumi, vertinti astmos aktyvumą. Apsilankymų pas gydytoją skaičius nustatomas individualiai. Rekomenduojama, kad pacientas apsilankytų pas gydytoją praėjus 1–3 mėn. nuo gydymo pradžios, vėliau – kas 3–12 mėn., o po paūmėjimo – per vieną savaitę.

Gerai astmos kontrolei būtinas bendradarbiavimas tarp gydytojo ir paciento bei saugaus, efektyvaus ir patogaus gydymo būdo parinkimas.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med.* 2012;33(3):405-17.
4. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8.
5. Ninane V, Brusselle GG, Louis R, Dupont L, Liistro G, De Backer W, Schlessler M, Vincken W. Usage of inhalation devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a Delphi consensus statement. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(3):313-23.
6. Demoly P, Hagedoorn P, de Boer AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med.* 2014;108(8):1195-203.
7. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Symbicort. Available at URL: <http://www.vvkt.lt/Vaistu-registracija>.
8. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, Carlshaimer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med.* 2007;101(12):2437-46.
9. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725-36.
10. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):129-36.
11. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129(2):246-56.

Publikaciją remia AstraZeneca.
739,910.011/04/15/LT

Indakaterolio ir glikopironio junginys (*Ultibro[®] Breezhaler[®]*) – naujas kompensuojamas dvejopo poveikio ilgai veikiančių $\beta 2$ agonisto ir muskarininių receptorių antagonisto sudėtinis vaistas LOPL gydyti

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena iš labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių kvėpavimo takų ligų pasaulyje. Sergamumas LOPL didėja. Dėl nuolat progresuojančios ligos eigos, būtina ją laiku įtarti, diagnozuoti ir gydyti, reguliariai stebėti LOPL sergančius asmenis, efektyviai gydyti ligos paūmėjimus. Nors LOPL gydymui yra sukurta išties nemažai inhaliuojamųjų vaistų ir toliau vyksta naujų vaistinių preparatų tyrinėjimai, kad vienu inhaliatoriumi būtų pasiektas geriausias rezultatas tiek gydant LOPL, tiek mažinant ligos eigą sunkinančius paūmėjimus ar jų visai išvengiama. *Ultibro[®] Breezhaler[®]* (klinikiniuose tyrimuose vadinamas QVA149) yra vienas naujausių LOPL gydyti skirtų vaistų, klinikinių tyrimų duomenimis, puikaus veiksmingumo ir saugumo.

KLINIKINIAI TYRIMAI, SKIRTI

ULTIBRO[®] BREEZHALER[®] POVEIKIUI ĮVERTINTI

QVA149 yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio $\beta 2$ agonisto (IVBA) indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarininių receptorių antagonisto (IVMA) glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą, skirtas palikomajam LOPL gydymui. Atlikta daug klinikinių ty-

rimų (pvz.: SHINE, ILLUMINATE, SPARK, OPTIMO), kuriuose įrodytas vaistinio preparato QVA149 efektyvumas įvairiais LOPL ligos gydymo aspektais.

SHINE – daugiacentris klinikinis atsitiktinių imčių placebo ir aktyviuoju preparatu kontroliuojamas dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, trukęs 26 savaites. Vertintas vaistinio preparato QVA149 veiksmingumas ir saugumas, lyginant su atskirai inhaliuojamais indakateroliu ir glikopironiu, o atvirame tyrime – su tiotropiu [1, 2]. ILLUMINATE – taip pat 26 savaičių trukmės klinikinis daugiacentris dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, kuriame vertintas kartą per parą inhaliuojamo vaistinio preparato QVA149 veiksmingumas ir saugumas, lyginant su du kartus per parą inhaliuojamu salmeterolio ir flutikazono sudėtinu vaistu (SFC) [1, 3]. Tiek į SHINE (n = 2144), tiek į ILLUMINATE (n = 523) tyrimus buvo įtraukti ne jaunesni kaip 40 metų amžiaus pacientai, sergantys vidutinio sunkumo bei sunkia LOPL, patiriantys LOPL būdingus simptomus ir turintys ≥ 10 pakmečių rūkymo stažą (tyrimą baigė atitinkamai 89,1 ir 82,6 proc.). SHINE tyrime dalyvavo simptominiai LOPL pacientai, kurių forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV_1) po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo buvo ≥ 30 proc. ir < 80 proc. būtinojo dydžio, kai FEV_1



Prof. Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

LOPL – daugiakilmė liga, kuria sergant pažeidžiami stambieji bei smulkieji kvėpavimo takai, plaučių parenchima ir plaučių kraujagyslės. Nuolat įkvėpiami cigarečių dūmai ar kitos žalingos medžiagos sustiprina natūralią gynybinę reakciją, o to rezultatas – kvėpavimo takuose susikaupia įvairių uždegimo ląstelių, kurios yra aktyvesnės, nei įprasta. Susidaręs uždegimas skatina oksidacinį stresą ir proteazių perteklių. Visa tai lemia plaučių audinio destruktiją. Kad ir kaip gaila, LOPL yra progresuojanti liga, kurios išgydyti neįmanoma.

