

2015 m. balandis, XVIII tomas, Nr. 1

# VAIKŲ PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA

Pusmetinis žurnalas vaikų ir suaugusiųjų pulmonologams,  
alergologams ir klinikiniais imunologams, vaikų alergologams,  
bendrosios praktikos gydytojams ir pediatrams

*Paediatric Pulmonology and Allergy* is an official journal of  
Lithuanian Paediatric Society, Lithuanian Paediatric Respiratory Society and  
Lithuanian Association of ERS (European Respiratory Society) Members  
Index Copernicus Journals' Master List (ICV=3.57 for 2013)  
Professor Arūnas Valiulis, Editor-in-Chief  
Published since 1998

Lietuvos pediatrų draugijos,  
Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos,  
Lietuvos Respublikos ERS (European Respiratory Society)  
narių asociacijos leidinys  
Vilnius, 2015

VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS

**Arūnas Valiulis, prof. habil. dr.**, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

VYR. REDAKTORIAUS PAVADUOTOJAS

**Andrew Bush, prof. dr.**, Londono karališkoji Bromptono ligoninė, Jungtinė Karalystė

REDAKCIJOS KOLEGIJOS PIRMININKAS

**James Yankaskas, prof. dr.**, Šiaurės Karolinos universiteto ligoninė, Chapel Hill, JAV

REDAKCIJOS KOLEGIJA

**Vytautas Basys, prof. habil. dr.**, Lietuvos mokslų akademijos Motinos ir vaiko komisija  
**Matti Korppi, prof. dr.**, Tampėres universiteto Pediatrijos mokslinių tyrimų institutas, Suomija  
**Kai-Hakon Carlsen, prof. dr.**, Oslo universiteto Vaikų astmos, alergijos ir lėtinį plaučių ligų klinika, Norvegija  
**Joanna Chorostowska-Wynimko, prof. dr.**, Nacionalinis TB ir plaučių ligų institutas, Varšuva, Lenkija  
**Peter Dicipinigitis, prof. dr.**, A. Einšteino ligoninės Montefiore medicinos centras, Niujorkas, JAV  
**Laimutė Vaidelienė, doc. dr.**, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinika  
**Erika von Mutius, prof. dr.**, L. Maksimiliano universitetas, Miunchenas, Vokietija  
**Regina Ėmužytė, prof. dr.**, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika  
**Göran Wennergren, prof. dr.**, Geteborgo universiteto Ūstra ligoninė, Švedija  
**Algirdas Utkus, prof. HP**, Vilniaus universiteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra  
**Valdonė Misevičienė, doc. dr.**, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinika  
**Jolanta Kudzytė, doc. dr.**, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinika  
**Artur Mazur, prof. habil. dr.**, Rzeszow universiteto Medicinos fakultetas, Lenkija  
**Rimantas Stukas, prof. HP**, Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas  
**Odilija Rudzevičienė, doc. dr.**, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika  
**Arvydas Ambrozaitis, prof. habil. dr.**, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika  
**Edvardas Danila, prof. HP**, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

RECENZENTŲ KOLEGIJOS PIRMININKĖ

**Aurelija Jučaitė, dr.**, Karolinska instituto Neuromokslų skyrius, Stokholmas, Švedija

RECENZENTŲ KOLEGIJOS PIRMININKĖS PAVADUOTOJA

**Violeta Kvedarienė, dr.**, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

RECENZENTŲ KOLEGIJA

**Miglė Leonavičiūtė Klimantavičienė, dr.**, Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* filialas; **Marius Zolubas, dr.**, Respublikinė Klaipėdos ligoninė; **Ingrida Pumpūtienė, dr.**, Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centras; **Saulius Ročka, doc. dr.**, Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; **Gintautas Brimas, prof. HP**, Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė; **Iveta Skurvydienė, dr.**, Tauragės ligoninė; **Rolandas Zablockis, doc. dr.**, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika; **Algimantas Vingras, doc. dr.**, Vilniaus universiteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika; **Genutė Šurkienė, prof. habil. dr.**, Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas; **Violeta Radžiūnienė**, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika; **Indrė Būtienė, dr.**, Klaipėdos universiteto Visuomenės sveikatos katedra; **Sigitė Petraičienė, dr.**, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

REDAKCIJOS ADRESAS

VšĮ Vilniaus miesto klinikinė ligoninė  
Antakalnio g. 57, LF-10207 Vilnius  
Tel./faks. +370 5 239 1498, el. paštas: arunas.valiulis@mf.vu.lt  
<http://www.pediatrija.org>

© „Vaikų pulmonologija ir alergologija“, 2015

© EduCom, 2015



Vilnius University Faculty of Medicine  
Lithuanian Paediatric Respiratory Society  
European Academy of Paediatrics (EAP-UEMS)  
Lithuanian Allergology and Clinical Immunology Society  
Commission of Mother and Child of Lithuanian Academy of Sciences  
Lithuanian Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD Lithuania)  
Lithuanian Association of ERS (European Respiratory Society) Members  
IPOKRATES Lithuania Foundation  
Lithuanian Paediatric Society

## XX VILNIUS INTERNATIONAL PAEDIATRIC PULMONOLOGY & ALLERGOLOGY CONFERENCE – SCHOOL

Vilnius University Aula Parva  
Universiteto Str. 3, Vilnius, Lithuania

### P R O G R A M M E

THURSDAY, April 23, 2015 (Lithuanian / English languages)

15–16	REGISTRATION	17.20–17.40	Assoc. Prof. Valdonė Misevičienė, <i>Lithuanian University of Health Sciences, Clinic of Children's Diseases, Kaunas, Lithuania</i>
16–17.40	<b>Preconference Symposium “New EU-Lithuanian MoH Guidelines of Paediatric Respiratory and Allergic Diseases”,</b> moderator Prof. Arūnas Valiulis, <i>Chairman of Lithuanian Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, Chairman of EAP-UEMS Committee of Inequalities and Harmonization of Child Health Care in Europe, and Assoc. Prof. Laimute Vaideliene, Vice-minister of Lithuanian Ministry of Health, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania</i>		<b>Cystic Fibrosis</b> (LT)
16–16.20	Prof. Arūnas Valiulis, <i>Vilnius University, Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania</i>	17.40–18.10	Coffee break
	<b>Bronchial Asthma</b> (LT)	18.10–18.40	Prof. Bruce Rubin, <i>Richmond Children's Hospital, Virginia Commonwealth University, USA</i>
16.20–16.40	Prof. Regina Ėmužytė, <i>Vilnius University, Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania</i>		<b>Atelectasis, Plastic Bronchitis, and Middle Lobe Syndrome</b> (EN)
16.40–17	Assoc. Prof. Jolanta Kudzytė, <i>Lithuanian University of Health Sciences, Clinic of Children's Diseases, Kaunas, Lithuania</i>	18.40–19.10	Dr. Steve Turner, <i>University of Aberdeen, Scotland</i>
	<b>Atopic Dermatitis</b> (LT)		<b>Pneumococcal Vaccine, Childhood Pneumonia and Empyema</b> (EN)
17–17.20	Prof. Arūnas Valiulis, <i>Vilnius University, Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania</i>	19.10–19.40	Prof. Bruce Rubin, <i>Richmond Children's Hospital, Virginia Commonwealth University, USA</i>
	<b>Paediatric Community Acquired Pneumonia</b> (LT)		<b>Beyond the Guidelines: Fatal and Near Fatal Asthma</b> (EN)
		19.40–20	<b>GSK Satellite Symposium</b>
			Assoc. Prof. Jūratė Staikūnienė, <i>President of Lithuanian Society of Allergology and Clinical Immunology, Lithuanian University of Health Sciences, Clinic of Pulmonology and Immunology, Kaunas, Lithuania</i>
			<b>Why Many Asthma Patients are Still Not Controlled Good Enough?</b> (LT)
		20–22	WELCOME RECEPTION

**F R I D A Y , A p r i l 2 4 , 2 0 1 5** (English language)

8–10	REGISTRATION & MORNING TEA	14–14.25	Prof. John Warner, <i>Imperial College, London, UK</i>
9–9.45	<b>Workshop “Dogma and Great Mistakes in Respiratory Medicine”</b> , moderator Prof. Bruce Rubin, <i>Richmond Children’s Hospital, Virginia Commonwealth University, USA</i>	14.25–14.50	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK</i>
10–10.10	OPENING		<b>The Yin and Yang of Infection and Allergic Disease</b>
10.10–10.35	Prof. John Warner, <i>Imperial College, London, UK</i>		Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK</i>
	<b>Cohort Studies’ Lesson: Answers for Questions</b>		<b>CFTR Related Disorders: The Extending Spectrum</b>
10.35–11	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK</i>	14.50–15.15	Prof. John Warner, <i>Imperial College, London, UK</i>
	<b>Novel Asthma Therapies: Which and for Whom?</b>		<b>Integrated Care Pathways for Allergic Diseases</b>
11–11.25	Prof. Bruce Rubin, <i>Richmond Children’s Hospital, Virginia Commonwealth University, USA</i>	15.15–15.40	Prof. Esther de Vries, <i>Jeroen Bosch Hospital, Hertogenbosch, the Netherlands</i>
	<b>Air and Soul: The Science and Practice of Aerosol Therapy</b>		<b>Patient-centered Screening for Primary Immunodeficiency: All You Need is Pattern Recognition</b>
11.25–11.50	Prof. John Warner, <i>Imperial College, London, UK</i>	15.40–15.50	<b>Panel Discussion</b>
	<b>Community Asthma and Allergy: Why, When, How?</b>	15.50–16.20	Coffee break
11.50–12.05	<b>Panel Discussion</b>	16.20–16.45	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK</i>
12.05–12.30	<b>Aerocrine Satellite Symposium</b> Dr. Steve Turner, <i>University of Aberdeen, Scotland</i>		<b>Approach to the Term Baby With Tachypnoea</b>
	<b>Asthma Inflammation Markers: Research Translation to Daily Practice</b>	16.45–17.10	Prof. Bruce Rubin, <i>Richmond Children’s Hospital, Virginia Commonwealth University, USA</i>
12.30–13	<b>MedaPharma Satellite Symposium</b> Prof. Jean Bousquet, <i>MACVIA-LR, European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Site, University Hospital of Montpellier, France</i>		<b>Cardiac Asthma: New Insights Into an Old Disease</b>
	<b>Update on the Treatment of Allergic Rhinitis</b>	17.10–17.35	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, Royal Brompton Hospital, London, UK</i>
13–14	Lunch	17.35–18	<b>CF Therapies: Where We Are, Where We Are Going?</b>
			<b>Diamedica Satellite Symposium</b> Prof. Janos Fazakas, <i>Semmelweis University, Budapest, Hungary</i>
			<b>Biomarkers of Sepsis and Local Inflammatory Process: What’s New?</b>
		18.30–21	Dinner

# Eutanazija vaikų amžiuje: pro

Pieter Sauer

Beatrix vaikų ligoninė, Groningenas, Olandija

Galimybė palaikyti sergančių naujagimių gyvybę per pastaruosius 20–30 metų labai padidėjo. Jau įmanoma išgyventi labai anksti, 22–23 nėštumo savaitę, gimusiems naujagimiams ir panaudoti tokias technologijas kaip ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (EKMO), kad būtų galima palaikyti gyvybę laiku gimusiems sergantiems naujagimiams. Be to, padidėjo galimybės operuoti naujagimius, turinčius įgimtų anomalijų.

Dalis sunkiai sergančių naujagimių, kurie išgyvena dėl intensyviosios terapijos, gali likti mažiau ar daugiau neįgalūs. Tai kelia klausimą, ar mes turėtume taikyti intensyviąją terapiją visiems sunkiai sergantiems naujagimiams, nepaisydami galimų padarinių? Ar naujagimių intensyviosios terapijos tikslas – kad jų išgyventų kuo daugiau? Ar tikslas turėtų būti padidinti išgyvenimą naujagimių be sunkaus neįgalumo? Kur būtų balansas? Gyvenimo nutraukimo sprendimas, įskaitant sprendimus tęsti ar nutraukti gydymą, Nyderlanduose dažnai priimamas naujagimių intensyviosios terapijos skyriuose.

Gali būti išskirtos trys kūdikių grupės:

- 1) kūdikiai, kurių būklės negali būti gydomos net ir teikiant intensyviąją pagalbą;
- 2) kūdikiai, kurie gali išgyventi taikant intensyviąją terapiją, tačiau jų ateities gyvenimo prognozė yra bloga ir numatomas kančios kupinas gyvenimas su labai retais teigiamais momentais;
- 3) kūdikiai, kurie nėra priklausomi nuo intensyviosios terapijos, tačiau jų gyvenimas bus pilnas kančios, kuri negali būti adekvačiai palengvinta vaistais ar kitais metodais.

Naujagimių intensyvioji slauga Nyderlanduose sutelkta dešimtyje padalinių. Mes ištyrėme su mirtimi susijusias aplinkybes visuose padaliniuose nuo 2005 iki 2006 metų. Nustatėme, kad 367 iš 2000 hospitalizuotų kūdikių mirė. Iš jų 340 buvo priimtas gyvenimo nutraukimo sprendimas. Gydymas buvo sustabdytas 208 naujagimiams dėl neefektyvumo

ir 150 naujagimių – dėl numatomos labai prastos gyvenimo kokybės.

Nyderlanduose sutinkama nutraukti kūdikio gydymą, kai yra aišku, kad jo gyvybės negalima palaikyti net ir intensyviosios terapijos priemonėmis. Šiems vaikams gydymas yra neveiksmingas ir žalingas. Todėl gydymas neturėtų būti pradėtas arba, jei buvo pradėtas, nebetęsiamas. Gydymo tęsimas tokiais atvejais nėra geriausias pasirinkimas kūdikio atžvilgiu. Sprendimas tęsti ar nutraukti gydymą yra medicininis. Tėvai yra įtraukiami, tačiau negali reikalauti tęsti gydymo. Nėra teisinių ar etinių aspektų prieš gydymo nutraukimą.

Atvejais, kai naujagimis galėtų išgyventi, tačiau tolesnis gyvenimas taptų kančia, Nyderlanduose suaugusieji gali atsisakyti gydymo. Naujagimiai negali pareikšti savo valios. Ar tėvai gali nuspręsti už vaikus? Ar etiška nepradėti ar nutraukti gydymą atsižvelgiant į numatomą gyvenimo kokybę? Ar įmanoma kam nors kitam nuspręsti dėl kito žmogaus gyvenimo kokybės? Nepaisant sunkumų atsakyti į šiuos klausimus, daug neonatologų ir etikos specialistų visame pasaulyje jaučia, kad sprendimai turi būti priimami. Nedarant sprendimų, galiausiai bandoma išgelbėti visus. Dauguma Europos neonatologų ir etikos specialistų mano, kad mes turime nuspręsti, kas yra geriausia sergančiam naujagimiui. Kai medicinos personalas ir tėvai yra įsitikinę, kad esant labai prastai prognozei geriausia būtų negydyti, tai yra tinkamas sprendimas ir gydymas gali būti sustabdytas. Kai nutraukus gydymą kūdikis miršta, su tuo susitaikoma. Vaikas miršta dėl ligos.

Tam, kad įvertintume pirmiau išvardytus argumentus, aptarkime du klinikinius atvejus. Jie buvo pristatyti ir aptarti nesenai vykusioje neonatologų, etikos specialistų ir teisininkų iš septynių Europos šalių: Belgijos, Prancūzijos, Vokietijos, Italijos, Portugalijos, Švedijos ir Nyderlandų, viešojoje diskusijoje.

Susitikime, prieš aptardami šiuos atvejus, visi neonatologai pabrėžė, kad didžiausios naudos sie-

kis naujagimiui darytų įtaką visiems sprendimams. Teisininkai pabrėžė, kad nėra esminių skirtumų tarp jų atstovaujamojų šalių įstatymų, nes jie grindžiami tomis pačiomis tarptautinėmis konvencijomis. Vis dėlto diskusijose tie skirtumai išryškėjo. Visi sutiko, kad 1 ir 2 atvejai priklauso antrai grupei dėl labai prastos gyvenimo prognozės. Tuomet tapo aišku, kad susilaikymas nuo gydymo dėl prastos gyvenimo prognozės niekuomet netaikomas Italijoje ir Portugalijoje ir labai retai Švedijoje, o Belgijoje, Prancūzijoje ir Nyderlanduose taikomas. Tai nėra dažnai praktikuojama Vokietijoje ir tik tuomet, kai prognozė visiškai aiški. Nyderlanduose, Belgijoje ir Prancūzijoje gydymas nutraukiamas, jei tėvai su tuo sutinka, taigi 1 ir 2 atvejais. Italijoje, Portugalijoje, Švedijoje ir Vokietijoje gydymas pirmu atveju gali būti nutrauktas, tačiau 2 atveju tęsiamas, nes prognozė nėra visiškai aiški. Nyderlanduose, Belgijoje ir Prancūzijoje gydymas nebus nutrauktas, jei tėvai prieštarauja. Jei gydymo tęsimas vaikui sukels nepriimtinių kančių, jis gali būti nutrauktas neatšizvelgiant į tėvų nuomonę. Taigi tėvų nuomonė tęsti ar nutraukti gydymą labai sunkiai sergančiam naujagimiui yra labai svarbi Nyderlanduose, Belgijoje ir Prancūzijoje. Tėvai negali priversti tęsti ar nutraukti gydymą, jei gydytojas įsitikinęs, kad tai nėra naudinga naujagimiui. Nors visoje šioje diskusijoje didžiausia nauda naujagimiui turi būti pagrindinis aspektas, tačiau rezultatai gali būti skirtingi.

Groningene 2000 m. mes susidūrėme su dviem atvejais, kai tėvai prašė aktyviai nutraukti gyvenimą naujagimiui. Abiem atvejais, pasak tėvų, vaikas kentė nepakeliamas kančias. Siekdami didžiausios naudos naujagimiui, jie paprašė gydytojų nutraukti jų vaiko gyvenimą, kad šis nekenėtų. Jie tai sutapatino su suaugusiais, kuriems stiprios kančios negali būti palengvintos. Tokiais atvejais Nyderlandų įstatymai leidžia eutanaziją. Tačiau tuo pat metu Olandijos įstatymai naujagimio gyvenimo nutraukimą prilygina žmogžudystei, nes naujagimis negali pats pasakyti, ar nori, kad jo gyvenimas būtų baigtas. Protokolas sudarytas iš griežtų gairių gydytojams, ką rašyti dokumentuose ir ką sakyti prokurorui. Gairėse taip pat griežtai nurodoma, kaip atlikti eutanaziją. Svarbus kriterijus – kad gydytojui privalu būti visiškai tikram dėl diagnozės ir kančia turi būti nepakeliamas. Tėvai turi būti davę sutikimą

ir nepriklausomas gydytojas turi būti atlikęs apžiūrą, o jo nuomonė sutapti su atsakingo gydytojo. Prokurorai sutinka, kad jei viskas atlikta pagal protokolą, gydytojas nebus apkaltintas žmogžudyste. Atvejais apžvelgiamas per 6 savaites.

Groningeno protokolas buvo visuotinai patvirtintas 2006 metais. Taip pat buvo nuspręsta, kad gydytojai turi pranešti tarybai, sudarytai iš teisininko, etikos specialisto ir neonatologo, kurie tartųsi su prokuroru. Tačiau tik apie vieną atvejį per trejus metus buvo pranešta. Labiausiai tikėtina priežastis yra nuo įstaigų nepriklausomas ultragarsinis tyrimas, siūlomas visoms nėščioms moterims 20-ą nėštumo savaitę. Nyderlanduose abortas yra leidžiamas, jei nustatomi sunkūs apsigimimai. Abortų 21–23-ią nėštumo savaitę smarkiai padaugėjo, kai buvo pradėti atlikti sonoskopiniai tyrimai 20-ą savaitę. Mes nesame visiškai tikri, ar aktyvus gyvenimo nutraukimas yra retai atliekamas Nyderlanduose. Galimi išskirtiniai atvejai. Labiausiai tikėtina, kad skaičius neviršija vieno dviejų atvejų per metus. Nyderlanduose aktyvus gyvenimo nutraukimas naujagimiams nėra legalizuotas, tačiau leidžiamas esant tam tikroms labai griežtoms sąlygoms. Tai priimtina atšizvelgiant į suaugusiųjų eutanaziją, kai žmogų kamuoja nepakeliamas kančia, kuri negali būti palengvinta. Įtraukta nemažai saugiklių, pavyzdžiui, nepriklausomo gydytojo atliekama apžiūra.

Apibendrinant galima pasakyti, kad gyvenimo užbaigimo klausimai dažnai diskutuojami Nyderlandų naujagimių intensyviosios terapijos padalinuose. Gydymas bus nutrauktas, jei nėra veiksmingas, jei naujagimis negali išgyventi. Sprendimas priimamas, jei numatoma gyvenimo kokybė yra labai bloga. Atšizvelgiama į tėvų nuomonę ir beveik visuomet gaunamas jų sutikimas. Galiausiai, aktyvus naujagimio gyvenimo nutraukimas yra leidžiamas tik išskirtiniais atvejais.

## **Kūdikiai, kurių gyvenimo nutraukimo sprendimas gali būti svarstomas**

**1 grupė** – nėra galimybės išgyventi:

- nėra galimybės išlaikyti naujagimį gyvą;
- medicininis sprendimas;
- tėvai informuoti;
- nėra etinių ar teisinių dilemų.

**2 grupė** – galimybė išgyventi taikant gyvybę palakantį gydymą, baigčių prognozė ypač menka:

- nutraukus gydymą, naujagimis greičiausiai mirs dėl savo patologijos;
- sprendimas remiasi numatoma gyvenimo kokybe;
- medicininis sprendimas;
- tėvai įtraukiami;
- etinės dilemos, legalumas;
- kyla klausimas – gydymo tęsimas ar nutraukimas yra geriausia vaiko atžvilgiu.

**3 grupė** – aktyvus naujagimio gyvybės nutraukimas:

- labai kenčiantis naujagimis, tėvų ar medikų nuomone – kančia nepakeliama;
- nėra galimybių palengvinti kančios;
- tėvai ir medikai yra įsitikinę, kad nutraukti gyvenimą yra humaniškiau, nei pratęsti;
- naujagimis nemirs dėl natūralių priežasčių per pakankamą laiką;
- aktyvus žmogaus gyvenimo nutraukimas be aiškių priežasčių yra žmogžudystė.

### Pirmasis atvejys

Naujagimis A, gimęs po 25 savaičių, nėštumas nekomplikuotas. Gimimo svoris 800 gramų. Kvėpavimo sutrikimų buvo nuo gimimo, prireikė intubacijos ir ventiliacijos. Trečią dieną nustatytas IVH gr. III–IV. Ketvirtą dieną traukuliai, sunkiai reaguojantys į tris vaistus nuo traukulių. MRT parodė sunkų galvos

smegenų pažeidimą. Medicinos personalas patarė nutraukti gydymą. Tėvai su gydymo nutraukimu sutiko. Ar Jūs nutrauktumėte ventiliaciją ir tęstumėte paliatyvią slaugą?

### Antrasis atvejys

Vaikas gimė po nekomplikuoto nėštumo, sėdmeninė pirmėiga. Apgar skalės balai 0/1 po 1 ir 5 minučių. Ventiliacija reikalinga nuo gimimo. Trečią dieną naujagimis vis dar ventiliuojamas. Sarnato skaičius 3, visi kiti tyrimai rodo labai sunkų smegenų pažeidimą. Pasak medikų, naujagimis turi tikimybę išgyventi, tačiau jo būklė būtų vegetacinė. Medikų komanda svarsto, ar nutraukti ventiliaciją ir pereiti prie paliatyvios slaugos, ar tęsti gydymą? Kokia didžiausia nauda naujagimiui?

### Trečiasis atvejys

Naujagimis gimė turėdamas sunkios formos pūslinę epidermolizę. Tai negydoma, mirtina būklė. Ligoniai miršta paauglystėje nuo odos vėžio. Iki to laiko jie kenčia dėl nuolatinio, labai stipraus ir negydomo skausmo. Neįmanoma sumažinti kančios – net ir prisilietimas prie naujagimio odos sukelia labai skausmingų pūslių formavimąsi. Oda tampa vienu dideliu randu. Tris mėnesius po vaiko gimimo tėvus nuolat kamavo kančia. Atsižvelgdami į vaiko skausmus ir prognozė, tėvai paprašė aktyviai nutraukti jo gyvenimą. Prašymas remiasi, jų nuomone, geriausia išeitimi kūdikiui.

### LITERATŪRA

1. Sauer PJJ. Ethical dilemma's in Neonatology, recommendations of the Ethics Working Group of the CESP. *Eur J Pediatr*, 2001; 160: 364–68.

2. Verhagen AA, Dorscheidt JH, Engels B, Hubben JH, Sauer PJ. End of life decisions in Dutch Neonatal Intensive Care Units. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 895–906.

3. Sauer PJ, Dorscheidt JH, Verhagen AA, Hubben JH. Medical practice and legal background for severely ill newborn infants, viewpoints from seven European countries. *Acta Pediatr* 2013; 102: e57–63.

4. Verhagen E, Sauer PJ. The Groningen Protocol – euthanasia in severely newborn infants. *NEJM* 2005; 352: 736–39.

### Adresas:

Prof. Pieter JJ Sauer  
Beatrix Children Hospital/UMCG,  
Groningen, P.O. Box 30.001  
9700RB Groningen, The Netherlands  
El. paštas: p.j.j.sauer@umcg.nl

Gautas: 2014-12-07

Priimtas spaudai: 2015-04-03

# Eutanazija vaikų amžiuje: *contra*

## Ar vaikas rinktųsi eutanaziją?

**Andrew Bush**

Bromptono karališkoji ligoninė, Nacionalinis širdies ir plaučių institutas, Imperatoriškojo koledžo universitetas, Londonas, Jungtinė Karalystė

Eutanazijos tema visuomet sukelia daug ginčų ir emocijų. Už ir prieš eutanaziją pasisakančiųjų gretose yra nemažai intelektualų ir aukštos moralės žmonių. Nors Olandijoje yra įteisinta vaikų eutanazija (netikslus apibrėžimas – aktyvus gyvybės atėmimas trečiosios šalies įsakymu), aš griežtai nesutinku su tos šalies pozicija ir kviečiu visus nesutinkančius su mano nuomone savo požiūrį pagrįsti pačiais aukščiausiais ir kilniausiais principais. Kiekvienas mano žodis, parašytas šioje redaktoriaus skiltyje, reiškia, kad aš gerbiu tų žmonių nuomonę, nors su ja visiškai nesutinku.

Pirmiausiai norėčiau paprieštarauti dėl apibrėžimo. Žodis „eutanazija“ yra sudarytas iš dviejų graikų kalbos žodžių „eu“ ir „θανος“, reiškiančių „gerą mirtį“. Eutanazijos terminas buvo pasirinktas apibūdinti aktyviai pagalbai, teikiamai mirštančiam žmogui. Šiuo metu visiškai nepagrįstai sakoma, kad „gera mirtis“ reiškia tam tikromis aplinkybėmis įgytą teisę padėti nužudyti mirštantįjį arba kitokias aktyvias gyvybės atėmimo formas. Tai neteisingas požiūris į eutanaziją. Veiksminga pediatriinė paliatyvioji slauga turi užtikrinti, kad vaiko mirtis būtų neskausminga, be kančios, dalyvaujant vaiko šeimos nariams. Daugelis galėtų paliudyti, kad pediatriinė paliatyvioji slauga teikiama profesionaliai, šeimos nariai gauna neįkainojamą laiką ir privatumą, gali oriai atsiveikinti su mirštančiu vaiku. Esu įsitikinęs, kad kiekvienas mirštantis vaikas turi gauti visas įmanomas paliatyviosios slaugos priemones, tačiau yra nepriimtinas aktyvus mirštančio vaiko gyvybės atėmimas, įsakius trečiajai šaliai, dažniausiai tėvams. Kitas dalykas, kurį norėčiau aptarti, – tai „vaiko“ apibrėžimą. Šiame straipsnyje aš vartosiu ne chronologinį, bet evoliucinį ir teisinį apibrėžimus.

Lordas Denningas iš Aukščiausiojo Anglijos teismo praktikos į anglų teisę perkėlė vadinamąją Gillick kompetenciją. Ponia Viktorija Gillick kreipėsi į Aukščiausiąjį teismą su pareiškimu, kad teismas pripažintų neteisėta Britų medicinos draugijos (BMA) rekomendaciją gydytojams teisėtai pagal aplinkybes išrašyti kontraceptinių vaistų mergaitėms iki 16 metų amžiaus. Lordas Denningas teisme palaikė Britų medicinos draugiją, paaiškindamas, kad brendimas nėra griežtai sietinas su chronologiniu amžiumi, kad jis yra laipsniškai vykstantis procesas iki brandos momento, kai asmuo jau savarankiškai gali priimti sprendimą dėl jam skiriamo gydymo.

Šiame straipsnyje kalbu apie vaikus, kurie pagal savo brandą neįgyja Gillick kompetencijos savarankiškai spręsti dėl jiems taikomo klinikinio gydymo tinkamumo. Kalbant apie vaikus, kurie gali pasinaudoti minėtąja kompetencija, iškyla klausimas, ar asistuojamą gyvybės atėmimą rinktųsi protingai veiksnius mirštantys suaugę žmonės?

Labai svarbu žinoti, ar trečioji šalis gali priimti sprendimą aktyviai nutraukti vaiko gyvybę, neleidama mirties procesui vykti natūraliai. Gyvenimas gali būti sutrumpinamas paskyrus skausmą malšinančių vaistų, tačiau anglų teisė mato esminį skirtumą tarp veiksmų, pirmiausia atliekamų ketinant nutraukti gyvybę (kalio chlorido sušvirkštimas į veną), ir veiksmų, pirmiausia atliekamų siekiant sumažinti skausmą ir kančias (geriamųjų opiatų išrašymas), dėl kurių šalutinių reiškinių galėtų priartėti mirties momentas. Pastarieji veiksmai yra leistini, nes iš tiesų kančios palengvinimas yra viena iš gydytojo pareigų. Pirmieji įvardyti gyvybės nutraukimo veiksmai vertinami kaip kriminalinis nusikaltimas. Tuomet iškyla klausimas, ar galima leisti, kad



tokį sprendimą priimtų vienas asmuo kito asmens atžvilgiu, nepaisant jo didžiulės atjautos globojamam asmeniui?

Tiems, kurie įrodinėja, kad reikėtų leisti nutraukti gyvybę, siūlau suformuluoti dvi prielaidas. Pirmoji – sprendimą priimantis asmuo geba tiksliai įvertinti mirštančio vaiko gyvenimo kokybę. Antroji – tokią pačią reakciją į situaciją patiria ir sprendimą priėmęs asmuo, ir vaikas, arba teisingiau – asmuo, atsidūręs toje situacijoje. Jei aktyvaus vaiko gyvybės nutraukimo siūlytojai sutinka, kad abi prielaidos yra teisingos, tuomet man visiškai aišku, kad jų siūlymas yra prieštaringas.

Ar aš išdrįščiau savarankiškai įvertinti kito žmogaus gyvenimo kokybę? Mokslinėje literatūroje aprašyta gausybė tyrimų, liudijančių, jog gydytojai ir patys artimiausi pacientų rūpintojai / globėjai (tėvai, broliai ir seserys) nuolat pervertina pacientų gyvenimo kokybės suvokimą. Neįgalieji pagrįstai ir teisėtai atmeta sveikų žmonių tvirtinimus, esą jie teisėtai gali kalbėti apie neįgaliųjų gyvenimo kokybę. Tradiciškai užjauname neįgaliuosius, tačiau ar reikėtų užjausti garsiuosius parolimpinį žaidynių dalyvius Davidą Weirą ir Tanny Grey-Thomson? Galbūt teisingiau būtų balsiai žavėtis jų pasiekimais, o ne dūsauti dėl to, ko jie negali daryti? Todėl aš manau, kad jūs rizikuojate suklysti, jei esate įsitikinę galintys įvertinti kito asmens gyvenimo kokybę.

Dabar keletas žodžių tiems, kurie yra už vaiko gyvybės atėmimo teisėtumą. Tai iš tiesų pavojingai sunkus klausimas. Ar galėtų netgi geriausi pasaulyje tėvai savo širdgėlą ir liūdesį, gimus neįgaliam vaikui, atskirti nuo vaiko asmeninio suvokimo, ką reikia gyventi? Kaip nepasirinkti kelio į gyvybės atėmimą iš vaiko ir išsaugoti jam galimybę džiaugtis gyvenimu, nors ir kitaip, nei skirta „įgaliems“ vaikams. Ar teko matyti, kaip džiaugsmingai ir entuziastingai per gyvenimą keliauja sergantys Dauno sindromu vaikai ir suaugusieji, kuriems gyvenimas jau savaime yra vertybė, nors Jūs ir aš su tuo tikriausiai nesutiktume? Esminis klausimas – ar paciento gyvybės varomoji jėga yra jo ir jo tėvų širdgėla bei kančios? Visuomenės akyse tėvai visuomet aiškiau išreiškia savo nuomo-

nę. Prisiminkime, kad holokausto pradžioje buvo priimtinas šių vaikų žudymas Hitlerio dujų kamerose. Ar mes save norėtume priskirti to laikotarpio visuomenei? Labai prašau tuos, kurie nesutinka su mano požiūriu, dar kartą perskaityti pirmąją šio straipsnio pastraipą ir tik paskui išsakyti savo nuomonę. Suklysti gali ir tie, kurie teigia turintys pačių geriausių ketinimų.

Tarkime, aš galėčiau įvertinti kitos nepakartojamos žmogiškos būtybės gyvenimo kokybę, tačiau ar galėčiau iš anksto žinoti, kaip ji reaguos į mano sprendimą? Nesu įsitikinęs. Šioje situacijoje man būtų sunkiau savo sprendimą pagrįsti įrodymais. Per nepilnus 25 konsultanto praktikos metus aš mačiau stebėtinai daug įvairių reakcijų į stereotipines situacijas, pavyzdžiui, cistinės fibrozės diagnozę. Reakcijos į situaciją, netgi į pačią pražūtingiausią, visada būna skirtingos. Kitas pavyzdys galėtų būti plaučių transplantacijos pasiūlymas pacientui. Vieni pacientai, esant kraštutinai sunkiam kvėpavimo nepakankamumui, kabinasi į menkiausią viltį pratęsti gyvenimą, o kiti atsisako tos paskutinės vilties pratęsti gyvenimą, ir niekas, manau, neišdrįstų kritikuoti pastarųjų pasirinkimo kaip neteisingo. Aš nemanau, kad galėčiau koku nors būdu prognozuoti individo reakciją į konkrečią klinikinę situaciją. Tarkime, aš gerai žinau situaciją, tačiau gerai nepažįstu individo. Ar kiekvienas tėvas iš tiesų mano, kad galėtų nutuokti, kaip į konkrečią klinikinę situaciją reaguos ir kokią gyvenimo išeičių pasirinktų jo vaikas?

Sutinku su tuo, kad man tikriausiai prieštaraukite, jog mažo vaiko tėvai teisėtai priima sprendimus dėl jo gydymo teisingumo ar neteisingumo. Kartais šiuos argumentus norėtusi panaudoti prieš pačius tėvus, kai jie priima sprendimus dėl standartinio gydymo. Tad kodėl gi neleisti jiems žengti į priekį dar žingsnelio, kad būtų galima nutraukti vaiko gyvybę tėvų sprendimu? Tėvai teisėtai priima sprendimus dėl vaiko gydymo, tačiau faktinės jų galios yra apribotos įstatymų. Bet kokio amžiaus vaikas turi teisę atsisakyti dalyvauti moksliniame tyrime, o jo atsisakymo negali panaikinti nei gydytojas, nei tėvai. Iš to galima spręsti, kad tėvai neturi absoliučios teisės priimti sprendimą vaiko vardu.

Apibendrinamas straipsnyje išdėstytas mintis, pareiškiu, kad aktyvūs vaiko gyvenimo nutraukimo veiksmai man atrodo neteisingi ir nepriimtini pirmiausia todėl, kad aš negalėčiau prognozuoti vaiko gyvenimo kokybės ir jo individualios reakcijos į konkrečią klinikinę situaciją. Aktyvus gyvybės nutraukimas atima iš vaiko ir jį mylinčių artimųjų asmeninį laiką, kurį jie galėtų praleisti kartu. Slaugos pareiga yra teikti geriausias turimas kančių palengvinimo priemones. Nedera nuvilti slaugomo

labiausiai pažeidžiamo individo jam pasakant, kad jūs galite jo labai padaryti tik vieną dalyką – jį nužudyti. Tokių veiksmų savo praktikoje imtis manęs, gydytojo, neprivers jokios aplinkybės.

*A. Busho mokslo ir mokymo projektus remia NIHR Kvėpavimo ligų biomedicininų tyrimų padalinio Bromptono karališkoji ligoninė, Harefield Nacionalinio ligoninių fondo valdyba ir Londono Imperatoriškojo koledžo universitetas, Jungtinė Karalystė.*

*Adresas:*

Prof. Andrew Bush  
Department of Paediatric Respiratory Medicine  
Royal Brompton Hospital, Sydney Street,  
London SW3 6NP, UK  
Tel. +44 207 351 8232  
El. paštas: a.bush@imperial.ac.uk

*Gautas:* 2015-01-12

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Euthanasia in Children: *pro*

**Pieter Sauer**

Beatrix Children's Hospital, Groningen, the Netherlands

The possibilities to keep sick newborn infants alive have increased tremendously over the past 20-30 years. It has become possible to keep very preterm infants, up to 22-23 weeks old, alive. It also became possible to use new techniques like Extra Corporal Membrane Oxygenation (ECMO) to keep very sick term born infants alive. The possibilities to operate infants born with congenital abnormalities have also increased.

A number of the severely ill newborn infants whom might survive due to neonatal intensive care might survive with a more or less severe handicap. This raises the question: "Should we apply neonatal intensive care to all severely ill newborn infants regardless of the potential outcome?" Is it the goal of neonatal intensive care to keep as many as possible sick newborn infants alive? Or should the aim be an increased survival of newborn infants without serious handicaps? Where to put the balance? End of life decisions, including both decisions to continue and to stop treatment, are frequently made in neonatal intensive care units in the Netherlands.

Three groups of infants can be distinguished (table 1). 1) Infants with conditions, which cannot be treated, not even with intensive care. 2) Infants that might be able to survive with intensive care, but where the predicted prognosis for future life is very gloomy. The prediction is a life full of suffering with very limited positive moments. 3) This group involves infants who are not dependent on neonatal intensive care, but it is sure that their future life will be full of suffering while suffering cannot be adequately alleviated by medication or other methods.

Neonatal Intensive Care in the Netherlands is concentrated in 10 units. We studied the circumstances around death in all units in 2005-2006. We found that 367 out of 6000 admitted infants died. End of life decisions were made in 340 of these infants. In 208 infants treatment was stopped, be-

cause of futility and in 150 infants, because of a very poor predicted quality of life.

In The Netherlands it is accepted that we should not continue treatment for an infant, when it is clear we cannot keep the infant alive, not even using intensive care. For these infants treatment is futile and harming the infant. Treatment should therefore not be started or, when started, not continued. Continuation of treatment in these cases is not in the best interest of the infant. The decision to withhold or stop treatment is a medical decision. The parents are involved but cannot demand that doctors continue the treatment. There are no legal or ethical objectives against stopping treatment.

For infants who might be able to survive, but with a very gloomy outcome, a number of issues can be raised. In The Netherlands adults can refuse treatment. Newborn infants however cannot express their own will. Are parents allowed to make these decisions for their infants? Is it ethically acceptable to withhold or stop treatment based on the predicted quality of life? Is it possible for anybody to judge the quality of life of another person? Despite the difficulties in answering these questions many Neonatologists and ethicists worldwide feel we have to make these decisions. Not making any decisions results in trying to keep all infants alive, a decision in itself. Most neonatologists and ethicists in Europe feel that we must consider what is perceived to be in the best interest of the sick newborn infant. When the parents and the medical team are both convinced that, given the very poor prognosis for future life, the best interest of the infant is not to be treated, than this decision is appropriate and can be made. Treatment can then be stopped. When the infant dies after stopping treatment, this is accepted. The infant dies due to the underlying disease(s).

Let us, in order to evaluate the above-mentioned arguments, evaluate two cases, patients 1

and 2 as indicated in box 1 and 2. Both cases were discussed in a recent meeting with neonatologists, ethicists and lawyers of seven European countries, Belgium, France, Germany, Italy, Portugal, Sweden and the Netherlands

In the meeting, before discussing these cases, all neonatologists indicated that the best interest of the infant needed to be leading in all decisions. The lawyers indicated that there were no important differences in the laws of their respective countries regarding discontinuation of treatment, as all laws are based on the same international conventions. Despite this, when discussing the cases, differences between countries did become clear. All agreed that cases one and two belonged in group 2, because of the predicted very poor prognosis of the infant. It then became clear that withholding treatment because of a very poor predicted quality of life is never practiced in Italy and Portugal and very rarely in Sweden, while it is being done in Belgium, France and The Netherlands. It is not practiced frequently in Germany, and only in case the prognosis is absolutely clear. In France, Belgium and The Netherlands treatment will be stopped if the parents support this decision, so in cases 1 and 2. In Italy, Portugal, Sweden and Germany might the treatment in patient 1 may be stopped, but continued in patient 2, because the prognosis in that patient might not be absolutely sure. Treatment will not be stopped in the Netherlands, Belgium and France if the parents disagree. If continuation of treatment will result in unacceptable suffering of the infant, it might be stopped against wishes of the parents. The opinion of the parents regarding the decision to withhold or stop treatment for a very sick newborn infant therefore is very important in France, Belgium and The Netherlands. The parents cannot force physicians to stop or continue treatment, when the physician is convinced that this is against the best interest of the infant. So, although all pediatricians believed that in the whole discussion on stopping or continuing treatment the best interest of the infant must always be leading, the result might be different.

The infants of the third group of infants where end of life decisions might be taken are infants who

are not dependent on life support, but who are experiencing extensive suffering which cannot be relieved by medication or other measures or methods. An example is given in box 3.

In Groningen we were confronted in 2000 with two cases where the parents asked us to actively end the life of an infant. In both cases their child was experiencing unbearable suffering according to the parents. With the best interest of the child in mind they asked the doctors to end the life of their child and thereby the suffering. They made the parallel with an adult with severe suffering that cannot be relieved. In those situations the law in The Netherlands allows euthanasia. At the same time however, ending the life of a newborn is murder under Dutch law, because the infant cannot ask by him/herself to have their life ended. We discussed both cases with the prosecutor and it was decided to make a protocol for these cases. The protocol consists of strict guidelines for doctors, both on what to write in the chart and what to report to the prosecutor. It also contains strict guidelines on how to proceed in case of active life ending. Important criteria are that the doctors need to be completely sure about the diagnosis and the suffering must be extensive. The parents have to have given their written consent, an independent physician must have examined the patient and must agree with the opinion of the responsible physician. The prosecutor agreed that when everything was done according to the protocol, the doctor would not be accused of murder. The case would be reviewed within 6 weeks.

The Groningen Protocol was nationally instituted in 2006. It was also decided that doctors would report to a committee consisting of a lawyer, ethicists and neonatologists whom would advise the prosecutor. It was expected, based on historic data, that there would be 20 cases of active life endings in newborn infants in The Netherlands on a yearly basis. However, only 1 case per 3 years has been reported. The most likely reason for this low number is the introduction of a free structured ultrasound offered to all pregnant women in the 20<sup>th</sup> week of their pregnancy. An abortion is legally allowed in The Netherlands, in case a severe con-

genital malformation has been detected There has been a substantial increase of abortions during the 21<sup>st</sup> – 23<sup>rd</sup> week of pregnancy after the introduction of the ultrasound at 20 weeks. We cannot be completely sure that active life ending is rarely practiced in The Netherlands. There might be some exceptional cases. Numbers are most likely not more than 1 or 2 per year. Active ending the life of a newborn infant therefore is not legalized in The Netherlands, but it is allowed under very strict conditions. It is accepted, in accordance with euthanasia for adults, when there is unbearable suffering, which cannot be alleviated. A number of safeguards like the opinion of an independent physician have been instituted.

In conclusion, discussions about end of life decisions are frequently held in Neonatal Intensive Care Units in the Netherlands. Treatments will be stopped in case of futile treatments, cases where the infant cannot be kept alive. Decisions are also made in case of a very poor prognosis regarding the predicted quality of life, the best interest of the infant is than leading. Agreement with the parents is sought and almost always obtained. Finally, only in exceptional cases is active ending the life of a newborn infant allowed.

### Infants where end of life decisions could be considered

#### **Group 1.** No chance to survive.

- No options to keep the infant alive
- Medical decision
- Parents informed
- No ethical or legal dilemma's

**Group 2.** Possibility to survive with life supporting treatment, predicted outcome extremely poor.

- When stopping treatment, the infant most likely will die, due to its illness
- Decisions are based on predicted quality of life
- Medical judgement
- Parents involved
- Ethical dilemma, legal?
- The question is: Is continuation or withholding treatment the best interest of the infant ?

#### **Group 3.** Active Ending the Life of an Infant.

- When stopping treatment, the infant most likely will die, due to its illness
- Infant with severe suffering, experienced by parents and physicians as unbearable suffering, not dependent on life support
- No means to alliviate the suffering
- Parents and physician together are convinced that for this infant dying is more humane than staying alive
- The infant will not die by natural cause within a reasonable period of life
- Active ending the life of a person without an explicit request, is murder

#### **Case 1.**

Baby A, born after 25 weeks, pregnancy uncomplicated. Birthweight 800 g.

Respiratory problems were present from birth needing intubation and ventilation. At day 3: IVH gr III-IV was detected. At day 4 convulsions were seen that hardly responded to 3 anticonvulsives. MRI showed severe brain damage.

The medical team advised to discontinue the treatment. Parents agreed that the treatment will be discontinued.

Would you stop ventilation and give palliative care?

#### **Case 2.**

A child is born after an uncomplicated pregnancy by breech presentation. Apgar are 0/1 after 1 and 5 minutes. The infant needs ventilation from birth. On day three the infant is still on the ventilator. The infant has a Sarnat score of three, all other investigations show very severe brain damage. According to the medical team is the prognosis that the infant might survive, but then in a vegetative state. The medical team discusses, should we discontinue ventilation and start palliative care continue treatment? What is the best interest of this child?

#### **Case 3.**

A child is born with the severe form of the Epidermolysis Bullosa. This is a non-treatable, lethal

condition. Patients die in adolescence, due to skin cancer. Till that moment they have continuous, very severe and untreatable pain and suffering. It is impossible to comfort the infant because only touching of the infant causes the formation of a very painful blister. The skin becomes one big

scar. Three months after birth of this child the parents have experienced the continuous suffering. Based on the suffering and prognosis, they ask for active life ending. The request is clearly based on what they perceive is the best interest of their infant.

## REFERENCES

1. Sauer PJJ. Ethical dilemma's in Neonatology, recommendations of the Ethics Working Group of the CESP. *Eur J Pediatr*, 2001; 160: 364–68.

2. Verhagen AA, Dorscheidt JH, Engels B, Hubben JH, Sauer PJ. End of life decisions in Dutch Neonatal Intensive Care Units. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 895–906.

3. Sauer PJ, Dorscheidt JH, Verhagen AA, Hubben JH. Medical practice and legal background for severely ill newborn infants, viewpoints from seven European countries. *Acta Pediatr* 2013; 102: e57-63.

4. Verhagen E, Sauer PJ. The Groningen Protocol – euthanasia in severely newborn infants. *NEJM* 2005; 352: 736–39.

### *Address:*

Prof. Pieter JJ Sauer  
Beatrix Children Hospital/UMCG  
Groningen, P.O. Box 30.001  
9700RB Groningen  
The Netherlands  
El. paštas: p.j.j.sauer@umcg.nl

# Euthanasia in Children: *contra*

## Should euthanasia be an option for children?

**Andrew Bush, MB BS (Hons) MA MD FRCP FRCPCH FERS**

Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK

Euthanasia is a subject which leads to strong arguments and emotions, and equally highly intelligent and ethical people are found on both sides of this divide. Thus in the Netherlands, euthanasia (inaccurately defined as active killing at the behest of a third party) for children is enshrined in law, and, although as I shall show, I am firmly opposed to their position, I am compelled from the outset to acknowledge that those who disagree with me are strictly motivated by the very highest and most honourable principles. Nothing written in this editorial should be interpreted as calling into question my respect for those with whom I am in profound disagreement.