Šiandieninis medikamentinis gydymas nesusabdo LOPL progresavimo, bet jis iš esmės pagerina ligonio būklę, sumažina ligos paūmėjimų tikimybę, pagerina paciento gyvenimo kokybę. Tai labai svarbu bet kuriam ligoniui. Galime pasidžiaugti, jog mus pasiekia vis geresni ir efektyvesni vaistai. Rinkoje pasirodę nauji ilgai veikiančios bronchų plečiamieji vaistai (ypač svarbu pabrėžti, kad jie veikia 24 valandas) viename inhaliatoriuje *Ultibro[®] Breezhaler[®]* yra 85 $\mu\text{g}/43$ μg įkvėpiamieji milteliai (kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 μg indakaterolio maleato, pagal poveikį atitinkančio 110 μg indakaterolio, ir 63 μg glikopironio bromido, atitinkančio 50 μg glikopironio. *Ultibro[®] Breezhaler[®]* vartojamas palikomajam bronchus plečiančiam gydymui siekiant palengvinti ligos simptomus suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL.

forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) santykis po bronchus plečiančio vaisto <0,70. ILLUMINATE tyrime dalyvavo LOPL ligos simptomus jaučiantys pacientai, kurių podilatacinis FEV₁ buvo nuo 40 proc. iki 80 proc. būtiną dydžio, o podilatacinis FEV₁/FVC santykis <0,70 ir per paskutinius metus nepatyrę vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų. Tiriamiesiems skirta vieną kartą per parą įkvėpti QVA149 (110/50 µg), indakaterolio (150 µg), glikopironio (50 µg), tiotropio (18 µg) arba placebo (grupės suskirstytos santykiu 2 : 2 : 2 : 2 : 1) ir vieną kartą per parą QVA149 (110/50 µg) arba du kartus per parą SFC 50/500 µg.

Įtraukimo į tyrimą metu pacientai buvo gydomi skirtingai – monoterapija ar vaistų deriniais, todėl jie suskirstyti į 6 kategorijas (IVBA + inhaliuojamasis gliukokortikoidas (IGK), trumpai veikiantis β2 agonistas (TVBA), IVMA, IVBA ir trumpai veikiantis muskarininių receptorių antagonistas (TVMA), be vartojamų vaistų). Pacientas galėjo būti priskiriamas daugiau nei vienai kategorijai. Dažniausiai iki įtraukimo į SHINE tyrimą vartoti vaistai buvo β2 agonisto ir IGK derinys (37,9 proc.), po to TVBA (36,5 proc.) ir IVMA (29,3 proc.), 23,5 proc. pacientų nevartojo jokių vaistų [1].

SHINE tyrime, vartojusiems QVA149, reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija (vertinant mažiausią FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val.) visuose pogrupiuose, suskirstytuose pagal iki tyrimo vartotus vaistus, ligos sunkumą, pradinį kosulį balais ir gelbstinčiųjų vaistų vartojimą, palyginti su placebo. Pagal mažiausią FEV₁ didžiausias plaučių funkcijos pagerėjimas pastebėtas grupėje pacientų, iki tyrimo LOPL gydyti vartojusių IVBA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas buvo 250 ml; p <0,001), tuo tarpu vertinant FEV₁ AUC 0–4 val., didžiausias pagerėjimas pastebėtas iki tyrimo tik TVBA vartojusių grupėje (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 370 ml; p <0,001). Lyginant QVA149 su kitais aktyviais lyginamaisiais vaistiniais preparatais, statistiškai reikšmingas mažiausio FEV₁ pagerėjimas nustatytas daugelyje pogrupių [1].

Keliuose pogrupiuose, kuriuose statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo, QVA149 vartojusiems pacientams pagerėjimas skaitine išraiška buvo didesnis. Galiausiai SHINE tyrime vartojant QVA149 nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis plaučių funkcijos pagerėjimas pagal FEV₁ AUC 0–4 val. visuose pogrupiuose, palyginti su kitais tyrime vartotais aktyviais lyginamaisiais vaistais. SHINE tyrime pagal LOPL sunkumą pogrupiuose QVA149 statistiškai reikšmingai pagerino mažiausio FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val. rodiklius pacientams, sergantiems tiek vidutinio sunkumo, tiek ir sunkia LOPL, palyginti su placebo ir kitais aktyviais lyginamaisiais vaistais. Nors mažiausio FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–4 val. skirtumas placebo grupėje buvo didesnis pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo LOPL, tarp QVA149 ir aktyvių lyginamųjų

vaistų skirtumai buvo panašūs. ILLUMINATE tyrime po 26 gydymo savaitių prieš kitą QVA149 dozę išmatuotas mažiausias FEV₁ ir FEV₁ AUC 0–12 val. buvo reikšmingai didesnis visuose tirtuose pogrupiuose, palyginti su SFC.

Vertinant dusulį, reikšmingas pagerėjimas pagal TDI klausimyno bendrą rezultatą nustatytas QVA149 grupėje, palyginti su placebo (skirtumas svyravo tarp 2,27 ir 0,71 visuose SHINE tyrimo pogrupiuose, suskirstytuose pagal iki tyrimo vartotą vaistą, išskyrus IVBA pogrupį). QVA149 labiau pagerino ir TDI rezultatus IVMA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,91; p <0,05) ir TVBA (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,67; p <0,05) pogrupiuose, lyginant su tiotropiu [1]. Be to, vartojant QVA149 reikšmingai pagerėjo TDI bendri rezultatai, palyginti su placebo nepriklausomai nuo ligos sunkumo (SHINE tyrime) ir palyginti su SFC vartojusiais ir vidutinio sunkumo LOPL sergančiais pacientais (mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,99; p <0,001) ILLUMINATE tyrime. ILLUMINATE tyrime, vertinant TDI bendrą rezultatą, nenustatyta dusulio pagerėjimo nei vartojusiems QVA149, nei SFC ir sunkia LOPL sergantiems pacientams. TDI bendras balas statistiškai reikšmingai geresnis buvo QVA149 vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo visuose pogrupiuose, suskirstytuose pagal pradinį kosulio įvertį balais ir gelbstinčiųjų vaistų vartojimą SHINE tyrime [1]. QVA149 statistiškai reikšmingai pagerino TDI bendrą rezultatą, lyginant su tiotropiu, pacientams, kurių pradinis kosulio įvertinimas balais buvo ≥mediana, pogrupyje (mažiausių kvadratų vidurkio metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,63; p <0,05) ir pacientams, kuriems gelbstinčiųjų vaistų poreikis mažesnis už vidutinį, pogrupyje (mažiausių kvadratų vidurkio metodu apskaičiuotas gydymo skirtumas 0,54; p <0,05). ILLUMINATE tyrime statistiškai reikšmingas dusulio pagerėjimas pagal TDI bendrą rezultatą buvo pasiektas QVA149 grupėje, palyginti su SFC abiejose pogrupiuose, suskirstytuose pagal pradinį kosulio įvertį balais ir gelbstinčiųjų vaistų poreikį [1, 3].

Taigi QVA149 terapinė nauda gerinant plaučių funkciją, mažinant dusulį ir gerinant bendrąją sveikatos būklę buvo didesnė nei placebo, atskirai inhaliuojamų indakaterolio 150 µg ir glikopironio 50 µg, atvirame tyrime vartoto tiotropio 18 µg (SHINE klinikinis tyrimas) ir SFC 50/500 µg (ILLUMINATE klinikinis tyrimas) nepriklausomai nuo iki tyrimo pradžios vartotų vaistų, ligos sunkumo, pradinio kosulio įvertinimo balais, gelbstinčiųjų vaistų poreikio. TDI ir SGRQ klausimynų balai taip pat buvo geresni QVA149 grupėje nei placebo ar SFC grupėse (daugelyje analizuotų pogrupių) [1]. QVA149 saugumu prilygo placeboi, SFC, atskirai inhaliuojamiems QVA149 komponentams ir tiotropiui [1–3].

Klinikinis tyrimas OPTIMO – daugiacentris perspektyvinis realiųjų sąlygų tyrimas. Tyrime dalyvavo 914 LOPL

sergančių pacientų, palaikomajam gydymui inhaliuojančių bronchus plečiančius vaistus ir gliukokortikoidus. Jų FEV₁ <50 proc. būtinojo dydžio, patiria mažiau kaip 2 paūmėjimus per metus. Iškelta hipotezė, kad IGK nutraukti gali būti saugu LOPL pacientams, turintiems mažą ligos paūmėjimo riziką: realių sąlygų tyrimas parenkant tinkamiausią gydymą vidutine LOPL sergantiems pacientams (OPTIMO tyrimas) [4]. Tyrimo duomenimis, lyginant abi grupes pirmo ir paskutinio vizitų metu plaučių funkcijos blogėjimo simptomų ir dažnesnių paūmėjimų nenustatyta [4]. Iš šio tyrimo galima daryti išvadą, kad IGK nutraukimas LOPL pacientams, turintiems mažą paūmėjimų riziką, gali būti saugus, jei palaikomajam gydymui paliekami ilgai veikiantys bronchus plečiantys vaistai [4].