Firstly, two matters of definition. Euthanasia derives from the Greek words 'eu' and 'θανοο' meaning 'well' and 'death'. Euthanasia has come to mean actively assisted dying, but it is an unjustified assumption that dying well means under some circumstances the right to assisted suicide or other forms of active termination of life. This is not the case; well-focussed paediatric palliative care should ensure that a child can die without pain and distress, surrounded by the family; and many will have witnessed the skills of paediatric palliative care achieving just this, allowing precious time for the family in the very private world of the dying child. So for this editorial, I am assuming that all children facing death should be allowed the full services of palliative care, but discuss whether active killing at the behest of a third party, usually a parent, is admissible. The next is the definition of 'child'. For the purposes of this editorial, my definition of a child is not chronological but developmental and legal. In English law, the concept of 'Gillick competency' was handed down by Lord Denning from the then highest English

Court. In this case, Mrs Victoria Gillick had sought a declaration that the advice of the British Medical Association (BMA), that doctors could under some circumstances properly prescribe contraceptives to girls aged less than 16 years, was unlawful. Lord Denning upheld the advice of the BMA, and pointed out that reaching a maturity that enabled a person to make decisions about their treatment themselves was a gradual process and not to be rigidly defined by chronological age. This editorial relates to children of a maturity that they are not deemed Gillick competent to make decisions about their own clinical treatment; for those that are Gillick competent, the question, which I shall not discuss, is whether assisted suicide is an option that should be available to mentally competent adults.

The key question is, can a third party take the decision that the life of a child can be ended actively, rather than be allowed to run its natural course. That life may be shortened as a result of medications administered to relieve pain, but English law makes the crucial distinction between actions which are primarily intended to end life, such as the administration of intravenous potassium chloride, and actions that are primarily intended to relieve pain and distress, such as prescribing oral opiates, but which may have the secondary consequence of bringing the moment of death forwards. The latter is permitted, and indeed relief of distressing symptoms is seen as part of the duty of the physician; the former is a criminal offence. So should such a decision be permitted to be made by one person, no matter how caring, on behalf of another.

Those who assert that this should be permitted have to make two assumptions. The first is that

the decision maker is able accurately to assess the quality of life of the dying child; and the second, that the response to that situation by the decision maker will be the same as the child, or properly, the person in that situation. Framed in this way, it is immediately clear that the proponents of the active ending of a child's life are on extremely shaky ground.

Dare I take it upon myself to assess the quality of life of another human being? The published literature abounds with studies showing that physicians and carers, even those intimately related such as parents or siblings, consistently underestimate the perception of quality of life by the patients themselves. The disabled rightly reject the proposition that those who are not disabled should have the right to speak about their quality of life. Traditionally, there is pity for the disabled; but who, witnessing, for example, the Paralympic games, would pity the likes of David Weir and Tanni Grey-Thomson, those supreme Paralympic athletes? Open-mouthed admiration for achievement rather than focus on what they cannot do, is surely the right response? So I would put the point that at your peril do you believe you can assess the quality of life of another.

And those who advocate the legality of killing a child are poised on a steep slope with a sinister destination. sinister agenda. How do parents, even the best, separate their own grief and sadness at the birth of a disabled child, from the child's own perception of what it means to live? How do we avoid going down the route of killing a child who might enjoy life at a different level from the 'abled', but at a level that that child enjoys? Who has not seen the zest for life and enjoyment of children (and adults) with Down's syndrome, and realised this is a life worth living, albeit in a very, very different way from yours or mine? The key question – is this being driven by the grief and suffering of the parents or the grief and suffering of the child? The worry is that by definition the parents will always be the more articulate. Let us also remember at our peril, that at the inception of the Holocaust, it was the likes of

these children who were herded into Hitler's gas chambers. Is this the company we wish to keep? And please, please, those who disagree with me, re-read the first paragraph of this editorial before responding. This danger is an ever-present reality, even to the best-intentioned.

Even if I could assess the quality of life of another unique human being, could I assess how that individual would respond? I do not believe I can. Here my evidence base is weaker; but looking back over nearly a quarter of a century of Consultant practice, I am astonished at the diversity of responses to a relatively stereotyped situation, like a diagnosis of cystic fibrosis for example. There is no single, penny in the slot response to a situation, no matter how catastrophic. Lung transplantation is another case in point. Some in terminal respiratory failure will grasp at this chance, others will reject it; and who dares to criticise either response as wrong? So I do not believe that I can predict the response of an individual to a clinical situation; I may know the situation well, but I do not know the individual. Does even any parent seriously believe they can predict how their children will behave, how they will make life's choices?

Of course, it could be argued that parents of a young child, rightly, make decisions about the rights and wrongs of treatment, and the arguments marshalled above could equally be used to prevent parental decision making on standard therapies. So why do I not allow them to go a step further, and allow termination of life at the behest of parents. Parents rightly make decisions about treatment; but in fact even their powers are limited. A child of whatever age can refuse to assent to be enrolled in a research project, and that refusal cannot be overruled by physician or parent. So there is no absolute parental right of decision making on behalf of their child.

So in summary, I cannot accept that the active termination of the life of a child can ever be right. The key reasons are my inability to predict quality of life, and my inability to predict how the individual will respond. Active termination of life deprives the child of private time with those



who love him/her most. It is a derogation of the duty of care, to provide best palliation under all circumstances. It is an admission of failure of care to the most vulnerable, to say that 'the only thing I can do is to kill you'. This will never be part of my practice.

*Andrew Bush was supported by the NIHR Respiratory Disease Biomedical Research Unit at the Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London, UK*

*Address:*

Prof. Andrew Bush  
Department of Paediatric Respiratory Medicine  
Royal Brompton Hospital, Sydney Street,  
London SW3 6NP, UK  
Tel. +44 207 351 8232  
E-mail: a.bush@imperial.ac.uk

# Išnešiotų kūdikio tachipnėjos įvertinimas ir gydymo taktika

**Andrew Bush**, MB BS (Hons) MA MD FRCP FRCPCH FERS

Bromptono karališkoji ligoninė, Nacionalinis širdies ir plaučių institutas, Imperatoriškojo koledžo universitetas, Londonas, Jungtinė Karalystė

**Santrauka.** Pulmonologinis išnešiotų naujagimių įvertinimas yra sudėtingas. Galimos sutrikimų priežastys gausios, todėl būtinas kruopštus klinikinis įvertinimas. Visais atvejais pirmenybė teikiama naujagimio būklei stabilizuoti ir kvėpavimo takų praeinamumui užtikrinti, tik tai atlikus galimas tolesnis ištyrimas. Svarbu detaliai išsiaiškinti anamnezės ypatumus, įskaitant prenatalinius įvykius. Intersticinės plaučių ligos (difuziniai vystymosi sutrikimai, surfaktanto baltymų sutrikimai) įtariami progresuojant kvėpavimo sutrikimui ir esant vis didesniems pagalbinės ventiliacijos poreikiams. Šiais atvejais anksti gali prireikti atlikti plaučių biopsiją. Išnešiotų naujagimio, kuriam reikalinga nuolatinė deguonies terapija, kvėpavimo sutrikimo priežastis gali būti lengvesnės formos intersticinės plaučių ligos, pirminė ciliarinė diskinezija, lengvesni plaučių hipoplazijos sindromai arba kvėpavimo takų sklaidos sutrikimai ir fiksuoti susiaurėjimai. Naujagimių, kuriems būtina neatidėliotina intubacija, pagalbinė ventiliacija lengva, tačiau pakartotinai nesėkminga ekstubacija, dažniausios kvėpavimo sutrikimų priežastys yra viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija, kvėpavimo raumenų silpnumas ir sutrikusi kvėpavimo centro veikla (paprastai įgimtas centrinės hipoventiliacijos sindromas). Svarbu atskirti kvėpavimo pastangų kokybę – ji padidėjusi ar sumažėjusi. Išnešiotiems naujagimiams nustatyti dideli cistiniai pakitimai gali būti prenataliai nepastebėti įgimti pakitimai arba retai – intersticinė plaučių emfizema, nors dirbtinė ventiliacija netaikyta. Kitos priežastys, pavyzdžiui, savaiminis pneumotoraksas ar įvairios kilmės skysčio sankaupos pleuros ertmėje, taip pat gali sukelti kvėpavimo sutrikimus. Svarbu kruopščiai planuoti ir tikslingai atlikti tyrimus, vengiant nelogiškai atliekamų sudėtingų tyrimų gauros.

**Reikšminiai žodžiai:** intersticinė plaučių liga, pirminė ciliarinė diskinezija, įgimtas centrinės hipoventiliacijos sindromas, įgimta plaučių malformacija, plaučių hipoplazija, spinalinė raumenų atrofija, naujagimiai, kūdikiai.

**Santrumpos:** CCHS – įgimtas centrinės hipoventiliacijos sindromas (angl. congenital central hypoventilation syndrome), ILD – intersticinė plaučių liga (angl. interstitial lung disease), NEHI – naujagimių neuroendokrininių ląstelių hiperplazija (angl. neuroendocrine cell hyperplasia of infancy), PCD – pirminė ciliarinė diskinezija (angl. primary ciliary dyskinesia), PIG – plautinė intersticinė glikogenozė (angl. pulmonary interstitial glycogenosis), PVR – plaučių kraujagyslių priešinimasis (angl. pulmonary vascular resistance), SCID – sunkus mišrus imunodeficitas (angl. severe combined immunodeficiency), SMA – spinalinė raumenų atrofija (angl. spinal muscular atrophy), SMARD – spinalinė raumenų atrofija su kvėpavimo nepakankamumu (angl. spinal muscular atrophy with respiratory distress), Sp – surfaktantas, TTF – skydliaukės transkripcijos faktorius (angl. thyroid transcription factor).

## Pagrindai: normalus ir sutrikęs plaučių vystymasis

Visuomet svarbu prisiminti normalaus vystymosi biologiją. Kvėpavimo takai formuojasi iš plautinio pumpuro, kuris susidaro 6-ą savaitę iš pirmųjų žarnos. Kvėpavimo takų šakojimasis vyksta iki 16-os savaitės. Kraujagyslės formuojasi nuosekliai su kvėpavimo takų vystymusi. Bet kokios kvėpavimo takų sklaidą trikdančios priežastys, pavyzdžiui, įgimta diafragmos išvarža, turi neigiamą poveikį kraujagyslėms formuotis. Alveolės vystosi 24–26-ą

savaitę maišelinės (saccular) stadijos metu ir acinusų kraujagyslės vystosi susiformavus acinusams (acinusas, „kekė“ – trečiosios kartos kvėpuojamosios bronchiolės (be kremzlės), alveoliniai latakai ir maišai) [1–3]. Pagrindinis plaučių augimo veiksnys yra vaisiaus kvėpavimo judesiai, nors jie ir neatlieka kvėpavimo funkcijos [4].

Iki gimimo plaučių kraujotaką sudaro tik 5 proc. dešiniojo skilvelio išstumiamo tūrio, plaučių kraujagyslių priešinimasis (angl. pulmonary vascular resistance, PVR) yra didelis, o 95 proc. grįžtančio sisteminės veninės kraujotakos tūrio aplenkia plaučius

per atvirą ovaliąją angą ir arterinį lataką. Tuo metu plaučiai neatlieka kvėpavimo funkcijos, bet išskiria didelius kiekius skysčio. Pirmojo įkvėpimo metu, plečiantis krūtinės ląstai, ištempiamos plaučių kraujagyslės, dėl to mažėja PVR. Skystis plaučiuose absorbuojamas pasikeitus plaučių sekreciniam fenotipui, arterinis latakas ir ovalioji anga užsiveria (bent jau funkciškai), didėja plaučių perfuzija ir ventilacija. Per keletą kitų dienų remodeliuojamos plaučių kraujagyslės, sunyksta lygiųjų raumenų sluoksnis ir suformuojama mažo pasipriešinimo kraujotaka, būdinga brandžiam vaikui, galutinai užsidaro ovalioji anga ir arterinis latakas [5, 6]. Ateinančiais mėnesiais daugėja alveolių; nors anksčiau manyta, kad alveolių kiekis galutinai susiformuoja iki dvejų metų amžiaus, naujai hiperpolarizuoto helio tyrimai rodo, kad alveolių formavimasis vyksta visą somatinio augimo laikotarpį [7]. Plautinės hipertenzijos priežastis gimus gali būti sutrikusi fiziologinio aukšto PVR regresija (persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija) arba pakartotinis PVR didėjimas po normalaus sumažėjimo. Svarbu prisiminti, kad įtrogeninės komplikacijos, tokios kaip pažeidimas tūriu (*volutrauma*) ir toksinis deguonies poveikis, galimos ir išnešiotiems naujagimiams, jei būtina ilgalaikė dirbtinė ventilacija ar po gimdymo taikytas intensyvus gaivinimas. Abi priežastys sukelia alveolinę hipoplaziją, nors yra duomenų, kad galimas papildomas, pasivejantis augimas [8, 9].

### **Kiek svarbūs prenataliniai veiksniai?**

Būtina išsiaiškinti kvėpavimo takų ligas ir netikėtus mirčių nuo kvėpavimo sutrikimų atvejus šeimoje, nes šie sutrikimai dažnai turi genetines priežastis. Daugelis ligų, išvardytų 1 lentelėje, nustatomos prenataliniu laikotarpiu ultragarsiniu tyrimu. Svarbu pažymėti tyrimų laiką ir rezultatus. Būtina iširti ir atmesti sunkių širdies defektų, diafragminių išvaržų, didelių krūtinės ląstos malformacijų ir skysčio pleuroje diagnozes, kita vertus, absoliučiai patikimų tyrimų nėra. Jei naujagimiui atsiranda nepaaiškinamos kilmės kvėpavimo sutrikimas, o vaizdiniuose tyrimuose randama lokalių cistinių pakitimų, reikia įtarti plautinę intersticinę emfizemą. Ši

būklė retais atvejais gali atsirasti niekada neventiluotam naujagimiui [10]; mechanizmas nėra aiškus. Būtina atskirti nuo savaiminio pneumotorakso be aiškios plaučių ligos, kuris pasitaiko retai, tačiau yra gerai aprašytas. Antrojo ar tolesnio nėštumo metu motina turėtų jausti vaisiaus judesių pokyčius, retėjimo atvejais įtariami neuroraumeniniai sutrikimai, pasireiškiantys prenataliniu laikotarpiu. Prasta nėščiosios sveikata gali būti įgimtos infekcijos požymis, įskaitant įgimtą tuberkuliozę, kurios prognozės netaikant agresyvaus gydymo yra labai prastos. Įvairaus laipsnio plautinė hipoplazija galima esant ilgalaikiam membranų plyšinėjimui.

### **Išnešiotų naujagimių tachipnėja: vaikų pulmonologo vaidmuo**

Pirminį įvertinimą ir gydymą paprastai atlieka neonatologai. Vaikų pulmonologai įtraukiami, jei kvėpavimo sutrikimai nepraeina greitai arba nerandama aiškios priežasties. Būtinai kruopščiai klinikinį įvertinimą, įskaitant ūsesius krūtinės ląstoje (sudėtingos/kompleksinės plautinės arterioveninės malformacijos) ir kaukolėje (Galeno venos aneurizma). Patyrusi slaugytoja turėtų stebėti maitinamą naujagimį; esant springimui įtariamos neurologinės (bulbarinės arba pseudobulbarinės paralyžius) arba struktūrinės (gerklų plyšys, H tipo fistulė, tracheozofaginė fistulė) aspiracijos sindromų priežastys. Apibendrinus teigtina, jog pirmieji tyrimai yra krūtinės ląstos rentgenograma, paprasti kraujo tyrimai, įskaitant kraujo dujų, CRB ir IgM (bendri ir specifiniai, pvz., citomegaloviruso) tyrimus, ir echokardiograma (nors šiuolaikinė įgimtų širdies ligų diagnostika turėtų būti atliekama remiantis prenatalinės echokardiografijos rezultatais). Dažniausiai šie tyrimai būna atlikti dar gerokai prieš vaikų pulmonologo konsultaciją. Dauguma atvejų dėl būklių, pateiktų 1 lentelėje, naujagimiai toliau prižiūrimi ir gydomi neonatologų (pvz., persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija), vaikų kardiologų (įgimtos širdies ligos), vaikų chirurgų (įgimtos diafragminės išvaržos, kurios dažniausiai, bet ne visuomet diagnozuojamos prenataliai) arba LOR gydytojų (viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija). Ir dauguma šių atvejų būna įtariami ar nustato-

1 lentelė. Naujagimių ligos ir būklės

<b>Širdies ligos</b>	Šuntas iš kairės į dešinę Kompleksinės įgimtos širdies ydos
<b>Kitos širdies nepakankamumo priežastys</b>	Sisteminė arterioveninė malformacija, įskaitant Galeno venos anomalijas
<b>Įgimtos malformacijos</b>	Krūtinės sienos – diafragminė išvarža Parenchimos – stambios krūtininės malformacijos Kvėpavimo takų – choanų atrezija, gerklų tinkliniai dariniai, cistinė higroma, kitos
<b>Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija</b>	Daug priežasčių, įskaitant širdies ir kraujagyslių, mekonijaus aspiraciją ir t. t.
<b>Įgimtos infekcijos</b>	Citomegalijos virusas, B grupės streptokokai, tuberkuliozė
<b>Imunodeficitas</b>	Lokalus – PCD Generalizuotas – sunkios SCID formos
<b>Intersticinės plaučių ligos</b>	Surfaktanto baltymų pakitimai – SpB, SpC, ABCA3, TTF1 Naujagimystės sutrikimai – PIG, NEHI Alveolinės-kapiliarinės displazijos spektras
<b>Plaučių hipoplazijos sindromai (plačiau aptarti 2 lentelėje)</b>	Pirminiai Antriniai dėl vaisiaus judesių sutrikimų, sumažėjusio likvoro tūrio, sumažėjusio krūtinės sienos tūrio
<b>Neuroraumeniniai pažeidimai</b>	Sunki SMA-1, SMARD, iš motinos paveldima įgimta miotoninė distrofija; CCHS; visi centriniai neurologiniai pažeidimai, sutrikdantys kvėpavimo centro veiklą
<b>Aspiracijos sindromai</b>	Tracheozofaginė fistulė, įskilus gerklos, bulbarinis ir pseudobulbarinis paralyžius
<b>Kita</b>	Skystis pleuros ertmėje Savaiminis pneumotoraksas Plautinė intersticinė emfizema

CCHS – įgimtas centrinės hypoventiliacijos sindromas (angl. *congenital central hypoventilation syndrome*); NEHI – naujagimių neuroendokrinių ląstelių hiperplazija (angl. *neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*); PCD – pirminė ciliarinė diskinezija (angl. *primary ciliary dyskinesia*); PIG – plautinė intersticinė glikogenozė (angl. *pulmonary interstitial glycogenosis*); SCID – sunkus sudėtinis imunodeficitas (angl. *severe combined immunodeficiency*); SMA – spinalinė raumenų atrofija (angl. *spinal muscular atrophy*); SMARD – spinalinė raumenų atrofija su kvėpavimo nepakankamumu (angl. *spinal muscular atrophy with respiratory distress*); Sp – surfaktantas; TTF – skydliaukės transkripcijos faktorius (angl. *thyroid transcription factor*)

mi prenataliniu laikotarpiu arba išaiškėja gimdymo metu. Šie sutrikimai toliau nebus aptariami. Toliau pateikiamos situacijos, kuriose prireikia vaikų pulmonologo pagalbos:

1. Išnešiotas naujagimis, kuriam yra aiški persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija arba įtariamas naujagimių kvėpavimo distreso sindromas ir kurio būklė ne gerėja, o priešingai – vis blogėja;
2. Išnešiotas naujagimis, kuriam būtina nuolatinė deguonies terapija tiek esant, tiek nesant kvėpavimo takų infekcijos požymių;
3. Išnešiotas naujagimis, kuriam būtina neati-

dėliotina intubacija iškart gimus, kvėpavimo palaikymas lengvas, tačiau pakartotinai nesėkminga ekstubacija;

4. Išnešiotas naujagimis, turintis cistinių pakitimų (įtarti prenataliniu laikotarpiu, bet nebūtinai) dėl įtariamų įgimtų krūtinės ląstos malformacijų – tiek simptominiai, tiek besimptomiai atvejai.

Vaikų pulmonologai gali būti įtraukti į ilgalaikę priežiūrą tų išnešiotų naujagimių, kuriems nepavyksta nutraukti dirbtinės ventilacijos, pavyzdžiui, po diafragminės išvaržos operacijos, tačiau šios situacijos straipsnyje nebus aptariamoms. Kiekviena pirmiau minėta situacija bus aptariama atskirai.

## Vis blogėjančios būklės naujagimiai, kuriems būtina intensyvjanti dirbtinė ventiliacija

Šitaip gali pasireikšti nemažai sutrikimų. Kai kurie iš jų gali būti lengvesnių formų, kuriems reikalinga nuolatinė deguonies terapija.

**Difuziniai vystymosi sutrikimai.** Šiai grupei priklauso alveolinių-kapiliarinių displazijų spektras, acinusinė displazija ir alveolinė-kapiliarinė displazija esant plaučių venų išsidėstymo sutrikimui (pastarieji duomenys rodo, kad tai klaidingai pavadintas sutrikimas, nes plaučių venos iš tiesų nesusiforuoja, o vadinamosios netaisyklingai išsidėsčiusios plaučių venos yra išsiplėtusios bronchų venos [11]). Ekstrapulmoniniai pakitimai randami 50–80 proc. atvejų ir dažniausiai yra virškinimo, urogenitalinės ar širdies ir kraujagyslių sistemų. Taip pat daugiau nei 25 proc. atvejų randama asimetrijos sutrikimų. Visi šie pakitimai yra svarbūs diagnozei [12]. Dažniausiai pasireiškia gimimo metu, tačiau yra aprašyta vėlyvų ir žaibinių atvejų. Krūtinės ląstos rentgenogramos gali būti be pakitimų arba jose matomas miglotas vaizdas, „matinio stiklo“ požymiai ir oro nuosrūviai. KT požymiai nėra dokumentuoti. Echoardiogramoje matoma plautinė hipertenzija, dešiniojo skilvelio hipertrofija, tarpuskilvelinės pertvaros išlinkimas į kairįjį skilvelį, triburio vožtuvo regurgitacija / nesandarumas ir nuosrūvis iš dešinės į kairę per ovaliąją angą ir arterinį lataką. Galimas laikinas atsakas į plaučių kraujagysles plečiančius preparatus, tačiau bendra būklė atkakliai blogėja. Genetiniai tyrimai ieškant *FOXF1* ir *STRA6* gali patvirtinti diagnozę [13–15].

**Surfaktanto baltymų pakitimai.** Surfaktanto baltymai (*surfactant proteins*, Sp) susideda iš aktyvių paviršiaus baltymų (*SpB*, *SpC*) ir kolektinų (*SpA*, *SpD*), dalies įgimto imuniteto sistemos. Pastarieji nesukelia intersticinių plaučių ligų (*interstitial lung disease*, ILD). Kitos svarbios anksti pasireiškiančių ILD mutacijos yra *ABCA3*, kuri dalyvauja potranslaciniame Sp apdorojime, ir *TTF-1*, transkripcijos faktorius *SpB*, *SpC* ir *ABCA3*, dalyvaujantis šakojimosi morfogenezeje [16]. Nėra žinomo nė vienos iš šių būklių gydymo. Kortikosteroidai, hidroksichlorokvinas ir azitromizinas iš dalies sėkmingai vartoti atvejų serijose.

Pavyzdinė būklė būtų SpB. Nors yra aprašyta labai retų lengvų formų [17], šiems naujagimiams dažniausiai pasireiškia atkaklus, progresuojantis kvėpavimo sutrikimas, panašus į neišnešiotų naujagimių hialininių membranų ligą, nėra atsako į gydymą ir baigtys mirtinos, nebent atliekama plaučių transplantacija. Tai reta (apytikriai 1 iš 1 mln. gyvų gimusiųjų) autosominė recesyvioji funkcijos praradimo mutacija [18, 19]. Genas randamas 2 chromosomoje, sudarytas iš maždaug 10 000 bazių porų, 11 egzonų, iš kurių transliuojami tik pirmieji 10. Genas koduoja 381 aminorūgščių prebaltymą. 23 aminorūgštys pašalinamos po transliacijos, sudaromas pro-Sp-B, kuris sudėtingo apdorojimo būdu paverčiamas galutiniu baltymu. Daugiausia gaminamas 2 tipo ląstelėse [18]. Dažniausia mutacija – dviejų bazių porų tarpas 121 kodone (121ins2), kuris sudaro apie du trečdalius mutantinių alelių. Aprašyta daugiau nei 30 kitų mutacijų [20, 21]. Patologinis mechanizmas dažniausiai, tačiau ne visada, panašus į PAP, nors gali pasireikšti ryškesnė 2 tipo ląstelių hiperplazija. Šiems naujagimiams gali būti antriniai Sp-C apdorojimo sutrikimai (pro-Sp-C į Sp-C), prastai organizuoti plokšteliniai kūneliai (*lamellar bodies*) [20, 21].

Sp-C stoka – tai autosominiu dominantiniu būdu paveldima būklė, kurią sukelia funkcijos įgijimo mutacija [22, 23]. Sporadiniai ir paveldimi atvejai yra vienodai dažni. SpC genas, randamas trumpajame 8 chromosomos petyje, perrašomas į 900 bazių porų mRNR, kuri po transliacijos apdorojimo sukuria arba 191, arba 197 aminorūgščių baltymą. Aprašytos mažiausiai 35 mutacijos [20]. Sp-C yra paviršiaus aktyvus baltymas, bet gali turėti ir kitų funkcijų, įskaitant uždegimo moduliaciją. Sp-C jungiasi prie lipopolisacharidų, sutrikdo sąveiką su makrofagais ir CD14. Šių funkcijų reikšmė Sp-C stokos atvejais nėra aiški [20].

Klinikinis fenotipas labai įvairus. Tiriant keletą šeimos kartų dažnai nustatoma ta pati Sp-C mutacija naujagimiams, kuriems pasireiškia atkakliai progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, arba vėlyvo vidurinio amžiaus asmenims, kuriems pasireiškia intersticinė pneumonija [24]. Manoma, kad *ABCA3* mutacijos gali atlikti modifikuojamąjį vaidmenį Sp-C mutacijų klinicinei įvairovei pasi-

reikšti [25]. Naujagimiams dažniausiai histologiškai nustatoma patologija apima lėtinį naujagimių pneumonitą, nespecifinį intersticinį pneumonitą (NSIP) ir deskvamacinį intersticinį pneumonitą (DIP) [24]. Yra aprašyti savaiminės ir ilgesnės ligos remisijos atvejai. Paprastai bet kuri histologinėILD forma gali būti sukelta Sp-C stokos. AprašytaILD atvejų be subrendusio Sp-C baltymo, tačiau be Sp-C geno mutacijų, kurie galbūt atsiranda dėl kritinių fermentų mutacijų Sp-C apdorojimo grandinėje [26]. Taip pat aprašyta ilgesnės remisijos atvejų taikant gydymą hidroksichlorokvinu.

ABCA3 stoka yra autosominiu recesyviu būdu paveldima būklė. Genas yra 16 chromosomoje, jį sudaro 60 000 bazių porų, 33 egzonai, iš kurių pirmieji trys nėra transliuojami. Genas koduoja 1704 aminorūgščių baltymą [25, 26]. Manoma, kad ligą sukelia funkcijos netekimo mutacijos. Jų daugiau nei 100 [27]; tačiau dėl geno dydžio daug mutacijų galbūt dar nėra atrasta. Šio geno raiška daugiausia vyksta plaučių audiniuose, bet gali būti ir širdies, smegenų, inkstų audiniuose ir trombocituose. Kita vertus, ABCA3 stokos klinikinė reikšmė šiuose audiniuose nėra žinoma. Dažniausia pasitaikanti mutacija yra E292V, nustatyta 5 proc. vyresnių chILD pacientų [28, 29]. Taip pat įtariama, kad kai kurie atvejai gali būti susiję su mutacijomis nekoduojančiose geno srityse [30]. ABCA3 priklauso ATP-prijungiančios kasetės šeimai. Nors tiksliai jo funkcija nėra žinoma, manoma, kad susijusi su Sp apdorojimu dėl šių priežasčių: (a) kiti ABCA baltymai dalyvauja lipidų apykaitoje; (b) aktyvumas priklauso nuo amžiaus – didėja raiška vėlyvuju nėštumo laikotarpiu; (c) lokalizuotas 2 tipo ląstelių plokšteliniuose kūneliuose [30–32]. Įprastais atvejais klinika pasireiškia panašiai į Sp-B stoką ir prasideda anksti naujagimystės laikotarpiu. Iš tiesų, ABCA3 stoka, matyt, yra dažniausia naujagimių kvėpavimo sutrikimų priežastis. Anksti pasireiškiančios formos susijusios su mutacijomis, lemiančiomis visišką baltymo sintezės sutrikimus, prognozė paprastai bloga [33]. Retai ABCA3 stoka gali priminti pirminę naujagimių plautinę hipertenziją [34]. Anksčiau manyta, kad ligos baigtys be išimčių mirtinos [34, 64], tačiau galimos ir vėlyvos, geros prognozės ABCA3 stokos formos. Šiais atvejais plaučių

funkcija gali ilgai būti stabili, tačiau būdingi augimo sutrikimai [35]. Analogiškai Sp-C stokos formoms, ABCA3 histologinė įvairovė plati ir apima PAP, DIP, NSIP ir CPI. Taip pat histologinė forma gali keistis (aprašytas UIP atvejis paauglystėje) [36]. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas surfaktanto metabolizmo sutrikimų turinčių naujagimių ištyrimui, nes Sp-B raiška gali būti sumažėjusi kaip antrinis fenomenas ABCA3 stokos (ir retai – Sp-C stokos) atvejais [37]. Tiriant elektroniniu mikroskopu randami pakitę plokšteliniai kūneliai, kurie morfologiškai skiriasi nuo pakitimų, randamų Sp-B stokos atvejais.

TTF-1 mutacijos taip pat gali pasireikšti bet kuriame amžiuje. Ryškiausias sindromas apima smegenų ir skydliaukės pažeidimus, tačiau galimi ir izoliuoti plaučių pažeidimo atvejai [38]. Paveldimumas – autosominis dominantinis, genas randamas 14 chromosomoje, aprašyta daugiau nei 20 geno mutacijų. Kliniškai pasireiškia 4 mėnesių–7 metų amžiaus vaikams, kartais ir suaugusiesiems. Klinikinės formos – naujagimių kvėpavimo nepakankamumas, plautinė hipertenzija irILD. Taip pat gali pasireikšti ir dažnomis plaučių infekcijomis. Patologiniai ypatumai labai įvairūs – intersticiumo paplatėjimas esant pneumocitų hiperplazijai, DIP, putotųjų makrofagų sankaupos, PAP, NSIP su augimo pažeidimu (alveolinė hipoplazija) ir remodelavimas be augimo pažeidimo. Elektroninės mikroskopijos būdu randama įvairaus dydžio, normalių plokštelinių kūnelių, daugiapūslių kūnelių ir įvairaus dydžio tiek homogenišku, tiek heterogenišku tankių kūnelių, kai kurie iš jų imituoja ABCA3 mutacijų „virto kiaušinio“ morfologiją.

**Kitos anksti pasireiškiančiosILD.** Dažniausiai šios ligos prasideda ne taip dramatiškai ir aptariamą tolesniame skyriuje („Nuolatinis deguonies poreikis“). Neseniai aprašytos FNLA mutacijos [39], kurios paveldimos dominantiniu būdu per X chromosomą. Plaučių ligas apibūdina augimo sutrikimai: atelektazės, cistos, emfizema, tracheomaliacija ir sumažėjusios bronchų kremzlės. Dažnai pasireiškia neplautinės formos, įskaitant neurologines (periventrikulinė mazginė heterotopija ir kairiųjų smegenelių hipoplazija), kardiologines ir griaučių ligas.

**Ankstyvas progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas: perspektyvos.** Šiais atvejais

prognozė nepalanki. Jei nėra galimybės atlikti genetinius tyrimus arba nustatyti tikslesnę diagnozę, pagrindiniai klausimai yra šie:

- (a) ar tikslinga atlikti plaučių biopsiją?
- (b) ar tikslinga ECMO terapija?

Plaučių biopsija dažniausiai nėra indikuojama dėl didelės susijusios rizikos, manoma, kad vaizdinių tyrimų duomenys yra pakankami. Taip pat ECMO terapija, tikėtina, tik pailgins mirimo procesą. Kai kuriuose centruose šiems naujagimiams transplantuojami plaučiai (galimybių tai atlikti Jungtinėje Karalystėje nėra) ir šiuo metu tai vienintelis galimas efektyvus gydymo būdas. Jau yra atlikta sėkmingų plaučių transplantacijų naujagimiams. Mirtinų baigčių atvejais labai svarbu iširti plaučių audinį ir išsaugoti DNR.

**Nuolatinis deguonies poreikis.** Tai lengvesnės būklės, kurias įvertinti reikia ne taip skubotai, kaip aptartas pirmiau. Naujagimis paprastai geros būklės, tačiau pasireiškia didesnio kvėpavimo darbo požymiai. Šiai grupei dar priklauso atvejai, kai pasireiškia kvėpavimo nepakankamumas be deguonies poreikio ir Sp sutrikimai (kartu ir retai pasitaikantys lengvi SpB fenotipai). Nėra tikslų plaučių biopsijos atlikimo indikacijų. Mes biopsijas paprastai atliekame sunkios būklės naujagimiams, kuriems svarstoma skirti gydymą kortikosteroidais.

**Specifinės būklės: PCD.** Dažniausiai kartu būna rinito požymiai, tačiau PCD būtina įtraukti į diferencinę diagnostiką visų naujagimių, kuriems yra nepaaiškinamas kvėpavimo nepakankamumas, nepaisant viršutinių kvėpavimo takų pakitimų, nes 70 proc. PCD vaikų naujagimystėje pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas. Diagnozė labiau tikėtina, jei yra heterotaksija, šeiminė PCD anamnezė arba kiti ciliopatijų požymiai, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas. Analogiškai kitoms autosominėms recesyviosioms ligoms, būtina išsiaiškinti kraujomaišos atvejus šeimoje. Rekomenduojama peržvelgti naujausius diagnostinius algoritmus [40–42].

**Specifinės būklės: NEHI.** Šią diagnozę galima nustatyti didelės raiškos KT [43]. Dažniausiai randama „matinio stiklo“ pokyčių dešiniojoje vidurinėje skiltyje, liežuvėlyje ir ties plaučių šaknimis. Abejotiniais atvejais atlikus plaučių biopsiją distaliniuose kvėpavimo takuose randama bom-

bezinui teigiamų ląstelių [44–45]. Specifinio gydymo nėra. Dažniausiai atsako į gydymą kortikosteroidais nėra. Prognozė gera, bet galimas ilgalaikis, nuolatinis, kelerius metus trunkantis deguonies terapijos poreikis. Vėliau, tiriant pakartotinai, vaikams gali būti nustatoma įvairaus tipo plaučių obstrukcija [46].

**Specifinės būklės: PIG.** Plaučių intersticinė glikogenozė pasireiškia panašiai kaip NEHI, tačiau nėra specifinių didelės raiškos KT požymių. Pagrindinis histologinis požymis – glikogeno granulės PAS dažytuose ir elektroninės mikroskopijos preparatuose [47]. Efektyvus gydymo nėra, tačiau prognozė gera. Aprašyta pavienių mirtinų baigčių [48].

**Specifinės būklės: lengvesni plaučių hipoplazijos sindromai.** Galimi pirminiai arba antriniai, susiję su sumažėjusiais vaisiaus judesiais, sumažėjusiu likvoro tūriu ir sumažėjusiu krūtinės ląstos sienos tūriu (2 lentelė). Izoliuotai randamas vienetinis plautis, kuris gauna arterinę kraujotaką iš aortos arba veninis kraujas nuteka į tuščiąją veną, ypač jei plautis dešinėje (kardo sindromas). Aortopulmoninės kolateralės gali sukelti širdies nepakankamumą, dėl to prireikti embolizacijos. Aprašyta tachipnėjiškų naujagimių, kuriems randami maži plaučiai abipus, o priežastys nenustatomos (idiopatinės) [49]. Plaučių hipoplazijos atvejais gydymo taktiką lemia pirminė kvėpavimo funkcijos palaikymo priežastis vaikui augant. Kai kuriais atvejais naktimis reikalinga neinvazinė ventiliacija.

**Specifinės būklės: tracheobronchomalacija.** Šis pažeidimas gali būti izoliuotas arba susijęs su Mounier–Kuhno, Ehlerso–Danloso ar Williamso–Campbello sindromais. Gali neatidėliotinau prireikti intubacijos arba neinvazinės kvėpavimo pagalbos CPAP. Sunkumą galima įvertinti atlikus bronchoskopiją ir (ar) mažo kontrastavimo tūrinę bronchogramą. Sunkiausiai atvejais reikalinga tracheostomija. Rekomenduotas gydymas aortopeksija arba tracheopeksija [50], tačiau įrodymų mažai [51].

**Specifinės būklės: susiaurėję kvėpavimo takai.** Pagrindinės kategorijos yra šios: kvėpavimo takų sienelių pakitimai (pvz., baigtiniai/pilni kremzliniai žiedai) arba išorinė kvėpavimo takų kompresija, kurios priežastys gausios, įskaitant kompresiją dėl kraujagyslinio žiedo, kilpinės plaučių arterijos, išsi-

2 lentelė. **Plaučių hipoplazijos priežastys**

Pirminė priežastis	Pavyzdys	
Įgimta	Vienpusė hipoplazija; atminti, kad gali būti sutrikusi kraujotaka, tiek aortos, tiek veninė (kardo sindromas) Abipusė, idiopatinė	
Sutrikusi kraujotaka	Plautinio vožtuvo arba arterijų stenozė Fallot tetrada	
Neuroraumeninės ligos	CNS, priekinių ragų ląstelių, periferinių nervų ar raumenų ligos (ypač sunki SMA, SMARD ir iš motinos paveldima įgimta miotoninė distrofija), dėl kurių sutrikdomi vaisiaus judesiai	
Erdvės trūkumas	Pakitusi krūtinės ląstos sandara	Diafragminė išvarža Skystis pleuroje Didelės įgimtos krūtinės deformacijos
	Krūtinės kompresija iš apačios	Tumorai pilvo ertmėje Ascitas
	Krūtinės kompresija iš šono	Amniono juostos Oligohidramnionas (bet kokios kilmės) Jeune sindromas ir jo variantai / skoliozė ir kitos krūtinės sienos deformacijos

SMA – spinalinė raumenų atrofija (angl. *spinal muscular atrophy*); SMARD – spinalinė raumenų atrofija su kvėpavimo nepakankamumu (angl. *spinal muscular atrophy with respiratory distress*).

plėtusios kraujagyslės (pvz., neišsivysčiusio plautinio vožtuvo sindromas) arba įgimto krūtinės ląstos darinio, dažniausiai paprastos cistos. Pirmiausia stabilizuojami kvėpavimo takai, vėliau gydymo taktika priklauso nuo kompresiją sukėlusios priežasties. Pilnų kremzlinių žiedų atvejais gydoma chirurginiu būdu, jei kvėpavimo nepakankamumas didelio laipsnio. Lengvesniais atvejais galima stebėti laukiant pažeistos vietos normalaus augimo augant vaikui.

**Specifinės būklės: sunkus sisteminis imunodeficitas.** Retais atvejais sunkios mišraus imunodeficito būklės gali pasireikšti naujagimystės laikotarpiu. Naujagimiui dažniausiai yra sunkus sepsis, kai pažeidžiama daugelis organų sistemų. Indikuojama ankstyva imunologo konsultacija.

### **Išnešioti naujagimiai, kuriems būtina neatidėliotina intubacija, tačiau maži ventiliacijos poreikiai**

**Kvėpavimo darbo intensyvumas: padidėjęs ar sumažėjęs?** Pirmiausia reikia atskirti kvėpavimo nepakankamumą nepaisant padidėjusio kvėpavimo darbo nuo progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo be padidėjusio kvėpavimo darbo. Pirmuoju atveju diferencinė diagnostika apima būklės, aprašytas pirmiau, ir viršutinių kvėpavimo

takų obstrukciją. Antrosios grupės atvejai aptariami toliau. Reikia atminti, kad kvėpavimo darbas paprastai susilpnėja dėl išsekimo, tačiau tai yra antrinis reiškinys, pasitaikantis įvairios kilmės kvėpavimo nepakankamumo atvejais, ir turėtų būti lengvai atskiriamas nuo pirminio ventiliacijos sutrikimo.

**Padidėjęs kvėpavimo darbas: viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija.** Bet kurios viršutinių kvėpavimo takų sritys pažeidimas gali pasireikšti neefektyviu kvėpavimu po gimimo. Dideli dariniai turėtų būti nustatomi prenataliai ir po gimimo LOR gydytojų komandos atliekama EXIT procedūra. Morfologiškai normaliam naujagimiui galimos diagnozės: vienpusė ar abipusė choanų atrezija, tinkliniai dariniai gerklose ar trachėjoje ir trachėjos hipoplazija. Jei intubacija sėkminga (procedūros metu gali būti suplėšomi tinkliniai dariniai), ventiliacija paprastai lengva, nes nėra plaučių pažeidimų. Retais atvejais reikia skubiai atlikti tracheostomiją.

**Sumažėjusi arba išnykusi kvėpavimo veikla.** Šios grupės sutrikimus paprastai lemia kvėpavimo centro pažeidimai (dažniausiai įgimtos centrinės hipoventiliacijos sindromas, *congenital central hypoventilation syndrome*, CCHS) arba anksti pasireiškiantis kvėpavimo raumenų nepakankamumas. To-



kiais atvejais dažniausiai prireikia ankstyvos intubacijos. Kadangi plaučiai normalūs, ventiliacija būna lengva, nebent kartu yra ir plaučių hipoplazija dėl sumažėjusių vaisiaus judesių. Stabilizavus būklę, reikalingas neurologinis ištyrimas.

Pagrindinis CCHS [52, 53] ir raumenų ligų skirtumas tas, kad CCHS atvejais nebūna generalizuoto neurologinio pažeidimo požymių. Ligą sukelia *PHOX2B* geno mutacijos, kvėpavimo nepakankamumas vystosi dėl sutrikusio atsako į hiperkapniją. Prenataliai ar naujagimystėje pasireiškianti sunki 1 tipo spinalinė raumenų atrofija (*spinal muscular atrophy*, SMA, priekinių nugaros smegenų ragų defektas) atsiranda dėl motorinio neurono išlikimo geno iškritus 5 chromosomoje. Paprastai pažeidžiami iškvėpimo raumenys. Liga pasitaiko 8 iš 100 000 gyvų gimusiųjų [54]. SMA su kvėpavimo nepakankamumu (būklė, nesusijusi su SMA) – tai neuropatija dėl *IGHMBP2* geno mutacijų (lg  $\mu$  prijungiančio baltymo-2) (11q), dažnai anksti pažeidžiama diafragma [55]. Miotoninė distrofija paveldėjimo iš motinos (motinoms požymiai gali būti itin menki ir būklė nediagnozuojama) atvejais pasireiškia kvėpavimo nepakankamumu naujagimystėje. Jei paveldima iš tėvo, miopatija pasireiškia vidutiniame amžiuje. Nepavykus anksti ekstubuoti, prognozė paprastai būna bloga [56]. Priežiūra ir gydymas šiais etiškai kontroversiškais atvejais straipsnyje nebus aptariami.

### **Išnešioti naujagimiai, turintys plaučių cistinių pakitimų**

**Prenataliniu laikotarpiu diagnozuota CTM.** Dauguma naujagimių CTM atvejų besimptomiai. CTM turintiems naujagimiams, kuriems išryškėja simptomų ir nėra atsako į gydymą, pavyzdžiui, diuretikais gydant stambių aortopulmoninių kolateralijų sukeltą širdies nepakankamumą, būtina chirurginė intervencija (pvz., dėl įgimtos skiltinės emfizemos). Išnešiotų naujagimių besimptomio CTM gydymas šiame straipsnyje neaptariamas; prašome žiūrėti naujausias apžvalgas [57, 58].

**Plautinė intersticinė emfizema (PIE).** Paprastai PIE atsiranda labai neišnešiotiems naujagimiams dėl jatrogeninių teigiamo slėgio ventiliacijos komplikacijų; ši situacija nebus aptariama. Retais atve-

jais išnešiotiems naujagimiams, kuriems nebuvo taikyta mechaninė ventiliacija, išryškėja tachipnėja ir kvėpavimo nepakankamumas, o vaizdiniai tyrimai rodo lokalius cistinius pakitimus [10].

### **Kitos būklės**

**Savaiminis pneumotoraksas.** Savaiminis pneumotoraksas gali atsirasti ir naujagimiams, kuriems netaikyta mechaninė ventiliacija, tačiau tokie atvejai reti [59, 60]. Dauguma jų nežymūs ir dažnai nediagnozuojami. Drenavimas gali būti reikalingas ryškėjant kvėpavimo nepakankamumui. Asmeninė rekomendacija – neatlikti didelės raiškos KT patenkinamos būklės naujagimiams, kuriems pneumotoraksas nesikartoja, dėl didelės radiacinės apšvitos. Didelės raiškos KT reiktų atlikti įtarus CTM ar kitus struktūrinius pažeidimus, geriausia baigus pneumotorakso gydymą ir pašalinus dreną.

**Skystis pleuros ertmėje.** Dažniausiai pasitaiko chilotoraksas ir, tikėtina, nustatomas prenataliai. Neseniai atlikto tyrimo (atvejų serija) duomenimis, trečdaliui šių naujagimių nustatyti sindromai, dažniausiai Noonano, ir jiems tikėtina blogesnė prognozė negu naujagimiams be sindromų [61]. Dideles sankaupas būtina drenuoti. Taikyta vidutinio ilgio grandinių trigliceridų dieta arba visiška parenterinė mityba; gydymas somatostatinu ar oktreotidu buvo neveiksmingas. Sindromų neturinčių naujagimių prognozė buvo gera, tačiau kai kuriems teko praleisti ligoninėje keletą mėnesių. Būklių, susijusių su plautinėmis limfangektazėmis, prognozė bloga, nors aprašyta ilgesnio išgyvenamumo atvejų. Įgytas chilotoraksas dažniausiai atsiranda po širdies operacijų. Šiais atvejais, be pirmiau aprašytos gydymo taktikos, papildomai siūloma atlikti krūtininių latakų ligavimą ir embolizaciją [62] bei torakoabdominalinį šuntavimą [63].

### **Fibrooptinės bronchoskopijos (FOB) vaidmuo**

Dauguma anksčiau minėtų būklių diagnozuojama be FOB. FOB naudinga įtarus struktūrinius kvėpavimo takų pakitimus, tačiau procedūra yra didelės rizikos ir būtinas tikslus bendradarbiavimas su LOR

gydytoju ir vaikų anesteziologu. Patariame atlikti sudėtinį tyrimą naudojant tiek lankstų, tiek standų bronchoskopą, nes standžiu bronchoskopu galima tiksliau įvertinti gerklų pakitimus, ypač įskilų gerklų ir H tipo fistulės atvejus. Būtina turėti galimybę nedelsiant atlikti tracheostomiją. FOB naudinga įtarus apatinių kvėpavimo takų infekciją, nors „aklas“ lavažas yra saugesnė procedūra, jei naujagimis intuobuotas. FOB mažai reikšminga intersticinių plaučių ligų atvejais. Nors „aklas“ lavažas gali patvirtinti Sp mutacijų įtarimus, tačiau esama ir tam tikros rizikos, ypač jeigu naujagimio būklė yra sunki.

## Apibendrinimas

Naujagimystėje labai ryškiai gali pasireikšti daug skirtingų ligų, dėl kurių prireikia vaikų pulmonologo pagalbos. Dauguma jų būna įtariamose echoskopiskai prenataliniu laikotarpiu, tačiau ir patyręs echoskopuotojas gali nepastebėti reikšmingų pakitimų. Stabilizavus būklę, užtenka kritiško įvertinimo ir paprastų tyrimų siekiant diferencijuoti esamą patologiją. Reikėtų vengti sudėtingų, netikslingai atliekamų tyrimų gausos. Nustačius tikslią diagnozę, turėtų būti skiriamas tinkamas gydymas.

## APPROACH TO THE TERM BABY WITH TACHYPNOEA

**Andrew Bush**, MB BS (Hons) MA MD FRCP FRCPC FERS

Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

**Abstract.** Referral of a term baby to the paediatric pulmonologist mandates careful clinical evaluation, and the differential diagnosis is wide. The first priority is always to stabilise the baby and secure the airway, and investigations must only be performed once this has been done. A detailed history, including antenatal events is important. If the baby has relentlessly progressive ventilatory requirements, then interstitial lung disease (diffuse developmental disorders, surfactant protein abnormalities) should be considered, and early lung biopsy may be needed. A term baby with persistent oxygen requirements may have milder forms of interstitial lung disease, primary ciliary dyskinesia, milder pulmonary hypoplastic syndromes, or airway malacia or fixed narrowing. If the baby requires immediate intubation, ventilates easily but repeatedly fails extubation, diagnostic considerations include upper airway obstruction, respiratory muscle weakness and reduced respiratory drive, classically congenital central hypoventilation syndrome. A key distinction is whether there is increased or reduced respiratory drive clinically. The term baby with a large cystic abnormality may have a congenital lesion missed at antenatal ultrasound, or rarely, pulmonary interstitial emphysema despite never having been ventilated. Finally, miscellaneous causes such as pneumothorax and pleural effusion should be considered. Each baby should be assessed in detail, with focussed investigations to delineate the abnormality, rather than using a scattergun approach of multiple tests on every case.

**Key words:** interstitial lung disease, primary ciliary dyskinesia, congenital central hypoventilation syndrome, congenital lung malformation, pulmonary hypoplasia, spinal muscular atrophy, neonate, infant.

## LITERATŪRA

1. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev.* 2000; 1: 308–13.
2. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11: 135–42.
3. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 728–42.
4. Koos BJ, Rajaee A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 814: 89–101.
5. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheral vascular structure. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 578–83.
6. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax.* 1973; 28: 129–35.
7. Waters B, Owers-Bradley J, Silverman M. Acinar structure in symptom-free adults by Helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 847–51.
8. Narang I, Bush A, Rosenthal M. Gas Transfer and Pulmonary Blood Flow at Rest and During Exercise in Adults, 21 Years after Preterm Birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 339–45.
9. Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, Dogaru CM, Mada M, Ball I, Garipov RR, Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: evidence from (3)He magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 1104–109.

10. Sonnappa S, Cohen G, Ramsay A, Dinwiddie R, Jaffé A. A baby with cough and poor feeding. Localised persistent pulmonary interstitial emphysema of the left lung. *Eur Respir J*. 2003; 22: 182–85.
11. Galambos C, Sims-Lucas S, Ali N, Gien J, Dishop MK, Abman SH. Intrapulmonary vascular shunt pathways in alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. *Thorax*. 2015; 70: 84–85.
12. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 172–79.
13. Sen P, Yang Y, Navarro C, Silva I, Szafranski P, Kolodziejaska KE, et al. Novel FOXF1 mutations in sporadic and familial cases of alveolar capillary dysplasia with misaligned pulmonary veins imply a role for its DNA binding domain. *Hum Mutat*. 2013; 34: 801–11.
14. Parris T, Nik AM, Kotecha S, Langston C, Helou K, Platt C, Carlsson P. Inversion upstream of FOXF1 in a case of lethal alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A (4): 764–70.
15. Miranda J, Rocha G, Soares P, Morgado H, Baptista MJ, Azevedo I, Fernandes S, Brandão O, Sen P, Guimarães H. A novel mutation in FOXF1 gene associated with alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins, intestinal malrotation and annular pancreas. *Neonatology* 2013; 103 (4): 241–5.
16. Maeda Y, Davé V, Whitsett JA. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol Rev*. 2007; 87: 219–44.
17. Dunbar AE 3rd, Wert SE, Ikegama M, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48: 275–82.
18. Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P, et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatr Res* 2000; 105: 538–41.
19. Hamvas A, Trusgnich M, Brice H, et al. Population-based screening for rare mutations: high throughput DNA extraction and amplification from Guthrie cards. *Pediatr Res* 2001; 50: 666–68.
20. Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007; 91: 311–17.
21. deMello DE, Heyman S, Phelps DS, et al. Ultrastructure of lung in surfactant protein B deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 230–39.
22. Mulugeta S, Nguyen V, Russo SJ, Muniswamy M, Beers MF. A surfactant protein C precursor protein BRICHOS domain mutation causes endoplasmic reticulum stress, proteasome dysfunction, and caspase 3 activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 521–30.
23. Stahlman MT, Gray MP, Falcomieri MW, et al. Lamellar body formation in normal and surfactant-protein-B deficient fetal mice. *Lab Invest* 2000; 80: 395–403.
24. Amin RS, Wert SE, Baughman RP, et al. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J Pediatr* 2001; 139: 85–92.
25. Bullard JE, Noguee LM. Heterozygosity for ABCA3 mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (SFTPC) mutation. *Pediatr Res*. 2007; 62: 176–79.
26. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296–303.
27. Bullard JE, Wert SE, Noguee LM. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *Semin Perinatol* 2006; 30: 327–34.
28. Noguee LM. Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 287–92.
29. Garmany TH, Bullard JE, Wissman KA, et al. The E292V missense mutation in the ABCA3 gene increases risk for pneumothorax in newborns with respiratory distress. *PAS* 2008; 57: 2005.
30. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1026–31.
31. Stahlman MT, Besnard V, Wert SE, et al. Expression of ABCA3 in developing lung and other tissues. *J Histochem Cytochem*. 2007; 55: 71–83.
32. Martis PC, Whitsett JA, Xu Y, et al. C/EBPalpha is required for lung maturation at birth. *Development*. 2006; 133: 1155–64.
33. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 1538–43.
34. Kunig AM, Parker TA, Noguee LM, Abman SH, Kinsella J. ABCA3 deficiency presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 2007; 151: 322–24.
35. Whitsett JA. Hereditary disorders of surfactant homeostasis cause acute and chronic lung disease in infancy. *Thorax*. 2008; 63: 295–96.
36. Young LR, Noguee LM, Barnett B, Panos RJ, Colby TV, Deutsch GH. Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest*. 2008; 134: 192–95.
37. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*. 2008; 63: 366–73.
38. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013; 144: 794–804.
39. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet*. 2011; 54: 25–28.
40. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009; 34: 1264–76.

41. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012; 6: 663–82.
42. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. and National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 850–56.
43. Brody AS, Crotty EJ. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI). *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 1328.
44. Deterding R, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnoea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 157–65.
45. Young LR, Brody AS, Inge TH, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest.* 2011; 139: 1060–71.
46. Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 141–44.
47. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1557–65.
48. King BA, Boyd JT, Kingma PS. Pulmonary maturational arrest and death in a patient with pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46: 1142–45.
49. Aiton NR, Fox GF, Hannam S, Stern CM, Milner AD. Pulmonary hypoplasia presenting as persistent tachypnoea in the first few months of life. *BMJ.* 1996; 312: 1149–50.
50. Mitchell ME, Rumman N, Chun RH, et al. Anterior tracheal suspension for tracheobronchomalacia in infants and children. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1246–53.
51. Goyal V, Masters IB, Chang AB. Interventions for primary (intrinsic) tracheomalacia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17; 10: CD005304.
52. Ramanantsoa N, Gallego J. Congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 189: 272–79.
53. Marion TL, Bradshaw WT. Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene mutation. *Neonatal Netw.* 2011; 30: 397–401.
54. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 71.
55. Messina MF, Messina S, Gaeta M, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type I (SMARD 1): an atypical phenotype and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16: 90–94.
56. Rutherford MA, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 191–95.
57. Kotecha S, Barbatto A, Bush A, et al. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Paediatr Respir Rev.* 2012; 13: 162–70.
58. Wall J, Coates A. Prenatal imaging and postnatal presentation, diagnosis and management of congenital lung malformations. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26: 315–19.
59. Duong HH, Mirea L, Shah PS, et al. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014; 7: 29–38.
60. Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S. Clinical course of symptomatic spontaneous pneumothorax in term and late preterm newborns: report from a large cohort. *Am J Perinatol.* 2011; 28: 163–68.
61. Bialkowski A, Poets CF, Franz AR and the Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Dec 5. pii: fetalneonatal-2014-307274. doi: 10.1136/archdischild-2014-307274. [Epub ahead of print].
62. Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23: 298–302.
63. Vasu V, Ude C, Shah V, Lim E, Bush A. Novel surgical technique for insertion of pleuroperitoneal shunts for bilateral chylous effusions in Ex preterm infant at term corrected age. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45: 840–43.

*Andrew Busho mokslo ir mokymo projektus remia NIHR Kvėpavimo ligų biomedicininių tyrimų padalinio Bromptono karališkoji ligoninė, Harefield Nacionalinio ligoninių fondo valdyba ir Londono Imperatoriškojo koledžo universitetas, Jungtinė Karalystė.*

#### Adresas:

Prof. Andrew Bush  
Department of Paediatric Respiratory Medicine  
Royal Brompton Hospital, Sydney Street,  
London SW3 6NP, UK  
Tel. +44 207 351 8232  
El. paštas: a.bush@imperial.ac.uk

Gautas: 2014-10-21

Priimtas spaudai: 2015-04-03

# Pneumokokinė vakcina, vaikų pneumonija ir empiema: epidemiologinių tyrimų pamokos

Steve Turner

Aberdino karališkoji vaikų ligoninė, Vaikų sveikatos centras, Jungtinė Karalystė

**Santrauka.** Kvėpavimo takų infekcijos, sukeltos *S.pneumoniae*, yra pagrindinė vaikų mirtingumo ir sergamumo priežastis, todėl Pasaulio sveikatos organizacija rekomenduoja įtraukti pneumokokinę vakciną į nacionalinius skiepy kalendorius. Visuotinė kūdikių vakcinacija heptavalentine pneumokokine vakcina leido sumažinti pneumonijų dažnį. Tačiau galbūt dėl serotipų pasikeitimo, kai pradeda vyrėti serotipai, neįeinantys į heptavalentinės vakcinos sudėtį, padidėjęs empiemų dažnis tampa rimtu iššūkiu šiuolaikiniam medicinos mokslui. Yra ankstyvų įrodymų, kad 13-valentės pneumokokinės vakcinos, dengiančios su empiema siejamus *S. pneumoniae* serotipus, naudojimas visuotinei kūdikių vakcinacijai galėtų sumažinti empiemų skaičių.

**Reikšminiai žodžiai:** *S.pneumoniae*, pneumokokinė vakcina, pneumonija, empiema, vaikai.

## Bendra situacija – pneumokokinės vakcinos poreikis

*Streptococcus pneumoniae* (toliau – *S.pneumoniae*, pneumokokas) patogenas atsirado prieš milijonus metų iki evoliucionuojant žmogui. Stuburiniai ir bestuburiai gamina C reaktyvųjį baltymą, kuris yra dalis įgimto imuniteto kovojant prieš streptokokus. Nepaisant įgimto didesnio apsaugos jautrumo pneumokokui, žmonės išlieka pažeidžiami šiai infekcijai, ypač jaunesni kaip 5 metų amžiaus vaikai ir vyresni kaip 65 metų suaugusieji. Pneumokokinės vakcinos gali būti suskirstytos į neinvazines (vidurinės ausies uždegimas) ir invazines (pneumonija, meningitas, peritonitas). Nors pirmu atveju sergamumas yra didesnis, tačiau antru reikšmingi tiek sergamumas, tiek mirtingumas. Maždaug 10 proc. jaunesnių nei penkerių metų visos pasaulio populiacijos vaikų mirtingumas sietas su invazinėmis pneumoko sukeltomis plaučių ligomis – pneumonija ir empiema.

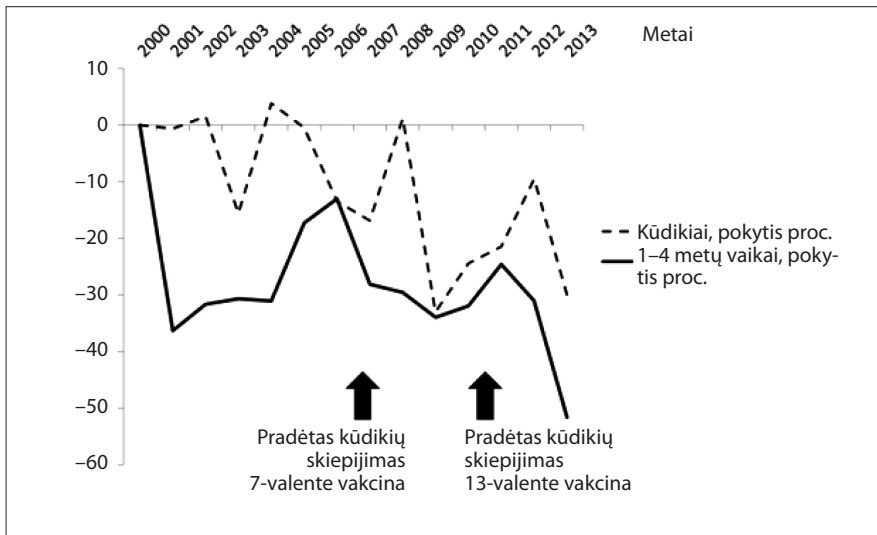
Siekiant sumažinti ikimokyklinio amžiaus vaikų sergamumą ir mirtingumą, daugelį metų buvo stengiamasi sukurti pneumokokinę vakciną, tačiau efektyvi vakcina (konjuguota) vaikams iki dvejų metų buvo sukurta tik 2000 metais. Ši heptavalentinė vakcina apsaugo nuo septynių pneumokoko serotipų, siejamų su invazinėmis plaučių ligomis Jungtinėse Amerikos Valstijose vėlyvaisiais 1990-aisiais (žr. lentelę). Yra bent 93 pneumokokų

serotipai ir iš jų 20 siejami su trimis ketvirtadaliais invazinių ligų. Su infekcijomis siejami serotipai kinta skirtingose šalyse ir bėgant laikui. Lentelėje vaizduojami subtilūs invazines ligas sukeliančio pneumokoko serotipų skirtumai. Lentelėje taip pat matyti, kad heptavalentinė vakcina neapsaugo nuo visų serotipų, siejamų su empiema – bakterinės pneumonijos komplikacija, kai infekcija plinta į pleuros ertmę arba (rečiau) ten, kur pirmiausia infekuojama pleuros ertmė.

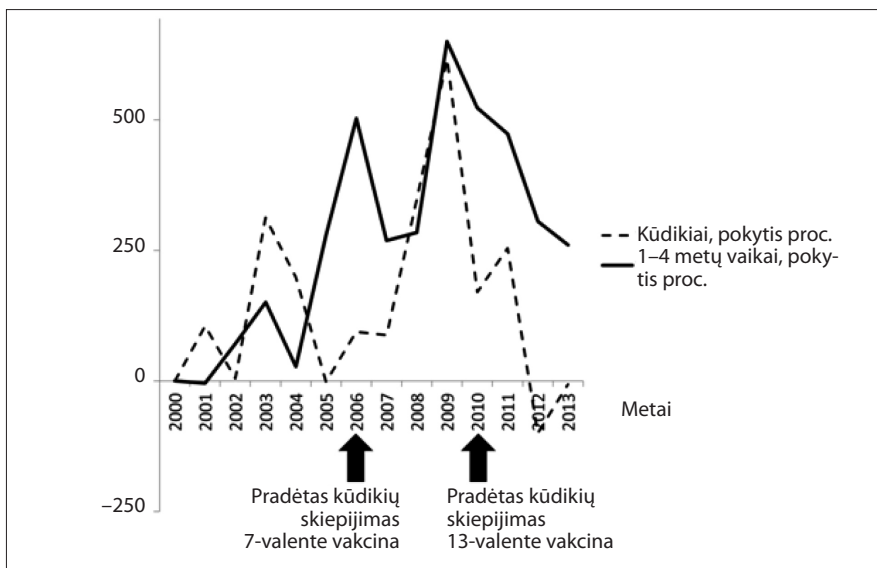
Šios trumpos apžvalgos tikslas – apibendrinti pneumokokine infekcija sergančių vaikų pneumokokinės vakcinacijos rezultatus, telkiant dėmesį į invazines plaučių infekcijas – pneumoniją ir empiemą.

## Tiesioginis ir netiesioginis heptavalentinės vakcinos efektas

Nėra abejonių, kad heptavalentinė vakcina yra siejama su į jos sudėtį įtrauktų serotipų sukeliama invazinių infekcijų sumažėjimu ir šis santykis gali būti laikomas priežastiniu. Vieno tyrimo duomenimis, invazinių ligų visoje Europoje sumažėjo nuo 28 proc. iki 68 proc., esant didesniai pneumokokinio meningito atoslūgiui. Vakcinacijos poveikis apatinių takų infekcijoms yra maždaug 30 proc. Kai 2006 metais heptavalentė vakcina buvo įdiegta Škotijoje, bendras kūdikių, hospitalizuojamų dėl pneumonijos, skaičius sumažėjo 13 proc., tačiau,



1 pav. Procentinis hospitalizacijų dėl pneumonijos skaičiaus pokytis Škotijoje nuo 2000 iki 2013 m., rodantis skirtingas kūdikių ir 1–4 metų amžiaus vaikų sergamumo tendencijas



2 pav. Procentinis hospitalizacijų dėl empiemos skaičiaus pokytis Škotijoje nuo 2000 iki 2013 m., rodantis skirtingas kūdikių ir 1–4 metų amžiaus vaikų sergamumo tendencijas



mokokai yra didėjanti visuomenės sveikatos problema, ir su vidurinės ausies uždegimu siejami serotipai dažniau būna atsparūs penicilinui. Įrodyta, kad po vakcinacijos šių serotipų skaičius sumažėja, kartu mažėja ir atsparumas penicilinui. Trečia, nors pneumokokinė vakcinacija stimuliuoja imunitetą pneumokokinėms infekcijoms, yra įrodymų, kad vakcinacija taip pat mažina riziką sirgti apatinių kvėpavimo takų virusinėmis infekcijomis. Galimą mechanizmą pagrindžia tai, kad pneumokokas yra svarbus antrinių kvėpavimo takų infekcijų patogenezėje.

### Pneumokokinė vakcinacija ir empiema

Iki vėlyvųjų 1990-ųjų empiema buvo labai nedažna vaikų būklė, tačiau per pirmą šio amžiaus dešimtmetį ji padažnėjo maždaug penkis kartus: iki 10 atvejų 100 000 vaikų per metus. Dažnėjimo priežastys nėra aiškios ir galbūt yra kompleksinės, įskaitant antibiotikų skyrimą ir padidėjusį budrumą šiai ligai. Trečias veiksnys, kuris pagrįstas įrodymais, – tai heptavalentės vakcinos įdiegimas. Didžioji dalis pneumokokų serotipų, siejamų su empiema, neįtraukti į heptavalentę vakciną, tad, matyt, nestebina, kad vakcinacija nesumažino vaikų ir kūdikių empiemų dažnio. Antrame paveiksle vaizduojamas 1–4 metų amžiaus vaikų empiemos atvejų dažnėjimas Škotijoje nuo 2000 iki 2013 metų – dažnėjimo nesustabdė ir 2006 metais įvesta heptavalentė vakcina. Mechanizmas, dėl kurio galėjo padidėti empiemų dažnis, yra „serotipų pakeitimas“ – tai

gerai apibūdintas reiškinys, kai didėja infekcijos dažnis esamus vakcinos serotipus pakeitus kitais. Ispanijoje atlikto tyrimo duomenimis, vakcinoje nesančių serotipų skaičius padidėjo šešis kartus, kai buvo pradėta vakcinacija heptavalente vakcina. Kai 2010 m. buvo pradėta skiepyti trylikavalente vakcina, dengiančia su empiema siejamus serotipus, akivaizdžiai sumažėjo empiemos atvejų. Ypač staigiai sumažėjo kūdikių (visų, kurie skiepyti šia vakcina nuo 2010 m.) sergamumas empiema ir šiek tiek lėčiau – 1–4 metų amžiaus vaikų (tik dalis jų gavo trylikavalentę vakciną). Siekiant įrodyti, kad trylikavalentė vakcina efektyviau užtikrina apsaugą nuo empiemos nei heptavalentė, reikalingi daugiau šalių apimantys ir ilgesnės trukmės tyrimai.

### Pneumokokinė vakcina ir ateitis

Infekcijų dažnis kinta metai iš metų ir tai perša mintį apie įgimtą šeiminingo ar (ir) patogenų faktorių kintamumą ar šeiminko ir patogenų sąveikas per palyginti trumpą laiką. Įdiegus pneumokokines vakcinas, klinikiniai bandymai ir realūs stebėjimai nepaliko abejonų, kad jos yra veiksmingos pneumonijos prevencijai. Nors vakcinacija suteikia mums pranašumą, pneumokokinės ligos išliks dėl tokių veiksnių kaip ne visų serotipų dengimas vakcinomis, serotipų pakeitimas ir atsparumas antibiotikams. Greitai besikeičiantis konfliktas tarp žmonių ir pneumokokų turi būti nuolat vertinamas ir visuomenės sveikatos strategijos modifikuojamos reaktiviai arba proaktyviai.

## PNEUMOCOCCAL VACCINE, CHILDHOOD PNEUMONIA AND EMPIEMA: LESSONS FROM EPIDEMIOLOGIC SURVEYS

Steve Turner

Royal Aberdeen Children's Hospital, Child Health, Aberdeen, UK

**Abstract.** *Respiratory infection with *S.pneumoniae* is a major cause of childhood mortality and morbidity and the advent of the pneumococcal vaccine is a WHO welcome addition to the national vaccination schedules. The introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine was associated with reduced pneumonia around the world and also other secondary benefits. An exception to the success of heptavalent vaccination was increased empyema incidence and this might be due to non-vaccine serotypes causing empyema and also serotype replacement, i.e. non-vaccine serotypes replacing vaccine serotypes as major pathogens. There is early evidence that the subsequent introduction of the 13-valent pneumococcal vaccine, which provides coverage against *S. pneumoniae* serotypes associated with empyema, may reduce empyema incidence.*

**Key words:** *S. pneumoniae, pneumococcal vaccine, serotypes, pneumonia, empyema, children.*



**LITERATŪRA**

1. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279 (47): 487–90.
2. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
3. Arguedas A, Soley C, Abdelnour A. Prevenar experience. *Vaccine* 2011; 29(Suppl 3): 26–34.
4. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (3): e197–209.
5. Nath S, Thomas M, Spencer D, Turner S. Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005? *Arch Dis Child* 2015; 100: 255–58.
6. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 865–73.
7. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354 (14): 1455–63.
8. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10 (8): 811–13.
9. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (6): 805–13.
10. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax* 2010; 65 (9): 770–74.
11. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11): 1436–41.

*Adresas:*

Dr. Steve Turner  
Child Health, Royal Aberdeen Children's Hospital,  
Aberdeen AB25 2ZG, UK  
Tel. +44 1224 438470  
El. paštas: s.w.turner@abdn.ac.uk

*Gautas:* 2014-11-24

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Kokliušas ir užsitęsęs paauglių kosulys

Rimvydas Ivaškevičius, Inga Ivaškevičienė, Vytautas Usonis

Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

**Santrauka.** *Sergamumas kokliušu didėja daugelyje pasaulio šalių, nors skiepijimo nuo šios infekcijos mastai yra labai geri. Lietuvoje iki šio tyrimo paauglių sergamumas kokliušu nebuvo analizuotas. Mūsų darbo tikslas buvo nustatyti kokliušo dažnį tarp 12–18 metų amžiaus paauglių, besiskundžiančių užsitęsusiu kosuliu. Tyrimas buvo atliktas trijuose didžiausiuose Vilniaus miesto pirminės sveikatos priežiūros centruose. Iš viso buvo ištirta 300 paauglių, besiskundžiančių ilgiau nei 2 savaites trunkančiu kosuliu. Tiriamiesiems buvo imami kraujo mėginiai, juose nustatomi G klasės antikūnai prieš *B. pertussis* toksiną. Darbo rezultatai parodė, kad 67,7 proc. tiriamųjų anti-PT IgG kiekis kraujyje buvo <20 EU/ml, t. y. šie paaugliai vertinti kaip seronegatyvūs, o 21,4 proc. paauglių buvo diagnozuotas kokliušas (anti-PT IgG kiekis buvo >70 EU/ml). Klinikinė kokliušo išraiška dažniausiai buvo netipinė.*

**Reikšminiai žodžiai:** kokliušas, užsitęsęs kosulys, pirminė sveikatos priežiūra, paaugliai.

**Santrumpos:** PSPC – pirminis sveikatos priežiūros centras, ULAC – Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, ELISA – imunofermentinės analizės metodas, anti-PT IgG – G klasės imunoglobulinai prieš *B. pertussis* toksiną, OT – optinis tankis, PI – pasikliautinis intervalas.

Pasaulyje vaikai nuo kokliušo skiepijami jau nuo penktojo praėjusio amžiaus dešimtmečio. Iki šių dienų pasiekti labai geri skiepijimo mastai, todėl ilgą laiką manyta, kad kokliušas jau yra įveiktas. Deja, pastarojo dešimtmečio epidemiologiniai duomenys rodo, kad daugelyje pasaulio šalių vėl didėja sergamumas kokliušu, vis dažniau registruojami šios infekcijos protrūkiai [1–4]. Pažeidžiamiausia amžiaus grupė – naujagimiai ir pirmųjų gyvenimo mėnesių kūdikiai, jiems kokliušo infekcija gali būti labai pavojinga ar net mirtina [5–7], tačiau didžiausias sergamumas yra registruojamas paauglių, t. y. 10–18 metų amžiaus vaikų, grupėje [8].

Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) duomenimis, Lietuvoje sergamumas kokliušu yra banguojantis, jo pakilimai registruojami kas 3–4 metai, tačiau bendra sergamumo tendencija yra didėjanti [9]. Epidemiologiniai 2013 metų duomenys rodo, kad kūdikiai sudarė 20 proc., o paaugliai (10–17 m. amžiaus) – 43,1 proc. visų užregistruotų kokliušo atvejų [9].

Mokslinėje literatūroje yra seroepidemiologinių darbų, rodančių, kad sergamumas kokliušu yra kur kas didesnis, nei iš tikrųjų užregistruojama [10, 11]. Vadinasi, daug kokliušo atvejų yra neatpažįstama ir nedidžiama. Tai gali būti aiškinama tuo, kad klinikinė kokliušo išraiška gali būti labai įvairi: nuo

tipiško sunkaus kokliušo su paroksizminiu kosuliu, reprimais ir vėmimu po kosulio iki lengvos ligos eigos, kurios vienintelė išraiška – užsitęsęs kosulys [8]. Yra žinoma, kad tiek persirgus kokliušu, tiek įskiepijus vakciną nuo kokliušo, imunitetas laikui bėgant slopsta [12]. Neturintys pakankamo apsauginio imuniteto paaugliai ar suaugusieji tampa imlūs infekcijai, jie dažniausiai serga netipiniu kokliušu ir užkratą platina kitiems imliems visuomenės nariams [13–15].

Iki šio tyrimo Lietuvoje nebuvo atlikta darbų, analizuojančių paauglių sergamumą kokliušu. Daroma prielaida, kad kokliušo dažnis tarp 12–18 metų vaikų yra kur kas didesnis, nei iš tikrųjų užregistruojama mūsų šalyje.

## Darbo tikslas

Nustatyti kokliušo dažnį tarp 12–18 metų amžiaus paauglių, besiskundžiančių užsitęsusiu kosuliu.

## Tiriamieji ir tyrimo metodika

Tyrimas buvo atliktas 2012–2013 metais trijuose didžiausiuose Vilniaus miesto pirminės sveikatos priežiūros centruose (Vš) Centro poliklinikoje, Vš Karoliniškių poliklinikoje ir Vš Šeškinės polikliniko-

je), bendradarbiaujant su akredituota medicinos laboratorija UAB „Sosdiagnostika“. Tyrimui buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas.

Į tyrimą buvo įtraukti vaikai, kurie lankėsi mėnuose PSPC ir atitiko tyrimo įtraukimo kriterijus: amžius nuo 12 iki 18 metų imtinai ir  $\geq 2$  savaites (t. y. daugiau nei 14 dienų) besitęsiantis kosulys. Į tyrimą vaikai nebuvo įtraukiami, jei buvo žinoma ar diagnozuota kita užsitęsusio kosulio priežastis: bronchų astma, cistinė fibrozė ar kitos lėtinės plaučių ligos, kitos patvirtintos infekcijos (išskyrus kokliušą), gastroezofaginio reflukso liga. Visų į tyrimą įtrauktų vaikų tėvai pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formas.

Tyrimo imtis buvo apskaičiuota taip, kad statistinio kriterijaus galia būtų apie 80 proc., kai pasirinktas pasikliovimo lygmuo buvo lygus 5 proc.

Apie kiekvieną į tyrimą įtrauktą vaiką buvo renkami minimalūs demografiniai duomenys: amžius, lytis, informacija apie skiepijimo nuo kokliušo būklę (t. y. kokia vakcina ir kada tiriamasis buvo skiepytas nuo kokliušo). Papildomai buvo renkami duomenys apie kosulio pobūdį (paroksizminis kosulys, re- prizai, vėmimas po kosulio) ir trukmę.

Siekiant įvertinti vaikų imunitetą kokliušui, buvo tiriamas jų kraujas, nustatomi G klasės antikūnai prieš *B. pertussis* toksiną (anti-PT IgG). Anti-PT IgG tyrimas ELISA metodu yra specifinis ir pats jautriausias serologinis testas kokliušui diagnozuoti, todėl ir mes jį pasirinkome [16].

Tyrimo metu kiekvienam vaikui buvo imamas 5 ml veninio kraujo mėginys. Kiekvienam mėginiui buvo suteiktas unikalus kodas, pagal kurį vėliau mėginiai buvo identifikuojami. Iš visų tyrimo centrų mėginiai buvo surenkami ir vežami į centrinę laboratoriją, kurioje iki ištyrimo buvo laikomi  $-20^{\circ}\text{C}$  temperatūroje.

Serologiniai tyrimai antikūnams prieš *B. pertussis* toksiną nustatyti buvo atliekami naudojant standartizuotas procedūras. Anti-PT IgG buvo nustatomi imunofermentinės analizės (ELISA) metodu (*Pertusscan PTG2*, *Euro-Diagnostica AB*, Švedija), vadovaujantis gamintojo instrukcijomis [17]. Tyrimo jautrumas 98,1 proc., specifiskumas 97,2 proc. [17].

Atliekant tyrimą, antikūnų titrai buvo matuojami EU/ml. Jei antikūnų kiekis mėginyje buvo  $<20$  EU/ml, asmuo buvo vertinamas kaip seronegatyvus [18, 19]. Ūminė ar neseniai buvusi *B. pertussis* infekcija buvo diagnozuojama, jei antikūnų kiekis mėginyje buvo  $>70$  EU/ml [16, 17].

Siekiant kuo didesnio tyrimo rezultatų tikslumo, gauti duomenys buvo perskaičiuojami, jei teigiamos kontrolės optinis tankis (OT) buvo  $<1,0$ . Tokiu atveju gauti rezultatai buvo perskaičiuoti pagal gamintojo pateiktą formulę:

$$\begin{aligned} \text{Patikslintas OT} &= \\ &= \text{mėginio OT} / \text{teigiamos kontrolės OT.} \end{aligned}$$

Tyrimų rezultatams sisteminti naudota aprašomoji statistika: geometrinis vidurkis, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), maksimali ir minimali kintamųjų reikšmės. Koreliacija vertinta naudojant Spirmeno koreliacijos koeficientą (R). Grupių lyginimui naudotas chi kvadratu kriterijus. Statistinė analizė atlikta naudojant „MS Excel“ ir „SPSS 17.0“ programas. Reikšmingumo lygmuo buvo 0,05.

## Rezultatai

Per visą šio mokslinio darbo laikotarpį į tyrimą buvo įtraukti 295 vaikai, tačiau dėl tyrimo protokolo pažeidimo vieno tiriamojo duomenys iš tolesnės analizės buvo pašalinti. Kiekvienam iš 294 vaikų, įtrauktų į tyrimą, buvo paimta ir iširta po vieną kraujo serumo mėginį.

**Bendroji tiriamųjų charakteristika.** Tyrime dalyvavo 43 proc. mergaičių ir 57 proc. berniukų. Vaikų amžiaus geometrinis vidurkis buvo 14,68 metų (95 proc. PI: 14,49–14,87). Iš visų tiriamųjų 291 (99 proc.) buvo įskiepytos keturios kokliušo komponentą turinčios vakcinos dozės, t. y. pirminė imunizacija 2, 4, 6 mėn. amžiuje buvo atlikta naudojant visas laštelės kokliušo vakciną, o 18 mėn. amžiuje įskiepyta sustiprinamoji neląstelinė kokliušo vakcinos dozė. Nė vienas iš šių pacientų nebuvo skiepytas ikimokykliniame amžiuje, nes pagal tuometinę imunoprofilaktikos programą 6–7 metų vaikai dar nebuvo skiepjami. Vienas pacientas (0,3 proc.) iš viso nebuvo skiepytas kokliušo vakcina, kiti du (0,7 proc.) negalėjo pateikti informacijos apie skiepimą nuo kokliušo būklę.

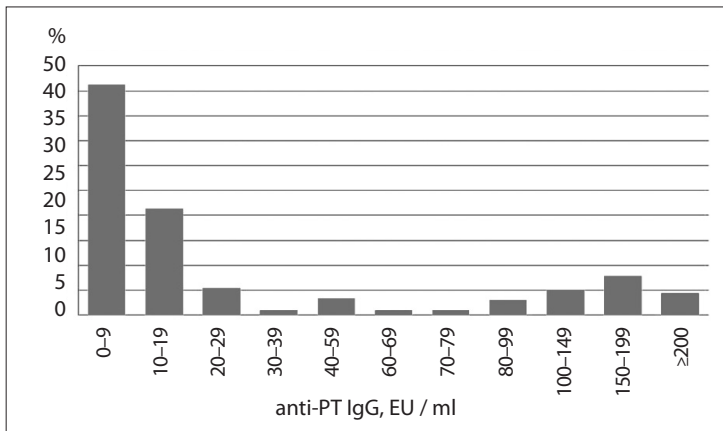
**Serologinių tyrimų ir klinikinių simptomų analizė.** Paauglių kraujo mėginiuose esančio IgG prieš *B. pertussis* toksiną geometrinis vidurkis buvo 14,89 EU/ml (95 proc. PI: 12,64–17,55), maksimali reikšmė siekė 241 EU/ml. Anti-PT IgG titrų skirstinys paauglių kraujo mėginiuose vaizduojamas 1 paveiksle.

Analizuojant tiriamųjų kraujo mėginius, 199 (67,7 proc.) atvejais anti-PT IgG kiekis kraujyje buvo <20 EU/ml (žr. lentelę). Vadovaujantis tyrimo protokolu, šie paaugliai vertinti kaip seronegatyvūs. Iš

visų tiriamųjų 95 (32,3 proc.) buvo seropozityvūs, iš jų 63 (21,4 proc.) paauglių kraujo mėginiuose anti-PT IgG kiekis buvo >70 EU/ml, tai rodė ūminę ar neseniai buvusią *B. pertussis* infekciją.

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtingų vaikų amžiaus grupių ir anti-PT IgG kiekio nerasta ( $p=0,607$ ).

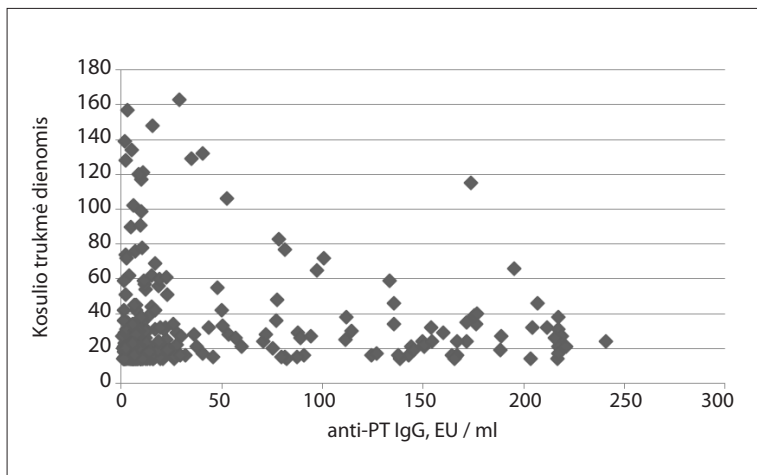
Tyrimo rezultatai parodė, kad kosulio trukmės geometrinis vidurkis buvo 24,95 dienos (95 proc. PI: 23,31–26,71). Koreliacijos tarp anti-PT IgG kiekio ir



1 pav. Anti-PT IgG titrų skirstinys paauglių kraujo mėginiuose

Lentelė. Anti-PT IgG titrų pasiskirstymas pagal amžių ir klinikinius simptomus

	Anti-PT IgG, EU/ml			Iš viso
	<20	20–70	>70	
n (%)	199 (67,7 %)	32 (10,9 %)	63 (21,4 %)	294 (100 %)
Amžiaus grupės (metai)				
12–14	96 (72,2 %)	12 (9,0 %)	25 (18,8 %)	133 (100 %)
15–16	59 (62,1 %)	12 (12,6 %)	24 (25,3 %)	95 (100 %)
17–18	44 (66,7 %)	8 (12,12 %)	14 (21,2 %)	66 (100 %)
Simptomai				
Vėmimas po kosulio				
taip	9 (42,9 %)	2 (9,5 %)	10 (47,6 %)	21 (100 %)
ne	190 (69,6 %)	30 (11,0 %)	53 (19,4 %)	273 (100 %)
Paroksizminis kosulys				
taip	147 (66,2 %)	21 (9,5 %)	54 (24,3 %)	222 (100 %)
ne	52 (72,2 %)	11 (15,3 %)	9 (12,5 %)	72 (100 %)
Reprizai				
taip	15 (51,7 %)	3 (10,3 %)	11 (38,0 %)	29 (100 %)
ne	184 (69,4 %)	29 (10,9 %)	52 (19,6 %)	265 (100 %)



2 pav. Anti-PT IgG titrų skirstinys pagal kosulio trukmę

kosulio trukmės negauta,  $R=0,00$ ,  $p=0,997$  (2 pav.). Analizuojant tiriamųjų, kuriems diagnozuotas kokliušas, duomenis matoma, kad visų pacientų kosulio trukmė buvo ne ilgesnė nei 100 dienų, išskyrus vieną atvejį, kai registruota kosulio trukmė buvo 118 dienų (2 pav.).

Iš viso vėmimu po kosulio skundėsi 21 (7,1 proc.) tyrime dalyvavęs pacientas.

Analizuojant tyrimo rezultatus nustatyta, kad vėmimas po kosulio buvo dažnesnis pacientams, sergantiems kokliušu, šis rezultatas statistiškai reikšmingas ( $p=0,009$ ).

Paroksizminis kosulys vargino 222 (75,5 proc.), o reprinzai – 29 (9,9 proc.) pacientus.

Nors statistiškai patikimo skirtumo tarp anti-PT IgG kiekio ir paroksizminio kosulio ( $p=0,063$ ) ar reprinzų dažnio ( $p=0,07$ ) negauta, tačiau analizuojant duomenis matoma tendencija, kad tiek paroksizminio kosulio, tiek reprinzų dažnis yra didesnis kokliušu sergančių pacientų grupėje.

## Rezultatų aptarimas

Lietuvoje kokliušas yra įtrauktas į privalomai registruojamų užkrečiamųjų ligų sąrašą, tai reiškia, kad kiekvienas asmens ir visuomenės sveikatos priežiūros įstaigoje diagnozuotas kokliušo atvejis yra užregistruojamas, informacija perduodama ULAC. Oficialiai 2012–2013 m. Vilniaus apskrityje buvo už-

registruoti 102 kokliušo atvejai (2012 m. – 79 atvejai, 2013 m. – 23 atvejai) [9]. Tai yra bendras visos Vilniaus apskrities sergančiųjų skaičius, į kurį įskaičiuoti visų amžiaus grupių pacientai. Tais pačiais metais visoje Lietuvoje iš viso užregistruota 219 kokliušo atvejų.

Per visą tyrimo laikotarpį (2012–2013 m.) ištyrus beveik 300 paauglių, besiskundžiančių užsitęsusi kosuliu, paaiškėjo, kad net 63 sergo ūminiu kokliušu. Būtina pabrėžti, kad mūsų tyrimas atliktas tik trijuose Vilniaus miesto PSPC, o ne visose Vilniaus apskrities gydymo įstaigose ar visoje šalyje, be to, į tyrimą buvo įtraukti tik paaugliai (12–18 metų), o ne visų amžiaus grupių asmenys. Lyginant oficialiai užregistruotų kokliušo atvejų skaičių su gautu mūsų tyrimo metu, akivaizdu, kad kokliušu sergančių žmonių Lietuvoje yra gerokai daugiau, nei oficialiai užregistruojama. Manome, kad tai ypač reikšmingas rezultatas, rodantis, kad mūsų šalyje oficiali kokliušo registracija neatspindi šių dienų realybės.

Į tyrimą įtrauktų pacientų skiepėjimo nuo kokliušo mastai buvo labai geri, t. y. 99 proc. visų dalyvavusių paauglių buvo paskiepyti nuo kokliušo, kaip buvo numatyta pagal tuometinę Nacionalinę imunoprofilaktikos programą. Vis dėlto beveik 68 proc. visų tyrimo dalyvių antikūnų prieš kokliušą neturėjo ir buvo traktuojami kaip seronegatyvūs. Mokslinės literatūros duomenys rodo, kad tiek persirgus kokliušu, tiek įskiepijus vakciną nuo kokliušo

imunitetas laikui bėgant nyksta, vidutiniškai povakcininis imunitetas kokliušui išlieka 8 metus (svyruoja nuo 4 iki 12 metų) [12, 20]. Mūsų tiriamieji paskutinį kartą nuo kokliušo buvo skiepyti prieš 10 ar net 15 metų, todėl gauti rezultatai dar kartą patvirtina faktą, kad povakcininis imunitetas ilgainiui slopsta.

Pagal šiuo metu galiojančią Lietuvos imunoprofilaktikos programą paskutinį kartą kokliušo komponentą turinčia vakcina vaikai yra skiepijami 6–7 metų amžiaus. Atsižvelgiant į tai, kad povakcininis imunitetas kokliušui vidutiniškai išlieka 8 metus, galima daryti prielaidą, kad ne tik mūsų tiriamieji, bet ir didžioji Lietuvos paauglių ir suaugusiųjų dalis yra imli *B. pertussis* infekcijai. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, neturintys pakankamo apsauginio imuniteto paaugliai ar suaugusieji yra imlūs infekcijai, užsikrėtę dažniausiai serga netipiniu kokliušu ir užkratą platina kitiems imliems visuomenės nariams [13–15]. Yra apskaičiuota, kad vienas kokliušu sergantis ligonis per pirmąsias ligos savaites šia infekcija gali užkrėsti nuo 11 iki 17 asmenų, neturinčių apsauginio imuniteto *B. pertussis* [21].

Pagrindinis mūsų tiriamųjų klinikinis simptomas (vienas pagrindinių atrankos kriterijų) buvo užsitęsęs kosulys, o kiti kokliušui būdingi simptomai pasitaikė gana retai. Analizuojant tyrimo duomenis matoma tendencija, kad tiek paroksizminio kosulio, tiek reprimų dažnis buvo didesnis kokliušo grupėje, tačiau šis rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas. Svarbu paminėti, kad paroksizminis kosulys gana dažnai pasitaikė ir kitai pacientų grupei, kuri kokliušu nesirgo. Tai rodo, kad paroksizminio kosulio specifiškumas kokliušui yra mažas. Vienintelis simptomas, kuris statistiškai reikšmingai dažniau pasitaikė sergantiems kokliušu asmenims, buvo vėmimas po kosulio. Tyrimo rezultatai rodo, kad klinikiniai simptomai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs diagnozuojant kokliušą. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad paaugliai dažniausiai serga netipiniu kokliušu, kurio pagrindinis simptomas – užsitęsęs kosulys. Nesant kitų kokliušui būdingų simptomų, liga dažnai pražiūrima ir nediagnozuojama, ieškoma kitų užsitęsusio kosulio priežasčių.

Apibendrinami šiuos rezultatus manome, kad kokliušas yra būtina ir labai svarbi diferencinės diagnostikos dalis tiriant pacientus, besiskundžiančius užsitęsusiu kosuliu.

Siekiant sumažinti paauglių sergamumą kokliušu, kai kuriose pasaulio šalyse rekomenduojama juos skiepyti kokliušo komponentą turinčia vakcina [8, 22]. Deja, pakankamą šios amžiaus grupės asmenų skiepavimo mastą pasiekti nelengva, pavyzdžiui, JAV pavyksta paskiepyti tik apie 40 proc. paauglių [23]. Įdiegus papildomą paauglių skiepimą, sumažėja sergančių paauglių skaičius, tačiau suaugusieji taip ir lieka imlūs infekcijai, užsikrėtę jie platina sukėlėją kitiems imliems asmenims. Labai pavojinga, kai suaugusieji užkrečia savo naujagimius ar pirmųjų gyvenimo mėnesių kūdikius [7, 15]. Šiandien akivaizdu, kad reikalinga nauja, efektyvesnė, kokliušo vakcina, užtikrinanti ilgalaikį imunitetą [24]. Deja, naujų vakcinų kūrimas ir registravimas yra itin sudėtingas procesas, reikalaujantis daug laiko ir investicijų, todėl sunkiai įgyvendinamas.

Tyrimo rezultatai rodo, kad 21,4 proc. paauglių, besiskundžiančių užsitęsusiu kosuliu, sirgo kokliušu, tačiau kitais atvejais diagnozė nenustatyta.

Paauglių užsitęsusio kosulio kitos priežastys: atipiniai sukėlėjai (*M. pneumoniae* ar *C. pneumoniae*), lėtinės kvėpavimo takų ligos, gastroezofaginis refluksas. Šis mokslo darbas turėtų paskatinti naujus tyrimus, kuriais būtų siekiama išsiaiškinti kitas lėtinio kosulio priežastis.

## Išvados

1. Ištyrus užsitęsusiu kosuliu besiskundžiančius paauglius paaiškėjo, kad iš jų 21,4 proc. sirgo kokliušu, o 68 proc. neturėjo antikūnų prieš *B. pertussis*, todėl buvo imlūs šiai infekcijai.
2. Paaugliai dažniausiai sirgo netipiniu kokliušu, todėl, tiriant pacientus dėl užsitęsusio kosulio, *B. pertussis* infekcija turėtų būti diferencinės diagnostikos dalis.
3. Oficiali kokliušo registracija Lietuvoje neatspindi realios epidemiologinės situacijos.

## PERTUSSIS IN ADOLESCENTS WITH PROLONGED CAUGH

Rimvydas Ivaškevičius, Inga Ivaškevičienė, Vytautas Usonis

Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Children's Diseases, Lithuania

**Abstract.** Despite high vaccine coverage pertussis is an increasing problem in Lithuania, as well as in many European countries. The aim of this study was to determine the prevalence of pertussis in adolescents (aged 12 to 18 years) with prolonged cough lasting  $\geq 2$  weeks. This study was conducted between September 2012 and December 2013. We recruited patients from three biggest primary care centres in Vilnius, Lithuania. In total 300 adolescents suffering from prolonged cough were enrolled. For each patient antibody concentrations against *B. pertussis* toxin were measured. Almost 68 perc. of children were seronegative for pertussis, their anti-PT titre was  $< 20$  EU/ml. Acute pertussis infection was diagnosed in 21.4 perc. of patients. The clinical picture of pertussis was atypical in the vast majority of cases.