Klinikinis tyrimas SPARK – 64 savaičių trukmės daugiacentris dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas su išankstinės atrankos laikotarpiu. Vertintas LOPL paūmėjimų dažnumas vartojant dviejų bronchus plečiančių vaistų junginį QVA149, lyginant su monoterapija glikopironiu ir tiotropiu. QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą (iki 12 proc.), palyginti su glikopironiu (paūmėjimų skaičius per metus – 0,84, kai 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,75–0,94, palyginti su 0,95, kai 95 proc. PI yra 0,85–1,06); rizikos santykis – 0,88, kai 95 proc. PI 0,77–0,99, p = 0,038) [5]. Taigi, dviejų bronchus plečiančių vaistų junginys QVA149 ženkliau sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą nei monoterapija IVMA glikopironiu, pagerėjo ir plaučių funkcija bei bendroji sveikatos būklė [5]. Visų (nesunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių) paūmėjimų dažnumas buvo reikšmingai mažesnis (15 proc.) QVA149 grupėje, palyginti su glikopironiu ir 14 proc. palyginti su tiotropiu. Lengvų paūmėjimų dažnumas QVA149 grupėje buvo sumažintas reikšmingai iki 15 proc., palyginti su glikopironiu ir iki 16 proc., palyginti su tiotropiu. Sunkių paūmėjimų dažnumas buvo mažas, reikšmingų skirtumų tarp QVA149 ir kitų lyginamųjų vaistų nenustatyta [5].

APIBENDRINIMAS

LOPL gydymo naujovė, *Ultibro® Breezhaler®*, – 85 µg/43 µg įkvepiamieji milteliai (kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 110 µg indakaterolio, ir 63 µg glikopironio bromido, atitinkančio 50 µg glikopironio. Kiekvienoje įkvepiamoje dozėje yra 110 mikrogramų indakaterolio maleato, atitinkančio 85 µg indakaterolio ir 54 µg glikopironio bromido, atitinkančio 43 µg glikopironio. *Ultibro® Breezhaler®* skirtas palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui ligos simptomams palengvinti suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL. Kai indakaterolio ir glikopironio vartojama kartu *Ultibro® Breezhaler®* su-

dėtyje, šios medžiagos dėl skirtingo veikimo mechanizmo prisijungusios prie skirtingų receptorių sustiprina viena kitos poveikį atpalaiduojant lygiuosius raumenis. QVA149 (registruotas *Ultibro® Breezhaler®* pavadinimu) klinikiniuose tyrimuose pagerino plaučių funkciją, dusulį ir bendrąją sveikatos būklę tiek vidutinio sunkumo, tiek sunkia LOPL sergantiems pacientams. Pastebėta, kad vartojant QVA149 reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija, lyginant su placebo (SHINE klinikinis tyrimas) ir SFC (ILLUMINATE klinikinis tyrimas), nepriklausomai nuo iki tyrimo pradžios vartotų vaistų, ligos sunkumo, pradinio kosulio įvertinimo balais, gelbstinčiųjų vaistų poreikio. Kad nutraukti gydymą IGK LOPL pacientams, turintiems mažą ligos paūmėjimo riziką, yra saugu, jei palaikomajam LOPL gydymui paliekami ilgai veikiantys bronchus plečiantys vaistai, patvirtina OPTIMO tyrimo duomenys. SPARK tyrimo duomenimis, visų (nesunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių) LOPL paūmėjimų dažnumas buvo reikšmingai mažesnis (15 proc.) vartojant QVA149, palyginti su glikopironiu, ir 14 proc. palyginti su tiotropiu (SPARK tyrimas). Taigi, *Ultibro® Breezhaler®* 85 µg/43 µg vartojimas kartą per parą palaikomajam LOPL gydymui yra moksliskai pagrįstas vertinant tiek vaisto efektyvumą, tiek saugumą.

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo 2000 m. sausio 28 d. „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimu (2015 m. sausio 16 d. Nr. V 43, Vilnius), kvėpavimo sistemos ligų 2-asis skirstinys „Lėtinė obstrukcinė plaučių liga“ papildytas indakaterolio ir glikopironio sudėtiniais vaistais, kuris kompensuojamas 80 proc.

LITERATŪRA

1. Chapman KR, Bateman ED, Chen H, Hu H, Fogel R, Banerji D. QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of previously prescribed medications and COPD severity: A subgroup analysis from the SHINE and ILLUMINATE studies. J COPD F. 2015; In press. doi: <http://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.2.1.2014.0140>.
2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013; 42(6):1484-1494. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
3. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. The Lancet Respir Med. 2013; 1(1):50-60.
4. Rossi A, Guerriero M, Corrado A et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). Respiratory Research 2014, 15:77.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013; 1: 199–209.

B11505329317 05/2015

Plaučių vėžys ir alternatyvus gydymas: ar dera tarpusavyje

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Plaučių vėžys yra antra pagal dažnumą onkologinė liga (po krūties vėžio) Jungtinėje Karalystėje [1]. Plaučių vėžiu dažniau serga vyrai. Kad ir kaip liūdna, vis daugėja ir plaučių vėžiu sergančių moterų [1]. Vyrams tai dažniausia onkologinė liga po prostatos vėžio, moterims – antra po krūties vėžio. Beveik 9 iš 10 atvejų plaučių vėžys diagnozuojamas vyresniems kaip 60 metų asmenims [1]. Lietuvos vyrų pagal amžių standartizuoti 2008 m. rodikliai yra prastesni negu Europos Sąjungos vidurkis: sergamumas – 55,6 atv. 100 tūkst. gyv. (registruoti 1265 nauji atvejai), mirtingumas – 49,8 atv. 100 tūkst. gyv. (1156 mirtys). Tačiau geresni moterų rodikliai (sergamumas – 6,5 atv. 100 tūkst. gyv., mirtingumas – 5,7 atv. 100 tūkst. gyv.) atsvėrė ir bendruosius mūsų šalies rodiklius (atitinkamai 25,9 atv. ir 22,8 atv. 100 tūkst. gyv.) [2].