**Key words:** pertussis, prolonged cough, out-patient care, adolescents.

## LITERATŪRA

- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 785–87.
- Riolo MA, Rohani P. Combating pertussis resurgence: One booster vaccination schedule does not fit all. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112: E472–77.
- Eshofonie AO, Lin H, Valcin RP, et al. An outbreak of pertussis in rural Texas: an example of the resurgence of the disease in the United States. *J Community Health.* 2015; 40: 88–91.
- Huang H, Zhu T, Gao C, et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China. *Epidemiol Infect* 2014;10.1017/S095026881400260X: 1–7.
- Hoppe JE. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 244–47.
- Heininger U, Stehr K, Cherry JD. Serious pertussis overlooked in infants. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 342–43.
- Heininger U, Weibel D, Richard JL. Prospective nationwide surveillance of hospitalizations due to pertussis in children, 2006–2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 147–51.
- Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 557–70.
- Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Sergamumas užkrečiamosiomis ligomis, statistinės ataskaitos. <http://www.ulac.lt/ataskaitos>
- Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel – Estimate of incidence of infection. *Vaccine.* 2010; 28: 3285–90.
- de Melker HE, Versteegh FG, Schellekens JF, et al. The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys. *J Infect.* 2006; 53: 106–13.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: S58–61.
- de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1339–45.
- Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 985–89.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 293–99.
- Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 307–12.
- EuroDiagnostica AB. PERTUSSCAN PT IgG. <http://www.eurodiagnostica.com/index.php?headId=3&pagelId=3&productId=90>.
- Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis.* 1990; 161: 480–86.
- de Voer RM, van der Klis FR, Nooitgedagt JE, Versteegh FG, van Huisseling JC, van Rooijen DM, et al. Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for *Neisseria meningitidis* serogroup C, *Haemophilus influenzae* type B, diphtheria, tetanus, and pertussis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 58–64.
- Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: S104–108.
- Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog.* 2009; 5: e1000647.
- Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, et al. Efficacy

tiveness of routine and booster pertussis vaccination in children and adolescents, Federal State of Brandenburg, Germany, 2002–2012. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 10.1097/inf.0000000000000654.

23. Control Centers for Disease, Prevention. National, state, and local area vaccination coverage among ado-

lescents aged 13–17 years – United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 997–1001.

24. Meade BD, Plotkin SA, Locht C. Possible options for new pertussis vaccines. *J Infect Dis.* 2014; 209 (Suppl 1): S24–27.

*Adresas:*

Rimvydas Ivaškevičius

Vaikų ligoninė

Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos*

filialas, Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius

Tel. mob. +370 659 18311

El. paštas: rimvydas.ivaskevicius@gmail.com

*Gautas:* 2014-08-29

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03



# Pleuros skysčio uždegiminių ląstelių diagnostinė vertė

Rolandas Zablockis<sup>1</sup>, Edvardas Danila<sup>1</sup>, Saulius Diktanas<sup>2</sup>,  
Monika Vinčerauskaitė<sup>3</sup>, Elvyra Ostanevičiūtė<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universitetas, Pulmonologijos ir alergologijos centras; <sup>2</sup> Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Pulmonologijos ir alergologijos centras; <sup>3</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas;

<sup>4</sup> Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Laboratorinės diagnostikos centras

**Santrauka.** Darbo tikslas buvo įvertinti pleuros skysčio uždegiminių ląstelių diagnostinę vertę. Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyviai išanalizuoti 584 ligonių, kuriems buvo rasta skysčio pleuros ertmėje, duomenys. Imtį sudarė 314 (54 proc.) vyrų ir 270 (46 proc.) moterų. Pagal skysčio pleuros ertmėje priežastį tiriamieji buvo suskirstyti į grupes: neoplazijos (n=196), transudato (n=83), tuberkuliozės (n=65), pneumonijos (n=64), kitų priežasčių (n=64) ir nenustatytos etiologijos (n=112). Visiems tiriamiesiems buvo tirtas pleuros skysčio leukocitų kiekis bei neutrofilų, limfocitų, eozinofilų, bazofilų, monocitų procentinis pasiskirstymas. Rezultatai. Didžiausių pleuros skysčio leukocitų kiekį nustatėme pneumonijos tiriamųjų grupėje ( $13,7 \pm 24,9 \times 10^9/l$ ,  $p < 0,05$ ), o mažiausių – transudato ( $0,8 \pm 0,9 \times 10^9/l$ ,  $p < 0,05$ ). Neoplazijos, tuberkuliozės, nenustatytos ir kitų priežasčių grupėse pleuros skysčio leukocitų kiekis nesiskyrė. Didžiausias procentinis neutrofilų skaičius pleuros skystyje ( $73,9 \pm 21,7$ ;  $p = 0,001$ ) rastas pneumonijos tiriamųjų grupėje. Taip pat neutrofilų procentinis vidurkis pleuros skystyje kitų priežasčių grupėje ( $24,7 \pm 25,2$ ) buvo didesnis nei tuberkuliozės grupėje ( $11,3 \pm 18,1$ ;  $p = 0,011$ ). Pleuros skysčio limfocitų procentinis vidurkis tuberkuliozės ( $81,8 \pm 20,7$ ), transudato ( $77,4 \pm 19,4$ ), nenustatytos priežasties ( $76,3 \pm 26,4$ ) ir neoplazijos ( $71,5 \pm 26,7$ ) atveju buvo panašus, tačiau didesnis nei pneumonijos ( $19,7 \pm 18,6$ ;  $p < 0,001$ ) ar kitų ( $29,5 \pm 3,6$ ;  $p = 0,005$ ) skysčio pleuros ertmėje priežasčių atveju. Pleuros skysčio eozinofilų procentinis vidurkis kitų ( $13,7 \pm 21,9$ ;  $p < 0,005$ ) skysčio pleuros ertmėje priežasčių grupėje buvo didžiausias. Monocitų, makrofaagų ir bazofilų procentinis vidurkis buvo panašus visose pleuros skysčio priežasčių grupėse. Klasterių analizės metodais išskyrėme tris klasterius. Pirmajam klasteriui yra būdingas padidėjęs pleuros skysčio leukocitų kiekis ir neutrofilų procentinis skaičius, antrajam – nepadidėjęs pleuros skysčio leukocitų kiekis ir padidėjęs eozinofilų procentinis skaičius, trečiajam – nepadidėjęs pleuros skysčio leukocitų kiekis ir didelis limfocitų procentinis skaičius. Išvados. Pleuros skysčio bendrojo leukocitų kiekio vertinimas gali padėti skiriant pleuros skystį į transudatą ir eksudatą. Neutrofilų procentinio skaičiaus padidėjimas dažniausiai yra susijęs su plaučių uždegimu. Limfocitų ir eozinofilų procentinio skaičiaus padidėjimas mažai naudingas skysčio pleuros ertmėje diferencinei diagnostikai, tačiau padeda atrinkti ligonius, kuriems reikalingas tolesnis ištyrimas, ypač įtariant neoplaziją ar tuberkuliozę.

**Reikšminiai žodžiai:** pleura, pleuros skystis, pleuritas, tuberkuliozė, neoplazija, pneumonija.

**Santrumpos:** TB – tuberkuliozė, RAB – rūgštims atsparios bakterijos, PATE – plaučių arterijos trombinė embolija.

Skystis pleuros ertmėje yra dažna klinikinė problema. Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet nustatoma daugiau nei 1,5 mln. skysčio pleuros ertmėje atvejų [1]. Dažniausios jo priežastys yra širdies nepakankamumas, vėžys, plaučių uždegimas, tuberkuliozė ir plaučių arterijos trombinė embolija [2, 3]. Pirminiame pleuros skysčio tyrimo etape svarbu nustatyti, ar skystis yra transudatas, ar eksudatas. Vertinimui dažniausiai yra naudojami Lighto kriterijai [4]. Pleuros eksudato citologinis tyrimas yra svar-

biausias diagnozuojant maligninį pleuritą [5, 6]. Tačiau pleuros skysčio bendrojo leukocitų kiekio ir jų procentinio pasiskirstymo diagnostinė reikšmė yra mažiau aiški, todėl mūsų darbo tikslas buvo įvertinti jų reikšmę pleuros skysčio etiologinei diagnostikai.

## Tyrimo tikslas

Nustatyti pleuros skysčio uždegiminių ląstelių diagnostinę vertę.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

Retrospektyviai išanalizuotos VU ligoninės Santa-riškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre (1999–2014 m. balandžio mėn.) 584 gydytų ligonių, kuriems rasta skysčio pleuros ertmėje, ligos istorijos. Pagal skysčio pleuros ertmėje priežastį tiriamieji buvo suskirstyti į grupes: neoplazijos, tuberkuliozės, pneumonijos, transudato, kitų priežasčių ir nenustatytos etiologijos. Visiems tiriamiesiems buvo tirtas pleuros skysčio leukocitų kiekis bei neutrofilų, limfocitų, eozinofilų, bazofilų, monocitų procentinis pasiskirstymas (tepinėlis dažytas May–Grünwaldo būdu). Lyginti pleuros skysčio tirtų ląstelių vidurkiai pleuros skysčio etiologijos grupėse. Lyginimui naudotas dispersinės analizės (ANOVA) ir *Post hoc* tyrimas. Skirtumas tarp duomenų vertintas kaip statistiškai reikšmingas, kai reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ . Taip pat atlikta tirtų pleuros skysčio leukocitų kiekio ir ląstelių procentinio pasiskirstymo hierarchinė jungimo ir nehierarchinė k vidurkių klasterinė analizė. Duomenims apdoroti naudotas statistinių programų paketo SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 21.0 versija.

## Rezultatai

Imtį sudarė 314 (54 proc.) vyrų ir 269 (46 proc.) moterys. Vyrų ( $58 \pm 16$  m.) ir moterų ( $61 \pm 16$  m.) am-

žiaus vidurkis nesiskyrė ( $p = 0,057$ ). Skysčio pleuros ertmėje priežastys pateikiamos 1 lentelėje.

Pleuros skysčio leukocitų skaičiaus pasiskirstymas pagal pleuros skysčio kaupimosi priežastį pateikiamas 1 paveiksle.

Visų tiriamųjų pleuros skysčio leukocitų kiekio vidurkis buvo  $3,7 \pm 9,6 \times 10^9/l$ . Didžiausią pleuros skysčio leukocitų kiekį nustatėme pneumonijos grupėje ( $13,7 \pm 24,9 \times 10^9/l$ ,  $p < 0,05$ ), o mažiausią – transudato ( $0,8 \pm 0,9 \times 10^9/l$ ,  $p < 0,05$ ). Neoplazijos, tuberkuliozės, nenustatytos ir kitų priežasčių grupėse pleuros skysčio leukocitų kiekis nesiskyrė. Pleuros skysčio neutrofilų, limfocitų, eozinofilų, monocitų ir bazofilų procentiniai vidurkiai pagal skysčio pleuros ertmėje priežastis pateikiami 2 paveiksle.

Didžiausias procentinis neutrofilų skaičius pleuros skystyje ( $73,9 \pm 21,7$ ;  $p = 0,001$ ) nustatytas pneumonijos atveju. Taip pat neutrofilų procentinis vidurkis pleuros skystyje kitų priežasčių grupėje ( $24,7 \pm 25,2$ ) buvo didesnis nei tuberkuliozės grupėje ( $11,3 \pm 18,1$ ;  $p = 0,011$ ).

Pleuros skysčio limfocitų procentinis vidurkis tuberkuliozės ( $81,8 \pm 20,7$ ), transudato ( $77,4 \pm 19,4$ ), nenustatytos priežasties ( $76,3 \pm 26,4$ ) ir neoplazijos ( $71,5 \pm 26,7$ ) atveju buvo panašus, tačiau didesnis nei pneumonijos ( $19,7 \pm 18,6$ ;  $p < 0,001$ ) ar kitų ( $29,5 \pm 3,6$ ;  $p = 0,005$ ) skysčio pleuros ertmėje priežasčių atveju.

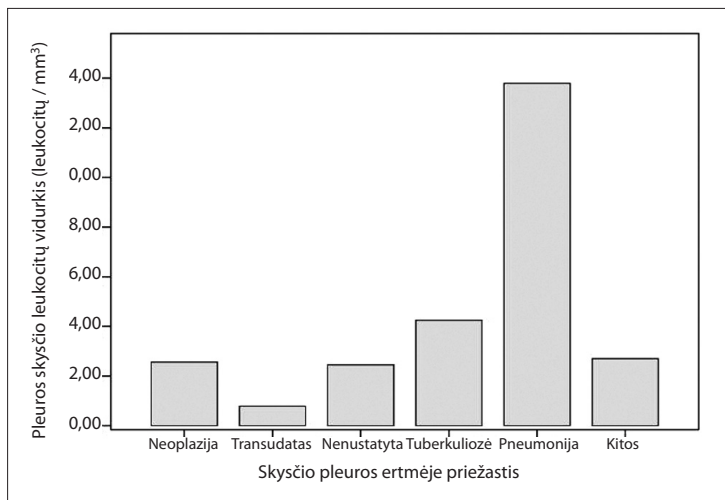
1 lentelė. Skysčio pleuros ertmėje priežastys

Skysčio pleuros ertmėje priežastys	n	%
Neoplazija <sup>1</sup>	196	33,6
Transudatas <sup>2</sup>	83	14,2
Nenustatyta	112	19,2
Tuberkuliozė	65	11,1
Pneumonija	64	11,0
Kitos <sup>3</sup>	64	11,0
Iš viso	584	100

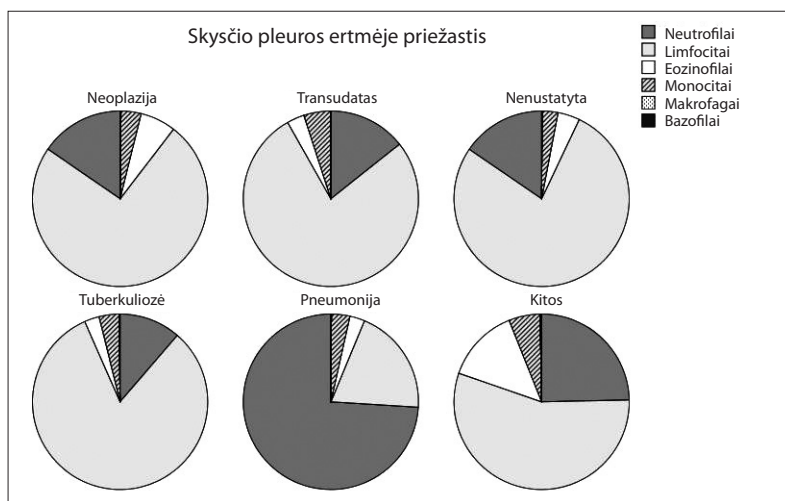
<sup>1</sup> Plaučių (n=74), leukemija/limfoma (n=42), krūties (n=19), kiaušidžių (n=15), virškinimo trakto (n=11), pirminė lokalizacija nenustatyta (n=11), inkstų, šlapimo pūslės, prostatos (n=9), gimdos (n=5), sarkoma (n=3), plazmocitoma (n=2), mezotelioma (n=2), skydliaukės (n=1);

<sup>2</sup> Širdies nepakankamumas (n=55), nefrozinis sindromas (n=14), inkstų funkcijos nepakankamumas (n=7), kepenų cirozė (n=3), plaučių arterijos trombinė embolija (n=2), mitybos nepakankamumas (n=2)

<sup>3</sup> Trauma (n=21), plaučių arterijos trombinė embolija (n=18), kasos uždegimas (n=7), infekcinis endokarditas (n=6), chilotoraksas (n=6), sisteminė raudonoji vilkligė (n=3), uremija (n=2).



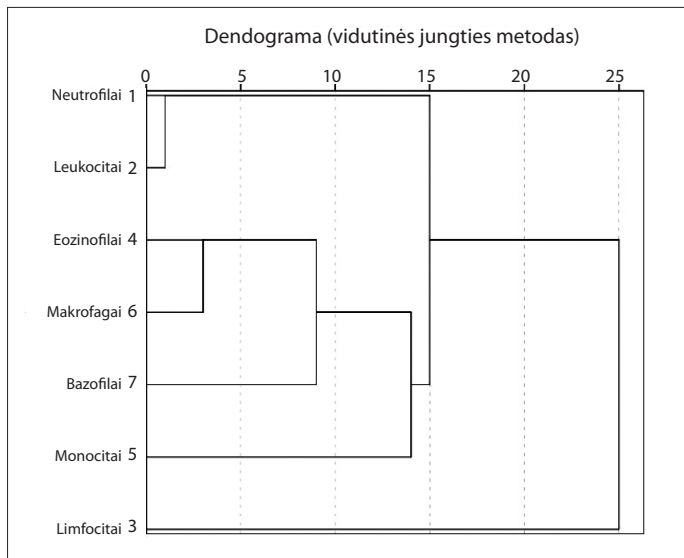
1 pav. Pleuros skysčio leukocitų vidurkio pasiskirstymas pagal pleuros skysčio kaupimosi priežastį



2 pav. Pleuros skysčio neutrofilų, limfocitų, eozinofilų, monocitų ir bazofilų procentinis vidurkis pagal skysčio pleuros ertmėje priežastį

2 lentelė. Pleuros skysčio ląstelių nehierarchinė k vidurkių klasterinė analizė

Pleuros skysčio ląstelės	Klasteris		
	Pirmas N=118	Antras N=407	Trečias N=59
Leukocitai ×10 <sup>9</sup> /l	15,54	2,93	2,29
Neutrofilai, %	86	36	8
Limfocitai, %	8	36	85
Eozinofilai, %	2	17	3
Monocitai, %	3	6	4



3 pav. Pleuros skysčio tirtų ląstelių hierarchinės klasterinės analizės dendrograma

Pleuros skysčio eozinofilų procentinis vidurkis kitų ( $13,7 \pm 21,9$ ;  $p < 0,005$ ) skysčio pleuros ertmėje priežasčių grupėje buvo didžiausias. Monocitų (visų grupių  $3,9 \pm 5,8$ ), makrofagų (visų grupių  $0,1 \pm 0,2$ ) ir bazofilų (visų grupių  $0,1 \pm 0,6$ ) procentinis vidurkis buvo panašus visose pleuros skysčio priežasčių grupėse.

Pleuros skysčio tirtų ląstelių klasterinė analizė pavaizduota dendrogramoje (3 pav.) ir 2 lentelėje (k vidurkių klasterinė analizė).

## Rezultatų aptarimas

Nustatėme, jog mažiausias bendras leukocitų kiekis pleuros skystyje buvo transudato atveju. Pleuros skysčio transudatą ir eksudatą rekomenduojama skirti pagal Lighto kriterijus, o ligoniams, vartojantiems diuretikus, naudoti ir albumino gradiento kriterijų [4, 7, 8]. Vis dėlto klinikinėje praktikoje šie kriterijai kartais būna paribiniai ir sunku įvertinti, ar skystį priskirti transudatui, ar eksudatui. Mūsų manymu, tokiu atveju padėtų bendrojo leukocitų kiekio pleuros skystyje vertinimas. Transudato atveju bendrojo leukocitų kiekio vidurkis, mūsų duomenimis, buvo  $0,8 \pm 0,9 \times 10^9/l$ , o visais eksudato atvejais viršijo  $2 \times 10^9/l$ . Todėl manome, jog kai

bendras pleuros skysčio leukocitų kiekis neviršija  $1 \times 10^9/l$ , didžiausia tikimybė, kad pleuros skystis yra transudatas.

Bendras leukocitų kiekis pleuros skystyje, didesnis nei  $10 \times 10^9/l$ , gali būti sergant bakterijų sukeltu plaučių uždegimu, pankreatitu ar sisteminė raudonąja vilklige, o esant TB ir vėžiui bendras leukocitų kiekis pleuros skystyje paprastai neviršija  $5 \times 10^9/l$  [5]. Tačiau empiemos atveju, įvykus neutrofilų autolizei dėl acidozės bei hipoksijos, bendras leukocitų kiekis pleuros skystyje gali būti ir itin mažas ( $\leq 0,2 \times 10^9/l$ ) [9]. Kita vertus, pleuros skystis tuomet tampa drumstas, neskaidrus, pūlingas. Ligonius, kurių pleuros skystis buvo pūlingas, į tyrimą neįtraukėme. Pneumonijos grupėje vidutinis leukocitų kiekis pleuros skystyje buvo didžiausias. Todėl mūsų duomenys iš esmės sutampa su kitų autorių duomenimis [5, 6], nes pankreatito ir jungiamojo audinio ligos pateko į kitų pleuros skysčio priežasčių grupę.

Didžiausią procentinį neutrofilų santykį pleuros skystyje nustatėme ligoniams, sergantiems plaučių uždegimu. Visiems šiems ligoniams krūtinės ląstos rentgenogramoje buvo matoma infiltracija. Kaip ir kiti autoriai [5, 10, 11], manome, kad skysčio pleuros ertmėje diferencinei diagnostikai nauding-

gas krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas. Nustačius eksudate vyraujančius neutrofilus ir rentgenogramoje – infiltraciją plautyje, labiausiai tikėtina, kad skystis pleuros ertmėje yra dėl plaučių uždegimo. Kai infiltracijos plaučiuose nėra, reikėtų įtarti PATE, virusinę infekciją, plaučių TB ūminę fazę ar plaučių pažeidimą, sukeltą asbesto. Atlikę klasterinę duomenų analizę nustatėme klasterį, kuriam būdingas didelis bendras leukocitų kiekis pleuros skystyje ir padidėjęs neutrofilų procentinis santykis. Šį klasterį sudarė 20 proc. visų tiriamųjų. Dauguma jų priklausė pneumonijos ir kitų pleuros skysčio priežasčių grupėms, kas atitinka kitų autorių duomenis [5, 10].

Klasterinės analizės metodu taip pat nustatėme klasterį, kuriam būdingas palyginti nedidelis pleuros skysčio bendras leukocitų kiekis (vidurkis –  $2,29 \times 10^9/l$ ), tačiau padidėjęs limfocitų procentinis santykis. Jį sudarė didžiausia dalis tiriamųjų – beveik 70 proc. Nors įvairūs autoriai nurodo, kad padidėjęs limfocitų procentinis kiekis pleuros skystyje gali būti randamas dėl daugelio priežasčių (limfoma, sarkoidozė, reumatoidinis pleuritas, geltonų nagų sindromo nulemtas pleuritas ar chilotoraksas [12, 13]), dažniausios ir kliniškai svarbiausios iš jų – maligninis bei tuberkuliozinis pleuritas. Tačiau citologinio pleuros skysčio tyrimo dėl vėžinių ląstelių jautrumas siekia apie 60 proc. [14–16], pleuros skysčio tepinėlio mikroskopinis tyrimas dėl RAB yra mažai jautrus (iki 10 proc.), o pleuros skysčio kultūrų metodai dėl tuberkuliozės mikobakterijų nėra greitai: vidutiniškai teigiamas atsakymas patvirtinamas per 37 dienas, o neigiamas – per 9 savaites [13, 17–21]. Be to, nauji molekulinės diagnostikos metodai greitai pleuros TB diagnostikai nepasiteisino dėl mažo tyrimo jautrumo (*GeneXpert* siekia 28,7 proc. [21, 22]). Mūsų nuomone, pleuros eksudate nustatę padidėjusį limfocitų procentinį skaičių, tačiau

neradus vėžio ląstelių ar RAB, ligonį reikia toliau tirti ieškant galimos neoplazijos ar tuberkuliozės. Šiais atvejais svarbus morfologinis pleuros bioptato tyrimas, kuris yra gana greitas ir jautrus tyrimo metodas [23–25]. Taigi, padidėjęs limfocitų procentinis skaičius pleuros skystyje padeda atrinkti ligonius, kuriems reikalingas tolesnis ištyrimas, ypač įtariant neoplaziją ar TB.

Didžiausią procentinį eozinofilų skaičių pleuros skystyje radome kitų pleuros skysčio priežasčių grupės pacientams. Taip pat nustatėme klasterį, kuriam būdingas nedidelis leukocitų kiekis pleuros skystyje esant padidėjusiam eozinofilų procentiniam skaičiui. Jis sudarė 10 proc. tiriamųjų. Įvairūs autoriai nurodo, jog pleuros skysčio eozinofilijos etiologija heterogeniška ir dažniausiai kilmė išlieka neaiški [25, 26]. Mums taip pat nepavyko susieti eozinofilų skaičiaus padidėjimo su konkrečia pleuros skysčio priežastimi. Pleuros skysčio eozinofiliją gali lemti kiti procesai. Nurodoma, jog padidėjęs eozinofilų skaičius pleuros skystyje dažnai yra susijęs su oru ar krauju pleuros ertmėje [9, 10, 27]. Todėl mūsų, kaip ir kitų autorių [5, 11, 12], nuomone, pleuros skysčio eozinofilija nėra labai naudinga skysčio pleuros ertmėje diferencinei diagnostikai.

## Išvados

Pleuros skysčio bendrojo leukocitų kiekio vertinimas gali padėti skiriant pleuros skystį į transudatą ir eksudatą. Neutrofilų procentinio skaičiaus padidėjimas dažniausiai yra susijęs su plaučių uždegimu. Limfocitų ir eozinofilų procentinio skaičiaus padidėjimas mažai naudingas skysčio pleuros ertmėje diferencinei diagnostikai, tačiau padeda atrinkti ligonius, kuriems reikalingas tolesnis ištyrimas, ypač įtariant neoplaziją ar tuberkuliozę.

## DIAGNOSTIC VALUE OF PLEURAL FLUID INFLAMMATORY CELLS

**Rolandas Zablockis<sup>1</sup>, Edvardas Danila<sup>1</sup>, Saulius Diktanas<sup>2</sup>,  
Monika Vinčerauskaitė<sup>3</sup>, Elvyra Ostanevičiūtė<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Vilnius University Medical Faculty, Center of Pulmonology and Allergology; <sup>2</sup>Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, Center of Pulmonology and Allergology; <sup>3</sup>Vilnius University Medical Faculty; <sup>4</sup>Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, Center of Laboratory Diagnostics, Lithuania

**Abstract.** *The aim of the study was to evaluate the diagnostic value of inflammatory cells in the pleural fluid. Material and methods. A retrospective analysis of 584 patients with pleural effusion was carried out. The sample consisted of 314 (54%) males and 270 (46%) females. Patients were divided into groups depending on the cause of the pleural effusion: neoplasia (n = 196), transudate (n=83), tuberculosis (n = 65), pneumonia (n=64), other conditions (n = 64), and undetermined etiology (n=112). All pleural fluid samples were examined for total cell count, as well as distribution of neutrophils, lymphocytes, eosinophils, basophils and monocytes. Results. The largest total pleural fluid cell count was in the pneumonia subject group ( $13.7 \pm 24.9 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.05$ ), while the lowest – in transudate group ( $0.8 \pm 0.9 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.05$ ). Pleural fluid cell count was similar in neoplasia, tuberculosis, and other conditions groups. The highest percentage of neutrophils was in the group of pneumonia ( $73.9 \pm 21.7$ ,  $p = 0.001$ ). Also, the average percentage of pleural fluid neutrophils in the group of other conditions ( $24.7 \pm 25.2$ ) was higher than in tuberculosis group ( $11.3 \pm 18.1$ ,  $p = 0.011$ ). Pleural fluid average percentage of lymphocytes in tuberculosis ( $81.8 \pm 20.7$ ), transudate ( $77.4 \pm 19.4$ ), undetermined etiology ( $76.3 \pm 26.4$ ) and neoplasia groups ( $71.5 \pm 26.7$ ) was similar, but higher than in the group of pneumonia ( $19.7 \pm 18.6$ ,  $p < 0.001$ ) and other conditions ( $29.5 \pm 3.6$ ,  $p = 0.005$ ). Pleural fluid average percentage of eosinophils was highest in the group of other conditions ( $13.7 \pm 21.9$ ,  $p < 0.005$ ). The average percentage of monocytes, macrophages, basophils was similar in all groups. Three clusters were distinguished using cluster analysis. The first cluster was characterized by an increase in pleural fluid total cell count and percentage of neutrophils. The second was defined with a normal pleural fluid total cell count and an increase in the percentage of eosinophils. The third cluster was characterized by a normal pleural fluid cell count and a higher percentage of lymphocytes. Conclusions. Evaluation of total pleural fluid cell count can assist in separating the pleural fluid between transudate and exudate. Increase in neutrophils is generally associated with pneumonia. Increase in lymphocytes or eosinophils is of low significance in differential diagnosis of pleural effusion but assists in selecting patients for further evaluation, especially when suspecting malignancy or tuberculosis.*

**Key words:** *pleura, pleural effusion, pleuritis, tuberculosis, neoplasia, pneumonia.*

## LITERATŪRA

1. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician*. 2014; 90(2): 99–104.
2. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2006; 73(7): 1211–20.
3. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of Pleural Effusions: Analysis of More Than 3,000 Consecutive Thoracenteses. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 161–65.
4. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972; 77(4): 507–13.
5. Light RW. *Pleural diseases*. 6rd ed. Philadelphia: Lippincott; Williams & Wilkins, Baltimore 2013.
6. Kopicinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions – a biochemical approach. *Biochimica Medica*. 2014; 24(1): 123–37.
7. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med*. 2001; 110(9): 681–86.
8. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, et al. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology*. 2012; 17: 721–26.
9. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Emergency Medicine*. 2012; 4: 31–52.
10. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003; 58(Suppl II): ii8–ii17.
11. Villena GV, Cases VE, Fernández VA, et al. Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 235–49.
12. Sahn SA, Huggins JT, San Jose E, et al. The art of pleural fluid analysis. *Clin Pulm Med*. 2013; 20: 77.
13. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1967; 66(5): 972.
14. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest*. 1975; 67: 536–39.
15. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic ef-

ficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol.* 1991; 4: 320–24.

16. Garcia L. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol.* 1994; 7: 665–68.

17. Hurwitz S, Leiman G, Shapiro C. Mesothelial cells in pleural fluid: TB or not TB? *S Afr Med J.* 1980; 57(23): 937.

18. Bueno EC, Clemente GM, Castro CB, et al. Cytology and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1190–94.

19. Zablockis R, Nargėla R, Laurinavičius A. ir kt. Sergančiųjų tuberkulioziniu pleuritu lyties, amžiaus, diagnostikos metodo bei laiko nuo ligos simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo įvertinimas. Vaikų pulmonologija ir alergologija. 2007; 10(1): 3511–16.

20. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880–89.

21. Meldau R, Peter J, Theron G, et al. Comparison of same day diagnostic tools including Gene Xpert and unstimulated IFN- $\gamma$  for the evaluation of pleural tuberculo-

sis: a prospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2014; 14: 58.

22. Lusiba JK, Nakiyingi L, Kirenga BJ, et al. Evaluation of Cepheid's Xpert MTB/RIF Test on Pleural Fluid in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis in a High Prevalence HIV/TB Setting. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e102702. doi:10.1371/journal.pone.0102702.

23. Pereyra MF, San-José E, Ferreiro L, et al. Role of blind closed pleural biopsy in the management of pleural exudates. *Can Respir J.* 2013; 20(5): 362–66.

24. Botana RM, Gómez BA, Gabarda FJR, et al. Tru-Cut Needle Pleural Biopsy and Cytology as the Initial Procedure in the Evaluation of Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 313–17.

25. Ferreiro L, San José E, González-Barcala FJ, et al. Eosinophilic Pleural Effusion: Incidence, Etiology and Prognostic Significance. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 504–509.

26. Zablockis R. Pleuros skysčio eozinofilijos priežastys. *Medicinos teorija ir praktika.* 2008; 14(2): 135–39.

27. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of Pleural Effusion: A Systematic Approach. *Am J Crit Care.* 2011; 20: 119–28.

#### *Adresas:*

Doc. dr. Rolandas Zablockis

Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos*

Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santariškių g. 2, LT-2600 Vilnius

Tel. (5) 236 5227

El. paštas: rolandas.zablockis@santa.lt

*Gautas:* 2014-10-11

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Bronchų astma sergančio vaiko aplinkos, šeimos socialinių veiksnių ir gyvenimo kokybės sąsajos

Eglė Vaitkaitienė<sup>1</sup>, Vaida Taminskienė<sup>2</sup>, Arūnas Valiulis<sup>2, 3, 4</sup>, Apolinaras Zaborskis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija; <sup>2</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas; <sup>3</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika; <sup>4</sup> Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

**Santrauka.** Astma – labiausiai paplitusi lėtinė vaikų liga ir yra susijusi su dažnais paūmėjimais bei dideliais sveikatos ištekliais. Per pastaruosius kelis dešimtmečius pagerėjusi astmos diagnostika ir gydymo galimybės leido susidaryti deramą vaizdą apie astmos paplitimą vaikų amžiuje, o naujausi duomenys skelbia, kad paplitimas tarsi įgijo plato fazę ir daugumoje šalių, išskyrus keletą, siekia 6–9 proc. Tačiau, nepaisant genetinių tyrimų indėlio tiriant astmos kilmę, išlieka socialinių ekonominių bei aplinkos priežastinių veiksnių svarba astmai ir jos paūmėjimams. Šio tyrimo tikslas – įvertinti, ar socialinė ekonominė šeimos padėtis reikšminga astmai atsirasti, nes kitų šalių tyrėjai skelbia, kad šeimų, turinčių blogesnes socialines ekonomines sąlygas (vertinant tėvų profesiją, išsilavinimą ar šeimos pajamas), vaikams astmos rizika yra didesnė. Tirdami mokyklinio amžiaus vaikus ir jų tėvus, mes aiškinomės, ar tėvų pajamos, išsilavinimas, šeimos gyvenimo ir namų aplinka yra susiję su vaikų astmos rizika ir kokios šių veiksnių sąsajos su gyvenimo kokybe. Tyrimo rezultatai parodė, kad Lietuvos vaikų, sergančių astma, gyvenimo kokybė reikšmingai susijusi su tokiais socialiniais ekonominiais šeimos veiksniais kaip gyvenamoji vieta, būsto šildymo tipas, drėgnos vietos ir židinytė namuose bei mamos rūkymas nėštumo metu.

**Reikšminiai žodžiai:** astma, alergija, namų aplinka, socialinės ekonominės šeimos charakteristikos, vaikai.

**Santrumpos:** GK – gyvenimo kokybė

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 24 proc. pasaulio gyventojų sergamumas ir 23 proc. visų mirčių yra susijusios su aplinkos veiksniais [1]. Pastaruoju metu skelbiama gana daug įvairių tyrimų duomenų, atskleidžiančių išorinės aplinkos oro taršos reikšmę širdies ir kvėpavimo takų ligoms, tačiau mažiau žinoma apie patalpų oro taršos poveikį sergamumui [2, 3].

Vaikai, moterys ir senyvi asmenys – jautriausias žmonių grupės namų aplinkos oro poveikiui, nes 90 proc. paros laiko jie praleidžia namuose [4]. Oro kokybę čia lemia iš aplinkos (lauko) prasiskverbiantis ir iš patalpų viduje esančių įvairių šaltinių susidarantis oras. Taigi, nuolatinis ir (ar) kintantis gyvenamųjų patalpų oro poveikis sveikatai priklauso nuo buitinių teršalų patalpoje, įskaitant ir dujinių viryklėlių degimo produktus, azoto oksido kiekį, bei ore esančių alergenų.

Vidiniai gyvenamųjų patalpų oro teršalai gali įvairiai veikti asmens sveikatą – tai priklauso nuo poveikio trukmės ir intensyvumo bei yra susiję su geografiniu, kultūriniu ir socialiniu ekonominiu as-

pektu [5]. Gyvenamųjų patalpų oro teršalų poveikis sveikatai gali sukelti ne tik čiaudulį, slogą, bet ir epizodinį ar nuolatinį dusulį ir kosulį, lėtines kvėpavimo takų ligas, pavyzdžiui, astmą [6, 7].

Taigi, astma yra sudėtinga liga, kuriai reikšmingi genetiniai veiksniai, išorinės ir vidinės aplinkos oro kokybė bei šeimos socialinės ekonominės sąlygos. Visa tai lemia gyvenimo kokybę. Mūsų tyrimo tikslas – apžvelgti astma sergančių vaikų šeimų socialinės ekonominės padėties ir gyvenamosios aplinkos sąsajas su gyvenimo kokybe.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas atliktas 2005–2007 metais. Tyrimo vieta – Kauno m. pirminės sveikatos priežiūros centras, teikiantis antrinio lygio sveikatos paslaugas.

Tiriamųjų imtį sudarė 7–17 (iki 18-ojo gimtadienio) metų vaikai, sergantys astma, ir jų tėvai. Tiriamųjų dalyvavimas buvo savanoriškas. Tyrimas atliktas gavus Kauno m. regioninio etikos komiteto leidimą.



Anoniminei anketinei apklausai pakviesti 202 bronchų astma sergantys vaikai ir jų tėvai, tačiau dėl gretutinių ligų 16 vaikų duomenys neanalizuoti. Detaliau analizuoti 186 vaikų ir jų tėvų atsakymai.

Vaikų tėvams buvo pateikta Alergiško vaiko anketa, kurios pagrindą sudarė Šiaurės šalių sveikatos mokyklos mokslininkų parengtas klausimynas (angl. *Questionnaire on Health and Welfare of Children and Young People in the Nordic Countries*), naudotas neįgalių ir sveikų vaikų bei jų šeimų gyvenimo kokybės tyrimams, kurie buvo atliekami Švedijoje, Danijoje, Suomijoje, Norvegijoje ir Islandijoje. Be to, į šį klausimyną įtraukti klausimai iš ISAAC (angl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) ir SPACE (angl. *Study on Prevention of Allergy in Children in Europe*) tarptautinių studijų klausimynų. Parengtą Alergiško vaiko anketą sudarė 92 klausimai: 11 bendrųjų klausimų (gyvenamoji vieta, lytis, neįgalumas dėl ligos ir pan.), 23 klausimai apie gyvenamąją vietą (būsto plotas, šeimos narių skaičius, šildymo sistema, viryklės pobūdis, gyvūnų laikymas ir pan.), 7 klausimai, atspindintys tėvų socialinę ekonominę padėtį (išsilavinimas, nuolatinio darbo turėjimas, šeimos pragyvenimo šaltinis, pajamos vienam šeimos nariui per mėnesį ir šeimos sudėtis), 12 klausimų, apibūdinančių visuomeninę integraciją (pagalba, papildomų užsiėmimų lankymas, kūno kultūros pamokų lankymas, žaidimas su bendraamžiais ir kt.), ir 39 klausimai apie vaiko sveikatą.

Tarptautinį vaikų astmos gyvenimo kokybės tyrimo klausimyną sudarė 23 klausimai, suskirstyti į keturias sritis (simptomų, aktyvumo, emocijų ir bendrąją), tėvų – 13 klausimų, suskirstytų į tris sritis (aktyvumo, emocijų ir bendrąją).

**Statistinė duomenų analizė.** Tyrimo duomenų statistinė analizė atlikta SPSS programa.

Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas vertintas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijumi ir jo laisvės laipsnių skaičiumi (lls). Šie rodikliai leido nustatyti hipotezės, kad požymiai nėra susieti, tikimybę p. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05 p reikšmingumo lygmuo. Laikėme, kad statistinė išvada yra reikšminga, jei apskaičiuota kriterijaus (testo) tikimybė p tenkino sąlygą  $0,01 < p \leq 0,05$  (toliau tai žymėjome  $p < 0,05$ ). Visais kitais atvejais statistines išvadas laikėme nereikšmingomis (žymėjome  $p > 0,05$ ).

Įvertintas gyvenimo kokybės skalių vidinis nuoseklumas (angl. *scale internal consistency*) ir klausimynų pagrįstumas pakartotinių tyrimų atžvilgiu (angl. *test-retest reliability r*) ir vertinimo patikimumas (angl. *inter-rater reliability*). Vaikų gyvenimo kokybės bendrosios skalės Cronbacho  $\alpha$  koeficientas – 0,92 ( $r=0,93$ ). Tėvų gyvenimo kokybės bendrosios skalės Cronbacho  $\alpha$  koeficientas – 0,88 ( $r=0,89$ ). Gyvenimo kokybės klausimyno skalės vertintos 7 balų R. Likerto skale, apskaičiuotas kiekvienos skalės vidurkis, mediana ir kvartilai.

Duomenų analizei naudotas tiesinės daugialypės regresijos modelis, analizuotos aplinkos, socialinių ekonominių veiksnių ir gyvenimo kokybės skalių sąsajos. Naudota formulė:

$$y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots + b_j x_j + e$$

Tikrinama  $H_0: b=0$

HA: bent vienas  $b \neq 0$

Visi atrinkti nepriklausomi kintamieji į modelį įtraukiami vienu metu. Tiesioginės atrankos (angl. *forward*) metodu nustatytos konstantos, paskui laipsniškai įtraukti nepriklausomi kintamieji, turintys stiprų koreliacinį ryšį su priklausomu kintamuoju. Remiantis tam tikrais kriterijais tikrinta, kurie kintamieji turi būti pašalinti iš regresijos lygties. Taikant atgalinės atrankos (angl. *backward*) metodą, skaičiavimas pradedamas su visais nepriklausomais kintamaisiais, pašalinant priklausomam kintamajam mažai įtakos turinčius nepriklausomus kintamuosius. Nurodytas kolinearumo koeficientas, arba vadinamasis dispersijos mažėjimo daugiklis VIF (jeigu  $VIF > 4$ , kintamasis yra „per daug daugiakolinearus“), bei standartizuotas beta koeficientas kiekvienam įtrauktam veiksniai.

## Rezultatai

Analizuota 186 vaikų, sergančių astma, ir jų tėvų gyvenimo kokybė. Tyrime dalyvavo 122 berniukai (65,6 proc.) ir 64 mergaitės (34,4 proc.), kurių vidutinis amžius buvo  $11,14 \pm 2,8$  metų. Vaikus pagal amžių suskirstėme į tris grupes: 7–9, 10–13, 14–17 metų. Vaikų pasiskirstymas pagal lytį, amžių ir astmos sunkumo laipsnį pateikiamas 1 lentelėje.

**1 lentelė. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal lytį, amžių ir astmos sunkumo laipsnį**

	Berniukai n=122 (proc.)		Mergaitės n=64 (proc.)	
<i>Amžius</i>				
7–9 metų	45	(36,9)	19	(29,7)
10–13 metų	49	(40,2)	24	(37,5)
14–17 metų	28	(23,0)	21	(32,8)
		$\chi^2 = 2,26$	l/s=2,	p=0,32
<i>Astmos sunkumas</i>				
lengva	42	(34,4)	19	(29,7)
vidutinė	69	(56,6)	43	(67,2)
sunki	11	(9,0)	2	(3,1)
		$\chi^2 = 3,16$	l/s=2,	p=0,21

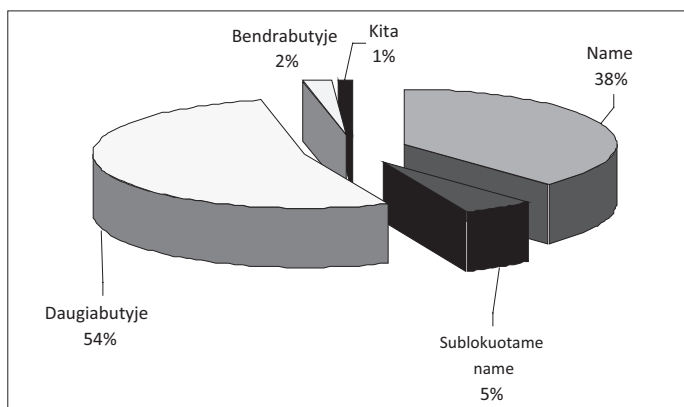
Dauguma tirtųjų vaikų gyveno didmiesčiuose (57,8 proc.), 28,1 proc. – mažesniuose miestuose ir tik 14,1 proc. kaimuose. Didžiausia dalis alergiškų vaikų šeimų gyveno daugiabučiuose (54 proc.). Vaikų gyvenamosios vietos analizė pateikiama 1 paveiksle.

Apibūdinant alergiško vaiko aplinką svarbu įvertinti ne tik gyvenamąją vietą, bet ir būsto plotą bei kartu gyvenančių šeimos narių skaičių. Atsakymų duomenimis, vienai astma sergančio vaiko šeimai tenka nuo 20 m<sup>2</sup> iki 240 m<sup>2</sup> gyvenamojo ploto, vidurkis 61±4,3 m<sup>2</sup>. Keturi žmonės kartu su alergišku vaiku gyveno 39,8 proc. šeimų, 5 asmenų šeimos sudarė 22,6 proc., 6 asmenų – 11,3 proc. šeimų. Septyni ir daugiau žmonių kartu su alergišku vaiku gyveno 9,1 proc. šeimų. Pastebėta, kad 31,7 proc. alergiškų vaikų neturėjo savo gyvenamojo kambario, o dalijosi juo su broliais ar seserimis.

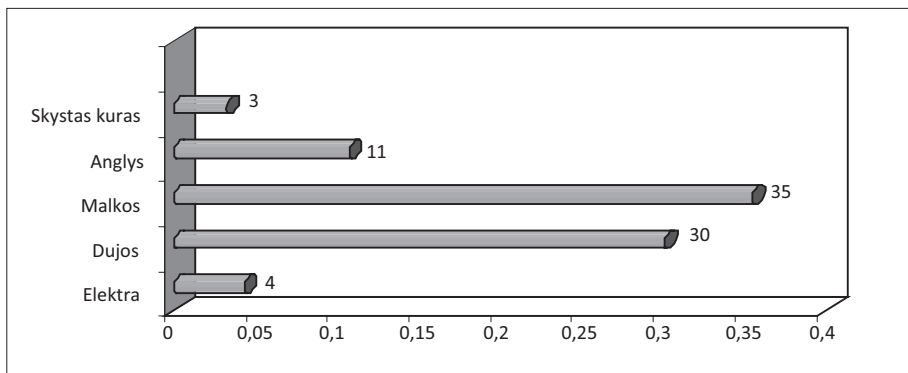
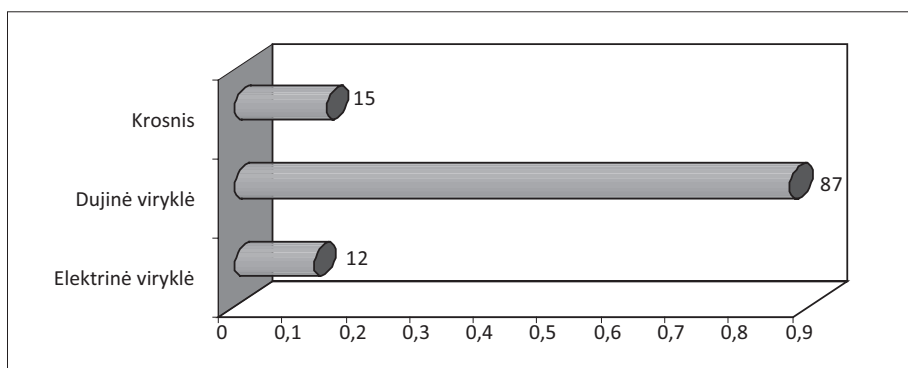
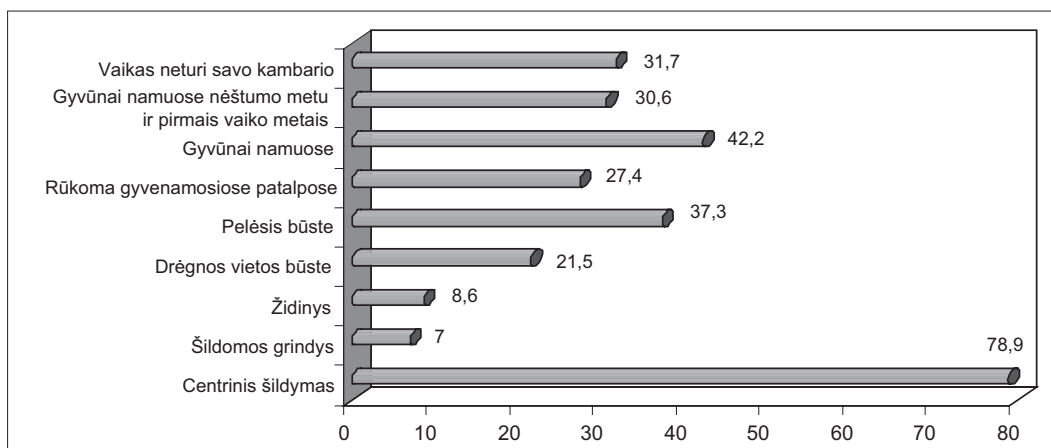
Centrinis šildymas įrengtas 79 proc. būstų. Šildomos grindys vonios kambaryje ar kitose patalpose įrengtos tik 7 proc., o židynys – 8 proc. gyvenamųjų būstų. Gyvenamojo ploto šildymui žiemą populiariausią energijos rūšį – dujas ir malkas, naudojo 65 proc. būstų (2 pav.). Maisto gamybai net 87 proc. šeimų naudojo dujines virykles (3 pav.).

Drėgnomis vietomis namuose skundėsi 21,5 proc. respondentų, pelėsį (tamsias dėmes) ant sienų pastebėjo net 42 proc. atsakiusiųjų. Daugiau nei 27 proc. būstų yra rūkoma.

Nėštumo metu ar pirmaisiais vaiko gyvenimo metais gyvūnus laikė 30,6 proc. šeimų. Pastaruoju metu įvairių gyvūnų draugija namuose džiaugėsi net 42,2 proc. alergiškų vaikų. Dažniausiai vaikai augino šunis (28 proc.) ir kates (23,7 proc.). Aleriško vaiko aplinkos veiksniai vaizduojami 4 paveiksle.



1 pav. Astma sergančių vaikų gyvenamosios vietos pasiskirstymas, proc.

2 pav. **Energijos rūšis, naudojama gyvenamojo būsto šildymui, proc.**3 pav. **Maisto gamybai naudojama įranga, proc.**4 pav. **Alergiško vaiko aplinkos veiksniai, proc.**

Vaiko alerginė liga įpareigoja šeimos narius atsakingai pažvelgti į gyvenamąjį būstą. Gydytojai stengiasi supažindinti alergiško vaiko tėvus su tokią aplinka, kuri tinkama jų vaikui. Tėvai dažniausiai susigyvena su mintimi, kad jų vaikui reikia sukurti kitokią, palankią aplinką, ir stengiasi atsisakyti alergenų kaupiančių daiktų.

Iš įvairių socialinių ir aplinkos veiksnių vertinimo klausimyno bendrųjų klausimų nustatyta gyvenimo kokybės aktyvumo ir emocijų sričių koreliacija su vaiko negalia dėl astmos ir vaiko aktyvumo srities koreliacija su mamos rūkymo nėštumo metu.

Iš 23 klausimų apie astma sergančio vaiko gyvenamąją vietą nustatyta neigiama bendrosios skalės koreliacija su vaiko gyvenamąja vieta (miestas ar kaimas), ar būste gyvena viena šeima, su šeimos narių, gyvenančių viename būste, skaičiumi, ar yra vazoninių gėlių vaiko kambaryje. Teigiami Spearmano koreliacijos koeficientai siejo bendrąją skalę su šildymo sistemomis, drėgnomis ir pelėsio apimtomis vietomis namuose. Tie patys veiksniai koreliavo ir su emocijų skale. Nustatyta GK emocijų skalės koreliacija su židiniu būste.

Statistiškai reikšminga koreliacija siejo aktyvumo skalę ir šiuos veiksnius: gyvenamąją vietą, namų šildymo sistemos tipą ir būsto drėgmę. Simptomų skalė buvo susijusi tik su šeimų, gyvenančių viename būste, skaičiumi.

Nustatyta vaiko gyvenimo kokybės vertinimo skalių koreliacija su tėvų išsilavinimu ir darbu (2 lentelė).

Vaikų gyvenimo kokybės ir su ja susijusių aplinkos bei socialinių veiksnių galutinio regresijos modelio rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Nustatyti trys statistiškai reikšmingi veiksniai (drėgnos vietos namuose, giminaičių ir astmos klubų parama sprendžiant šeimos problemas), kurie predisponavo po dvi vaikų gyvenimo kokybės skales. Visi jie buvo susiję su bendrąja vaikų gyvenimo kokybės skale, paaiškindami 13,5 proc. jos dispersijos (angl. *variance*). Daugiausia statistiškai reikšmingų predispozicinių veiksnių (angl. *predictors*) nustatyta aktyvumo ir emocijų skalėje. Keturi aktyvumo skalės veiksniai (iki kelinto nėštumo mėnesio rūkė mama, šildymo tipas namuose, šeimos gydytojo ir socialinės rūpybos pagalba sprendžiant su astma susijusias

problemas) paaiškino didžiausią dispersijos dalį, palyginti su kitomis skalėmis, – net 36,6 proc. Suprantama, drėgnos vietos namuose, židinyje būste, gyvenamoji vieta (mieste ar kaime) bei senelių parama lėmė emocijų skalę. Deja, šiais veiksniais pavyko paaiškinti mažiausią skalės įverčių dispersijos dalį, palyginti su kitomis skalėmis, – tik 10,6 proc.

Galutiniame regresijos modelyje liko tik du statistiškai reikšmingi veiksniai, lemiantys vaikų gyvenimo kokybės simptomų skalę, – giminaičių ir astmos klubų parama. Regresijos koeficientų ženklai yra numatytos krypties.

Ketvirtoje lentelėje pateikiami astma sergančių vaikų tėvų (globėjų) galutinio regresinės analizės modelio rezultatai. Pajamos šeimos nariui buvo susijusios su visomis gyvenimo kokybės sritimis. Be to, bendrąją skalę lėmė vaiko maitinimo krūtimi veiksnys, aktyvumo skalę – židinyje būste. Net keturi statistiškai reikšmingi veiksniai predisponavo emocijų skalę. Visi šie veiksniai paaiškino nedidelę dalį skalių dispersijos (nuo 4,3 proc. iki 7,3 proc.).

Daugialypės regresinės analizės metodu nustatyta, kokią dalį kiekvienos skalės dispersijos paaiškina aptarti veiksniai, palaipsniui pridodant šiuos veiksnius po vieną. Rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

Drėgmė namuose, kaip atskiras veiksnys, paaiškina 7,2 proc. bendrosios GK skalės kintamumo. Pridodant astmos klubų pagalbą, galima paaiškinti dar 3,3 proc., giminaičių pagalbą – kitus 2,5 proc. bendrosios skalės kintamumo. Visi trys veiksniai modelyje ( $R=0,346$ , standartizuotas  $R^2=0,129$ ) paaiškina 12,9 proc. bendrosios skalės kintamumo, susijusio su aplinkos veiksniais.

Gyvenimo kokybės klausimyno simptomų skalės 6,6 proc. svyravimų lėmė astmos klubų parama, dar 5,5 proc. – giminaičių pagalba, iš viso paaiškindami 11,7 proc. šios skalės. Rezultatai pateikiami 6 lentelėje.

Galutiniame modelyje išskirti keturi vaikų gyvenimo kokybės emocijų skalės veiksniai: gyvenamoji vieta paaiškino 7,1 proc., drėgnos vietos namuose – 2,9 proc., senelių parama – 2,4 proc., židinyje būste – 1,8 proc. skalės kintamumo. Iš viso – 14,2 proc. ( $R=0,405$ , standartizuotas  $R^2=0,142$ ) (7 lentelė).

Analizuojant tėvų klausimyno bendrąją skalę, palaipsniui pridodant veiksnius ir atgal juos pašali-

2 lentelė. **Vaikų (4 skalės) ir jų tėvų (3 skalės) gyvenimo kokybės skalių ir socialinių ekonominių veiksnių koreliacija (n=186)**

Gyvenimo kokybės skalės							
Veiksnyss	Bendras	Simptomai	Fizinė veikla	Emocijos	Bendras	Fizinė veikla	Emocijos
Negalia dėl astmos			0,184	0,182			
Maitintas krūtimi							0,173
Mama rūkė iki kelinto mėn.			-0,445				
Gyvenamoji vieta (di-dmiestis, miestas, miestelis, kaimas)	-0,217		-0,168	-0,210			
Viena šeima būste – 1, su vaiko seneliais – 2, su svetimais – 3	-0,161	-0,174					
Šeimos narių gyvena kartu	-0,130			-0,190			
Šildymas 1 – atskiri kamb., 2 – atskiri aukštai, 3 – centrinis šildymas	0,187		0,210	0,190			
Yra židinyss				-0,158		0,146	
Drėgnos vietos namuose	0,234		0,225	0,212			
Pelėsis ar grybelis patalpose	0,159			0,260			
Vazoninės gėlės vaiko kambaryje	-0,137			-0,192			
Dėl alergijos atsisakė daiktų							-0,152
Mamos išsilavinimas	0,157	0,127		0,156			
Tėvo išsilavinimas	0,178			0,150			
Tėvas turi nuolatinį darbą	-0,219	-0,143		-0,202			
Mama dirba pagal specialybę			0,168				
Tėvas dirba pagal specialybę	-0,166	-0,196					
Turi žmogų, kuris gali prižiūrėti vaiką				-0,142		0,215	0,157
Problemas padeda spręsti seneliai				0,146			
Kiti giminės	0,134	0,202					
Šeimos gydytojas	0,230	0,179	0,153	0,216			
Samdomi žmonės		0,124					
Astmos klubai	0,259	0,231	0,213	0,242			
Visuom. socialinė rūpyba	-0,171		-0,135	-0,143			
Medicinos įstaigos	0,128			0,167			

\* Šiems veiksniams apskaičiuoti Pearsono koreliacijos koeficientai, kitiems – Spearmano koeficientai. Pateikti tik statistškai reikšmingi koreliacijos koeficientai,  $p < 0,05$

3 lentelė. **Vaikų gyvenimo kokybės visų skalių ir su ja susijusių aplinkos bei socialinių ekonominių veiksnių galutinio regresijos modelio rezultatai**

		GK skalės			
		Bendroji	Simptomų	Aktyvumo	Emocijų
Daugialinijinės regresijos analizės R(R <sup>2</sup> )		0,508 (0,135)	0,415 (0,126)	0,656 (0,366)	0,457 (0,106)
Veiksnių B (beta)	Drėgnos vietos namuose	-0,649 (-0,250)			-0,523 (-0,196)
	Gyvenamoji vieta				-0,281 (-2,88)
	Mama rūkė iki nėštumo mėnesio			-0,344 (-0,656)	
	Problemas padeda spręsti seneliai				0,208 (0,169)
	Problemas padeda spręsti giminaičiai	0,201 (0,172)	0,354 (0,256)		
	Problemas padeda spręsti šeimos gydytojas			1,465 (0,698)	
	Problemas padeda spręsti astmos klubai	0,176 (0,185)	0,279 (0,255)		
	Problemas padeda spręsti socialinė rūpyba			-0,442 (-0,611)	
	Šildymo tipas			0,395 (0,506)	
	Židinyb būste				0,597 (0,155)

Pateiktos tik statistiškai reikšmingos ( $p < 0,05$ ) nepriklausomų veiksnių, susijusių su vaikų gyvenimo kokybės skalėmis, B ir beta koeficientų reikšmės

4 lentelė. **Vaikų tėvų gyvenimo kokybės skalių ir susijusių aplinkos bei socialinių ekonominių veiksnių galutinio regresijos modelio rezultatai**

		GK skalės		
		Bendroji	Aktyvumo	Emocijų
Daugialypės regresijos analizės R(R <sup>2</sup> )		0,270 (0,043)	0,309 (0,060)	0,347 (0,073)
Veiksnių B (beta)	Maitinimas krūtimi	0,541 (0,154)		0,805 (0,221)
	Tėvo išsilavinimas			0,234 (0,188)
	Pajamos šeimos nariui	0,219 (0,045)	0,252 (0,198)	0,202 (0,182)
	Problemas padeda spręsti socialinė rūpyba			-0,220 (-0,201)
	Židinyb būste		0,801 (0,206)	

Pateiktos tik statistiškai reikšmingos ( $p < 0,05$ ) nepriklausomų veiksnių, susijusių su tėvų gyvenimo kokybės skalėmis, B ir beta koeficientų reikšmės

5 lentelė. **Vaikų gyvenimo kokybės bendroji skalė ir susiję veiksniai**

Žingsnis modelyje	Veiksny	R	Standartizuotas R <sup>2</sup>	Beta
1	Drėgnos vietos namuose	0,280	0,072	0,250
2	2 + padeda astmos klubai	0,330	0,105	0,185
3	3 + padeda giminaičiai	0,364	0,129	0,172

Kolinearumo koeficientai: tolerancija nuo 0,988 iki 0,999; VIF nuo 1,001 iki 1,013

6 lentelė. **Vaikų gyvenimo kokybės simptomų skalė ir susiję veiksniai**

Žingsnis modelyje	Veiksny	R	Standartizuotas R <sup>2</sup>	Beta
1	Problemas padeda spręsti astmos klubai	0,269	0,066	0,255
2	1 + problemas padeda spręsti giminaičiai	0,360	0,117	0,238

Kolinearumo koeficientai: tolerancija nuo 0,983 iki 0,999; VIF nuo 1,001 iki 1,013

7 lentelė. **Vaikų gyvenimo kokybės emocijų skalė ir susiję veiksniai**

Žingsnis modelyje	Veiksny	R	Standartizuotas R <sup>2</sup>	Beta
1	Gyvenamoji vieta	0,267	0,071	-0,288
2	1 + drėgnos vietos namie	0,334	0,100	0,196
3	2 + padeda seneliai	0,376	0,124	0,169
4	3 + židiny būste	0,405	0,142	-0,155

Kolinearumo koeficientai: tolerancija nuo 0,985 iki 0,999; VIF nuo 1,001 iki 1,012

8 lentelė. **Vaikų gyvenimo kokybės aktyvumo skalė ir susiję veiksniai**

Žingsnis modelyje	Veiksny	R	Standartizuotas R <sup>2</sup>	Beta
1	Židiny būste	0,176	0,025	0,206
2	1 + pajamos šeimos nariui	0,264	0,058	0,198

Kolinearumo koeficientai: tolerancija nuo 0,988 iki 0,999; VIF nuo 1,001 iki 1,013

nant (angl. *backward remove*), modelyje liko vienas statistiškai reikšmingas veiksnys, paaiškinantis tik du procentus bendrojo balo kintamumo, – pajamos šeimos nariui: konstanta lygi 3,7, B=0,18, standartizuotas beta 0,175.

Tėvų emocijų skalėje palaipsniui pridėdant veiksnius ir atgal juos pašalinant (angl. *backward remove*), modelyje liko taip pat vienas statistiškai reikšmingas veiksnys – pajamos šeimos nariui, paaiškinančios 4,2 proc. tėvų gyvenimo kokybės kintamumo. Tokiais pat regresijos modeliais vertinant GK aktyvumo skalę, nustatyta, kad židiny būste paaiškino 2,5 proc., o pajamos šeimos nariui – 3,3 proc. šios skalės kintamumo. Abiem (R=0,264, standarti-

zuotas R<sup>2</sup> = 0,058) galima paaiškinti 5,8 proc. tėvų klausimyno aktyvumo skalės dispersijos (8 lentelė).

Visų taikytų modelių atvejais apskaičiuoti kolinearumo koeficientai (tolerancija nuo 0,983 iki 0,999; VIF nuo 1,001 iki 1,013) ir liekamųjų koeficientų analizė (normalusis skirstinys) patvirtina modelio pagrįstumą. Pateiktos tik statistiškai reikšmingų determinacijos koeficientų pokyčių lentelės.

## Rezultatų aptarimas

Aplinka, kurioje vaikas auga, yra svarbi alerginių ligų išsivystymui. Atlikti tyrimai įrodo urbanizacijos reikšmę astmos ir alerginių ligų paplitimui, pavyz-

džiui, L. Iversen nustatė, kad Škotijos kaimų apylinkėse yra mažesnis astmos ir kvėpavimo takų simptomų paplitimas negu miestuose [8]. Tai pastebėta ne tik išsivysčiusiose Vakarų Europos šalyse, bet ir Kenijoje, Ganoje, Saudo Arabijoje, Etiopijoje, Palestinoje. Ar skiriasi alergijos simptomų ir astmos paplitimas tarp Lietuvos miesto ir kaimo gyventojų, nėra žinoma, tačiau šį pokytį galėsime atskleisti ateityje išanalizavę papildomus duomenis.

Manoma, kad daugiau nei 24 proc. populiacijos paveldi alergijos polinkį iš savo tėvų. Tačiau šiandieną jau neabejojama, kad alerginė liga gali išsivystyti ir genetinio polinkio neturinčiam vaikui – net 15 proc. tokių vaikų serga alerginėmis ligomis. Teigiama šeimos alergijos anamnezė yra rizikos veiksnys vaiko polinkiui į alerginę reakciją, o iš motinos paveldimi genai lengviau sukelia ligą, nes yra skvarbesni nei tėvo. Tai įrodo, kad astmos genetika yra sudėtinga, o jos atsiradimo ir palaikymo procese dalyvauja skirtingi genai [9].

Gyvenamųjų patalpų oro tarša gali provokuoti klinišnius simptomus jau alergiškiems ar turintiems padidėjusį bronchų jaudrumą vaikams. Įrodyta, kad astmos priepuolis lengviau išsivysto, jeigu kontaktas su alergenais yra kartu su oro teršalais. Genetinio polinkio ir žalingos aplinkos veiksnių sąveikos rezultatas – alerginė liga [10]. Dujų naudojimas buityje padidina respiracinių simptomų riziką ikimokyklinio amžiaus vaikams, o dėl azoto dvideginio ( $\text{NO}_2$ ), kuris susidaro degant dujoms, poveikio mokyklinio amžiaus vaikai dažniau serga gerklės uždegimu, peršalimo ligomis, daugiau praleidžia pamokų. Nustatytas statistikai reikšmingas ryšys tarp astmos diagnozės ir dujų vartojimo namų ūkyje. Dujinės viryklės naudojimas yra siejamas ir su dažnesniais sauso kosulio epizodais naktį [11, 12]. Taigi, azoto dioksido, kaip astmos dirgiklio, poveikis gali būti dvejopas: jis pats yra toksinis dirgiklis, nes  $\text{NO}_2$  tiesiogiai žaloja kvėpavimo takus ir veikia kartu su kitais aplinkos alergenais, ypač oro alergenais – grybelių sporomis ir namų dulkių erkutėmis [13]. Įrodyta, kad nuolatinis buitinių endotoksinų poveikis yra susijęs su dažnesniais astmos paūmėjimais, sunkesne astmos eiga ir tai vertinama atsižvelgiant į astmos klinišnius simptomus, plaučių funkciją bei vaistų vartojimą [14]. Pastebėta, kad blogiau gyve-

nančių ir mažesnes pajamas gaunančių šeimų būstuose yra didesnė endotoksinų koncentracija, palyginti su didesnes pajamas gaunančiomis šeimomis ir jų būstais [15]. Ši išvada reikšminga hipotezei, kad alergijos simptomai ir astma yra dažnesnė žemesnio socialinio sluoksnio ir blogiau gyvenančių šeimų vaikams.

2010 m. Italijoje (Parma) vyko PSO Europos aplinkos ir sveikatos organizacijos (angl. *WHO European Centre for Environment and Health*) susitikimas ir diskusijos apie socialinių netolygumų ir aplinkos veiksnių poveikį sveikatai [16]. Pažymėta, kad Europoje nėra tyrimų, atskleidžiančių socialinių netolygumų ir aplinkos poveikį vaikų sveikatai reikšmę, o štai JAV atlikti net keli tyrimai, įrodantys  $\text{O}_3$  ir CO reikšmę 3–6 metų ir 12–18 metų vaikų astmos simptomams žemo socialinio sluoksnio šeimose [17]. Pasak Meksikos tyrėjų, oro tarša yra svarbus mažų vaikų mirtingumo nuo kvėpavimo takų ligų rizikos veiksnys [18], o kinų tyrėjai teigia, kad anglių degimo produktai yra reikšmingai susiję su kosuliu, skrepliaivimu ir švokštumu [19].

Lietuvoje tirtas sveikatos ryšys su būsto aplinka. Padedami PSO Europos regiono biuro, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija ir Valstybinis visuomenės sveikatos centras atliko du modeliuojamus būsto ir sveikatos tyrimus Vilniaus mieste. Tyrimų rezultatai įspėjo apie didelius pavojus vaikų sveikatai: 6,3 proc. namų valdų turėtojų teigė, kad prirūkytuose kambariuose miega vaikai, iš jų net 40 proc. miega nuolat. Mūsų duomenys parodė, kad daugiau nei viename ketvirtadalyje (27 proc.) būstų yra rūkoma. Rūkymo įtaka kvėpavimo takų simptomams yra neabejotina, ypač motinos rūkymas nėštumo metu. Jis lemia prastesnę vaiko plaučių funkciją ne tik gimus, bet ir vėlesniame gyvenime ir yra svarbus švokštimo ir astmos rizikos veiksnys, nepriklausomas nuo pačios plaučių funkcijos ir imuninės sistemos fenotipo [20]. Be to, nėštumo metu rūkusių mamų vaikų organizme pakinta citokinų išsiskyrimas, yra mažesnis T reguliacinių ląstelių kiekis, tokie vaikai yra jautresni aplinkai ir alerginiam įsijautrinimui. Be to, nustatytos nuolatinio mamos rūkymo ir vaiko kosulio sąsajos. Rūkymas ir rūkalių skaičius būste yra siejami su dažnesnėmis kvėpavimo takų



ligomis, ypač astma, ir dažnesniu pamokų nelankymu [21, 22].

Drėgnomis vietomis namuose skundėsi 21,5 proc. respondentų, pelėsi (tamsias dėmes) ant sienų pastebėjo net 42 proc. atsakiusiųjų. Norvegai nustatė, kad pelėsis yra susijęs su visais respiraciniais simptomais, o italai patvirtino, kad švokštimo ir astmos simptomai yra statistiškai reikšmingai susiję su pelėsiu ir drėgme būste ir yra labai svarbūs mažiems vaikams: dėl pelėsio poveikio respiracinių simptomų padažnėja nuo 35 proc. iki 100 proc. [23]. Jeigu vaikas gyvena būste, kuriame juntamas nuolatinis pelėsio kvapas, astmos tikimybė yra 100 proc., o dažnai pasikartojantys astmos simptomai reikšmingi vaiko ir jo šeimos gyvenimo kokybei [24]. Šio tyrimo duomenimis, pelėsis namuose buvo susijęs su vaikų emocijomis ir blogesne GK.

Su astma ir ja sergančiųjų gyvenimo kokybė dažniausiai siejami ne tik išvardyti aplinkos veiksniai, bet ir daug tokių veiksnių, kaip sveikatos prie-

žiūros prieinamumas, prasti paciento santykiai su gydančiu gydytoju, mažesnės namų ūkio pajamos, žemesnis išsilavinimas, neveiksmingas gydymas vaistais, neigiamas nusiteikimas ligos atžvilgiu, nuovargis ir sutrikęs vaiko bei jo šeimos narių poilsis [25]. Taigi, tolesni vaikų ir jų tėvų astmos bei gyvenimo kokybės tyrimai padės ne tik atskleisti namų aplinkos ir klinikinių simptomų paplitimo reikšmę, bet ir pakartotinai įvertinti papildomus reikšmingus veiksnius.

## Išvados

Astma sergančių vaikų gyvenimo kokybė yra susijusi su socialiniais ekonominiais veiksniais: gyvenamąja vieta, būsto šildymo tipu, drėgnomis vietomis ir židiniu namuose, mamos rūkymu nėštumo metu, senelių ir giminaičių parama. Šie veiksniai paaiškina 13,5 proc. vaikų gyvenimo kokybės bendrosios skalės ir 36,6 proc. aktyvumo skalės dispersijos.

## PAEDIATRIC ASTHMA, HOME ENVIRONMENT, PARENTAL SOCIOECONOMIC STATUS AND QUALITY OF LIFE

### Eglė Vaitkaitienė<sup>1</sup>, Vaida Taminskienė<sup>2</sup>, Arūnas Valiulis<sup>2, 3, 4</sup>, Apolinaras Zaborskis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy; <sup>2</sup>Vilnius University Medical Faculty, Public Health Institute; <sup>3</sup>Vilnius University Medical Faculty, Clinic of Children's Diseases; <sup>4</sup>Vilnius City Clinical Hospital, Lithuania

**Abstract.** *Asthma is the most prevalent chronic disease among children and is associated with morbidity and substantial use of healthcare resources. Following an increase in prevalence over the last decades, recent data suggests that the prevalence of asthma has plateaued at 6–9 perc. Despite the considerable genetic contribution, there are likely several additional social and environmental factors involved in the cause and exacerbation of childhood asthma. The purpose of this study is to evaluate how socioeconomic status influences the development of asthma, as many studies reported that children in families with low SES (measured by parental occupation, education or family income), have an increased asthma risk even after adjustment for known confounders such as maternal smoking, indoor allergens. In this study we investigated whether parental income, education, family living and house environment were associated with the risk of childhood asthma in a nationwide cohort of school age children and their parents, and how these factors were related to the quality of life. The results showed that quality of life is significantly associated with family socio-economic factors such as place of residence, type of heating, fireplace, wet places at home and mothers smoking during pregnancy in Lithuanian children suffering from asthma.*

**Key words:** *asthma, allergies, home environment, family socio-economic status, children.*

## LITERATŪRA

1. Pruss-Ustun A, Corvalan C. Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.

2. Samet J, Krewski D. Health effects associated with exposure to ambient air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70: 227–42.

3. Dockery DW, Stone PH. Cardiovascular risks from fine particulate air pollutants. *N Engl J Med* 2007; 356: 511–13.

4. Kepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, et al. The NATIONAL Human Activity Pattern Survey (NHAPS): resources for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001; 11: 231–52.

5. Gold DR, Wright R. Population disparities in asthma. *Annual Rev Public Health* 2005; 26: 89–113.
6. Breyse PN, Diette GB, Matsui EC, Butz AM, et al. Indoor air pollution and asthma in children. *Proc Am Thor Soc* 2010; 7: 102–106.
7. Crain EF, Walter M, O'Connor GT, et al. Home and allergic characteristics of children with asthma in seven US urban communities and design of an environmental intervention: the inner-city asthma study. *Environm Health Perspectives* 2002; 110 (9): 939–45.
8. Iversen L. Rural living may lessen lung diseases. *Chest* 2005; 128: 2059–67.
9. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S81–94.
10. Devries A, Vercelli D. Epigenetics of human asthma and allergy: promises to keep. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 183–89.
11. Spengler JD, Jaakkola JK, Parise H. Housing characteristics and children's respiratory health in the Russian Federation. *Am J Public Health* 2004; 94 (4): 657–62.
12. Vaitkaitiene E, Strumylaite L, Kregzdyte R. Effect of domestic gas cooking on respiratory health of children in Kaunas. *Srodowisko a zdrowie dziecka*. Legnica, Poland 2002.
13. Piloto LS, Nitschke M, Smith BJ. Randomized controlled trial of unflued gas heater replacement on respiratory health of asthmatic schoolchildren. *Intern J Epid* 2003; 33: 208–14.
14. Montealegre F, Fernandez B, Delgado A, et al. Exposure levels of asthmatic children to allergens, endotoxins and serine proteases in a tropical environment. *J Asthma* 2004; 41: 485–96.
15. Kozyrskyj AL, Kendall GE, Jacoby P, Sly PD, et al. Association between socioeconomic status and the development of asthma: analyses of income trajectories. *Amer J Public Health* 2010; 100 (3): 540–46.
16. Environment and health risks: a review of the influence and effects of social inequalities. WHO, Europe, Italy (Parma), 2010 March 10–12.
17. Neidell MJ. Air pollution, health and socio-economic status: the effect of outdoor air quality on childhood asthma. *J Health Economics* 2004; 23: 1209–36.
18. Romieu I et al. Infant mortality and air pollution: modifying effect by social class. *J Occup and Environm Med* 2004; 46: 1210–16.
19. Qian Z, Zhang J, Korn LR. Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory condition in Chinese children? *Intern J Epidemiol* 2004; 33: 582–88.
20. Vaitkaitiene E, Strumylaite L, Kregzdyte R, Darginaviciene V. Passive tobacco smoke and lung function in children. *Allergy & Clinical Immunology International – J World Allergy Organisation*. Official organ of the World Allergy Organization, Official organ of INTERASTMA 2005; suppl.1; poster no. 314, p. 126.
21. Bousquet J, Addis A, Agache I, (...) Valiulis A, et al. Integrated Care Pathways for Airway Diseases (AIRWAYS-ICPs). European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, Action Plan B3. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL, WP7). *Eur Respir J* 2014; 44 (2): 304–23.
22. Ding G, Ji Rouxu, Bao Yixiao. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014. Prieiga per internetą (žiūrėta 2014-09-17): <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.004>
23. Jaakkola JJK, Hwang BF, Jaakkola N. Home dampness and molds, parental atopy and asthma in childhood: a six year population-based cohort study. *Environm Health Perspectives* 2005; 113(3): 357–61.
24. Taminskienė V, Vaitkaitienė E, Valiulis A. Bronchų astmos ir gyvenimo kokybės tarpusavio sąveika vaikystėje ir paauglystėje. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2013; XVI spalis, 2: 5346–51.
25. Vaitkaitiene E, Makari J, Zaborskis A. Gyvenimo kokybės samprata ir sveikatos nulemtos vaikų gyvenimo kokybės tyrimai. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43 (7): 746–55.

**Adresas:**

Doc. dr. Eglė Vaitkaitienė  
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija  
Eivenių g. 2, LT-50028 Kaunas  
Tel. (37) 327 331  
Tel. mob. +370 687 51112  
El. paštas: egle.vaitkaitiene@gmail.com

*Gautas:* 2014-11-07

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Genotipo ir imuninių veiksnių sąveika bronchų astmos patogenezėje

Vaida Taminskienė<sup>1</sup>, Eglė Vaitkaitienė<sup>2</sup>, Arūnas Valiulis<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas; <sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Medicinos akademija; <sup>3</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika, <sup>4</sup> Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

**Santrauka.** Astma – tai heterogeninė, lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga kintanti kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjęs bronchų jaudrumas, kliniškai pasireiškianti pasikartojančiais švokštimo epizodais, kosuliu, dusuliu ir krūtinės veržimo pojūčiu arba vadinamąja epizodine grįžtama bronchų obstrukcija. Neabejojama, kad astma turi stiprų genetinį pagrindą. Per pastaruosius keliasdešimt metų astmos paplitimas sparčiai augo, o šio augimo pagrindas – genų ir aplinkos sąveika, tačiau ši sąveika šiandien dar nėra aiški, todėl atliekama daug tyrimų ieškant kertinių astmos išsivystymo mechanizmų. Prenatalinis ir postnatalinis laikotarpiai yra reikšmingi imuniteto formavimuisi, kai ligos rizika ir apsauginiai veiksniai yra ypač svarbūs. Šiame straipsnyje norime apžvelgti naujausius mokslinius tyrimus, įžvalgas ir įrodymus, siejamus su astma, atskleisti genotipo ir aplinkos reikšmę astmos patogenezėje.

**Reikšminiai žodžiai:** alergija, astma, švokštimas, fenotipas, genotipas, imunitetas, vaikai.

**Santrumpos:** CTGF – jungiamojo audinio augimo faktorius, LCA – latentinių klasių analizė (angl. Latent Class Analysis), GWAS – plataus masto genomo asociacijų tyrimas (angl. Genome-Wide Association Study), SNP – vieno nukleotido polimorfizmai (angl. Single Nucleotide Polymorphisms), NPSR1 – neuropeptidų receptoriaus 1.

Astma – tai heterogeninė, lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga kintanti kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjęs bronchų jaudrumas, kliniškai pasireiškiantis pasikartojančiais švokštimo epizodais, kosuliu, dusuliu ir krūtinės veržimo pojūčiu arba vadinamąja epizodine grįžtama bronchų obstrukcija. Neabejojama, kad astma turi stiprų genetinį pagrindą. Per pastaruosius keliasdešimt metų astmos paplitimas sparčiai augo, o šio augimo pagrindas – genų ir aplinkos sąveika, tačiau ši sąveika šiandien dar nėra aiški, todėl atliekama daug tyrimų ieškant astmos išsivystymo mechanizmų [1, 2].

## Švilpantis kvėpavimas vaikystėje

Švokštimas arba švilpimas yra pagrindinis nespecifinis klinikinis simptomas, susijęs su ribotu oro srauto patekimu pro susiaurėjusius kvėpavimo takus. Susiaurėjus kvėpavimo takams, oro srautas dėl nepakankamos jį pernešančios energijos sulėtėja. Sulėtėjęs oro srautas, keliaudamas pro susiaurėjusius bronchus ir jų sienes, sukelia virpesius ir polifoninį švilpimo garsą, kurį mes girdime [3].

Švokštimas, švilpantis kvėpavimas yra dažnas klinikinis simptomas kūdikiams ir ikimokyklinio amžiaus vaikams, tačiau jis dažniausiai pasireiškia tik virusinių infekcijų metu be ilgiau išliekančių simptomų. Dauguma vaikų pasikartojančius švokštimo simptomus išauga, o vaikai, kuriems švokštimas pasireiškia sulaukus daugiau 3 metų amžiaus, turi didžiausią riziką susirgti nuolatine astma. Tokiems vaikams simptomai pasireiškia ne tik ūminiu virusinių infekcijų metu, bet ir tarp jų ir yra būdingi klasikinei atopinei astmai, „pokyčio taškas“ – antrieji gyvenimo metai (įrodymų lygmuo B, II a) [2]. 1995 m. F. D. Martinez vaikų švokštimų studijoje (angl. Tucson Childrens Respiratory Study) išskyrė tris švokštimo rūšis: 1) neatopinis praeinantis ankstyvas švokštimas, pasireiškiantis per pirmuosius trejus gyvenimo metus, 2) atopinis vėlai prasidėjęs švokštimas, 3) su IgE padidėjimu susijęs išliekantis švokštimas.

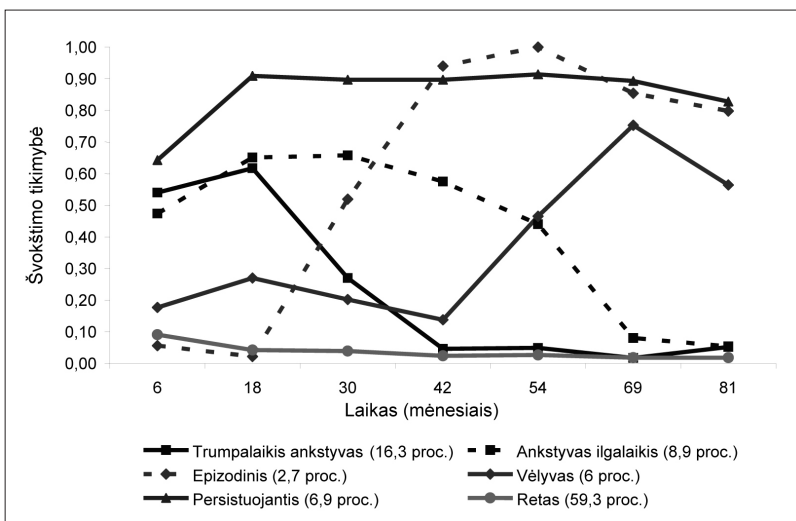
2008 m. ištyrus daugiau kaip 6000 švokščiančių ikimokyklinio amžiaus vaikų pateikti šeši švokštimo fenotipai (Thorax ALSPAC studija): trumpalaikis ankstyvas (angl. transient early) (16,3 proc.), epizodinis (angl. intermediate) (2,7 proc.), persistuojan-

tis (angl. *persistent*) (6,9 proc.), ankstyvas ilgalaikis (angl. *prolonged early*) (8,9 proc.), vėlyvas (angl. *late*) (6 proc.), retas (angl. *infrequent wheeze*) (59,3 proc.). Taigi, pasiūlyti du nauji švokštimo fenotipai – ankstyvas ilgalaikis ir epizodinis švokštimas. Pažymėtina, kad persistuojantis švokštimas pasireiškė tik 7 proc. vaikų (1 pav.) [4]. Naujausios vaikų švokštimo studijos duomenimis, iki 3 metų bent vienas švokštimo epizodas kliniškai pasireiškė 45,6 proc. vaikų (n=4,676), o astma diagnozuota 15,3 proc. vaikų, sulaukusių šešerių metų [5].

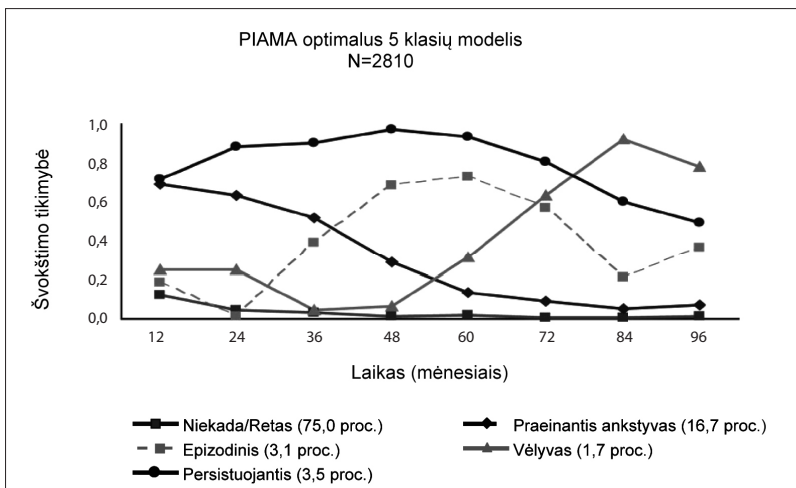
2011 m. Olandijoje atlikta daugiacentrė švokštimo fenotipų studija PIAMA (angl. *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*). Išskirti penki švokštimo fenotipai atsisakant *ankstyvo ilgalaikio* (angl. *prolonged early*) švokštimo sąvokos (2 pav.).

Taigi, šios pagrindinės trys studijos ir padėjo pagrindus šiandieniam vaikų švokštimo fenotipų supratimui.

Švokšimą ikimokyklinio amžiaus vaikams gali lemti įvairūs veiksniai, dažniausiai jį paskatina respiracinis sincitijaus, gripo, paragripo virusai, miko-



1 pav. Švokštimo fenotipai ikimokyklinio amžiaus vaikams (pagal ALSPAC, Thorax 2008)



2 pav. Vaikų švokštimo fenotipai (PIAMA studija, 2011)

plazmos bei chlamidijos. Populiacijos tyrimai rodo, kad maždaug vienas iš trijų vaikų iki trejų metų patiria bent vieną švokštimo epizodą. Sulaukus šešerių metų švokštimas būna pasireiškęs 50 proc. vaikų. Švokštimo „piką“ pirmaisiais gyvenimo metais lemia siauri kvėpavimo takai (ypač neišnešiotų naujagimių), greitai paburkstanti gleivinė ir jos polinkis į padidėjusią sekreciją. Trumpalaikis švokštimas pirmaisiais gyvenimo metais dažniau pasireiškia berniukams nei mergaitėms dėl santykinai mažesnio kvėpavimo takų skersmens, palyginti su bendru plaučių tūriu. Vaikui augant, šie anatomiciniai lyčių skirtumai tampa mažiau pastebimi [2, 3].

ALSPAC ir PIAMA daugiacentrėse studijose pateikiami ankstyvi švokštimo fenotipų rizikos veiksniai:

#### **I. Demografinės, mamos ir vaiko charakteristikos:**

- gyvenimas gausioje šeimoje mažame būste ar nuomojamame būste;
- maisto gamyba naudojant dujas;
- žemas mamos išsilavinimo lygmuo;
- mamos alerginės ligos ir astma;
- mamos rūkymas nėštumo metu;
- antibiotikų vartojimas nėštumo metu;
- vyriškoji naujagimio lytis;
- vieniša mama;
- mamos nerimas 32 nėštumo savaitę.

#### **II. Prenatalinės charakteristikos:**

- mamos amžius nėštumo metu;
- mažas gimimo svoris (<2,5 kg);
- priešlaikinis gimdymas (<37sav.);
- nenatūralus gimdymas.

#### **III. Postnatalinės charakteristikos:**

- natūralaus maitinimo trukmė;
- mamos rūkymas pirmaisiais vaiko metais;
- vaikų kolektyvo lankymas pirmaisiais metais;
- gyvūnų laikymas pirmaisiais vaiko amžiaus metais;
- motinos nerimas pirmaisiais metais.

Tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad pastoviausias nuolatinio švokštimo žymuo – padidėjęs jautrumas įkvėpjamiesiems alergenams. Populiacijoje 90 proc. sergančiųjų astma yra atopiški, tačiau mažiau nei 25 proc. visų atopiškų vaikų išsivysto astma. Šios įžvalgos pagrindžia tą faktą, kad du treč-

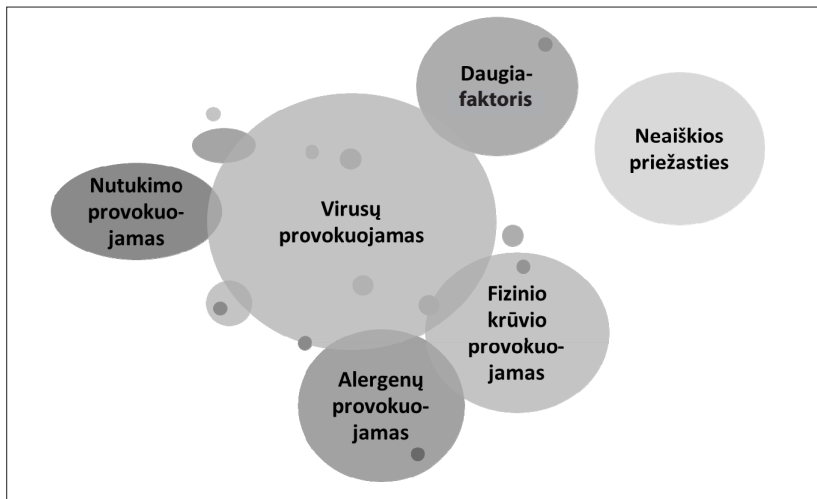
daliai švokščiančių vaikų švokščia tik iki 1–3 metų amžiaus ir vėliau nustoja, o kitas trečdalis suserga astma. Vadinasi, veikia papildomi mechanizmai, kurie ir lemia individualų alerginio jautrinimo sukeltą kvėpavimo takų uždegimą bei tolerancijos lygį iki atsirandant klinikiniams simptomams [6].

Diagnozuojant astmą, daugiausia dėmesio kreipiama į švokštimo epizodų kartojimąsi. Nors nėra griežtai nurodoma, kiek turėtų būti epizodų, siūloma, jog būtų ne mažiau kaip 3 kartai. Tačiau visada lieka abejonių, nes astma retai kada visiškai pagrįstai nustatoma vaikams iki vienerių metų amžiaus (įrodymų lygmuo II, C).

Ilgą laiką vyravo teorija, kad astma yra atopinė liga, kurios metu alergenui patekus į kvėpavimo takus aktyvuojami Th2 limfocitai, skatinamas citokinų išskyrimas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) ir eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, stimuliuojami B limfocitai, gaminami IgE klasės antikūnai, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, skatina mediatorių išskyrimą ar gamybą ir sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą. Ir iš tiesų alerginė astma yra vienas iš dažniausių astmos variantų. Tačiau jau yra sukaupta pakankamai duomenų, įrodančių, kad astma gali būti kelių fenotipų, kurių patologiniai fiziologiniai mechanizmai, klinikinė raida ir atsakas į gydymą yra skirtingi [7]. Tai reiškia, kad kiekvieno paciento astma yra daugiau ar mažiau savita, todėl ir gydymas turėtų būti parenkamas individualiai. Šią astmos sampratą visiškai pagrindžia kasdienė klinikinė praktika, kai atsakas į paskirtą gydymą būna skirtingas [8]. Astmos fenotipavimas prieš skiriant gydymą jau atliekamas kai kuriose Vakarų šalyse.

Fenotipai įvairiuose sutarimuose, metodinėse rekomendacijose grupuojami skirtingai. Vaikų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas PRACTALL (angl. *Diagnosis and Treatment of Asthma in Childhood: PRACTALL consensus report*) bei ICON (angl. *International Consensus on Pediatric Asthma*) išskiria astmos fenotipus pagal dominuojantį provokuojantį dirgiklį:

- virusų provokuojama astma;
- fizinio krūvio provokuojama astma;
- alergenų provokuojama astma;
- neaiškios priežasties (dirgiklio) provokuojama astma;



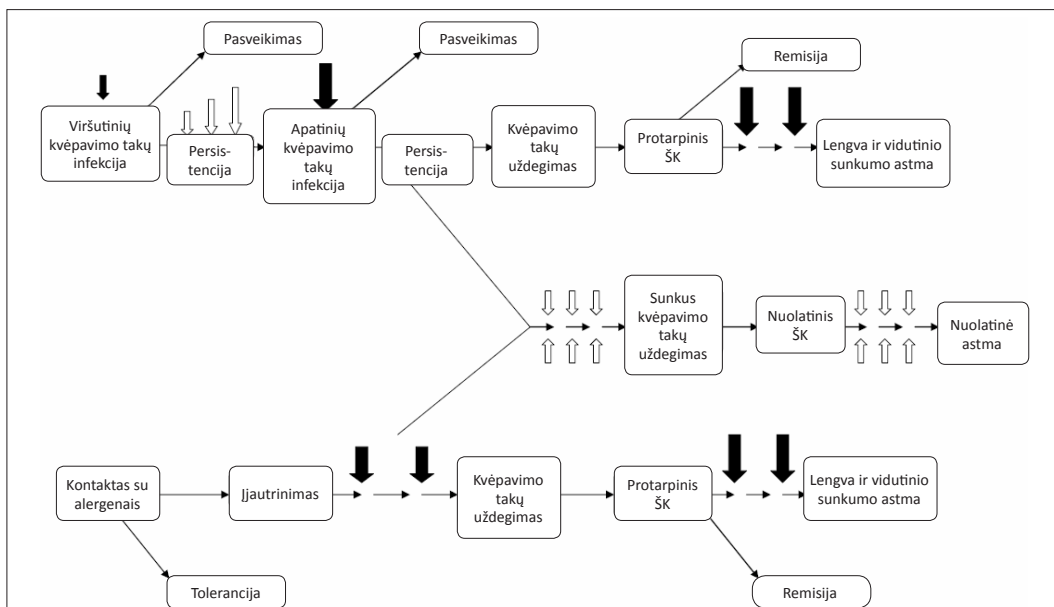
3 pav. Vaikų astmos fenotipai (pagal ICON Pediatric asthma, 2012)

- daugiųjų dirgiklių provokuojama astma;
- nutukimo sąlygojama astma (3 pav.).

Lietuvoje galimybės nustatyti astmos fenotipus dar nėra, todėl parenkant individualų gydymą pacientui tenka atsižvelgti į tam tikrus kriterijus: simptomatiką, ligos anamnezę ir eigą, atopinio fono ypatumus, atsaką į gydymą ir kt. Vis dėlto visais atvejais reikėtų stengtis išsiaiškinti tikėtiną ligos fe-

notipą. Tai ypač svarbu padaryti kuo jaunesniame amžiuje, nes anksti pradėtas adekvatus astmos gydymas yra pats veiksmingiausias.

Uždegiminių kvėpavimo takų reakcijų trukmę ir intensyvumą kontroliuoja nemažai įgimtų ir įgytų imuninių mechanizmų, kurie astma sergančių žmonių gali būti sutrikę. Tam įtakos gali turėti ir papildomi veiksniai: padidėjęs jautrumas šalčiui, sausam



4 pav. Virusinio ir alerginio uždegimo sukeltas švokštimo progresavimas iki nuolatinės astmos (pagal Walker, 2014)

orui, dulkėms, intensyviai fiziniam krūviui. Didelės imties kohortiniais tyrimais įrodyta, kad vieni pagrindinių veiksnių, lemiančių švokštimo progresavimą ir nuolatinės astmos atsiradimą, yra virusinės infekcijos bei padidėjęs jautrumas įkvėpjamiesiems alergenams. Rizika ypač padidėja, kai šie veiksniai veikia kartu (4 pav.).

Kitas svarbus nuolatinės astmos išsivystymo veiksnys yra plaučių funkcijos ypatumai. Kvėpavimo funkcijos rodikliai, jų gilumas yra nulemti genetiškai, taip pat toksinų poveikio motinos nėštumo metu [9]. Mažų vaikų kvėpavimo funkcijai ypač reikšmingas aktyvus ir pasyvus rūkymas nėštumo metu bei ketvirtais–šeštais gyvenimo metais. Jau gimusio vaiko plaučių funkcija kinta mažai, tad ikimokyklinio amžiaus vaikų plaučių funkcijos procentilis dažniausiai lieka toks pat, kaip ir gimimo metu. Plaučių funkcijos blogėjimą gali lemti pasikartojantys uždegimo procesai. Yra įrodyta, kad suaugusiųjų kvėpavimo funkcijos lygis tiesiogiai priklauso nuo jo lygio vaikystėje [10].