Kokios plaučių vėžio priežastys? Jų yra daugybė ir tikriausiai dar ne visos žinomos, kaip ir pačios plaučių vėžio ligos. Bet dėl svarbiausios priežasties nedvejojama – tai rūkymas (tiek aktyvus, tiek pasyvus!). Be abejo, reikšmės turi ir profesiniai veiksniai, oro tarša, neprofesinės jonizuojančios spinduliuotės ekspozicijos poveikis ir t.t. Farmacijos pramonė juda į priekį – sukurta daugybė įvairių farmakologinių grupių vaistinių preparatų vėžiui gydyti (chemoterapija, biologinė terapija ir pan.). Priklausomai nuo stadijos ir molekulinį genetinį žymenų, gali būti taikomas spindulinis, chemospindulinis, operacinis gydymas, taikinių terapija, o kartais tik simptominis gydymas. Vis dėlto plaučių vėžys išlieka viena agresyvesnių onkologinių ligų, kuria sergant gyvenimo trukmė gana trumpa. Bene svarbiausia, ką galima padaryti – stengtis išvengti šios ligos. Žinant, kad pagrindinis ligos rizikos veiksnys yra rūkymas, profilaktikos tikslu derėtų jo atsisakyti. Svarbu, atsiradus naujiems kvėpavimo sistemos simptomams ar bendriems negalavimams be aiškios priežasties, laiku įtarti šią klastingą ligą, nes tik pradinėse stadijose galima tikėtis geresnių gydymo rezultatų. Neretai vėžiu susirgę asmenys ar jų artimieji (ypač po sekinančio onkologinės ligos gydymo etapo), be plaučių vėžio rekomendacijomis pagrįsto gydymo, ieško ir papildomo – svarbiausia tokio, kuris stiprintų imuninę sistemą, o kartu ir visą organizmą, tikėdami, kad jis palengvins kovą su klastinga liga.

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Nėra nė vieno simptomo, kuris būtų būdingas tik plaučių vėžiui. Nėra ir apibrėžto laiko, kada žmogus pajunta pirmuosius negalavimus susirgęs šia liga. Tai labai priklauso nuo kiekvieno organizmo (bendrosios sveikatos būklės, gretutinių ligų ir pan.), taip pat nuo naviko dydžio, jo išplitimo. Pats „nekalčiausias“ plaučių vėžio simptomas – prasidėjęs ar pastiprėjęs kosulys (su skreplavimu ar be

jo). Jis nesukelia ženklesnio diskomforto: kadangi dažniausiai plaučių vėžiu serga rūkantys asmenys ir kosulys gali būti dažnas jų palydovas, į jo pastiprėjimą tiesiog neatkreipiama dėmesio. Kita problema, kad užsitęsęs kosulys gali imituoti ir peršalimą, dėl kurio vėlgi retas kreipiasi pagalbos į specialistą. Galbūt labiau ieškoti pagalbos priverčia atsiradęs dusulys ar krūtinės skausmas – dar vieni iš dažnesnių plaučių vėžio simptomų. Na ir galiausiai, suskumbama ieškoti priežasties, kai pradeda kristi svoris, sutrinka apetitas, dingsta jėgos atlikti kasdienius darbus, rūpintis buitimi. Kraujo atkosėjimas gali būti pirmas, o kartu ir paskutinis plaučių vėžio simptomas. Aprašyti dažniausiai pasitaikantys plaučių onkologinės ligos simptomai labai įvairuoja – tai reiškia, kad kiekvienu atveju jie gali būti vis kitokie ir skirtingai pasireikšti esant tos pačios stadijos vėžiui. Kitų organų pažeidimo simptomatika paprastai išryškėja, kai plaučių vėžys metastazuoja. Pasitaiko atvejų, kai liga visai nesukelia negalavimų, o aptinkama tik profilaktinio patikrinimo metu.

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKOS ASPEKTAI

Plaučių vėžio diagnostika remiasi klinikiniais simptomais, radiologiniais tyrimais, vertinančiais tiek patį navikinį darinį, tiek galimą jo išplitimą (krūtinės ląstos rentgenograma, kompiuterinė tomografija ir (ar) magnetinio rezonanso tomografija, pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija, pilvo organų echoskopija, kaulų scintigrafija); esama plaučių funkcija dažniausiai vertinama spiografijos tyrimu. Vis dėlto galutinai plaučių vėžio diagnozė patvirtinama tik atlikus darinio histologinį tyrimą. Biopsija gali būti atliekama paprastos bronchoskopijos, rentgenu kontroliuojamos bronchoskopijos, endobronchinio ultragarsinio tyrimo metu ar atliekant chirurgines procedūras: vaizdo torakoskopiją, mediastinoskopiją. Kai yra išplitimo kepenyse, antinksčiuose ar

pilvo ertmės limfmazgiuose požymių, nesant galimybės verifikuoti pagrindinį plaučių darinį ar įtariant, kad dariniai šių organų limfmazgiuose gali būti ir kitos histologinės kilmės, atliekamas endoskopinis ultragarsinis tyrimas. Jo metu galima paimti audinio gabalėlių histologiniam tyrimui (šio tyrimo metu techniškai galima paimti biopsiją iš kairiojo antinksčio, kairiosios kepenų skilties ar pilvo ertmės limfmazgių atliekant adatinę aspiracinę biopsiją). Jei darinys yra plaučių periferijoje, gali būti atliekama transtorakalinė plaučių audinio biopsija. Citologinis tyrimas (tiriant bronchų išplovą ir (ar) nuobrūžas; eksudacinio pleurito atveju – punktą) informatyvesnis centrinio plaučių vėžio atveju nei periferinio, tačiau diagnostine verte nusileidžia histologiniam tyrimui. Vien pagal citologinio tyrimo duomenis vėžys gali būti diagnozuotas tik gydytojų konsiliumo sprendimu, kai taikant visus galimus diagnostikos metodus nepavyksta nustatyti histologinės diagnozės ar šių metodų negalima taikyti dėl sunkios ligonio būklės [2]. Planuojant gydymą, molekulinei plaučių vėžio diagnostikai vis dažniau atliekami molekuliniai pažaidų tyrimai (nustatomos epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal growth factor receptor, EGFR*) geno aktyvinančios mutacijos; anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase, ALK*) geno translokacija). Išsiaiškinta, kad molekulinės pažaidos tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Pacientų atranka molekuliniais tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir atliktos procedūros [2]. Radikaliai pašalinus plaučių naviką operacijos metu, rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar mišraus histologinio tipo naviku (turinčiu adenokarcinomos požymių; pvz., adenoskvamozine karcinoma) sergančius ligonius. Plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma sergančių ligonių tirti nerekomenduojama [2]. Kai, atlikus smulkiąsias biopsijas, negalima atmesti mišraus histologinio tipo, nustačius plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, ne-

smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, neklasifikuojamą kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų, jei randa ma adenokarcinoma būdingų požymių (navikinės ląstelės gamina gleives ar teigiamai reaguoja su liaukiniam epiteliui būdingais imunohistocheminiais žymenimis) [2]. Nesant pakankamai tiriamosios medžiagos tiksliam histologiniam tipui nustatyti, dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų konsiliumo sprendimu galima tirti ligonius, sergančius plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, neklasifikuojama kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, kai negalima paneigti adenokarcinomos komponento ir yra klinikinių predikcinių tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumo veiksnių (jaunas amžius, nerūkė ar buvę lengvi rūkoriai – per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių) [2].

Be visų anksčiau aprašytų diagnostinių tyrimų, visada turi būti atliekami ir bendrieji kraujo tyrimai: vertinama galima anemija, trombocitų koncentracija, kepenų, inkstų rodikliai.

PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMO PRINCIPAI

Gydymas parenkamas atsižvelgiant į naviko histologinį tipą, ligos stadiją, gretutines ligas, funkcinę paciento būklę pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), molekulinis genetinius žymenis. Po atliktų diagnostinių tyrimų plaučių vėžys pradedamas gydyti nedelsiant. Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip 2 savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėnuo [2]. Gydymo taktika apsvartoma daugiadisciplinio aptarimo metu, o gydymas taikomas tose gydymo įstaigose, kuriose užtikrinamas reikiamas visų daugiadisciplinės komandos narių dalyvavimas, kompleksinis plaučių vėžiu sergančių ligonių ištyrimas (įskaitant ir predikcinių bei prognozinių molekulinis genetinių žymenų nustatymo galimybę) bei gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, galimos invazinės pulmonologinės procedūros) [2]. Plaučių

vėžio gydymas priklauso ir nuo kardiopulmoninės sistemos funkcijos, ypač planuojant chirurginį ar radikalų spindulinį (chemospindulinį) gydymą, gretutinių ligų, kūno masės sumažėjimo bei kitų prognozinių veiksnių. Esant blogai ligonio funkcinėi būklei (3 ar 4 balai pagal ECOG), sunkioms gretutinėms ligoms, ryškiam kūno masės sumažėjimui, blogiems plaučių funkcijos rodikliams, dažniausiai tenka apsiriboti geriausia palaikomąja priežiūra [2]. Tačiau kai kuriais nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais galima taikyti taikinių terapiją ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atvejais – chemoterapiją net esant blogai paciento funkcinėi būklei.

Taikinių terapija – tai vienas naujausių ir sparčiai tobulėjančių pažengusių plaučių vėžio gydymo metodų, kurio tikslas – kontroliuoti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą. Biologiniai vaistai sąveikauja su pakitusiu baltymu, aptinkamu tik vėžinėse ląstelėse, ir atrankiai jį blokuoja. Vėžinė ląstelė dažniausiai ne nužudoma, o tik sustabdomas jos augimas ir dauginimasis [2]. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau tinka tik tiems ligoniams, kurių navike nustatomas vaisto taikiny.