Nepaisant riboto kiekio histologinių įrodymų apie kūdikių ir mažų vaikų kvėpavimo takų uždegimo mechanizmą ir jo sukeltus pakitimus, pastebima, jog pasikartojantis švokštimas yra susijęs su epitelio retikulinės pamatinės membranos sustorėjimu ir kvėpavimo takų uždegimu. Tačiau tyrimai, atlikti vyresniems vaikams, sergantiems astma, cistine fibroze ir bronchektazine liga, rodo panašius histologinius pokyčius: bronchų lygiųjų raumenų išvešėjimas būdingas visoms grupėms [11]. Taigi, kvėpavimo takų pokyčiai nėra ligai specifiški, bet yra susiję su lėtiniu uždegimu. Be to, naujai astma sergančių suaugusiųjų duomenys atskleidė, kad bronchų spazmai patys savaime, nepriklausomai nuo jų atsiradimo mechanizmo, sukelia profibrozinių citokinų sekrecijos padidėjimą (transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGF-β), jungiamojo audinio augimo faktoriaus (CTGF), TH2 citokinų, iš kurių svarbiausias IL-13) bei kolageno kaupimąsi subepiteliniame sluoksnyje. Šie imuniniai veiksniai sąlygoja profibrozinį efektą, indukuodami periostinių sintezę, dėl to mažėja kvėpavimo takų elastingumas, siaurėja bronchų spindis, ryškėja obstrukcija. Šie pakitimai lemia klinikinių simptomų sunkumą, vaistų dozes, atsaką į gydymą [12, 13].

## Astmos fenotipai ir endotipai

Skirtingų astmos fenotipų išskyrimas padėtų išsiaiškinti specifinius juos nulemiančius imuninius mechanizmus – endotipus. Tokią galimybę jau siūlo naujausi diagnostikos metodai, pavyzdžiui, biožymenų tyrimai.

Astmos endotipai charakterizuoja ligos potipius pagal funkcinis ar patologinius biologinius mechanizmus, o astmos fenotipai – ligos bruožus, tai yra jos eigą, morfologiją, fiziologines savybes, nepriklausomai nuo jų mechanizmo. Tikėtina, kad tam tikras astmos endotipas atspindi ir specifinį jos fenotipą [14].

Ligai specifinius endotipus apibūdina sudėtingas imuninių molekulių tinklas, kuris ir nulemia astmos charakteristikas. Norint perprasti tokį astmos heterogeniškumą, būtini matematiniai algoritmai, kurie įvertintų įvairiapusių duomenis. Iki šiol taikomu klinikiu ir epidemiologiniu požiūriu, vaikų astmos fenotipai buvo apibrėžiami pagal švokštimo fenotipus: trumpalaikis, pastovus, vėlai prasidėjęs. Jie rėmėsi latentinių klasių analize (angl. LCA – *Latent Class Analysis*), kuri pagrindė ir tokius fenotipus kaip daugelio veiksnių išprovokuotas bei nuolatinis švokštimas. Taigi, toks klinikinis ir epidemiologinis požiūris pagrindė tik kai kuriuos astmos fenotipus, tačiau visi astmos mechanizmai dar nėra iki galo suprasti ir išsiaiškinti [15, 16].

Iki šiol alerginė astma, kurią lemia eozinofilinis uždegimas, imunologinių požiūriu atskleista geriausiai, tačiau neutrofilinei astmai būdingas T-helperių Th-17 fenotipas. Manoma, kad naujagimių kvėpavimo takų jautrumas infekcijoms gali būti susijęs su neutrofilų pokyčiais kvėpavimo takuose, o atsiradęs polimorfonuklearinių leukocitų trūkumas siejamas su vaikystės astma [17]. Be jau žinomo Th2 ląstelių poslinkio ir riboto Th1 atsako, naujagimių organizme gali atsirasti ir stiprus Th-17 ląstelių poslinkis, kuris atlieka svarbų imuniteto apsaugininko vaidmenį [17].

Pirmaisiais vaiko gyvenimo metais formuojasi ne vien imuninė, bet ir kvėpavimo sistema, kuri turi patirti daug pokyčių, kad prisitaikytų prie nuolatinės išorinės aplinkos dirgiklių: tai kvėpavimo takų skersmens didėjimas augant, alveolių forma-

vimasis, kvėpavimo takų epitelio ir plaučių parenchimos pokyčiai, nervų sistemos vystymasis. Šiuo laikotarpiu pasireiškiantys dirgikliai turi itin didelės reikšmės ne tik vaikystės, bet ir nuolatinės astmos fenotipui.

Svarbu pažymėti tai, kad vaikų astmos fenotipai negali būti tiesiogiai sugretinami su suaugusiųjų fenotipais. Suaugusiųjų astma skirstoma į fenotipus pagal reakciją į alergeną: I – ankstyvą, II – ankstyvą ir vėlyvą, o tai susiję su didesniu Th1 ir Th2 limfocitų chemokinių kiekiu, kuris lemia intensyvesnį ir ilgesnį kvėpavimo takų uždegimą bei bronchų obstrukciją ir patvirtinamas biologinių žymenų (POSTN, CLCA1 ir SERPINB2 kvėpavimo takų epitelyje ar interleukinai IL-4, IL-5, IL-13 skreplių ląstelėse) rodikliais [18].

Taigi, reikšminga išsiaiškinti skirtingus astmos fenotipų susiformavimo mechanizmus, kad būtų galima paskirti individualų gydymą, suprasti kiekvieno individo atsaką į jį bei prognozuoti ligos baigtį.

## Imuninių mechanizmų reikšmė astmos išsivystymui

Sergant astma sutrinka apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija, padidėja pralaidumas antigenams. Tokį epitelio struktūros pakitimą gali lemti genetiniai ir aplinkos veiksniai. Su genetiniais pokyčiais siejama sutrikusi citokinių – interferono IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda$  gamyba, sumažėjęs fermentų – superoksido dismutazės ir glutationo peroksidazės kiekis epitelyje, galima ir filagrino geno mutacija, kurią turi apie 50 proc. žmonių, sergančių atopiniu dermatitu.

Ankstyvame kūdikystės ir vaikystės amžiuje reikšminga natūralaus įgimto ir įgyto imuniteto ląstelių gausa ir sąveika su antigenais. Natūralaus imuniteto ląstelių (monocitų, granulocitų, dendritinių, putliųjų ląstelių, trombocitų, alveolinių makrofagų) gausu kvėpavimo takuose, kur jos išskiria stiprius mediatorius. Prie įgimto imuniteto prisideda fibroblastai, fibrocitai, endotelio bei epitelio ląstelės, ypač antro tipo alveolinės ląstelės, kurios išskiria didelius kiekius paviršinio aktyvumo baltymų, o šie reguliuoja normalią plaučių funkciją ir įgimtą apsaugą.

Šalia populiarios astmos išsivystymo paradigmos, apibūdinančios sutrikusią Th ląstelių veiklą,

ypač Th2 ląstelių vyravimą, įgimto imuniteto ląstelės (antro tipo limfoidinės ląstelės ILC2 ir NK ląstelių potipis NK2) taip pat prisideda prie padidėjusio antro tipo citokinių atsako. Th1 ir Th2 ląstelės reguliuoja imuninio atsako stiprumą, o NK1 ląstelių skaičius astma sergančių pacientų yra gerokai mažesnis. Be to, duomenys rodo, kad NK ir NK2 ląstelės yra svarbios alergijos atveju, nes slopina antigenai specifinį T ląstelių atsaką, IgE gamybą bei epitelinių ląstelių barjerų atsaką [19, 20]. Praplečiant Th2 ląstelių paradigmą, kiti T ląstelių potipiai, tokie kaip T reguliacinės ląstelės, Th17, Th9, CD8 ir B ląstelės, taip pat yra svarbios formuojantis astmos fenotipams. T reguliacinės ląstelės – vienos svarbiausių alerginės astmos patogenezėje. Gimimo metu iš virkštelės paimtame didelės astmos rizikos naujagimių kraujyje randami maži kiekiai T reguliacinių ląstelių. Taigi, T reguliacinės ląstelės apsaugo nuo alerginio jautrinimo pirmaisiais gyvenimo metais, taip pat reguliuoja atsako stiprumą jau pasireiškus alergijai [21]. Dėl šios priežasties jos tampa labai svarbios kuriant naujausias astmos diagnostikos ir gydymo strategijas.

Virusinio ar alerginio uždegimo vietoje išsiskiriantys IL-4 ir IL-13 siunčia signalus į kaulų čiulpus ir taip skatina FcER1 receptorių raišką dendritinėse ląstelėse, padidėjusį Th2 ląstelių aktyvumą, kuris slopina nuo Th1 ląstelių priklausomus apsaugos mechanizmus. Tai skatina tiek alerginį, tiek virusinį uždegimą bei paaiškina, kaip alerginis uždegimas iš vieno audinio yra perduodamas į kitą, pavyzdžiui, kai kūdikystėje atsiradusią maisto alergiją vėliau papildė alerginis rinitas bei astma [22]. Gimusio kūdikio, patekusio į mikroorganizmų pilną aplinką, išlikimas priklauso nuo imuninės sistemos susiformavimo ir jos efektyvumo, ypač nuo funkcijų, susijusių su Th1 ląstelėmis. Naujagimystės laikotarpiu veikiantys tokie trumpalaikiai humoraliniai mechanizmai kaip per placentą perduotas IgG, pagalbiniai imuniteto veiksniai motinos piene ir krekėnose bei itin didelis endogeninių Th17 ląstelių aktyvumas vaikui augant silpnėja. Pastebėta, kad tam tikrų imuninės sistemos funkcijų subrendimas kūdikystės laikotarpiu yra susijęs su mažesne ar didesne genetinė atopijos ir (ar) astmos rizika dar iki pasireiškiant ligai. Šiuo tarpsniu reikšmingi šie imu-



nologiniai rodikliai: IFN $\gamma$  atsako pajėgumas, IL-12 gamyba, HLA-DR išraiška, T reguliacinių ir dendritinių ląstelių kiekis ir aktyvumas. Didesnis jautrumas sunkioms apatinių kvėpavimo takų infekcijoms yra susijęs su mažesniu skaičiumi dendritinių ląstelių, sumažėjusiu IFN $\gamma$  bei IL12 išskyrimu, taip pat sutrikusia pusiausvyra tarp prouždegiminių ir reguliacinių citokinų. Yra duomenų, kad dauguma tokių imuninės sistemos trūkumų yra trumpalaikiai ir ankstyvame ikimokykliniame amžiuje net gali būti „kompensuojami“ ypač dideliais kiekiais Th1 ir Th2 citokinų. O didelis imuninės sistemos aktyvumas gali prisidėti prie nuolatinės astmos patogenezės ir jos simptomų raiškos. Apibendrinant galima teigti, kad sudėtinga įgimto ir įgyto imuniteto elementų sąveika formuoja astmos patogenezę, kuri skiriasi priklausomai nuo astmos endotipo. Naujų įgimtos ir įgytos imuninės sistemos žymenų tyrimas leistų itin tiksliai diagnozuoti švokštimą ir astmą bei pritaikyti individualų gydymą.

### Veiksniai, susiję su imuniniu atsaku

Vaikų astmos išsivystymas glaudžiai susijęs su genų ir aplinkos sąveika kritiniais augimo ir brendimo laikotarpiais per vadinamąjį „galimybių langą“. Nors nemažai astmos rizikos ir apsauginių veiksnių yra nustatyta, tačiau kiekvieno jų svarba, priežastingumas ir sąveika su kitais veiksniais dar nėra mokslininkų galutinai atskleisti.

### Genetiniai ir epigenetiniai veiksniai

Astmos genetika tyrinėjama plačiai. Vienas iš tyrimų – plataus masto genomo asociacijų tyrimas (angl. *Genome-Wide Association Study* – GWAS). Net 78 vieno nukleotido polimorfizmai (angl. *Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) buvo aprašyti 28 GWAS tyrimuose, tačiau tik nedaugelis jų kartojosi per kelias populiacijas [23]. Šiandien jau įrodytas chr17q21 lokuso (*ORMDL3/GSDML/ZPBP2*) ir astmos ryšys. Taip pat astma glaudžiai susijusi su *IL1RL1/IL18R1*, *TSLP* ir *IL33* genais nepriklausomai nuo tautybės [23]. *Chr17q21* lokusas apima ir *ORMDL3* geną, kuris svarbus per endoplazminį tinklą vykstančiam kalcio receptorių signalų perda-

vimui ir sfingolipidų metabolizmui, kurių išsiderinimas sukelia baltyminių molekulių pokyčius ir uždegimą. Didelė *ORMDL3* geno raiška taip pat siejama su padidėjusia virusų replikacija kvėpavimo takų epitelio ląstelėse bei lėtesniu atsigavimu po rinovirusinės infekcijos. *Chr17q21* lokusas yra siejamas su vaikystės astma, bet ne su atopija ir rodo genetiškai skirtingus astmos ir alergijos išsivystymo tarpinius kelius. *IL-33*, *IL1RL1* ir *TSLP* genai yra susiję su atopijos ir astmos fenotipais. Tiriant vaikus, kai jų astmos simptomai buvo paūmėję, pastebėta, kad Th2 ląstelių veiklą lemiančių genų raiška susijusi su susilpnėjusia Th1 genų raiška, kuri lemia ir kvėpavimo takų obstrukcijos lygį [24].

Genai, lemiantys galimybę paveldėti astmą, dar nėra iki galo ištirti. Net septyni labiausiai su astma siejami SNP identifikuoja individus, sergančius astma, tik 35 proc. jautrumu. Be to, trūksta duomenų apie retus genų variantus bei nepakanka informacijos apie genų tarpusavio bei genų ir aplinkos sąveikas. Danijoje atliktas tyrimas įrodė, kad *CDHR3* genas ir keturi prieš tai aprašyti lokusai (*GSDMB*, *IL33*, *RAD50*, *IL1RL1*) turi ryšį su dažnesniais astmos paūmėjimais ir didesne hospitalizacijos rizika [25]. Ši mokslininkų patvirtinta genetinė informacija yra svarbi efektyvesnei astmos kontrolei ir paūmėjimų valdymui, nors klinikinė ambulatorinė galimybė gauti genetinę informaciją yra ribota, tačiau ją galima taikyti gydant sunkios eigos astmos ligonius, kai paskirtas gydymas neveiksmingas, taip pat gali būti taikoma tikslinėms pacientų grupėms. Tam, kad būtų įdiegtas su astma susijusių fenotipų nustatymas, rekomenduojama naudoti plataus masto genomo genetinį prognozavimą, todėl apie šią galimybę kalbama vis dažniau. Genetika paaiškina 35–95 proc. paveldimos astmos, o papildomos įtakos gali turėti tiek reti genų variantai, tiek epigenetiniai veiksniai. Epigenetika apima grįžtamas paveldimas modifikacijas ne pirminėje DNR sekoje. Vienas iš pagrindinių epigenetinių mechanizmų yra DNR metilinimas, histonų modifikacijos ir nekoduojanti RNR, kurios galbūt prisideda prie astmos fenotipinio kintamumo bei aplinkos poveikio. Tyrimai parodė, kad diferencinis *ALOX12*, *ACSL3*, *CYP26A1*, *LCN6*, *AHRR*, *CYP1A1* ir *GFI1* lokusų metilinimas yra susijęs su vaikų bronchų astma taip pat, kaip ir skirtingas epige-

netinis atitinkamų lokusų (pvz., *ORMDL3*, *RAD50*, *IL4*, *IL13*, *FOXP3*, *CD14* ir *ADRB2*) pakeitimas, lemiantis genų raiškos skirtumus. Genų raiška pagrindiniame astmą nulėmiančiame *chr17q21* lokuse taip pat yra nulėmta *ZBP2* genotipo metilinimo [26].

### Aplinkos veiksniai

Literatūroje plačiai diskutuojama, o moksliniuose tyrimuose jau išsamiai aprašyti paleidžiamieji ir apsauginiai astmos veiksniai (žr. lentelę). Pabrėžiama įvairių aplinkos veiksnių poveikio mamos nėštumo metu svarba, nes tai lyg priemonė, programuojanti naujagimio imuninę sistemą per antigenus, patenkančius pro placentą [27]. Tačiau su imuninių reakcijų paleidžiamaisiais veiksniais aktyviai kovoja apsauginiai veiksniai, iš kurių minimi šie: kontaktas su ūkio gyvūnais ir įvairesne mikroflora, neapdoroto pieno vartojimas bei vyresnių seserų ar brolių turėjimas [28, 29]. Manoma, kad nuo alergijos ir astmos apsaugo ne tik paties vaiko kontaktas su ūkio gyvūnais ar šieno dulkėmis, bet ir jo mamos susidūrimas su šiais alergenais nėštumo metu. Remiantis tyrimais su gyvūnais, tokia motinos įtaka vaiko imuninei sistemai gali būti aiškinama netiesioginiu potencialiai prouždegiminių transmembranių atpažinimo receptorių funkcijos susilpnėjimu motinos vidiniame gimdos dangale, kuris lemia apsauginę placentos funkciją ir vaisiaus imuninės sistemos formavimąsi. Priešingą neigiamą poveikį turi motinos rūkymas nėštumo metu. Jis lemia prastesnę vaiko plaučių funkciją ne tik gimus, bet ir vėlesniame gyvenime ir yra svarbus švokštimo ir astmos rizikos veiksnys, nepriklausomas nuo pačios plaučių funkcijos ir imuninės sistemos fenotipo. Be to, nėštumo metu rūkusių mamų vaikų organizme pakinta citokinų išsiskyrimas, yra mažesnis T reguliacinių ląstelių kiekis, tokie vaikai yra jautresni aplinkai ir alerginiam įsijautrinimui. Didesnė švokštimo rizika taip pat siejama su motinos infekcijomis ir antibiotikų vartojimu nėštumo metu, o patalpų oro tarša, ypač dėl kieto kuro deginimo patalpų šildymui ir maisto gamybai, yra susijusi su ūminėmis ir lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis [30].

Astmos ir alergijos paplitimo didėjimas iš dalies siejamas su gyvenimo būdo pokyčiais, retesniu

Lentelė. **Žinomi ir numanomi veiksniai, reikšmingi nuolatinės astmos išsivystymui ankstyvoje vaikystėje (pagal Walker, 2014)**

Žinomi ir numanomi veiksniai	Stiprumas/kryptis
Virusinė infekcija	+++
Jautrumas nesezoniniams oro alergenams	+++
Jautrumas kitiems alergenams	++
Viruso tipas ir amžius infekcijos metu	++
Genetinis polinkis į Th2 imuniteto poslinkį	++
Ugdymo įstaigų lankymas	+
Lytis	+
Motinos rūkymas	+
Pasyvus rūkymas	+
Motinos infekcijos ir antibiotikų vartojimas	+
Padidėjęs bronchų jaudrumas	+
Prasta plaučių funkcija	+
Kvėpavimo takų gleivinės uždegimas	+
Nutukimas	+
Kvėpavimo takų mikroflora	+
Cezario pjūvis	+
Motinos ekspozicija aplinkos veiksniams	++/- -
Kontaktas su naminių gyvūnais	+/-
Žarnyno mikrofloros susidarymas	+/-
Motinos mityba nėštumo metu ir maitinant kūdikį	+/-
Brolių ir seserų skaičius šeimoje	-

\* „+“ – paleidžiamasis bronchų astmos veiksnys; „-“ – apsauginis bronchų astmos veiksnys.

kontaktui su bakterijomis, virusais, helmintais ir grybeliais. Kita vertus, virusinės infekcijos turi ryšį su apatinių kvėpavimo takų infekcijomis, švokštimo vaikystėje bei didesniu astmos paplitimu, o jų sąveika – su padidėjusiu jautrumu oro alergenams ir didina nuolatinio švokštimo bei astmos riziką [31]. Virusai pažeidžia kvėpavimo takų epitelio ląsteles, kurios skatina uždegimą slopinančių chemokinių ir citokinų (IL-25, IL-33, TLSP) išsiskyrimą, kartu didindami Th2 atsaką. Virusinių infekcijų ir Th2 imuniteto sąveika lemia stipresnę imuniteto reakciją į virusus bei astmos galimybę [32]. Alergijos ir

astmos galimybę ypač padidina rinovirusinės infekcijos pirmaisiais dvejais gyvenimo metais. Be to, padidėjęs jautrumas oro alergenams ankstyvame amžiuje gali nulemti rinovirusų sukeltą švokštimą bei nuolatinius astmos simptomus. Imlumą virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms lemia epitelio barjerinė funkcija, kurią veikia keli genai (*FLG*, *ORMDL3*, *ADAM33*) [33]. Sutrikdytas signalų perdavimo kelias epitelio ląstelėse padidina jautrumą aplinkos teršalams, alergenams, virusams, o tai sukelia epitelio pažeidimą bei netipišką jo regeneraciją, kai dažnai sutrikdoma barjerinė funkcija, o tai atveria kelius kitiems virusams. Kvėpavimo takų epitelis – vienas pagrindinių I ir III tipo interferono šaltinių. Interferono trūkumas pastebėtas esant rinovirusinei infekcijai ir vaikams, sergantiems astma [34].

Imuninės sistemos stimuliavimas aplinkoje esančių mikroorganizmų – viena iš esminių imuninės sistemos subrendimo prielaidų. Ypač svarbi virškinamojo trakto mikroflora, kuri pradeda formuotis gimimo metu, patekus pirmosioms bakterijoms.

Plėtojant higienos hipotezę teigiama, kad žarnyno ir kvėpavimo takų mikrofloros sudėtis yra svarbus astmos rizikos veiksnys, lemiantis ankstyvą imuniteto vystymąsi ir jautrumą uždegiminėms ir alerginėms ligoms. Žarnyno mikrofloros disbalansas yra siejamas su padidėjusia vaikų astmos rizika [35], ypač padidėjęs *Clostridia* ir sumažėjęs *Bifidobacteria* kiekis, kuris ankstyvoje vaikystėje gali būti susijęs su cezario pjūviu, dirbtiniu kūdikių maitinimu ar ankstyvu antibiotikų vartojimu. Pasikartojantis švokštimas ir astma vaikystėje taip pat gali būti susiję su pakitusia kvėpavimo takų mikroflora, jų kolonizacija *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ar *Haemophilus influenzae* bakterijomis. Atsparumas kvėpavimo takų infekcijoms bei imlumas alergijai ir astmai vaikystėje priklauso nuo imuninės sistemos efektyvumo ir gebėjimo atpažinti potencialius patogenus tarp visuminės kvėpavimo takų mikrofloros. Tinkamos mikrofloros užtikrinimas yra svarbus sveikatai palankaus imuniteto susiformavimo ankstyvoje vaikystėje veiksnys.

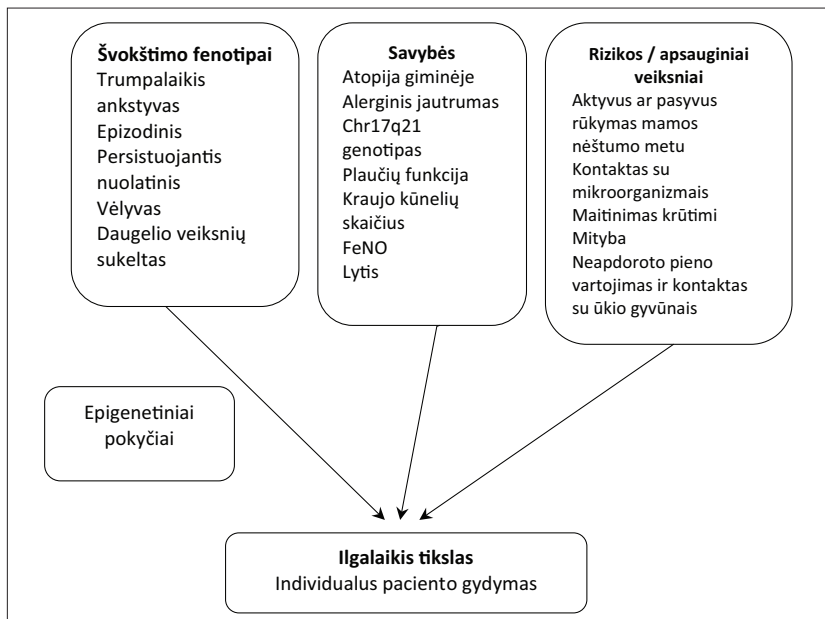
Pastaruoju metu daug tyrimų sieja nutukimą su rizika susirgti astma bei sunkesne astmos eiga ją jau įgijus. Tačiau nei tikslus šio ryšio mechanizmas, nei

kaip nutukimas susijęs su nuolatiniu švokštimu dar nėra aišku [36].

## Genų ir aplinkos sąveika

Nors šiuo metu atrasta jau daugiau nei 100 genų, prisidedančių prie astmos patogenezės, tačiau polinkis sirgti astma tik iš dalies yra genetiškai nulemtas. Vis daugiau dėmesio skiriama specifinių genų ir aplinkos sąveikai. Tiriant vaikų bronchinę astmą aprašytos epigenetinių moduliacijų ir genetinių bei aplinkos veiksnių sąveikos. Pavyzdžiui, Bruce aprašė NPSR1 (neuropeptidų receptoriaus 1) polimorfizmo ir ūkio aplinkos alergenų sąveiką bei galimybę modifikuoti astmos įgijimo kontaktuojant su ūkio gyvūnais riziką. Tyrimuose aprašytos HLA genų ir alergenų, transmembraninių receptorių ir infekcijos molekulių, CD14 aktyvatorių polimorfizmo ir ekspozicijos mikroorganizmams sąveikos. Taip pat tiriamos sąveikos tarp epigenetinių moduliacijų ir aplinkos: diferencinio genų, susijusių su tabako rūkymu (*AHRR*, *CYP1A1*, *GF11*), DNR metilinimo ir motinų rūkymo nėštumo metu ar ADRB2 metilinimo ir patalpų oro taršos azoto oksidu. Su astma ir alergijomis susijusių genų DNR epigenetinio metilinimo pasikeitimas taip pat siejamas su prenataline ekspozicija ūkio alergenams. Taigi, aplinkos veiksnių kontrolė pacientams, turintiems galbūt imlų astmai genotipą, gali juos apsaugoti nuo astmos išsivystymo. Naujausi tyrimai rodo, kad neperdirbto karvės pieno vartojimas įvardijamas kaip astmos apsauginis veiksnys nepriklausomai nuo individo ekspozicijos su ūkio aplinka ir siejamas su mažesne IgE koncentracija ir mažesniu vaikų astmos paplitimu. Apsauginį neperdirbto karvės pieno tarpinį poveikį iš dalies galima priskirti *Treg* skaičiui, jo nauda siejama su išrūgų baltymų frakcija žaliaviniame piene. Prenatalinė ekspozicija ūkio aplinkai vaikystėje siejama su epigenetinio metilinimo modeliavimu, kai šeimoje yra genetinis polinkis sirgti alergija ir astma.

Taigi, šios mokslininkų įžvalgos iškelia svarbų uždavinį dar aktyviau tirti ir stebėti aplinkos poveikį, kaip antai skirtingų mikrobus sąveiką su individo genetika ir epigenetiniais veiksniais, imuninės sistemos formavimąsi ankstyvoje vaikystėje ir galimą



5 pav. **Bronchinės astmos individualaus gydymo plano prognoziniai veiksniai** (pagal Raedler, 2014)

alergijos ir astmos riziką. Efektyviausia prevencijos strategija turi būti orientuota į genetiką, epigenetiką ir tokius aplinkos veiksnius kaip aktyvus ir pasyvus rūkymas, palanki sveikatai mityba ir mikrobiotos formavimasis [37].

Šiandienis bronchų astmos išsivystymo mechanizmo supratimas būtinas siekiant diegti naujus ir veiksmingesnius gydymo bei prevencijos metodus, todėl svarbu įvertinti švokštimo fenotipą, galimus rizikos ir apsauginius veiksnius (5 pav.) [38].

## INTERACTION BETWEEN GENOTYPE AND IMMUNE FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Vaida Taminskienė<sup>1</sup>, Eglė Vaitkaitienė<sup>2</sup>, Arūnas Valiulis<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Vilnius University Medical Faculty, Institute of Public Health; <sup>2</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine; <sup>3</sup>Vilnius University Medical Faculty, Clinic of Children's Diseases, <sup>4</sup>Vilnius City Clinical Hospital, Lithuania

**Abstract.** Asthma is a heterogenic chronic inflammatory airway disease with intermittent airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness clinically manifesting in episodes of recurrent wheeze, cough, short of breath and tightness in chest or episodic reversible airway obstruction. There are no doubts that asthma has strong genetic background. The prevalence of asthma has been increasing during the last few decades because of gene-environment interactions which are not understood very well until now and many further studies searching for substantial mechanisms of developing asthma are performed. Prenatal and postnatal periods are significant in formation of immunity when risk and protective factors are especially important. In this article we would like to review the current studies, observations and evidences related with asthma, and to discuss interaction between genotype and environment on time axis of asthma pathogenesis.

**Key words:** allergy, asthma, wheeze, phenotype, genotype, immunity, children.

## LITERATŪRA

1. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013; 382: 1360–72.
2. Walker ML, Holt KE, Anderson GP, et al. Elucidation of pathways driving asthma pathogenesis: development of a systems-level analytic strategy. *Front Immunol* 2014; 5: 447.
3. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paed Respir Review* 2004; 5: 155–61.
4. Sa-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4 (24): 1–12.
5. Cano-Garcinuno A., Mora-Gandarillas ant the SLAM study group. Wheezing phenotypes in young children: a historical cohort study. *Prim Care Respir J* 2014; 23(1): 60–66.
6. Strickland D, Holt P. T-regulatory cells in childhood asthma. *Trends Immunol* 2011; 32: 420–27.
7. Brand P, Caudri D, Eber E., Gaillard EA, (...), Valiulis A, Wennergren G, Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1172–27.
8. Taminskiėnė V, Vaitkaitienė E, Valiulis A. Pacientų mokymas kaip bronchų astmos valdymo metodas. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2014; XVII: 2: 5552–61.
9. Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV, Gharib SA, Obeidat M, Tang W, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. *Nat Genet* 2011; 43: 1082–90.
10. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1202–205.
11. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837–43.
12. Sonnappa S, Bastardo C, Saglani S, Bush A, Aurora P. Relationship between post airway pathology and current lung function in preschool wheezers. *Eur Respir J* 2011; 38: 1431–6.
13. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, et al. Lung function, airway remodeling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66: 157–62.
14. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355–60.
15. Raedler D, Schaub B. Immune mechanisms and development of childhood asthma. *Respir Med* 2014; 2: 647–56.
16. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1505–12.
17. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 2012; 122: 2741–48.
18. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify Th2-high and Th2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 388–94.
19. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 75–87.
20. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 527–35.
21. McLoughlin RM, Calatroni A, Visness CM, et al. Longitudinal relationship of early life immunomodulatory T cell phenotype and function to development of allergic sensitization in an urban cohort. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 392–404.
22. Ding L, Abebe T, Beyene J, et al. Rank-based genome-wide analysis reveals the association of ryanodine receptor-2 gene variants with childhood asthma among human populations. *Hum Genomics* 2013; 7: 16.
23. Caliřkan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398–407.
24. Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–73.
25. Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies *CDHR3* as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014; 46: 51–55.
26. Berlivet S, Moussette S, Ouimet M, et al. Interaction between genetic and epigenetic variation defines gene expression patterns at the asthma-associated locus 17q12-q21 in lymphoblastoid cell lines. *Hum Genet* 2012; 131: 1161–71.
27. Peters JL, Boynton-Jarrett R, Sandel M. Prenatal environmental factors influencing IgE levels, atopy and early asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 187–92.
28. Loss G, Apprigh S, Waser M, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA STUDY. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 766–73.
29. Michel S, Busato F, Genuneit J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013; 68: 355–64.

30. Liuis A, Depner M, Gaugler B, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 551–59.

31. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65: 1045–52.

32. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 939–45.

33. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S81–94.

34. Djukanovic R, Harrison T, Johnston SL, et al. The effect of inhaled interferon-beta on worsening of asthma symptoms caused by viral infections: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; published online Jun 17.

35. Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet* 2013; 381: 861–73.

36. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 77–105.

37. Bousquet J, Addis A, Agache I, (...) Valiulis A, et al. Integrated Care Pathways for Airway Diseases (AIRWAYS-ICPs). European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, Action Plan B3. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL, WP7). *Eur Respir J* 2014; 44 (2): 304–23.

38. Ding G, Ji Rouxu, Bao Yixiao. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.004>>.

*Adresas:*

Vaida Taminskienė  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Visuomenės sveikatos institutas,  
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
Tel. (5) 2398 747  
El. paštas: [vaida.taminskiene@mf.vu.lt](mailto:vaida.taminskiene@mf.vu.lt)

*Gautas:* 2014-11-07

*Pataisytas:* 2015-02-09

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Naminių gyvūnų laikymo sąsajos su vaikų psichikos sveikata

Paulius Stravinskas<sup>1</sup>, Sigita Lesinskienė<sup>2</sup>, Genė Šurkienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas;

<sup>2</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika

**Santrauka.** Naminiai gyvūnai vaiko aplinkoje gali turėti teigiamą įtaką jo savivertės, atjautos, bendravimo įgūdžių formavimuisi. Darbo tikslas buvo nustatyti naminių gyvūnų laikymo namuose sąsajas su mokyklinio amžiaus vaikų psichikos sveikata. Vykdamas tyrimą atlikta anoniminė apklausa pasirinktoje Vilniaus mokykloje, 2012 metų vasario–kovo mėnesiais, apklausoje dalyvavo penktų–aštuntų klasių 193 mokiniai, jų tėvai ir klasių auklėtojai, taikytas tyrėjų sudarytas klausimynas apie naminius gyvūnus ir standartizuotas Galių ir sunkumų klausimynas (SDQ) mokiniams, jų tėvams ir klasių auklėjams. Vaikų amžius nuo 11 iki 16 metų, amžiaus vidurkis 12,7 metų. Dažniausiai vaikai nurodė namuose laikantys katę (29,9 proc.), šunį (20,8 proc.) ar turintys po kelis naminius gyvūnus (23,9 proc.). Pagrindinė priežastis, kodėl mokiniai nelaiko naminių gyvūnų, buvo ta, kad nėra sąlygų ir galimybių. Vaikų nuomone, naminių gyvūnų turėjimas labiausiai ugdo atsakingumą (87 proc.), pareigos jausmą (79,8 proc.) ir geresnį gyvūno supratimą (57 proc.). Vaikai mano, kad turėdami naminį gyvūną jie būtų daug laimingesni ir namuose jiems būtų smagiau. 92,4 proc. naminius gyvūnus turinčių vaikų nurodė, kad gyvūnai jiems teikia džiaugsmo. Tiriant bendrą SDQ įvertį ir kiekvienos iš penkų skalių įverčius (socialumo, hiperaktyvumo, emocijų simptomų, elgesio problemų ir problemų su bendraamžiais), statistiškai reikšmingų skirtumų tarp mokinių, kurie turi ir neturi gyvūnų, nenustatyta. Keletas statistiškai reikšmingų skirtumų buvo rasta lyginant abiejų tiriamųjų grupių respondentų atsakymus į pavienius SDQ klausimus, ypač vertinant mokinių socialumą. Atsižvelgiant į apžvelgtos literatūros ir šio tyrimo duomenis, svarbu šviesti visuomenę apie naminių gyvūnų teikiamą naudą ir galimybes gerinant vaikų sveikatą ir jų socialumą, ypač paslaugumą, geranoriškumą mažesniems vaikams, pasisiūlymą padėti tėvams, mokytojams ar kitiems vaikams.

**Reikšminiai žodžiai:** naminiai gyvūnai, psichikos sveikata, galių ir sunkumų klausimynas, vaikai.

**Santrumpos:** SDQ – galių ir sunkumo klausimynas (angl. Strengths and Difficulties Questionnaire).

Naminių gyvūnų auginimas ir priežiūra yra tinkamas ir veiksmingas būdas ieškant kompleksinių vaikų psichikos sveikatos galimybių [1, 3, 5–7].

Normaliam bei visavertiškam augančio vaiko vystymuisi svarbus bet koks artimas kontaktas su kita gyva būtybe, turinčia emocijas, jausmus ir besileidžiančia į tarpasmeninio ryšio užmezgimą. Naminių gyvūnų buvimas vaiko aplinkoje turi daug privalumų. Šilti jausmai augintiniams gali palankiai veikti vaiko savivertės, atjautos, empatijos formavimąsi. Teigiami santykiai su augintiniu gali būti stimulas vystytis kitiems pasitikėjimu grindžiamiems tarpasmeniniams santykiams. Geri santykiai su naminiu gyvūnu gali pagelbėti vystytis tiek žodinio, tiek nežodinio bendravimo įgūdžiams. Naminiai gyvūnėliai visada saugiai priims vaiko paslaptis ir asmenines jo mintis – vaikai su augintiniais kalbasi lygiai taip pat dažnai, kaip ir su žaislais. Augintiniai

gali tapti puikiais mokytojais – jie padės vaikui įgyti žinių apie visą gyvybės ciklą – gimimą, dauginimąsi, įvairias ligas, mirtį ir pan. [1–4].

Naminiai gyvūnai padeda ugdyti atsakomybės jausmą. Jie užtikrina ryšį su gamta ir realiu pasauliu bei apsaugo nuo to, kad vaikas nepradėtų per daug tikėti savo fantazijų pasauliu, kad atskirtų ribą tarp to, kas tikra, ir to, kas yra jo vaizduotėje. Naminiai gyvūnai gali išmokyti pagarbos visoms gyvoms būtybėms [1, 2]. Tyrimai parodė, kad asmenys, turintys naminių gyvūnų, yra komunikabilesni, dažniau šypsosi, yra humaniškesni [5, 6]. Paprastai vaikai iš šeimų, kuriose yra laikoma naminių gyvūnų, yra daug paklusnesni, jie labiau mėgsta grupinius darbus, dažniau būna draugų apsuptyje [7].

Pasaulyje yra atlikta tyrimų, nagrinėjančių naminių gyvūnų ir žmogaus sveikatos sąsajas, vertinančių, kaip naminiai gyvūnai gali paveikti ar ma-

žinti vienų ar kitų ligų atsiradimo riziką. Deja, tik nedidelė dalis žmonių suvokia, kad daugelis XXI amžiaus fizinių ligų dažnai yra psichologinių negalavimų padarinys, dėl to svarbu detaliau iširti, kaip naminiai gyvūnai gali veikti, keisti ir apskritai kokią įtaką turėti žmogaus psichologinei būsenai. Ypač tai svarbu vaikams.

Tyrimo tikslas – nustatyti naminių gyvūnų laikymo namuose sąsajas su mokyklinio amžiaus vaikų psichikos sveikata.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

**Apklauso eiga.** Atlikta anoniminė anketinė mokinių apklausa vienoje pasirinktoje Vilniaus miesto mokykloje. Atsitiktiniu būdu buvo atrinkta 12 klasių, po tris iš kiekvienos amžiaus grupės 5–8 klasėse. Apklausoje dalyvavo tėvai, mokiniai ir klasių auklėtojai. Pirmiausia mokinių tėvams buvo išdalinta 312 anketų. Jie buvo prašomi užpildyti tyrėjų sudarytą jiems skirtą klausimyną ir duoti informuoto asmens sutikimą, kad jų vaikas galėtų dalyvauti tyrime. 72 tėvai pažymėjo nesutinkantys, kad jų vaikai dalyvautų šiame tyrime (24,7 proc. bendro gražintų anketų skaičiaus). Atmestos, sugadintos, ne visai užpildytos ir tyrimui netinkamos buvo 26 anketos (8,9 proc.). Iš viso gauti duomenys apie 193 vaikus, apimant jų klasės auklėtojų, jų tėvų ir pačių vaikų užpildytus klausimynus.

**Taikyti klausimynai.** Tyrime naudotas Galių ir sunkumų klausimynas (angl. *Strengths and Difficulties Questionnaire* – SDQ), standartizuotos lietuviškos versijos vaikams, tėvams, mokytojams [8]. SDQ plačiai taikomas įvairiose šalyse vaikų emocinių simptomų, elgesio problemų, hiperaktyvumo, santykių su bendraamžiais problemų ir socialumo formalizuotai atrankai. SDQ klausimyną sudaro

25 klausimai, jie po penkis yra sugrupuoti į penkis skales – socialumo, hiperaktyvumo, emocinių simptomų, elgesio problemų ir problemų su bendraamžiais. 10 teiginių suformuluoti vaiko galioms, 15 teiginių – vaiko sunkumams apibūdinti (<http://www.sdqinfo.com/>) [9].

Tėvams buvo parengtas tyrimo aprašas ir buvo prašoma pažymėti, ar jie sutinka, kad jų vaikas dalyvautų tyrime. Tėvams kartu su tyrimo aprašu buvo duotas užpildyti SDQ klausimynas ir keletas papildomų klausimų apie laikomus naminius gyvūnus. Vaikams taikyta tyrėjų sudaryta 16 klausimų anoniminė anketa, apimanti bendruosius demografinius duomenis, namus, draugus ir naminius gyvūnus. Klasių auklėtojams buvo duota užpildyti SDQ mokytojų versija apie tyrime dalyvavusius vaikus.

Respondentai mokiniai suskirstyti į dvi grupes: neturintys naminių gyvūnų ir jų turintys. Pagrindinei duomenų analizei buvo panaudota statistinė programa *SPSS Statistics 17.0*. Kategorinių kintamųjų palyginimui naudotas chi kvadratu testas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo yra  $\alpha=0,05$ . Skirtumas tarp duomenų buvo laikomas statistiškai reikšmingu, kai  $p<0,05$ .

## Rezultatai

**Respondentų charakteristika.** Iš 193 tyrime dalyvavusių mokinių analizuoti 52,3 proc. mergaičių ir 47,7 proc. berniukų atsakymai. Mokinių amžius – nuo 11 iki 16 metų, amžiaus vidurkis 12,8 metų (SD 1,16). Buvo gauti 193 tėvų ir 193 klasių auklėtojų atsakymai apie tiriamuosius vaikus.

**Naminių gyvūnų paplitimas mokinių šeimose.** 74,6 proc. respondentų nurodė namuose laikantys naminį gyvūną, dažniausiai katę (29,9 proc.),

1 lentelė. **Atsakymo į klausimą „Ar svarbu ir reikalinga vaikui augant turėti naminį gyvūną?“ pasiskirstymas skirtingose tiriamųjų grupėse (proc.)**

Klausimas	Ar svarbu ir reikalinga vaikui augant turėti naminį gyvūną?					
	Taip	Ne	Nežinau	Kita	Iš viso	
Ar turi naminį gyvūną?	Taip	54,4	1,6	14	4,7	74,6
	Ne	10,9	2,6	8,3	3,6	25,4

$$\chi^2 = 16,89, df = 3, p < 0,05$$



šunį (20,8 proc.) ar po kelis naminius gyvūnus (23,9 proc.). 25,4 proc. asmenų teigė, kad namuose nelaiko jokio naminio gyvūno. Dažniausiai nurodyta priežastis buvo ta, kad neleidžia tėvai (42,9 proc.).

Vaikų, neturinčių naminių gyvūnų ir teigusių, kad augant vaikui svarbu ir reikalinga turėti naminį gyvūną, buvo 1,7 karto daugiau, nei taip teigusių vaikų, kurie nurodė turintys naminių gyvūnų (1 lentelė). Be to, taip teigusių mergaičių daugiau (75,2 proc.) nei berniukų (54,3 proc.),  $p < 0,05$ .

Tėvų buvo klausama, kodėl namuose nelaikomas naminis gyvūnas. Pagrindinės tėvų nurodytos priežastys buvo galimybių nebuvimas (55,1 proc.), poreikio nebuvimas (24,5 proc.) ar šeimos narių alergija (18,4 proc.).

**Vaikų nuomonė apie naminius gyvūnus.** Vaikų, neturinčių naminių gyvūnų, buvo prašoma nurodyti, dėl kokios pagrindinės priežasties jie norėtų jį turėti. Didžioji dalis šios grupės respondentų pasirinko variantus „Būčiau daug laimingesnis“ (28,8 proc.) ir „Namuose būtų kur kas smagiau“ (26,5 proc.). Vaikų, turinčių naminių gyvūnų, buvo klausama, ar naminio gyvūno turėjimas jiems teikia džiaugsmo. Net 92,4 proc. šių mokinių nurodė, kad naminių gyvūnų turėjimas jiems teikia džiaugsmo.

Vaikų buvo prašoma nurodyti, kokias pagrindines savybes, jų nuomone, ugdo naminių gyvūnėlių turėjimas. Respondentų atsakymai pateikiami 2 lentelėje. Iš pasirinktų atsakymų variantų dažniausiai buvo pažymėti atsakingumas (87 proc.), pareigos jausmas (79,8 proc.) bei geresnis gyvūno supratimas (57 proc.).

Mokiniams buvo pateiktas klausimas, ar, jų nuomone, naminiai gyvūnai gali atstoti tikrus draugus ar netgi brolius ir (ar) seseris? Didesnė dalis apklaustųjų buvo tos nuomonės, kad naminis gyvūnas daž-

nai gali tapti tikru draugu (variantą „Taip, gali“ pažymėjo 41,5 proc., 30,1 proc. nesutiko su šiuo teiginiu, kiti 28,5 proc. šiuo klausimu neturėjo nuomonės). Atsakymų variantai skirtingose respondentų grupėse šiuo klausimu pasiskirstė vienodai.

**SDQ klausimyno vertinimas.** Tiriant bendrą SDQ įvertį ir kiekvienos iš penkių skalių įvertčius (socialumo, hiperaktyvumo, emocinių simptomų, elgesio problemų ir problemų su bendraamžiais), statistiškai reikšmingų skirtumų tarp mokinių, kurie turi ir neturi gyvūnų, nebuvo rasta. Keletas statistiškai reikšmingų skirtumų buvo nustatyta lyginant abiejų tiriamųjų grupių respondentų atsakymus į pavienius SDQ klausimus, pavyzdžiui, vertinant mokinių socialumą, klasių auklėtojų nuomone, naminių gyvūnų turintys vaikai yra paslaugesni nei tie, kurie naminių gyvūnų neturi: paslaugų mokinių, turinčių naminių gyvūnų, buvo 54,9 proc., o tarp gyvūnų neturinčiųjų tokių buvo 40,8 proc. ( $p < 0,05$ ). Tėvų atsakymai leidžia teigti, kad šeimų, kurios turi naminių gyvūnų, vaikai yra geranoriškesni už save mažesniems vaikams nei tų šeimų, kurios naminių gyvūnų nelaiko (atitinkamai 84,0 proc. ir 67,3 proc.,  $p < 0,05$ ). Mokinių atsakymų analizė parodė, kad naminių gyvūnų neturintys vaikai rečiau pasisiūlo padėti savo tėvams, mokytojams ar kitiems vaikams. 22,5 proc. augintinių neturinčių respondentų nurodė, kad jie nepasisūlo padėti kitiems (iš augintinių turinčių respondentų tai nurodė tik 7,6 proc.,  $p < 0,05$ ).

## Rezultatų aptarimas

Daugiau mergaičių nei berniukų (75,2 proc. ir 54,3 proc.,  $p < 0,05$ ) teigė, kad augančiam vaikui svarbu ir reikia turėti naminį gyvūną. Tokius rezultatus būtų galima paaiškinti tuo, kad asmuo, kurio aplinkoje yra naminis gyvūnas, gali tiesiog besąlygiškai teigti apie jo svarbą ir būtinumą, nesugebėdamas kritiškai įvertinti to, kas būtų, jei naminio gyvūno nebūtų, ar galbūt vaikas, kuris turi naminių gyvūnų, iš tikrųjų patiria jų teikiamą naudą. Tokie rezultatai taip pat patvirtina ir kitų tyrėjų jau anksčiau gautas išvadas, kad asmenys, kurie turi naminių gyvūnų, juos apskritai yra linkę vertinti palankiau [10].

2 lentelė. **Mokinių nuomonė apie tai, kokias savybes ugdo naminio gyvūno turėjimas (proc.)**

Atsakingumas	87,0
Kruopštumas	23,3
Geresnis gyvūno supratimas	57,0
Pareigos jausmas	79,8
Nuoširdumas	50,3
Padedą atsikratyti baimių	20,7
Kita	4,1

Mergaičių, teigusią, kad augančiam vaikui reikia turėti naminių gyvūnų, yra daugiau nei berniukų. Paauglystės laikotarpiu mergaitės yra švelnesnės ir rūpestingesnės nei berniukai. Jos dažniau nori turėti ar turi naminių gyvūnų bei yra labiau globėjškos, o tai atitinka kitų tyrėjų išvadas [11, 12].

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad naminių gyvūnų turintys vaikai yra socialiesni daugeliu atžvilgių. Tai sutampa su kitų tyrėjų rezultatais [1, 7, 12–16].