PLAUČIŲ VĖŽIO PROFILAKTIKA, CHEMOPREVENCIJA

Pagrindinis plaučių vėžio profilaktikos tikslas – sumažinti mirštamumą nuo šios ligos. Metimas rūkyti – vienintelė pripažinta veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Kol kas nerasta kitų efektyvių būdų, padedančių sumažinti tikimybę susirgti šia liga ar jos išvengti [2]. Ne mažiau svarbu apsaugoti ir nuo nepageidaujamo plaučių vėžio gydymo sukeltamų reakcijų, stiprinti ligonio organizmą (ypač imunitetą tiek gydymo metu, tiek po jo), siekiant geresnio gydymo atsako ir geresnės gyvenimo kokybės. Pas gydytoją apsilankę ligoniai neretai užsimeina, kad, be tradicinio jiems skiriamo plaučių vėžio gydymo, imunitetui ir organizmui stiprinti kliaujasi liaudies medicinos išmintimi, vartoja įvairiausius vaistinius preparatus. Tačiau dėl įvairių priežasčių gydantysis gydytojas ne visada linkęs pritarti ar patarti. Be abejo, nėra įrodymų, kad vaistingieji augalai, maisto papildai išgydytų ligą, bet gali pagerinti gyvenimo kokybę.

Vėžio gydymas yra sudėtingas, neretai lydimas nepageidaujamų

reiškinį, nes siekiant sunaikinti vėžio pažeistas ląsteles, nukenčia ir sveikosios. Nepageidaujamos reakcijos, be abejonės, priklauso ir nuo pasirinkto gydymo metodo, ir nuo intensyvumo, taip pat ir nuo lignonio bendrosios būklės. Dažnai po operacijos pacientai jaučia silpnumą, skausmą, po chemoterapijos ar jos metu gali tapti neatsparūs infekcijoms, dažni virškinimo trakto negalavimai: pykinimas, vėmimas, bendrieji reiškiniai: plaukų slinkimas, apetito stoka ir pan. Spindulinis gydymas gali sukelti nuovargį, sutrikdyti apetitą, gali kilti vietinių spinduliuojamos vietos odos reakcijų ir pan. Galimų nepageidaujamų kiekvieno gydymo reakcijų literatūroje aprašoma išties nemažai, skiriasi tik jų pasireiškimo dažnumas ar sunkumas. Situaciją sunkina bendras vėžinis intoksikacijos sindromas, kurį dažniau patiria išplitusia liga sergantys asmenys. Kadangi tradicinė medicina remiasi pripažintomis gydymo rekomendacijomis, dažniausiai orientuojamasi į pagrindinį gydymo taikinį – plaučių vėžį, o apie bendrą sveikatos stiprinimą neretai užmirštama arba tam skiriama per mažai dėmesio. Vis dėlto vienoje naujausio plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairių kalbama ir apie integracinę onkologiją. Integracinę onkologiją galima apibūdinti kaip racionalų, įrodymais pagrįstą konvencinių gydymo metodų ir papildomų priemonių sujungimą į vientisą individualią asmens gydymo sistemą, kuri apima ne tik paties vėžio, bet ir lignonio kūno, proto ir sielos gydymą [3].

Ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais patvirtintas česnako, ciberžolės, žaliosios arbatos, amalo, kvercetino, bromelaino, dagio, kulkšnės, ašvagandos (*Withania somnifera*) ir vaistinių grybų (įvairiaspalvės kempės, reiši, šiitakės ir maitakės) antinavikinis ir imunomoduliacinis poveikis [3]. Galimos kelios vaistingųjų augalų skyrimo indikacijos [3]:

- Vėžio ir metastazių profilaktika didelės rizikos lignoniams;
 - Tradicinio gydymo nepageidaujamų reiškinų šalinimas;
 - Adjuvantinė priemonė pagerinti chemopreparatų veiksmingumą ir saugumą;
 - Imunomoduliacinė priemonė vėžio atkryčių profilaktikai po gydymo.
- Piktybinių navikų chemoprevenija – tai natūralių, sintetinių ar biologinių medžiagų vartojimas siekiant nuslopinti, sustabdyti ar pakeisti kance-

rogenezės kryptį. Chemoprevenija grindžiama koncepcija, teigiančia, kad piktybinis navikas atsiranda tam tikroje srityje, o karcinogenozės procesas yra laipsniškas. Keliamo hipotezė, kad kancerogenozės biologinio proceso nutraukimas gali pakeisti kancerogenozės kryptį ar ją nuslopinti [3].