Patikimų skirtumų, lyginant bendrą SDQ įvertį ir kiekvienos iš penkių skalių įverčius (socialumo, hiperaktyvumo, emocinių simptomų, elgesio problemų ir problemų su bendraamžiais) nebuvo gauta dėl palyginti mažo tyrime dalyvavusių respondentų skaičiaus. Išryškėjo tik tam tikrų ypatumų lyginant atsakymus į pavienius klausimus, ypač socialumo skalės – klausiant apie vaikų paslaugumą, geranoriškumą už save mažesniems vaikams, norą padėti

tėvams, mokytojams ar kitiems vaikams. Reikalingi tolesni didesnės apimties tyrimai.

## Išvados

1. Daugiau kaip pusė (74,6 proc.) tyrime dalyvavusių mokinių turėjo naminių gyvūnų ir labai palankiai atsiliepė apie jų teikiamą naudą, ugdomas geras savybes (atsakingumas, pareigos jausmas ir geresnis gyvūno supratimas).
2. Pagrindinė priežastis, kodėl mokiniai nelaiko naminių gyvūnų, yra ta, kad neturi sąlygų ir galimybių.
3. Atsižvelgiant į apžvelgtos literatūros ir šio tyrimo duomenis, svarbu šviesti visuomenę apie naminių gyvūnų teikiamą naudą ir galimybes gerinti vaikų sveikatą ir jų socialumą, ypač paslaugumą, geranoriškumą mažesniems vaikams, pasisiūlymą padėti tėvams, mokytojams ar kitiems vaikams.

## INTERFACE BETWEEN PETS KEEPING AND MENTAL HEALTH OF CHILDREN

**Paulius Stravinskas<sup>1</sup>, Sigita Lesinskiėnė<sup>2</sup>, Genė Šurkienė<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Public Health Institute; <sup>2</sup>Clinic of Psychiatry, Vilnius University Medical Faculty, Lithuania

**Abstract.** Keeping a pet in children's environment can have a positive influence on his self-esteem, empathy, formation of communication skills. The aim of the research was to find out the impact of pets keeping on children's mental health. Data were collected through anonymous surveys in of the schools in Vilnius, on February – March, 2012, the survey was carried out among 193 5–8 grade students, their parents and their class teachers. Each of them had to fill a questionnaire made by researchers and a standardizes Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Children age was from 11 to 16 years, age average 12.7 (SD 1.2). The majority of children were keeping cats (29.9 perc.), dogs (20.8 perc.) or had more than on pet (23.9 perc.). The lack of opportunities and conditions were the main reasons, why children do not have pets. Based on children opinion, keeping a pet develops responsibility (87 perc.), sense of duty (79.8 perc.) and better understanding of the animal (57 perc.). According obtained data children thought that they would be much happier and they would have much more fun in home if they had pet. 92.4 perc. of those keeping pets told, that keeping a pet brings them great joy. When investigating the general SDQ estimate and estimates of each five scales (sociability, hyperactivity, emotional symptoms, behavioral problems and problems with peers), statistically significant difference between children, who have or do not have pets, were not found. Several statistically significant differences were found between two groups when comparing some single SDQ questions, especially when assessing children's sociability. Taking into account an overviewed literature and the results of this research, it is important to educate the society about the benefits of keeping a pet and opportunities in improving the health and the sociability (especially helpfulness, goodwill for a younger children, proposition to help parents, teachers or other children) of children.

**Key words:** pets, mental health, school, children, Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ).

## LITERATŪRA

1. Foster BE. Effect of the Human-Animal Bond on Nursing Home and Assisted Living Facility Residents. University of Tennessee Honors Thesis Project, 2005.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Pets and Children. Facts for Families. 2008; 75.
3. Robin M., Bensen R. Pets and the Socialization of Children. The Haworth Press, 1985, p. 63–78.
4. Berk EL. Child Development. Fifth Edition. A Pearson Education Company, USA, 2000, p. 244–45.
5. Serpell J. Guest Editor's Introduction: Animals in Children's Lives. Society and Animals, The White Horse Press, Cambridge, UK, 1999; 7 (2): 87–94.
6. Beth EB. A Critical Review of Research on the Human/Companion Animal Relationship: 1988 to 1993. Anthrozoos. 1995; 8 (1): 9–20.
7. Paul SE, Serpell AJ. Obtaining a New Pet Dog: Effects on Middle Childhood Children and Their Families. Applied Animal Behaviour Science. 1996; 47: 17–29.
8. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1997; 38: 581–86.
9. Gintilienė G, Černiauskaitė D, Povilaitis R, Girzijauskienė S, Lesinskienė S, Pūras D. Lietuviškas SDQ – Standartizuotas mokyklinio amžiaus vaikų „Galių ir sunkumų klausimynas“. Psichologija. 2004; 29: 88–106.
10. Šinkariova L, Gudonis V, Trakūnaitė V. Naminių gyvūnėlių laikymo sąsajos su įvairiais žmogaus gyvenimo aspektais. Jaunųjų mokslininkų darbai. 2003; 2(18): 198–206.
11. Effects of Keeping Animals as Pets on Children's Concepts of Vertebrates and Invertebrates. International Journal of Science Education [žiūrėta 2015-02-08]. Prieiga per internetą: <[http://www.researchgate.net/publication/46119149\\_Effects\\_of\\_keeping\\_animals\\_as\\_pets\\_on\\_children%27s\\_concepts\\_of\\_vertebrates\\_and\\_invertebrates](http://www.researchgate.net/publication/46119149_Effects_of_keeping_animals_as_pets_on_children%27s_concepts_of_vertebrates_and_invertebrates)>.
12. Vidovic VV, Stetic VV, Bratko D. Pet Ownership, Type of Pet and Socio-emotional Development of School Children. Anthrozoos. 1999; 12 (4): 211–17.
13. Melson FG. Child Development and the Human-Companion Animal Bond. American Behavioral Scientist. 2003; 47 (31): 31–39.
14. Beck MA, Meyers Marshall N. Health Enhancement and Companion Animal Ownership. Public Health. 1996; 17: 247–57.
15. Endenburg N., Baarda B. The Role of Pets in Enhancing Human Well-being: Effects on Child Development [žiūrėta 2015-02-08]. Prieiga per internetą: <<http://www.deltasociety.org/document.doc?id=25>>.
16. Wood L, Giles-Corti B, Bulsara M. The Pet Connection: Pets as a Conduit for Social Capital? Social Science & Medicine. 2005; 61: 1159–73.

*Adresas:*

Paulius Stravinskas  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Visuomenės sveikatos institutas  
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
Tel. mob. +370 686 80403  
El. paštas: paulius.stravinskas@sam.lt

*Gautas:* 2015-01-07

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Kūdikių žindymas ir atopinis dermatitas: apsauginis ar skatinantis poveikis?

Girėna Slatkevičienė<sup>1</sup>, Jūratė Staikūnienė<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija; <sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Santrauka.** Motinos pienas yra geriausia maitinimosi forma kūdikiams pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, tačiau literatūros duomenys apie žindymo įtaką atopiniam dermatitui, kuris yra dažniausia alergijos išraiška kūdikiams ir mažiems vaikams, yra prieštaringi. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami naujausi nuo 2001 m. paskelbti tyrimai, nagrinėjantys apsauginį arba skatinantį žindymo poveikį atopiniam dermatitui išsivystyti. Pateikiama ir keletas naujų mokslinių tyrimų, ieškančių galimo tam tikrų motinos pienu komponentų (IgA, Th2 adjuvanto kofermento A) ar odos mikrofloros ryšio su žindomų ir nežindomų vaikų atopiniu dermatitu. Šiuo metu, kai turimi žindymo įtakos alergijai ir atopiniam dermatitui išsivystyti įrodymai yra prieštaringi, rekomenduojama vadovautis Pasaulio sveikatos organizacijos kūdikių žindymo rekomendacijomis.

**Reikšminiai žodžiai:** atopinis dermatitas, egzema, žindymas, pienu mišiniai, atopinio dermatito rizika, kūdikiai.

**Santrumpos:** AD – atopinis dermatitas, ŠS – šansų santykis, PI – pasiklivimo intervalas, CoA – kofermentas A.

Ar žindymas gali apsaugoti nuo alerginių ligų vystymosi, diskutuojama jau nuo XX amžiaus pradžios. Nors motinos pienas neginčijamai yra naudingiausias ir geriausias kūdikių maistas pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, išskirtinio žindymo nauda apsaugoti vaiką nuo alerginių ligų vystymosi vis dar nėra įrodyta, o literatūros duomenys apie žindymo įtaką atopiniam dermatitui yra prieštaringi [1–3].

Atopinis dermatitas (AD) – tai lėtinė uždegimo pasireiškianti odos liga [4]. Maždaug 85 proc. atvejų liga prasideda iki 5 metų amžiaus, daliai AD pacientų diagnozuojama ir maisto alergija [4, 5]. AD patogenezėje svarbiausia yra genetinių mutacijų, sutrikusios odos barjero funkcijos, imuninių ir aplinkos veiksnių sąveika [6]. Ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu mityba yra pagrindinis aplinkos veiksnys, galintis turėti įtakos imuninei sistemai. Taigi mityba gali tapti profilaktikos priemone siekiant išvengti alergijos pasireiškimo [7]. PSO rekomenduoja išskirtinį kūdikių žindymą pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius tam, kad būtų pasiektas optimalus augimas ir raida bei išlaikyta sveikata. Po pirmųjų 6 mėnesių, siekiant užtikrinti didėjančius mitybos poreikius, kūdikiai turėtų gauti sveiką ir mitybos poreikius atitinkantį papildomą maistą, o žindymas turėtų trukti iki 2 metų arba ilgiau [8]. Šioje apžvalgoje pateikiami tyrimų duomenys, ku-

rių rezultatai įrodė, kad žindymas mažina, didina arba neturi įtakos AD pasireiškimo rizikai. Nustatyta galima pienu komponentų ir odos mikrofloros įtaka AD pasireiškimui žindomiems ir nežindomiems vaikams.

## Įrodymai, kad žindymas mažina atopinio dermatito riziką

Viena labiausiai paplitusių nuomonių yra ta, kad žindymas padeda apsaugoti nuo atopinio dermatito vystymosi, ypač vaikus, kurių šeimose buvo asmenų, sergančių atopinėmis ligomis. Šią nuomonę pagrindžia įvairiose šalyse atliktų tyrimų rezultatai. Aštuoniolikos perspektyviųjų (angl. *prospective*) tyrimų, atliktų nuo 1966 iki 2002 m., metaanalizės duomenimis, išskirtinis žindymas pirmuosius trejus gyvenimo mėnesius sumažina AD pasireiškimą vaikams, kurių šeimose buvo narių, sergančių atopinėmis ligomis (ŠS 0,58, PI 0,41–0,92), ir tiems, kurių šeimose alergiškų narių nebuvo (ŠS 0,84, PI 0,59–1,19) [12]. Panašią išvadą pateikė ir daugiadalykės literatūros apžvalga, išnagrinėjusi 132 literatūros šaltinius [9].

Vokietijoje pagal 3903 tėvų klausimynų atsakymus apibendrinta, jog išskirtinis žindymas, palyginti su maitinimu karvės pienu mišiniais, turėjo

apsaugantį poveikį nuo atopinės egzemos [10]. Olandijoje daugiau nei 2 700 kūdikių buvo įtraukti į KOALA (Child, Parent, Helath, Focus on lifestyle and predisposition) gimimo kohortos klinikinį tyrimą, kuriame buvo išanalizuoti klausimynai ir dvejų metų vaikams tiriamas bendro ir specifinio IgE lygis kraujyje. Nustatyta, jog žindymas statistiškai reikšmingai gali apsaugoti nuo AD pirmaisiais dvejais gyvenimo metais kūdikius, kurių mamos nesirgo nei astma, nei kitomis alerginėmis ligomis ( $p < 0,01$ ). Rasta statistiškai nereikšmingai mažesnė rizika susirgti AD žindomiems kūdikiams, kurių mamos sirgo visomis alerginėmis ligomis, išskyrus astmą ( $p < 0,14$ ). Žindomiems kūdikiams, kurių mamos sirgo astma, nebuvo nustatyta apsauginio poveikio nuo AD ( $p = 0,87$ ) [11]. 2005 m. po klinikinio tyrimo Švedijoje ( $N = 4089$ ) buvo paskelbta, jog išskirtinis žindymas ilgiau nei 4 mėnesius sumažino AD riziką atopiją turintiems ar jos neturintiems vaikams, iki jiems sukako ketveri metai. Siekiant tikslesnių rezultatų į tyrimą nebuvo įtraukti vaikai, kuriems alergijos simptomai pasireiškė žindymo metu [12]. 2014 m. *Blattner* ir *Murase* savo straipsnyje apibendrinę įrodymus, jog žindymas pirmuosius keturis mėnesius gali sumažinti AD pasireiškimą. Tačiau pabrėžia, jog rizika sumažėja tik didelės rizikos grupės susirgti AD vaikams. Taip pat šiame literatūros šaltinyje teigiama, jog rizikai sumažinti nebūtina žindyti iki šešių mėnesių ar žindyti tik išskirtinai, ne duodant pieno mišinių ar kieto maisto [13].

### **Įrodymai, kad žindymas neturi įtakos atopinio dermatito išsivystymui**

Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, paskelbtos 2009 m. ir 2013 m., nepatvirtino, jog išskirtinis netgi didelės atopijos rizikos vaikų žindymas bent jau 3 mėnesius padeda apsaugoti nuo AD [14, 15]. Panašias išvadas pateikė ir kiti tyrėjai. *Kramer* ir *Kakuma* 2002 ir 2012 m. atliko išsamią literatūros apžvalgą, nagrinėdami žindymo trukmės optimalumą kūdikių sveikatai. Nors autoriai užtikrintai pabrėžia žindymo naudą kūdikių sveikatai, tačiau paskelbė, jog išskirtinis žindymas 6 mėnesius (lyginant su 3 arba 4 mėnesiais ir paskesniu mišriu maitinimu motinos pienu ir pieno mišiniais bei kitu maistu) neturi

ilgalaiškės įtakos atopinių ligų vystymuisi [16, 17]. Taip pat šie autoriai atliko 13 889 kūdikių apibendrintą atsitiktinių imčių tyrimą, tačiau neįrodė pagilinto ar išskirtinio žindymo apsauginio poveikio alergijos simptomams išsivystyti [2].

Kadangi klinikinių tyrimų išvados yra skirtingos, atliekami įvairaus pobūdžio tyrimai, tiriama neišnešiotų naujagimių žindymo įtaka AD ar vaikai tiriama po gimimo bei ilgesnį laiką. SEATON (angl. *Study of Eczema and Asthma to Observe the Influence of Nutrition*) 10 metų tyrimo tikslas buvo surinkti duomenų apie žindymą arba maitinimą pieno mišiniais ir apie papildomo maisto įtraukimo laiko įtaką egzemai išsivystyti. Kūdikiams buvo tiriama nuo gimimo. Po 10 metų tiriamųjų liko 934, iš jų 131-am diagnozuota egzema, kai jie sulaukė 6 mėnesių amžiaus. Išvados teigiama, jog žindymo trukmė ir papildomo maisto įtraukimo laikas kūdikystėje neturi statistiškai reikšmingos didelės ilgalaiškės (iki 10 metų) įtakos atopinėms ligoms išsivystyti net ir tiems vaikams, kurie turi didelę riziką sirgti atopinėmis ligomis [18]. Tiriant 324 labai neišnešiotus kūdikius (gestacinis amžius 24–32 sav.) buvo siekiama nustatyti, ar karvės pienu grįstas žmogaus pieno stipriklis HMF (angl. *human milk fortifier*), įdėtas į motinos pieną, arba neišnešiotų naujagimių maitinimas pieno mišiniais didina alerginių ligų išsivystymo riziką labai neišnešiotiems naujagimiams pirmaisiais gyvenimo metais, palyginti su išskirtinai motinos pienu maitintais naujagimiais. Buvo tirti 4 ir 12 mėnesių koreguoto amžiaus kūdikiams. Atliktas specifinių IgE alergenų tyrimas, kai kūdikiams buvo 4 mėnesių koreguoto amžiaus. Kūdikiams, maitintiems pieno mišiniais arba motinos pienu kartu su stiprikliu (HMF), nerasta reikšmingos didesnės alerginių ligų išsivystymo rizikos pirmaisiais gyvenimo metais, palyginti su tais, kurie buvo maitinti išskirtinai motinos pienu [19].

### **Įrodymai, kad žindymas gali skatinti atopinio dermatito išsivystymą**

Esama duomenų, kad žindymas gali netgi padidinti AD išsivystymo riziką, tačiau tokius tyrimų rezultatus gali lemti papildomi veiksniai, pavyzdžiui, daug lemia pacientų rizikos grupė, žindymo trukmė ar

atvirkštinis priežastingumas (angl. *reverse causality*). *Pohlabeln* ir kt. įrodė reikšmingai padidėjusią riziką išsivystyti atopinėms ligoms vaikams, kurie buvo išskirtinai žindomi ilgiau nei 4 mėnesius ir kurie buvo be genetinės alerginės predispozicijos. Alerginių ligų pasireiškimas tarp 2 metų amžiaus vaikų (N=1685), kurių šeimose buvo sirgusiųjų alerginėmis ligomis, buvo didesnis niekada nežindytų nei žindytų vaikų (ŠS: 1,62; 95 proc. PI 1,02–2,56). Detaliau išanalizavus paskelbta, jog 2 metų amžiaus vaikams, turintiems alergijos predispoziciją tik iš motinos pusės, alergijos rizika buvo gerokai didesnė, jeigu jie buvo išskirtinai žindyti ilgiau nei 4 mėnesius (ŠS: 2,31; 95 proc. PI: 1,16–4,60). Kūdikiams, turintiems predispoziciją tik iš tėvo pusės, alerginių ligų rizika buvo labai sumažėjusi, jeigu jie buvo išskirtinai žindyti ilgiau nei 4 mėnesius (ŠS: 0,39; 95 proc. PI: 0,18–0,83). Žindymas mažiau nei 4 mėnesius neturėjo įtakos alergijos rizikai kūdikiams – nesvarbu, ar predispozicija buvo iš tėvo, ar iš motinos pusės [20]). Yra nuomonių, jog dažnesnis alergijos pasireiškimas ilgiau žindytiems vaikams yra susijęs su atvirkštinio priežastingumu. Gali būti, jog motinos nusprendžia žindyti ir tai daryti ilgiau, jeigu jų vaikams ankstyvame amžiuje pasireiškia atopijos požymių. Norėdami patikrinti šią teoriją, *Pohlabeln* ir kt. atliko papildomą analizę ir į ją neįtraukė vaikų, kuriems alergijos požymiai pasireiškė pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, tačiau tyrimo rezultatai ir išvados nepasikeitė [20].

Atlikus 13 215 vaikų nuo 7 iki 15 metų klausimyno apie maitinimą kūdikystėje ir alerginių ligų išsivystymą mokykliniame amžiuje vienmatę duomenų analizę, nustatyta, kad atopinio dermatito paplitimas reikšmingai dažnesnis tarp išskirtinai žindytų vaikų. Detaliau panagrinėjus paaiškėjo, jog tiriamųjų grupėje daugiau išskirtinai žindytų vaikų buvo tarp tų, kurie turėjo didesnę alerginių ligų riziką (pvz., jiems nustatyta egzema arba švokštimas per 6 mėnesius nuo gimimo arba maisto alergija kūdikystėje ar jų šeimos nariai sirgo atopinėmis ligomis). Po daugiamatės duomenų analizės, įtraukus šiuos rizikos veiksnius kaip galinčius paveikti tyrimo rezultatus ir lemti atvirkštinį priežastingumą, paaiškėjo, jog išskirtinis žindymas nedidino vaikų atopinio dermatito ir alergijos maistui paplitimo.

Įrodyta, kad žindymas bei žindymo ir pieno mišinių derinys kūdikystėje reikšmingai sumažina astmos riziką mokykliniame amžiuje (atitinkamai  $p = 0,01$  ir  $p = 0,003$ ) [20, 21].

Šiandien yra atlikta nacionalinių tyrimų, nagrinėjančių žindymo įtaką atopijai, taip pat tiriami ir vyresnio amžiaus vaikai. Japonijos populiaciniame gimimo kohortos tyrime (N=38 757) siekta išsiaiškinti ryšį tarp žindymo ir atopinio dermatito iki 42 mėn. amžiaus. Maitinimo pobūdis ir žindymo trukmė buvo nagrinėjami pasitelkiant klausimynus, kai kūdikiai buvo 6 mėnesių amžiaus. Išvados paskelbta, jog žindymas statistiškai reikšmingai buvo susijęs su AD nuo dozės priklausomu efektu. Išskirtinai žindyti kūdikiai turėjo 1,26 karto didesnę tikimybę sirgti AD negu tik pieno mišiniu maitinti kūdikiai. Kūdikiams, kurie buvo žindyti ilgiau, buvo reikšmingai didesnė tikimybė išsivystyti AD iki 42 mėn. amžiaus [22]. 1998–2000 m. Danijoje (angl. *Danish National Birth Cohort*) ištirta 15 340 vaikų kohorta. Telefoninių pokalbių būdu buvo renkami duomenys apie žindymą, atopinį dermatitą ir kitus galimus rizikos veiksnius. Pateiktose tyrimo išvadosse nurodyta, jog išskirtinis žindymas bent 4 mėnesius buvo susijęs su padidėjusia AD rizika vaikams, kurių tėvai nesirgo alergija, bet ne vaikams, kurių vienas ar abu tėvai buvo alergiški [23]. Japonijoje ištirus 5 614 vyresniojo mokyklinio amžiaus (12–15 m.) moksleivių, AD reikšmingai dažniau nustatytas vaikams, kurių šeimose nebuvo asmenų, sirgusių alerginėmis ligomis, ir kurie buvo žindyti pirmuosius 3 mėnesius, palyginti su vaikais, maitintais pieno mišiniu [24].

### **Kas galėtų lemti skirtingą žindymo poveikį vaikams**

Veiksniai, lemiantys dažnesnį AD paplitimą tarp žindomų vaikų, kurių šeimose buvo sirgusiųjų alerginėmis ligomis, yra jau minėtas atvirkštinis priežastingumas ir higienos hipotezė. Manoma, jog gerėjant sanitarinėms sąlygoms mažėja ankstyvo amžiaus infekcijų, kurios yra svarbios imuninės sistemos brendimui ir gali apsaugoti nuo tolesnių alergijų bei egzemos. Taigi žindymas, kuris padeda apsaugoti nuo ankstyvųjų infekcijų, gali būti alerginių ligų išsivystymo rizikos veiksnys vaikams, kurių

tėvai nesirgo alerginėmis ligomis [25]. Negalima paneigti ir tėvų šališkumo pildant klausimynus ar kitų veiksnių [26]. PSO rekomendacijų išskirtinai žindant neduoti nei vandens, nei kitų skysčių ar kieto maisto nėra visada be išlygų laikomasi tiriamųjų grupėse. Kita problema yra ta, kad esama daug būdų, kaip kūdikiai gali būti maitinami ankstyvame gyvenime – žindant ar derinant žindymą su pieno mišiniais bei kietu maistu. Šis šeimos pasirinkimas sudaro prielaidas galimam šališkumui bei atvirkštiniam priežastingumui, dėl kurio šeimų sprendimas maitinti vienu ar kitu būdu yra lemiamas to meto rekomendacijų. Kontroluojamas atsitiktinių imčių tyrimas, į kurį būtų įtraukta nežindomų kūdikių kontrolinė grupė, būtų neetiškas, neįmanomas tyrimo aklumas, tad pirmo lygio įrodymai negalimi ir gairės apsiriboja tik stebėjimais [27].

Yra literatūros duomenų apie žindomų ir nežindomų AD pacientų ir kontrolinės grupės odos mikrofloros pokyčius. *S. aureus* kolonizacija yra susijusi su AD eiga, dėl to ieškota galimo ryšio tarp žindymo, AD ir šios bakterijos kolonizacijos. Ištyrus 72 AD sergančius vaikus nuo 4 iki 24 mėnesių amžiaus, 25,8 proc. žindomų vaikų šnervių bei 12,9 proc. odos pasėlių išaugo *S. aureus*. Nerasta statistškai reikšmingo skirtumo tarp *S. aureus* kolonizacijos dažnio tarp atopiniu dermatitu sergančių žindomų ir nežindomų vaikų (nežindomiems kūdikiams *S. aureus* šnervių ir odos pasėliuose išaugo atitinkamai 20,8 ir 22,9 proc. atvejų) [28].

Naujausių tyrimų duomenimis, motinos pieno sudėtis ir jo komponentai gali turėti įtakos AD išsivystymui ir eigai. Atliekant gimimo kohortos tyrimą (PASTURE) buvo surinkta 610 motinos pieno mėginių iš Suomijos, Prancūzijos, Vokietijos ir Šveicarijos per 2 mėnesius nuo gimdymo ir ištirtas imunoglobulino A (IgA) lygis motinos piene bei jo ryšys su AD išsivystymu ankstyvame kūdikio amžiuje. Nustatyta žindymo trukmė, aplinkos veiksniai įtaka bei renkama informacija apie AD nuo nėštumo iki 6 metų amžiaus. Atopija patvirtinta pagal specifinių IgE kiekį kraujyje vaikams nuo 4 iki 6 metų amžiaus. Nustatytas reikšmingai neigiamas ryšys tarp IgA kiekio ir AD išsivystymo iki 2 metų amžiaus nepriklausomai nuo žindymo trukmės. Taigi gali būti, jog didesnis motinos pieno IgA kie-

kis, suvartotas per pirmuosius gyvenimo metus, pirmaisiais 4 gyvenimo metais gali apsaugoti nuo AD išsivystymo [29]. Kitame klinikiniam tyrime iš 900 naujagimių atsitiktinai pagal klausymą buvo atrinkti 55 AD sergantys (kriterijus – kūdikiui esant 6 mėnesių amžiaus egzema pasireiškė ilgiau nei 2 mėnesius) ir 55 AD nesergantys kūdikiai. Užšaldytuose motinų pieno mėginiuose ištirtas T limfocitų Th2 adjuvanto aktyvumas. Nustatyta, kad motinų, kurių vaikams AD išsivystė per pirmuosius 6 mėnesius nuo gimimo, piene yra didesnis Th2 adjuvantų aktyvumas negu motinų, kurių vaikams neatsirado atopijos simptomų. Atlikus motinos pieno analizę aukšto lygio skysčių chromatografijos (angl. *high performance liquid chromatography*) ir masės spektrometrijos metodu, nustatytas tam tikras signalas, kurio molekulinis svoris atitinka molekulinį CoA (kofermento A) molekulės svorį. Papildomi tyrimai atskleidė, kad net maža CoA koncentracija rodo Th2 adjuvanto aktyvumą *in vitro*, o atlikus tyrimą su pelėmis paaiškėjo, jog net ir nedidelis suvartoto CoA kiekis makroskopiškai sukelia nelygios odą efektą, o mikroskopiškai skatina epidermio hiperplaziją ir hipergranuliozę žvynuotame odos bei *stratum* sluoksniuose. Iškelta prielaida, jog CoA koncentracija motinos piene siejasi su atopinio dermatito pasireiškimu kai kuriems žindomiems kūdikiams ir gali sukelti šią ligą [30].

## Išvados

Literatūros duomenimis, žindymas gali apsaugoti nuo atopinio dermatito išsivystymo, tačiau yra įrodymų, kad išskirtinis žindymas neturi įtakos ar net padidina AD riziką vaikams. Veiksniai, lemiantys dažnesnį AD paplitimą tarp žindomų vaikų, kurių šeimose buvo sirgusių alerginėmis ligomis, nėra aiškūs. Dažnesnis alergijos pasireiškimas ilgiau žindytiems vaikams gali būti susijęs su atvirkštiniu priežastingumu: motinos nusprendžia žindyti kuo ilgiau, kai jų vaikams ankstyvame amžiuje pasireiškia atopijos požymiai. Kita galima priežastis yra ta, kad žindymas padeda apsaugoti nuo ankstyvųjų infekcijų, kurios yra svarbios imuninės sistemos brendimui ir gali apsaugoti nuo alergijos bei egzemos. Be to, negalima paneigti ir tėvų šališkumo

pildant tyrimų klausimynus. AD sergantiems kūdikiams dažnai nustatoma *S. aureus* kolonizacija, tačiau kolonizacijos dažnis atopiniu dermatitu sergančių žindomų ir nežindomų vaikų nesiskiria. Motinos pieno komponentai, moduluojantys

imuninį atsaką, yra reikšmingi atopinio dermatito išsivystymui ir eigai. Šiuo metu žindymo įtakos alergijai išsivystyti įrodymai yra priešaringi, todėl rekomenduojama vadovautis PSO kūdikių žindymo rekomendacijomis.

## BREASTFEEDING AND ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS: PROTECTIVE OR INDUCTIVE ROLE?

### Grėna Slatkevičienė<sup>1</sup>, Jūratė Staikūnienė<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine; <sup>2</sup> Clinic of Pulmonology and Immunology, Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania

**Abstract.** *Breast milk is the optimal form of nutrition for infants during the first months of life. However, data about the influence of breastfeeding for allergy and atopic dermatitis (AD) in early childhood is controversial. This review article presents the results of clinical studies aimed to determine the preventive or inductive effect of breastfeeding on atopic dermatitis published since 2001. The article also overviews new studies that investigated the link between S. aureus colonization and breastfeeding and protective or allergy inducing effect of mother's milk specific components, such as IgA or Th2 adjuvant coenzyme A. Final conclusion, whether breastfeeding affects the occurrence of allergy and AD, still cannot be given. We still need more research due to early distinguish of groups of infants with possible preventive or inductive role of breastfeeding in the development of AD. Therefore it is recommended to follow the WHO recommendations for breastfeeding.*

**Key words:** *atopic dermatitis, eczema, breastfeeding, cow's milk formula, atopic dermatitis risk, infant.*

## LITERATŪRA

1. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*. 2010; 125 (1): 50–59.
2. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007; 335 (7624): 815.
3. van Odijk J, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003; 58 (9): 833–43.
4. Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food Allergy and Atopic Dermatitis: How Are They Connected? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11 (4): 284–91.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 925–31.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *NEJM*. 2008; 358: 1483–94.
7. Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (1): 97–106.
8. World Health Organization [website]. Exclusive breastfeeding. Geneva, Switz: World Health Organization; 2011. [http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/)
9. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45 (4): 520–27.
10. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr*. 2004; 144 (5): 602–607.
11. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr*. 2007; 151(4): 347–51, 351. e1–2. Epub 2007 Jul 12.
12. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, et al. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 657–61.
13. Blattner CM, Murase JE. A practice gap in pediatric dermatology: Does breast-feeding prevent the development. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (2): 405–406.
14. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 373–83.
15. Torley DM, Futamura, HC, et al. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010–11. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38 (5): 449–56.
16. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of ex-



clusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 195–221.

17. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 112–34.

18. Nwaru BI, Craig LCA, Allan K, et al. Breastfeeding and introduction of complementary foods during infancy in relation to the risk of asthma and atopic diseases up to 10 years. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (11): 1263–73.

19. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22 (5): 515–20.

20. Pohlabein H, Mühlenbruch K, Jacobs S, et al. Frequency of allergic diseases in 2-year-old children in relationship to parental history of allergy and breastfeeding. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20 (3): 195–200.

21. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 104–109.

22. Ito J, Fujiwara T. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis up to the age 42 months: a birth cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2014; 24 (4): 267–72.

23. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy

during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol*. 2004; 160 (3): 217–23.

24. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33 (3): 312–16.

25. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Breastfeeding and maternal diet in atopic dermatitis. *Can Fam Physician*. 2011; 57 (12): 27–32.

26. Gamboni SE, Allen KJ, Nixon RL. Infant feeding and the development of food allergies and atopic eczema: An update. *Austr J Dermatol*. 2013; 54(2): 85–89.

27. National Health and Medical Research Council of Australia. A Guide to the Development, Evaluation and Implementation of Clinical Practice Guidelines. Canberra: NHMRC, 1999.

28. Chemello RM, Giugliani ER, Bonamigo RR, et al. Breastfeeding and mucosal and cutaneous colonization by *Staphylococcus aureus* in atopic children. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (3): 435–39.

29. Orivuori L, Loss G, Roduit C, et al. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44 (1): 102–29.

30. Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, et al. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2011 Dec; 23 (12): 741–49.

#### Adresas:

Doc. dr. Jūratė Staikūnienė  
Pulmonologijos ir imunologijos klinika  
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos  
akademija  
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
Tel. mob. +370 686 75139  
El. paštas: jstaikuniene@gmail.com

Gautas: 2015-01-21

Priimtas spaudai: 2015-04-03

# Bronchopulmoninės displazijos vėlyvosios komplikacijos

Aliona Baublienė<sup>4</sup>, Arūnas Valiulis<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika; <sup>2</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas; <sup>3</sup> Vilniaus miesto klinikinė ligoninė; <sup>4</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

**Santrauka.** Apžvalginis straipsnis, skirtas bronchopulmoninės displazijos nulemtoms vėlyvoms vaikų ir suaugusių sveikatos problemoms. Kasdien pasaulyje daugėja neišnešiotų naujagimių, o lygia greta ir šios ligos atvejų. Bronchopulmoninė displazija – lėtinė plaučių liga, sukelianti kvėpavimo sutrikimus neišnešiotiems naujagimiams ir daug lemia tiek jų sergamumą, tiek mirtingumą. Pagrindinis ligos požymis – deguonies poreikis, kuris yra kompensuojamas deguonies terapija. Bronchopulmoninės displazijos sunkumo laipsnis priklauso nuo deguonies terapijos taikymo trukmės. Žinoma, kad neišnešioti naujagimiai ir taip yra įvairių sveikatos sutrikimų rizikos grupė, tačiau bronchopulmoninė displazija yra atskiras kvėpavimo funkcijos sutrikimų rizikos veiksnys nuo pirmųjų gyvenimo dienų iki suaugusiųjų amžiaus. Vaikai, turintys bronchopulmoninės displazijos anamnezę, dažniau hospitalizuojami per pirmuosius dvejus gyvenimo metus (pagrindinė priežastis – RSV infekcija). Jų kvėpavimo funkcijos rodikliai mažesni nei bendraamžių, itin ryškus skirtumas pastebimas fizinio krūvio metu. Ateityje jiems neretai išlieka kvėpavimo sutrikimo simptomai, jie dažniau gydomi vaistais nuo bronchinės astmos. Pastebėtos ir neurologinės komplikacijos, iš jų motorinės ir kognityvinės funkcijos sutrikimai, dėmesio, kalbos ir elgesio sutrikimai.

**Reikšminiai žodžiai:** bronchopulmoninė displazija, plautinės komplikacijos, neurologinės komplikacijos, vystymosi sutrikimai, neišnešioti naujagimiai.

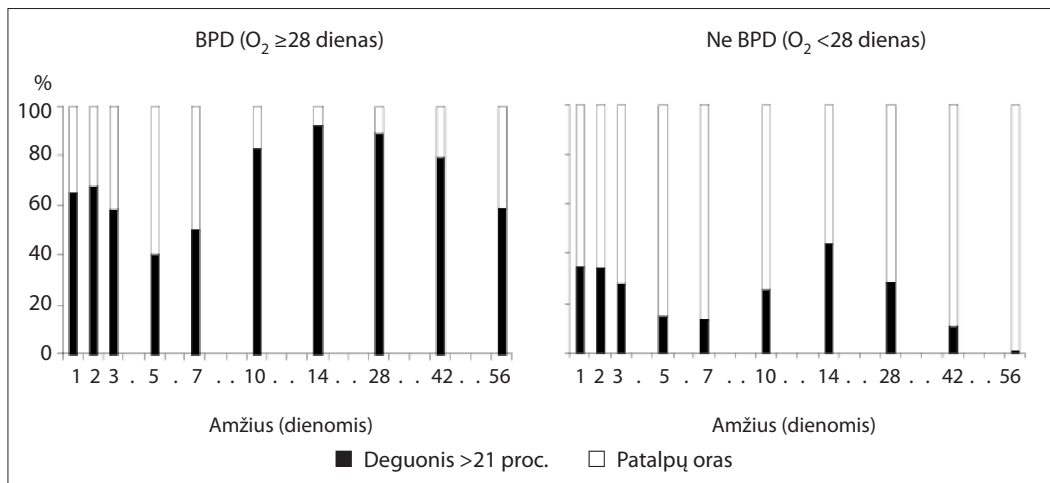
**Santrumpos:** BPD – bronchopulmoninė displazija, NICHD – JK Vaiko sveikatos ir žmogaus raidos nacionalinis institutas (angl. National Institute of Child Health and Human Development), GS – gimimo svoris, LMGS – labai mažas gimimo svoris, RSV – respiracinis sincitijaus virusas, FEV1 – stanginto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę, FVC – stanginta gyvybinė plaučių talpa, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, MDI – protinio vystymosi indeksas (angl. mental development index), PDI – fizinio vystymosi indeksas (angl. physical development index).

Kasmet pasaulyje išgyvena vis daugiau mažo gimimo svorio ir labai mažo gimimo svorio naujagimių. Bronchopulmoninė displazija (BPD) – lėtinė plaučių liga, sukelianti kvėpavimo sutrikimus neišnešiotiems naujagimiams ir daug lemia tiek jų sergamumą, tiek mirtingumą. BPD termino ištakos siekia 1967 m., kai Northway pirmasis aprašė sutrikimą, atsirandantį neišnešiotiems naujagimiams, turintiems RDS (respiracinio distreso sindromas) po deguonies ir mechaninės ventiliacijos taikymo. Ilgą laiką pagrindinis kriterijus ir buvo deguonies poreikis ne trumpiau nei 28 pirmąsias gyvenimo dienas.

JK Vaiko sveikatos ir žmogaus raidos nacionalinis institutas (NICHD) pakeitė anksčiau buvusį apibrėžimą, paremtą tik deguonies poreikiu, akcentuodamas tiek gestacinio amžiaus, tiek pačios ligos sunkumo svarbą (1 lentelė).

NICHD kriterijai tiksliau nei anksčiau naudoti leidžia prognozuoti kvėpavimo takų ir neurologinio vystymosi baigtis 18–22 mėnesių koreguoto amžiaus naujagimiams, turintiems BPD, ir gimusiems anksčiau kaip 32 savaitė. Neurologinio vystymosi sutrikimai (mažesni psichologinės ir psichomotorinės raidos balai, cerebrinis paralyžius, aklumas, klausos sutrikimai) taip pat priklauso nuo NICHD kriterijų [1].

Nuo senesnių laikų pasikeitė ne tik BPD kriterijai, bet ir pats požiūris į BPD atsiradimą ir su tuo susijusius veiksnus. Neišnešiotų naujagimių plaučiai yra nuolat veikiami neigiamų veiksnių tiek prieš gimimą, tiek po gimimo. Prieš gimimą normaliam plaučių vystymuisi gali turėti įtakos genetiniai veiksniai. Priklausomai nuo laiko ir veiksnių gali būti įvairūs plaučių pažeidimai, pradedant visišku



1 pav. Tikimybė naujagimiui ir kūdikiui susirgti BPD priklausomai nuo dirbtinės plaučių ventilacijos trukmės

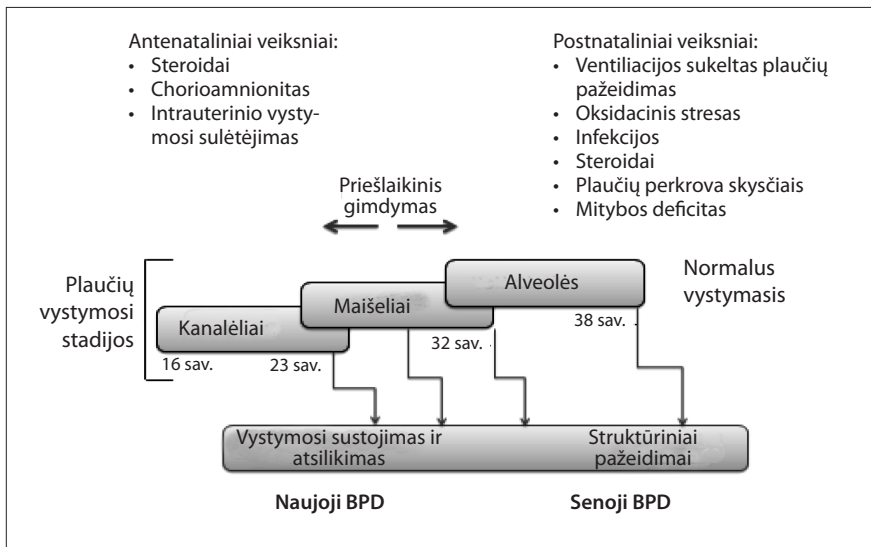
1 lentelė. NICHHD kriterijai BPD sunkumui įvertinti

	Gestacinis amžius	
	<32 savaitių	>32 savaitių
Laikas vertinimui	36 savaitės nuo paskutinės mėnesinių dienos arba išrašant į namus	>28 dienos, bet <56 dienos postnatalinio amžiaus arba išrašant į namus
	<b>Gydymas &gt;21 proc. deguonimi mažiausiai 28 dienas ir daugiau</b>	
Lengva BPD	Patalpos deguonis iki 36 savaitių arba iki išrašant	Patalpos deguonis iki 56 postnatalinio amžiaus dienos arba iki išrašant
Vidutinė BPD	Deguonies poreikis <30 proc. iki 36 savaitių arba iki išrašant	Deguonies poreikis <30 proc. iki 56 postnatalinio amžiaus dienos arba iki išrašant
Sunki BPD	Deguonies poreikis ≥30 proc. ir (ar) CPAP terapija iki 36 savaitių arba iki išrašant	Deguonies poreikis ≥30 proc. ir (ar) CPAP terapija iki 56 postnatalinio amžiaus dienos arba iki išrašant

vystymosi sustojimu (ankstyvoji BPD) ir baigiant reliatyviu plaučių nesubrendimu (vėlyvoji BPD). Iš esmės ankstyvoji ir vėlyvoji BPD yra dvi skirtingos baigtys (2 pav.): vėlyvosios BPD metu intensyvus uždegimas ir normalių plaučių audinių griuvimas lemia nehomogeninį kvėpavimo takų pažeidimą. Priešingai, pagrindinis ankstyvosios BPD mechanizmas yra difuziškai sutrikęs alveolių vystymasis, susijęs su kliniškai reikšmingai sumažėjusiu surfaktanto plotu, reikalingu dujų mainams, lėtiniu kvėpavimo takų uždegimu ir fibroze [2].

## Epidemiologija

Epidemiologija ir sergamumas smarkiai pakito per pastaruosius 40 metų. 1960-ųjų pradžioje deguonis ir mechaninė ventilacija buvo taikomi tik neišnešiotiems naujagimiams, turintiems ūminį kvėpavimo nepakankamumą dėl apnėjos arba RDS. Plačiai taikant šią terapiją, padaugėjo neišnešiotų naujagimių, turinčių lėtinės plaučių ligos simptomų, hipoksemiją ir radiologinių plaučių pokyčių [3]. 97 proc. naujagimių, kurių gimimo svoris <1250 g, turi BPD [4].



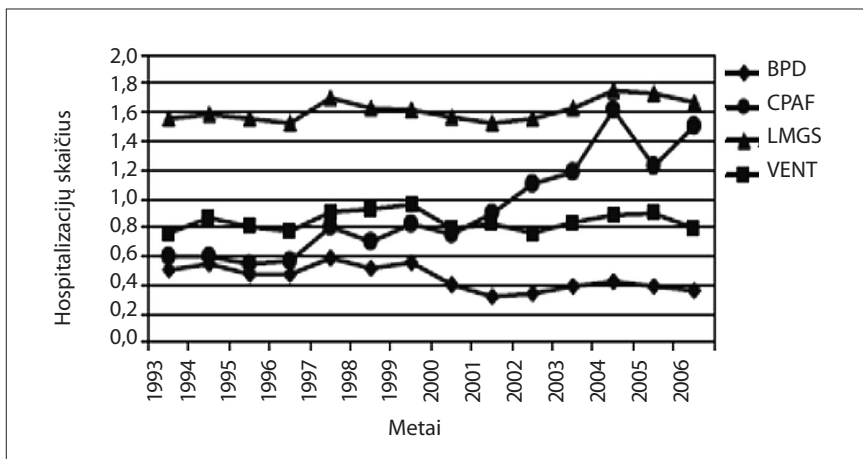
2 pav. Ankstyvojo ir vėlyvojo BPD atsiradimo samprata

BPD rizika didėja mažėjant gimimo svoriui. NICHHD naujagimių tyrimų instituto 1997–2002 atlikto tyrimo duomenimis, ištyrus 18 000 labai mažo svorio naujagimių (iki 1500 g), bendras BPD dažnis siekė 25 proc. [5]:

- GS nuo 1251 iki 1500 – 6 proc.
- GS nuo 1001 iki 1240 – 14 proc.
- GS nuo 751 iki 1000 – 33 proc.
- GS nuo 501 iki 750 – 46 proc.

To paties instituto atlikto tyrimo duomenimis, nuo 2003 iki 2007 m. 22–28 gestacinio amžiaus sa-

vaikių naujagimių sergamumas BPD nekito. Tačiau nustatyta, kad sumažėjo naujagimių, sergančių sunkia šios ligos forma, skaičius. Kito tyrimo, atlikto Amerikoje, duomenys parodė atvirkščią tendenciją – nustatyta, kad BPD dažnis sumažėjo 4,3 proc. 1993–2006 metais, tačiau pastebėtos didesnės išlaidos ir ilgesnis hospitalizacijos laikas. Tyrimo metu padidėjo CPAP dažnis, o BPD, labai mažo gimimo svorio (LMGS) ir ventilacijos  $\geq 96$  valandas (VENT) dažnis išliko stabilus. Taip pat nustatytas diagnozuojamų atvejų skaičių skirtumas tarp naujagimių,



3 pav. Metinis hospitalizacijų skaičiaus pokytis esant tam tikrai diagnozei

turinčių medicininį draudimą, ir naujagimių iš šeimų, kuriose šeimos pajamos yra mažos. Šio tyrimo rezultatai vaizduojami 3 paveiksle [6].

## Kvėpavimo takų komplikacijos

### Kūdikiai ir vaikai

BPD sergantys kūdikiai yra jautresni ir dažniau patiria atkryčius po išrašymo iš naujagimių skyriaus. Pagrindinė kartotinės hospitalizacijos priežastis – RSV infekcija, tačiau neretos ir kitos apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Kartotinės hospitalizacijos dažnis mažėja nuo antrųjų gyvenimo metų ir 14 metų amžiuje nesiskiria nuo kitų vaikų, nepriklausomai nuo BPD anamnezės [7].

Vaikų, gimusių 500–999 g, plaučių funkcija buvo panaši į vaikų, gimusių 1000–1500 g. Neišnešiotų vaikų, turinčių BPD anamnezę, kvėpavimo srauto rodikliai buvo mažesni nei vaikų be BPD [8]. Kohortinio tyrimo duomenimis, BPD anamnezę turintiems vaikams dažniau nustatomi plaučių funkcijos sutrikimai ir dažnesnis inhaliuojamųjų vaistų poreikis nuo 8 metų iki 19 metų amžiaus. Suaugusiųjų šie rodikliai gerėja ir FEV1 lygis nustatomas ties 70–80 proc., o kvėpavimo takų obstrukcijos požymiai gali visai išnykti [2]. Kanadoje atlikto tyrimo duomenimis, FEV1, FVC rodikliai ir jų santykis yra reikšmingai susiję su pradiniu BPD sunkumo laipsniu [9]. Ištyrus 20 moksleivių, turinčių BPD anamnezę, 60 proc. fizinio krūvio metu pasireiškė hipoventiliacija. Fizinio krūvio metu jie dažniau naudoja kvėpavimo rezervą ( $p<0,01$ ), jų maksimali ventilacija ( $p<0,01$ ) ir kvėpavimo tūris ( $p=0,01$ ) yra mažesni [10].

Ištyrus įvairias baigtis neišnešiotiems naujagimiams, nustatyti mediciniai ir socialiniai veiksniai, turintys didžiausią įtaką atsirasti kvėpavimo takų simptomams: vyriškoji lytis, priklausomybė nuo deguonies iki 36 postmenstruacinio amžiaus savaitės, jaunesni kaip 5 metų broliai ir seserys, gyvenimas išsinuotomame būste [11]. BPD, panašiai kaip ir šeiminei astmos anamnezė, turi didžiausią įtaką ateityje atsirasti bronchinei astmai [12].