Viena galimų chemoprevenijos priemonių plaučių vėžio atveju yra *Lidonium*. Specialiosios medicininės paskirties maisto produktas buvo sukurtas kartu su Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Fitoterapijos laboratorija. *Lidonium* vartojamas tik mitybos reguliavimui esant susilpnėjusiam ląsteliniam imunitetui, vėžio profilaktikos metu po specifinio gydymo, siekiant pagerinti onkologinių lignonų gyvenimo kokybę bei esant skrandžio, žarnyno, kepenų ir tulžies pūslės latakų, kvėpavimo takų spazmams, uždegimui. *Lidonium* sudėtyje gausu įvairių aktyviųjų medžiagų, kurios palankiai veikia daug organizmo funkcijų: virškinimą, imunitetą, nervų ir kvėpavimo sistemą, gleivinių ir odos būklę, šlapimo išsiskyrimo sistemą ir kt. Vienoje tabletėje yra vaistinių medetkų (*Calendula officinalis L.*) žiedų sausojo ekstrakto, siauralapių gysločių (*Plantago lanceolata L.*) lapų sausojo ekstrakto, didžiųjų ugniažolių (*Chelidonium majus L.*) žolės sausojo ekstrakto, glutatono, L-metionino, L-cisteino ir seleno (100 proc. rekomenduojamos paros normos).

Didžiųjų ugniažolių žolės sausajame ekstrakto yra alkaloidų: chelidonino, berberino, sangvinarino, chelitrino, chelidono, organinių rūgščių, karotino, flavonoidų. Nustatyta, kad ugniažolėje esančios veikliosios medžiagos skatina tulžies išsiskyrimą, turi spazmolitinį poveikį, panašų į papaverino, todėl mažindamos virškinimo organų lygiųjų raumenų spazmus, gali padėti malšinti skausmą ir raminti. Alkaloidas berberinas skatina tulžies sekreciją. Sangvinarinas, didindamas acetilcholino kiekį, padeda gerinti impulso plitimą nervų ir raumenų jungtyse. Chelitrinas slopina CNS veiklą, todėl didžiųjų ugniažolių žolė gali būti vartojama kaip pagalbinė priemonė tulžies pūslės ir takų funkcijai palaikyti, tulžies išsiskyrimui gerinti, jei negalavimų priežastis – sutrikusi nervinė reguliacija. Perdozavimas gali pasireikšti pykinimu, vėmimu, kvėpavimo centro slopinimu.

Vaistinių medetkų žiedų sausajame ekstrakto yra eterinių aliejų, mentono, gama terpineno, flavonoidų, kverceti-

no darinių, saponinų, kalenduliozidų, karotino, polisacharidų ir kt. Šioms medžiagoms būdingos uždegimą slopinančios savybės, todėl jos gali padėti spartinti granuliacijų susidarymą ir žaizdų gijimą, mažinti skausmą. Turi imunomoduliacinių, antioksidacinių, antivirusinių, antibakterinių, antinavikinių savybių. Padeda gerinti miegą dėl raminamojo poveikio CNS.

Siauralapių gysločių lapų sausajame ekstrakto yra glikozidų: aukubino, polisacharidų, taninų, flavonoidų, cinko, kalio, gleivių, raugų, kartumynų, organinių rūgščių. Siauralapių gysločių lapų ekstrakto veikliosios medžiagos veikia spazmolitiškai, padeda gerinti atsikosėjimą, mažinti pabrinkimus, gyti žaizdoms ir opoms, gerinti epitelizaciją, varyti tulžį ir šlapimą, mažinti žarnyno uždegimą, turi antinavikinių, imunostimuliuojamųjų ir koaguliacinių savybių.

Lidonium sudėtyje esančios aminorūgštys ir gliutatonas, trijų aminorūgščių junginys, pasižymi antioksidaciniu poveikiu. Gliutatonas laikomas visų antioksidantų motina – jis ne tik pats padeda apsaugoti ląsteles nuo oksidacinio streso, bet ir regeneruoti kitus savo funkciją atlikusius antioksidantus. Tam tikrų gliutatio formų santykis organizme rodo organizmo oksidacinę redukcinę būklę, nuo kurios priklauso oksidacinio streso rizika.

Šios sudėtinės dalys pasižymi imunomoduliaciniu, detoksikuojamuoju, antinavikiniu poveikiu, padeda apsaugoti organizmą nuo apšvitos, šalinti sunkiuosius metalus iš organizmo, būtinos baltymų sintezei. L-metioninas vartojamas esant kepenų problemoms – padeda apsaugoti nuo riebalų kaupimosi kepenyse, palaikyti normalią lecitino gamybą, turi antidepresinių savybių, todėl padeda palaikyti gerą nuotaiką, mažinti lėtinio nuovargio simptomus. Rekomenduojamas 6 ciklų *Lidonium* kursas. Norint užtikrinti saugų preparato vartojimą, kas 2–3 mėnesius reikia atlikti biocheminius ALT, AST, GGT, ŠF tyrimus.

LITERATŪRA

1. Vėžio tyrimų organizacijos (angl. Cancer Research UK) ataskaitos internetinė prieiga http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_KF_LUNG.pdf
2. Žemaitis M ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2013:6.
3. Danila E ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės. Metodinės rekomendacijos. 2013:192-195.