Vaikai, vartojantys papildomą deguonį namuose, dažniau lankosi ambulatoriškai ( $p=0,0021$ ) ir eina pas specialistus ( $p=0,0023$ ), o dėl kvėpavimo sutrikimų jiems yra didesnis receptinių vaistų porei-

kis ( $p<0,0001$ ). Bendros išlaidos šioje grupėje buvo statistiškai didesnės ( $p<0,0001$ ). BPD yra reikšmingas rizikos veiksnys tiek švokštimui (2, 7), tiek vaistų poreikiui ateityje (2, 4). Vaikui augant kvėpavimo sutrikimo simptomai vis dar pastebimi: 28 proc. kosi, 7 proc. pastebimas švokštymas dažniau nei vieną kartą per savaitę ir jie dažniau nei kiti vartoja inhaliuojamuosius vaistus ( $p<0,0001$ ) [13].

EPICUR tyrimo metu buvo tirti 11 metų vaikai, gimę anksčiau 25-os nėštumo savaitės, iš jų 56 proc. buvo nustatyti bazinės spirometrijos pokyčiai, 27 proc. – teigiamas bronchų plėtimo mėginys. Taip pat šioje grupėje net dvigubai dažniau buvo diagnozuojama astma (atitinkamai 25 proc. ir 13 proc.,  $p<0,01$ ), taip pat miego sutrikimai, susiję su bronchų astma per pastaruosius 12 mėnesių. Smarkiai neišnešioti vaikai reikšmingai dažniau turėjo krūtinės deformacijas ir kvėpavimo simptomus nei to paties amžiaus klasės draugai. Labai anksti gimusių vaikų, ypač turinčių BPD, spirometrijos duomenys statistiškai reikšmingai mažesni nei bendraamžių ( $P<0,0001$ ) ir labai anksti gimusių vaikų be BPD [14].

Leipcigo lignoninės tyrimo duomenimis, kvėpavimo sutrikimo simptomai bent kartą per savaitę dažnesni mokyklinukams, turintiems BPD anamnezę ( $p<0,05$ ). Pagal atopiją, gydytojo diagnozuotą astmą ar kitas alergines ligas reikšmingo skirtumo tarp dviejų grupių nenustatyta, tačiau pastebėta, kad BPD anamnezę turintys vaikai dažniau gydomi vaistais nuo astmos [15].

Blayney ir kiti, ištyrę pacientus, sirgusius klasiškine BPD ir gimusius iki 32 nėštumo savaitės, nustatė, kad 7 metų amžiaus vaikai, turintys normalią plaučių funkciją, ir toliau mokykliniame amžiuje neturi jokių skundų, o tiems, kurie šiame amžiuje turėjo vidutinio sunkumo ar sunkią plaučių ligą, ir toliau nustatomi įvairūs plaučių funkcijos sutrikimai. 59 proc. jų, kuriems 7 metų amžiuje FEV1 buvo mažesnis nei 80 proc., 10 metų amžiuje pastebėtas pagarėjimas (nuo  $65\pm 11$  proc. iki  $72\pm 16$  proc. prognozuojamos vertės) [16].

### Suaugusieji

Teigiama, kad kvėpavimo sutrikimai yra latentiniai, suaugusieji turi mažesnę kvėpavimo rezervą ir tai ateityje gali lemti LOPL išsivystymą. Rezultatai buvo

itin ryškūs BPD anamnezės moterų grupėje – net 71 proc. jų turėjo kvėpavimo simptomų, o tai, autorių nuomone, galėtų reikšti plaučių vystymosi skirtumą, priklausomą nuo lyties. Visiems tiriamiesiems atlikus kompiuterinę tomografiją, net 84 proc. rasta įvairių pokyčių plaučiuose. Pabrėžiama, kad emfizema yra vienas iš pagrindinių radiologinių požymių suaugusiems asmenims, turintiems BPD anamnezę, o emfizemos išraiška atvirkščiai proporcinga FEV1 [17].

### Neurologinės komplikacijos

Per anksti gimę naujagimiai, sergantys BPD, turi didesnę neurologinių komplikacijų išsivystymo riziką nei nesergantys BPD. Nustatyti tiek motorinės, tiek kognityvinės funkcijų sutrikimai net ir taikant įprastinį gydymą surfaktantu. Didelės imties kohortiniu tyrimu, atliktu NICHHD naujagimių tyrimų centre, buvo tirti 1993–1994 m. gimę labai mažo svorio naujagimiai, o neurologinis išsivystymas buvo vertinamas 18–22 mėnesį koreguoto amžiaus. Pastebėta, kad BPD ir BPD gydymas steroidiniais vaistais yra svarbus neurologinių nukrypimų bei mažesnio nei 70 balų skaičiaus (2 SD žemiau vidurkio) rizikos veiksnys vertinant kognityvinę (MDI) ir motorinę (PDI) funkciją pagal Bayley kūdikių raidos skales. Neurologinės raidos, jutimų ir funkciniai sutrikimai atvirkščiai proporcingi gimimo svoriui. Nustatyti veiksniai, reikšmingai didinantys neurologinio vystymosi sutrikimus: lėtinė plaučių liga, 3–4 laipsnio intraskilvelinė kraujosruvos / periventrikulinė leukomaliacija, steroidų vartojimas esant lėtinei plaučių ligai, nekrozinis enterokolitas ir vyriškoji lytis, o tokie veiksniai kaip didesnis gimimo svoris, moteriškoji lytis, aukštasis motinos išsilavinimas ir baltoji rasė riziką kaip tik sumažina [18].

Kitame kohortiniame tyrime taip pat buvo stebėti labai mažo gimimo svorio naujagimiai, turintys BPD. Kontrolinę grupę sudarė labai mažo gimimo svorio naujagimiai be BPD ir laiku gimę naujagimiai. Trejų metų amžiuje buvo įvertintas kognityvinės (MDI) ir motorinės (PDI) funkcijų išsivystymas pagal Bayley kūdikių raidos skales. Nustatyta, kad tiriamojoje grupėje dažniau vertinimo balai buvo <70 MDI (21 proc., lyginant su kontrolinėmis gru-

pėmis atitinkamai 11 proc. ir 4 proc.) ir PDI (20 proc., atitinkamai 9 proc. ir 1 proc.) [19].

Kuo sunkesnė BPD forma, tuo ryškesnės neurologinės komplikacijos, dažniau pasitaiko cerebrinis paralyžius, psichikos ir psichomotorinės raidos balai <70, aklumas, klausos sutrikimai 18–22 koreguoto amžiaus mėnesį [20].

Ilgalaikio tyrimo duomenimis, BPD sergantys naujagimiai, kuriems buvo taikoma mechaninė ventilacija, turi šešis kartus didesnę kvadruparezės ir keturis kartus didesnę diparezės riziką – dviejų dažniausių cerebrinio paralyžiaus formų. Lengvą BPD formą turintiems pacientams, kurių gydymui buvo taikyta deguonies terapija, bet nenaudojama mechaninė ventilacija, padidėjusi bet kurios cerebrinio paralyžiaus formos rizika nenustatyta.

Ištirti 99 vaikai 3 ir 8 metų amžiaus, prieš tai nustatčius BPD sunkumą pagal gestacinį amžių ir deguonies vartojimą ilgiau nei 28 dienas. Sunkia BPD forma sirgusių vaikų IQ testo rezultatai buvo daug blogesni nei tų, kurie turėjo lengvą ar vidutinę BPD formą, ir trejų, ir aštuonerių metų amžiuje. Pastebėta, kad šiems vaikams reikia papildomų mokymosi įgūdžių ir paslaugų aštuonerių metų amžiuje. BPD sergantys vaikai, lyginant su labai mažo gimimo svorio vaikais ir vaikais, gimusiais laiku, turi daug blogesnius skaitymo, matematikos, mokymosi, stambios motorikos įgūdžius. 54 proc. BPD grupės ir 37 proc. labai mažo gimimo svorio grupės vaikų buvo įtraukti į specialaus ugdymo klases, o laiku gimusių vaikų – tik 25 proc. Net 20 proc. vaikų, sergančių BPD, IQ rezultatai buvo mažesni nei 70 balų, labai mažo gimimo svorio ir išnešiotų vaikų rezultatai – atitinkamai 11 proc. ir 3 proc.

Stebint vaikus, atliekančius pasikartojančias užduotis, nustatyta, kad BPD anamnezę turintys vaikai dažniau padarydavo klaidų nei kiti. Toliau stebint šiuos vaikus aštuonerių metų amžiuje paaiškėjo, kad net 15 proc. šių vaikų turi aktyvumo ir dėmesio sutrikimų, o tai yra dvigubai dažniau nei kontrolinėje grupėje [21].

Pastebėta, kad kalbos suvokimas ir raiškioji kalba yra skurdėsniai trejų metų amžiaus labai mažo gimimo svorio vaikų, turinčių BPD, nei to paties amžiaus labai mažo gimimo svorio vaikų be BPD. Atviras arterinis latakas pats yra kalbos sutrikimų rizikos veiksnys, o

kartu su BPD rezultatai yra dar blogesni. Net 49 proc. vaikų, turinčių BPD, atsilieka kalbos suvokimo, o 43 proc. – raškosios kalbos vystymasis [22, 23].

Neseniai atlikto tyrimo duomenimis, BPD turinčių mokyklinio amžiaus vaikų elgesio rezultatai yra daug blogesni nei to paties amžiaus sveikų vaikų, kartu jie dažniau susiduria su internalizacijos (iš aplinkos gautų vertybių ir normų pritaikymas sau) ( $p=0,001$ ), socialinėmis ( $p=0,0047$ ), dėmesio ( $p=0,0001$ ) ir mąstymo ( $p=0,047$ ) problemomis. Jokių skirtumų lyginant psichinę sveikatą nepastebėta, kaip ir sveikatos būklės poveikio šeimos gyvenimui [24].

## Apibendrinimas

Bronchopulmoninė displazija – liga, kurią puikiai pažįsta gydytojai neonatologai, tačiau vaikui augant su šios ligos liekamaisiais reiškiniais susiduria ir kitų specialybių gydytojai. Ilgalaiškės stebėsenos rezultatai parodė, kad bronchopulmoninės displazijos metu atsiradę pažeidimai vyresniame amžiuje išlieka, o kartais ir progresuoja. BPD turi neigiamos įtakos įvairių organų sistemų, bet pirmiausia – kvėpavimo ir nervų, vystymuisi ir ilgalaiškės negalios formavimuisi.

## REMOTE COMPLICATIONS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

**Aliona Baublienė<sup>4</sup>, Arūnas Valiulis<sup>1, 2, 3</sup>**

<sup>1</sup> Vilnius University Medical Faculty Clinic of Children's Diseases; <sup>2</sup> Vilnius University Medical Faculty Institute of Public Health; <sup>3</sup> Vilnius City Clinical Hospital; <sup>4</sup> Vilnius University Medical Faculty, Lithuania

**Abstract.** Review article devoted to current long term follow-up data of neonates with bronchopulmonary dysplasia. The number of premature babies is growing every day in the world and in parallel the number of cases of this disease. Bronchopulmonary dysplasia – a chronic lung disease that causes breathing problems in premature infants and significantly affects both the incidence and mortality of the disease symptom. The main sign of the disease is the demand of oxygen, which is compensated by oxygen therapy. Bronchopulmonary dysplasia grades in severity depending on the duration of the oxygen therapy. It is known that preterm infants is the group at risk for various health problems, but bronchopulmonary dysplasia is a separate risk factor for respiratory disorders from the first days of life and to adult age. Children with a history of bronchopulmonary dysplasia frequently rehospitalized during the first 2 years (RSV bronchiolitis, early onset asthma, etc.). Lung function tests lower than peers, especially during exercise. They still remain respiratory symptoms in the future and often are treating with drugs for the treatment of bronchial asthma. It is also observed and neurological complications, including motor and cognitive disorders, attention, language, and behavioral disorders.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, pulmonary outcomes, neurological outcomes, developmental disorders, premature infants.

## LITERATŪRA

1. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1353–60.
2. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*, 2007; 357 (19): 1946–55.
3. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367: 1421–31.
4. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117(3 Pt 2): S52–56.
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2): 147–58.
6. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993–2006. *Pediatrics* 2010; 126 (2): 291–97.
7. Broughton S, Roberts A, Fox G, et al. Prospective study of health care utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 2005; 60 (12): 1039–44.
8. Doyle LW, Cheun MMH, Ford GW, et al. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Arch Dis Child* 2001; 84 (1): 40–44.
9. Landry JS, et al. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Respir J* 2011; 18 (5): 265–70.

10. Karila C, et al. Exercise alveolar hypoventilation in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Rev Mal Respir* 2008; 25 (3): 303–12.

11. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, et al. Risk factors for respiratory morbidity in infancy following very premature birth. *Arch Dis Child* 2005; 90 (4): F320–23.

12. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Pre-school health care utilization related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (5): F337–41.

13. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (6): 521–29.

14. Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure Study. *Am Jr Respir Crit Care Med* 2010; 182 (2): 237–45.

15. Vom Hove M. et al. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatrics* 2014; 164 (1): 40–45.

16. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr* 1991; 118 (2): 201–206.

17. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008; 32 (2): 321–28.

18. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low

birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics* 2000; 105 (6): 1216–26.

19. Singer L, Yamashita T, Lilien L, et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; 100 (6): 987–93.

20. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1353–60.

21. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96 (1): F20–9.

22. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (11): 1082–87.

23. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr* 2009; 22 (1): 19–26.

24. Gray PH, O'Callaghan MJ, Poulsen L. Behaviour and quality of life at school age of children who had bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2008; 84 (1): 1–8.

#### Adresas:

Prof. habil. dr. Arūnas Valiulis  
Vilniaus m. klinikinės ligoninės Vaikų ligų klinika  
Antakalnio g. 57, LT-10207 Vilnius  
Tel. mob. +370 699 85185  
El. paštas: arunas.valiulis@mf.vu.lt

Gautas: 2014-09-17

Priimtas spaudai: 2015-04-03



# Vaikų ūminis pilvo skausmas: ultragarsinio tyrimo vertė diagnozuojant apendicitą

Ruslanas Rancevas<sup>1</sup>, Saulius Rutkauskas<sup>2</sup>, Giedrė Diržytė<sup>3</sup>

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos <sup>1</sup>Šeimos medicinos klinika ir

<sup>2</sup>Radiologijos klinika; <sup>3</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

**Santrauka.** Ūminis apendicitas yra viena dažniausių priežasčių, dėl kurios tenka operuoti ūminius pilvo skausmus (ŪPS) turinčius vaikus. Dėl to ultragarsinis pilvo ir dubens organų tyrimas (UG) yra dažniausiai atliekamas tyrimas vaikams. Darbo tikslas. Įvertinti UG diagnostikos svarbą, vaikų, kuriems įtariamas ūminis apendicitas, demografiškus rodiklius ir gydymo būdus. Metodika. Retrospektyviai išanalizuota 751 vaikas, kuriam pasireiškė ŪPS. Vertintas amžius, lytis, UG tyrimo duomenys ir gydymo būdai (operacinis ar konservatyvus). Kiekybiniais dydžiais palyginti panaudotas Stjudento t testas. Papildomai skaičiuotas šansų santykis (ŠS) su 95 proc. pasikliautinumo intervalu (PI). Rezultatus laikėme reikšmingais, kai  $p < 0,05$ . Rezultatai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis 10,4±7,1 metų. Vaikai, kuriems nustatyti ultragarsiniai apendicito požymiai, buvo vidutiniškai 3,2 metų vyresni (95 proc. PI: 2,5–4,0) negu tie, kuriems jų nerasta. Operuoti vaikai buvo vidutiniškai 3,3 metų (95 proc. PI: 2,6–4,0) vyresni negu gydyti konservatyviai. Berniukai turėjo 2,012 karto (ŠS=2,012, 95 proc. PI: 1,424–2,844) didesnę tikimybę negu mergaitės, kad esant ŪPS bus aptikti apendicito požymiai UG tyrimu, ir 1,772 karto (ŠS=1,772, 95 proc. PI: 1,287–2,440) didesnę tikimybę, kad bus taikomas operacinis gydymas. Išvados. Uždegiminiai ultragarsiniai apendikso požymiai ir operacinis gydymas atliekamas vyresniame amžiuje. Esant ūminiam pilvo skausmui ir įtariant apendicitą, berniukams operacijos tikimybė yra didesnė nei mergaitėms.

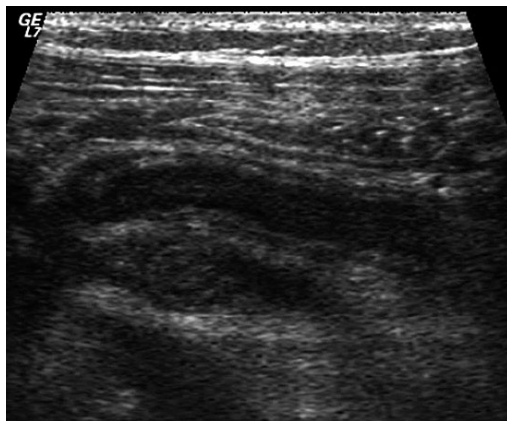
**Reikšminiai žodžiai:** ūminis pilvo skausmas, kirmėlinė atauga, apendicitas, ultragarsinis tyrimas, vaikai.

**Santrumpos:** UG – ultragarsinis tyrimas, IKAD – išorinis kirmėlinės ataugos diametras, ŪPS – ūminis pilvo skausmas.

Ūminis pilvo skausmas (ŪPS) yra vienas iš dažniausių vaikų nusiskundimų. Diferencinę diagnostiką sunkina tai, kad esama daugybės chirurginių ir nechirurginių priežasčių. Daugeliu atvejų ŪPS priežastis yra vidurių užkietėjimas, gastroenteritas ar limfadenopatija [1]. Tačiau vienas pavojingiausių yra ūminis apendicitas, kuris nustatomas 1–8 proc. visų besikreipiančių pacientų [1, 2].

Kai 1986 m. J. B. Puyllaert aprašė ultragarsinio tyrimo (UG) reikšmę apendicito diagnostikai, šis radiologinis tyrimas tapo nepakeičiamas [3]. Didžiausias UG pranašumas yra tas, kad tiriamasis nėra veikiamas jonizuojančiosios spinduliuotės. Be to, dėl plonesnių poodinio ir raumeninio sluoksnių jaunų pacientų pilvo ir dubens organai UG metu vizualizuojami geriau nei suaugusiųjų (1 pav.).

Kirmėlinės ataugos uždegiminių procesui nustatyti naudojamos daugeliu kriterijų. Svarbiausi apendicito kriterijai yra išorinis kirmėlinės ataugos diametras (IKAD) >6 mm [4, 5], kirmėlinės ataugos sienelių sustorėjimas >3 mm, mažiau specifiški – koprolitai apendikso spindyje, laisvas skystis pilvo



1 pav. Ūminio apendicito ultragarsinis vaizdas. Matoma iki 7,4 mm storio kirmėlinė atauga su sustorėjusiomis sienelėmis ir spindį pripildančiu hipoechogeniniu turiniu

ertmėje, pasaito riebalinio audinio echogeniškumo padidėjimas ir kt. [6]. Vis dėlto nespecifiniai simptomai ir (ar) netipinis kirmėlinės ataugos išsidėstymas neretai sunkina apendicito diagnostiką. Pastebėta,

kad apendicitas dažniau pasitaiko 5–18 metų vaikams [7]. Be to, berniukai linkę dažniau sirgti nei mergaitės [8]. Deja, Lietuvoje vaikų ūminio apendicito mokslinių tyrimų trūksta. Todėl mūsų darbo tikslas buvo įvertinti vaikų demografinius rodiklius, UG diagnostikos svarbą ir gydymo metodus esant ŪPS ir įtariant ūminį apendicitą.

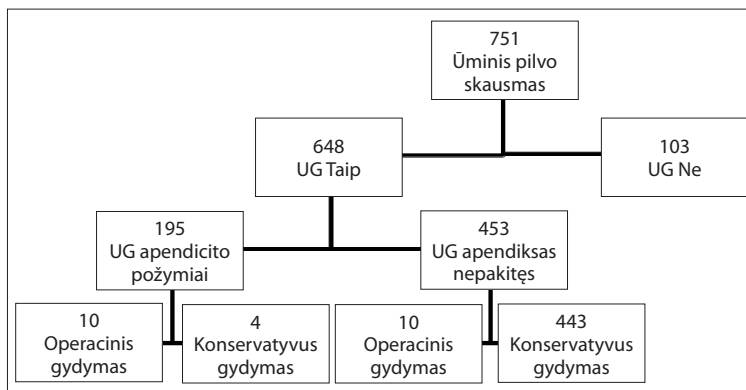
### Tyrimo medžiaga ir metodai

Retrospektyvusis tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose. Išanalizuotos ligos istorijos tų vaikų, kurie buvo atvežti į Vaikų priėmimo ir Vaikų chirurgijos skyrių 2013 m. sausio–birželio mėn. dėl ūminio pilvo skausmo. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems UG tyrimas nebuvo atliktas, operacijos metu nustatyta kita chirurginė patologija, diagnozuota cistinė fibrozė, teigiamas nėštumo testas.

Duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistinę programą. Kiekybiniai dydžiai pateikti kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu (SN). Kiekybiniams dydžiams palyginti naudotas Stjudento t-testas. Papildomai skaičiuotas šansų santykis (ŠS) su 95 proc. pasikliautinumo intervalu (PI). Rezultatus laikėme reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .

### Rezultatai

Į mokslinį tyrimą buvo įtraukta 751 pacientas, kuriems buvo nustatytas ūminis pilvo skausmas. Iš 648 (86,3 proc.) vizualizuotų UG metu kirmėlinių ataugų 195 (30,1 proc.) buvo uždegimiškai pakitusios. Iš viso buvo atliktos 222 (29,6 proc.) apendektomijos. Bendra pacientų tyrimo schema pateikiama 2 paveiksle. Vidutinis vaikų amžius buvo  $10,4 \pm 7,1$  metų. Ūminiu pilvo skausmu berniukai ir mergaitės skun-



2 pav. Pacientų vertinimo schema

UG tyrimai atlikti GE Logiq 7 UG diagnostikos sistema su pilviniu 4–7 MHz ir linijiniu 12 MHz daviškiais. Kirmėlinė atauga buvo randama taikant Puy-laert metodą, kai pamažu spaudžiant priekinę pilvo sieną, išsklaidomos žarnyne susikaupusios dujos ir vizualizuojama kirmėlinė atauga [9, 10].

Pacientai pagal UG uždegiminius kirmėlinės ataugos kriterijus buvo suskirstyti į dvi grupes – tų, kuriems ji pakitusi ir nepakitusi. Papildomai tiriamieji vertinti pagal operacinį ir konservatyvų gydymą. Atskirai nagrinėta grupė pacientų, kuriems kirmėlinė atauga nevizualizuota.

dėsi beveik vienodai – atitinkamai 389 (51,9 proc.) ir 361 (48,1 proc.). Berniukų amžiaus vidurkis  $9,8 \pm 7,0$  metų, mergaičių –  $11,0 \pm 7,2$  metų. Pacientų demografinės charakteristikos pateikiamos lentelėje.

Reikšmingo amžiaus skirtumo tarp vaikų, kuriems UG tyrimo metu pavyko vizualizuoti kirmėlinę ataugą, ir tų, kuriems to padaryti nepavyko, nenustatyta ( $p=0,799$ ). Panašūs rezultatai atskirai vertinant berniukus ( $p=0,534$ ) ir mergaites ( $p=0,394$ ). Tačiau tarp vaikų, kuriems buvo vizualizuota kirmėlinė atauga, mergaitės buvo vidutiniškai 1,0 metais (95 proc. PI: 0,3–1,7) vyresnės negu berniukai

Lentelė. Pacientų demografinių charakteristikų pasiskirstymas

Pacientų grupės		Berniukai		Mergaitės		Iš viso	
		n (proc.)	Amžius (vidurkis±SN)	n (proc.)	Amžius (vidurkis±SN)	n (proc.)	Amžius (vidurkis±SN)
Kirmėlinės ataugos UG vizualizacija	Taip	338 (52,2)	9,6±4,5	310 (47,8)	10,6±4,8	648 (86,3)	10,1±4,7
	Ne	51(49,5)	9,2±4,8	52(50,5)	11,2±5,2	103 (13,7)	10,2±5,1
UG apendicito požymiai	Taip	125 (64,1)	12,2±3,8	70 (35,9)	12,6±3,8	195 (30,1)	12,3±3,8
	Ne	213 (47,0)	8,1±4,2	240 (53,0)	10,0±4,9	453 (69,9)	9,1±4,7
Gydymas	Operacinis	137 (61,7)	12,2 ±3,8	85 (38,3)	12,8±3,8	222 (29,6)	12,4±3,8
	Konservatyvus	252 (47,6)	8,1±4,3	277 (52,4)	10,0±4,9	529 (70,4)	9,1±4,8

SN – standartinis nuokrypis

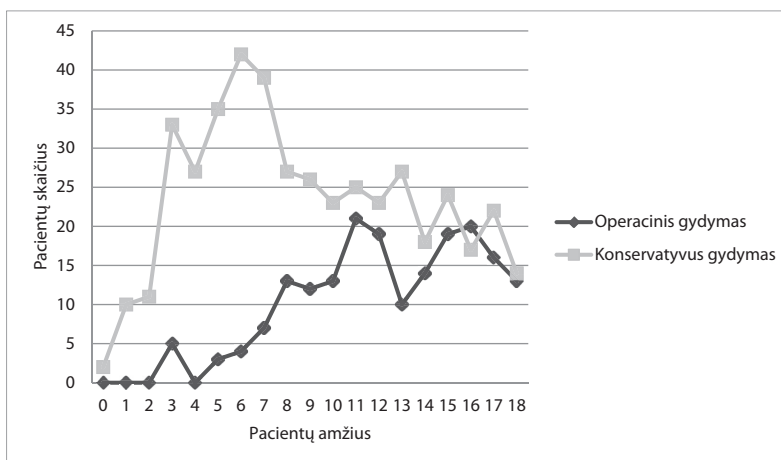
( $p=0,007$ ). Iš vaikų, kuriems UG tyrimu kirmėline atauga nevizualizuota, mergaitės taip pat buvo vyresnės – vidutinis amžiaus skirtumas 2,0 metai (95 proc. PI: 0,1–4,0) ( $p<0,040$ ).

Apendicito UG požymiai buvo statistiškai patikimai dažniau randami vyresniems pacientams ( $p<0,001$ ). Vidutinis amžiaus skirtumas tarp šių grupių buvo 3,2 metų (95 proc. PI: 2,5–4,0). Berniukai, kuriems UG tyrimu nustatytas apendicitas, buvo 4,1 metų (95 proc. PI: 3,2–5,0) vyresni ( $p<0,001$ ), mergaitės – atitinkamai 2,6 metų (95 proc. PI: 1,4–3,9) ( $p<0,001$ ). Mūsų atlikti skaičiavimai rodo, kad esant ūminiam pilvo skausmui berniukai turi 2,012 karto didesnę tikimybę, kad UG metu bus aptikti apen-

dicitui būdingi požymiai ( $\bar{S}S=2,012$ , 95 proc. PI: 1,424–2,844).

Tarp vaikų, kuriems UG tyrimu buvo nustatyti apendicito požymiai, berniukų ir mergaičių amžiaus skirtumo nenustatėme ( $p=0,451$ ), tačiau tarp vaikų, kuriems šių požymių nerasta, mergaitės buvo vidutiniškai 1,9 metų (95 proc. PI: 1,1–2,8) vyresnės negu berniukai ( $p<0,001$ ).

Tyrimo rezultatai parodė, kad operuoti vaikai vidutiniškai 3,3 metų (95 proc. PI: 2,9–4,0) vyresni negu tie, kuriems buvo taikytas konservatyvus gydymas ( $p<0,001$ ). Operuoti berniukai vidutiniškai 4,1 metų (95 proc. PI: 3,2–4,9) vyresni negu gydytieji konservatyviai ( $p<0,001$ ), operuotos mergaitės



3 pav. Operacinio ir konservatyvaus gydymo grupių pasiskirstymas pagal amžių

2,7 metų (95 proc. PI: 1,6–3,9) vyresnės negu tos, kurioms nuspręsta taikyti konservatyvų gydymą ( $p < 0,001$ ).

Tarp operuotų vaikų berniukų ir mergaičių amžiaus skirtumo nebuvo ( $p = 0,271$ ), tačiau neoperuotos mergaitės buvo vidutiniškai 1,9 metų (95 proc. PI: 1,129–2,728) vyresnės negu berniukai ( $p < 0,001$ ).

Nustatėme, kad operuotų berniukų buvo 61,7 proc., mergaičių – 38,3 proc., o konservatyviai gydytų pacientų lyčių santykis pasikeitęs – atitinkamai berniukų 47,6 proc., mergaičių 52,4 proc. Išsiaiškinome, kad esant ūminiam pilvo skausmui berniukų operacinio gydymo tikimybė 1,772 karto didesnė nei mergaičių (ŠS=1,772, 95 proc. PI: 1,287–2,440). Pacientų skaičiaus pasiskirstymas pagal amžių operacinio ir konservatyvaus gydymo grupėse matomas 3 paveiksle. Atkreiptinas dėmesys į 6 metų ribą, kai pradeda daugėti operacinio gydymo ir mažėti konservatyvus gydymo atvejų.

## Rezultatų aptarimas

Viena dažniausių būklių, su kuria susiduria gydytojai, dirbantys Vaikų priėmimo skyriuje, yra ŪPS [1, 2]. Ligos anamnezė ir klinikinis ištyrimas ne visada būna informatyvūs, nes vaikai dažniausiai negali apibūdinti skausmo pobūdžio.

UG tyrimas yra ypač reikšmingas, nes neturi šalutinio poveikio, o suteikta informacija dažnai lemia gydymo taktiką [12, 13]. Akivaizdu, kad UG tyrimas priklauso nuo tyrėjo. Nepavykus vizualizuoti kirmėlinės ataugos, tenka remtis klinikiniais ir laboratoriniais tyrimais [14]. Mūsų atlikto mokslinio tyrimo duomenimis, 13,7 proc. vaikų nepavyko vizualizuo-

ti kirmėlinės ataugos, o ultragarsiniai uždegiminiai kirmėlinės ataugos pakitimai nustatyti 30,1 proc. *Prendergast* ir bendraautorių atliktoje studijoje iš 688 vaikų UG metodu kirmėlinė atauga nevizualizuota net 40 proc. tiriamųjų [4]. *Schuh* ir bendraautorių atliktas perspektyvus tyrimas parodė, kad iš 672 vaikų pakitusi kirmėlinė atauga rasta 36 proc. [15].

Užsienio literatūros duomenimis, apendicitas dažniau pasitaiko berniukams negu mergaitėms [8, 9]. Tačiau mūsų tyrimas parodė, kad sergančių berniukų ir mergaičių santykis beveik panašus, t. y. 51,9 proc. ir 48,1 proc. Nustatėme, kad esant ūminiam pilvo skausmui berniukai turi 1,8 karto didesnę tikimybę būti operuojami negu mergaitės.

Remiantis mūsų rezultatais operacinis gydymas taikytas 29,6 proc. vaikų, besiskundžiančių ŪPS. Užsienio literatūroje operacinio gydymo atvejų pasitaiko rečiau – iki 8 proc. [1, 2, 17, 18]. Skirtingus gydymo rezultatus galima aiškinti tuo, kad Lietuvoje vaikų chirurgai greičiausiai linkę mažiau rizikuoti ir rečiau taiko konservatyvų apendicito gydymą.

## Išvados

1. Ultragarsoniu tyrimu uždegiminiai kirmėlinės ataugos požymiai dažniau nustatomi vyresnio amžiaus pacientams.
2. Operacinis apendicito gydymas atliekamas vyresnio amžiaus vaikams, palyginti su konservatyviu gydymu.
3. Esant ūminiam pilvo skausmui ir įtariant apendicitą, berniukams operacijos tikimybė yra didesnė nei mergaitėms.

## ACUTE ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN: VALUE OF ULTRASOUND SCANNING IN THE DIAGNOSIS OF APPENDICITIS

Ruslanas Rancevas<sup>1</sup>, Saulius Rutkauskas<sup>2</sup>, Giedrė Diržytė<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Family Medicine & <sup>2</sup> Clinic of Radiology, Academy of Medicine, Lithuanian University of Health Science;

<sup>3</sup> Medical Faculty of Academy of Medicine, Lithuanian University of Health Science, Kaunas, Lithuania

**Abstract.** *Acute appendicitis is the most common cause of abdominal pain requiring surgical intervention. Abdominal and pelvic ultrasound scanning is one of the most common diagnostic tests performed for children with this condition. Objective. The aim of our study was to determine the value of ultrasound scanning, demographic characteristics and treatment methods for children with suspected acute appendicitis. Methods. There were reviewed 751 children with acute abdominal pain retrospectively. Included data are children's age, gender, findings of ultrasound scanning and treatment (surgical or conservative treatment). There were calculated the student's t-test, odds ratio (OR) and 95 per cent confidence intervals (CI). Results. Chil-*

dren's mean age was  $10.4 \pm 7.1$  years. The patients with inflammatory signs on ultrasound were 3.2 years older (95% CI: 2.5–4.0) than the children without these signs. The children who got surgical treatment were 3.3 years older (95% CI: 2.6–4.0) than those who got only conservative treatment. Boys have 2,012 times (OR=2,012, 95% CI: 1,424–2,844) a higher risk and in case of acute abdominal pain there will be inflammatory signs on ultrasound, and 1,772 times (OR=1,772, 95% CI: 1,287–2,440) a higher risk for surgical treatment than for girls. **Conclusions.** Inflammatory signs on ultrasound and surgical treatment are more frequent for older children. Boys have a higher risk than girls for abdominal pain requiring surgical intervention.

**Key words:** acute abdominal pain, vermiform appendix, appendicitis, ultrasound, children.

## LITERATŪRA

1. Kim JS. Acute Abdominal Pain in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013; 16 (4): 219–24.
2. Yang WC, Chen CY, Wu HP. Etiology of non-traumatic acute abdomen in pediatric emergency departments. *World J Clin Cases.* 2013; 1 (9): 276–84.
3. Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology.* 1986; 158 (2): 355–60.
4. Prendergast PM, Poonai N, Lynch T, et al. Acute appendicitis: investigating an optimal outer appendiceal diameter cut-point in a pediatric population. *J Emerg Med.* 2014; 46 (2): 157–64.
5. Je BK, Kim SB, Lee SH, Lee KY, Cha SH. Diagnostic value of maximal-outer-diameter and maximal-mural-thickness in use of ultrasound for acute appendicitis in children. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (23): 2900–903.
6. Quigley AJ, Stafrace S. Ultrasound assessment of acute appendicitis in paediatric patients: methodology and pictorial overview of findings seen. *Insights Imaging.* 2013; 4 (6): 741–51.
7. Dinu CA, Moraru D. [The etiological aspects of acute abdominal pain in children]. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi.* 2011; 115 (4): 1018–23.
8. Yildiz T, Bozdağ Z, Erkorkmaz U, Emre A, Turgut T, İlçe Z. [Analysis of riskfactors for the development of pediatric appendicitis]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2013; 19 (6): 554–58.
9. Barreto SG, Travers E, Thomas T, Mackillop C, Tiong L, Lorimer M, Williams R. Acute perforated appendicitis: an analysis of risk factors to guide surgical decision making. *Indian J Med Sci.* 2010; 64 (2): 58–65.
10. Quigley AJ, Stafrace S. Ultrasound assessment of acute appendicitis in paediatric patients: methodology and pictorial overview of findings seen. *Insights Imaging.* 2013; 4 (6): 741–51. doi: 10.1007/s13244-013-0275-3. Epub 2013 Aug 31.
11. Gamanagatti S, Vashisht S, Kapoor A, et al. Comparison of graded compression ultrasonography and unenhanced spiral computed tomography in the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J.* 2007; 48 (1): 80–87. PubMed PMID: 17245521.
12. Strouse PJ. Pediatric appendicitis: an argument for US. *Radiology.* 2010; 255 (1): 8–13.
13. Raposo Rodríguez L, Anes González G, García Hernández JB, Torga Sánchez S. [Usefulness of ultrasonography in children with right iliac fossa pain]. *Radiologia.* 2012; 54 (2): 137–48.
14. Estey A, Poonai N, Lim R. Appendix not seen: the predictive value of secondary inflammatory sonographic signs. *Pediatr Emerg Care.* 2013; 29 (4): 435–39.
15. Schuh S, Man C, Cheng A, Murphy A, et al. Predictors of non-diagnostic ultrasound scanning in children with suspected appendicitis. *J Pediatr.* 2011; 158 (1): 112–18.
16. Callahan MJ, Rodriguez DP, Taylor GA. CT of appendicitis in children. *Radiology.* 2002; 224 (2): 325–32.
17. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery.* 2010; 147 (6): 818–29.
18. Abeş M, Petik B, Kazil S. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (8): 1439–42.

## Adresas:

Ruslanas Rancevas  
Šeimios klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
Tel. +370 37 326670; Faks. +370 37 337506  
Tel. mob. +370 601 69693  
El. paštas: ruslanas.rancevas@gmail.com

Gautas: 2014-04-21

Pataisytas: 2015-01-27

Priimtas spaudai: 2015-04-03

# Mokinių dažniausių sveikatos sutrikimų ir ligų paplitimo netolygumai vieno Lietuvos miesto ir rajono mokyklose

Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė, Rita Sketerskienė, Marija Jakubauskienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas

**Santrauka.** Tyrimo tikslas. Įvertinti nedidelio Lietuvos miesto ir jo rajono mokyklinio amžiaus vaikų dažniausių sveikatos sutrikimų ir ligų paplitimo netolygumus. Tyrimo medžiaga ir metodai. Anoniminės apklausos būdu apklausti 496 nedidelio Lietuvos miesto ir jo rajono 5 mokyklų penktų, septintų, devintų ir vienuoliktų klasių mokiniai. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai  $p \leq 0,05$ . Duomenų analizei naudotos SPSS, WinPepi ir Microsoft Excel 2010 programos. Tyrimo rezultatai. Daugiausia buvo respondentų, teigusių, kad jie per pastaruosius metus sirgo gripu (39,5 proc.). Gripu per pastaruosius metus sirgusių mergaičių buvo daugiau nei berniukų (atitinkamai 45,6 proc. ir 33,9 proc.,  $p=0,007$ ), vyresnių mokinių daugiau negu jaunesnių (atitinkamai 46,2 proc. ir 31,7 proc.,  $p=0,001$ ). Daugiausia per pastaruosius metus gripu sirgusių mokinių buvo tarp vaikų, kurių šeimose vienam nariui tenka mažiausia pinigų suma (43,6 proc.). Mergaitės turėjo 35,2 proc. mažesnę riziką patirti traumą nei berniukai, o vyresni mokiniai 1,3 karto didesnę riziką patirti traumą nei jaunesnieji. Regos sutrikimų daugiau turėjo mergaitės (28,5 proc.) nei berniukai (18,7 proc.) ( $p=0,011$ ). Tokių vaikų taip pat buvo daugiau tarp devintokų ir vienuoliktokų nei tarp penktokų ir septintokų (atitinkamai 27,8 proc. ir 18,5 proc.,  $p=0,016$ ). Paaiškėjo, kad mergaičių rizika susirgti angina yra 1,5 karto didesnė nei berniukų. Nenustatyta reikšmingų laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumų, tačiau matoma tendencija, kad mergaičių, turinčių laikysenos sutrikimų (18,1 proc.), yra daugiau negu berniukų (12,3 proc.) ( $p=0,079$ ). Vaikų, kurių mama turėjo žemiausią išsilavinimą bei kuriems diagnozuota laikysenos sutrikimų, buvo 18 proc., o minėtų sutrikimų turinčių mokinių, kurių mamos išsilavinimas aukštas, buvo 12,9 proc. ( $p=0,211$ ).

**Reikšminiai žodžiai:** mokiniai, ligos, sveikatos sutrikimai, sveikatos netolygumai, miesto mokykla, kaimo mokykla.

**Santrumpos:** PSO – Pasaulio sveikatos organizacija, PI – pasiklovimo intervalas.

Pasaulio sveikatos organizacija sveikatos netolygumus apibrėžia kaip sveikatos būklės ar sveikatą lemiančių veiksnių skirtumus tarp skirtingų populiacijos grupių [1]. Vis dėlto dažniausiai sveikatos netolygumais laikomi nesąžiningi ir išvengiami sveikatos būklės skirtumai tarp grupių, populiacijų ir individų. Jie atsiranda dėl netolygaus socialinių, ekonominių ir aplinkos sąlygų pasiskirstymo gyventojų grupėse [2]. Pastaruoju metu sveikatos netolygumams skiriama labai daug dėmesio – siekis sumažinti sveikatos netolygumus minimas PSO Europos regiono strategijoje „Sveikata 2020“, programoje „Sveikata visiems XXI amžiuje“, Lietuvos sveikatos 2014–2025 metų programoje [3–5].

Vaikų ir suaugusiųjų socialiniai ekonominiai sveikatos netolygumai buvo nuodugnai tyrinėjami pastaruosius 30 metų. Per šiuos metus buvo nustatyta, kad asmenys, turintys žemesnį išsilavinimą, prastesnį darbą bei mažesnes pajamas, daug daž-

niau kenčia dėl blogos sveikatos, jų mirtingumas yra didesnis. Nuo tėvų išsilavinimo, profesijos bei pajamų priklauso ir jų vaikų socialinis ekonominis statusas. Žemesnei socialinei klasei priklausančių tėvų vaikai dažniau patiria sužalojimų, jų sveikatos būklė yra prastesnė, jiems sunkiau prieinama sveikatos priežiūra [6, 7].

Nors vaikų sveikatos netolygumų problema yra itin aktuali, tačiau mokslinių tyrimų, kurie padėtų sumažinti šią problemą, Lietuvoje atliekama nedaug, todėl vis dar yra neatsakytų klausimų [8]. Vaikų sveikatai būtina skirti išskirtinį dėmesį todėl, kad vaikai iš visų gyventojų grupių yra patys jautriausi socialiniams ir ekonominiams veiksniams [9]. Vaikai užima didelę visuomenės dalį, jie negali kontroliuoti aplinkos, dėl greito augimo ir vystymosi yra jautresni tiek fizinių, tiek cheminių veiksnių poveikiui [10–12]. Jų gyvenimo patirtis dažnai lemia sveikatą suaugus [13]. Dėl šios priežasties labai svarbu

kuo daugiau dėmesio skirti vaikams, kurių šeimos priklauso didesnės rizikos grupei. Tokioms šeimos priklauso mažesnes pajamas gaunančios, žemesnio išsilavinimo šeimos, šeimos, kuriose yra tik vienas iš tėvų, kuriose yra bedarbių ar kurių tėvai yra išvykę į užsienį, o vaikai palikti globėjams [9].

Kaip jau buvo minėta, Lietuvoje mokslinių tyrimų vaikų sveikatos netolygumų tematika atlikta nedaug. 2010 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto mokslininkai nagrinėjo vaikų mitybos socialinius netolygumus. Lietuvoje atliekamas tarptautinis tyrimas „Mokyklinio amžiaus vaikų gyvenamasis ir sveikata“, kuriame, be kitų problemų, nagrinėjami ir vaikų sveikatos netolygumai. 2014 metais Higienos instituto sveikatos informacijos centras išleido naują „Visuomenės sveikatos netolygumų“ numerį, kuriame analizuojami vaikų sveikatos netolygumai atsižvelgiant į vaikų amžių ir gyvenamąją vietą [13–15]. Vis dėlto stinga tyrimų, kurie analizuotų vaikų sveikatos netolygumus ne tik pagal vaikų amžių, gyvenamąją vietą, lytį, bet ir tokius veiksnius kaip tėvų išsilavinimas, šeimos pajamos. Be to, daugumoje tyrimų nagrinėjami didelių miestų gyventojų sveikatos netolygumai. Būtent šios priežastys lėmė mūsų tyrimo tikslą – įvertinti nedidelio miesto ir jo rajono mokyklinio amžiaus vaikų dažniausių sveikatos sutrikimų ir ligų paplitimo netolygumus.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas buvo atliktas anoniminės anketinės apklausos būdu. Buvo panaudota specialiai šiam tyrimui parengta ir bandomojo tyrimu metu patikrinta anketa, kurioje buvo pateikti 27 klausimai. Respondentams buvo pateikiami klausimai apie jų sveikatai įtaką daryti galinčius veiksnius, subjektyvų sveikatos vertinimą, dažniausius vaikų sveikatos sutrikimus bei dažniausias ligas (regos, laikysenos sutrikimai, traumos). Anoniminė apklausa buvo vykdoma 2013 metų lapkričio–gruodžio mėnesiais pasirinktame miestelyje ir jo rajone. Tyrimo dalyvavo penkių pasirinkto miestelio ir jo rajono mokyklų penktų, septintų, devintų ir vienuoliktų klasių mokiniai. Miestelio ir jo rajono mokyklų pavadinimai nėra nurodyti dėl tyrėjų konfidencialumo įsiparei-

gojimo. Tyrimo vietos pasirinkimą lėmė reali galimybė atlikti tyrimą. Tirtame mieste gyvena 5 639, o rajone 15 356 gyventojai. Mieste ir rajone yra 11 ugdymo įstaigų, kuriose mokosi 173 penktokai, 190 septintokų, 87 devintokai ir 199 vienuoliktokai. Galutinę tyrimo imtį sudarė 496 mokiniai, kurie tinkamai užpildė anketas, tai sudarė 76,4 proc. visų miestelyje ir rajone besimokančių penktų, septintų, devintų ir vienuoliktų klasių mokinių. Mokinių tėvai arba globėjai buvo informuojami apie atliekamą tyrimą. Didžioji dalis respondentų anketas pildė klaseje per pamokas, penktos klasės mokiniai anketas nešėsi namo, kur jas pildė su tėvų pagalba. Anketų pildymas buvo savanoriškas.

Duomenų statistinio apdorojimo metu skirtumo tarp kategorinių nominalių požymių statistiniam reikšmingumui įvertinti naudotas Pirsono chi kvadratu testas ( $\chi^2$ ), Fišerio tikslusis testas buvo naudojamas, kai yra mažiau nei 5 tikėti dažniai vienam langeliui. Skirtumas buvo laikomas statistiškai reikšmingu, kai  $p \leq 0,05$ . Duomenų statistiniam apdorojimui buvo naudotos statistinės programos „SPSS Statistics“ ir „WinPepi“.

Iš viso apklausoje dalyvavo 496 mokiniai, iš kurių 51,8 proc. (95 proc. PI: 47,4; 46,2) buvo berniukai, o 48,2 proc. (95 proc. PI: 43,8; 52,6) – mergaitės. 29 proc. (95 proc. PI: 25,1; 33,2) apklaustųjų buvo devintokai (jie sudarė didžiausią respondentų dalį), šiek tiek mažiau buvo septintokų – 26,4 proc. (95 proc. PI: 22,6; 31,1). Mažiausią mokinių dalį sudarė vienuoliktokai – 24,6 proc. (95 proc. PI: 20,1; 28,6) ir penktokai – 20 proc. (95 proc. PI: 16,5; 23,8). Iš visų apklaustųjų net 61,1 proc. (95 proc. PI: 56,7; 65,4) nurodė gyvenantys kaime, likę 38,9 proc. (95 proc. PI: 34,6; 43,4) gyveno mieste.

## Rezultatai

Tarp apklaustųjų daugiausia buvo respondentų, teigusią sirgus gripu. Šia liga per pastaruosius metus sirgo 39,5 proc. (95 proc. PI: 35,1; 43,7) vaikų. Trečdalis (30 proc. (95 proc. PI: 26,2; 34,2)) vaikų per pastaruosius metus patyrė traumą, o šiek tiek daugiau nei penktadalis (22,8 proc. (95 proc. PI: 19,3; 26,6)) apklaustųjų teigė, kad jiems yra diagnozuota regos sutrikimų. Panašūs skaičiai respondentų (20 proc.)

per pastaruosius metus sirgo angina, o mažiausiai tarp visų vaikų buvo mokinių, kuriems diagnozuota laikysenos sutrikimų (14,1 proc. (95 proc. PI: 11,3; 17,2)).

### Sergamumo gripu netolygumai

Analizuojant duomenis nustatyta, kad mergaičių, per pastaruosius metus sirgusių gripu (45,6 proc.), reikšmingai daugiau nei berniukų (33,9 proc.) ( $p=0,007$ ). Jos turėjo daugiau nei 1,3 karto reikšmingai didesnę riziką susirgti gripu nei berniukai (1 lentelė).

Sergamumas gripu tarp skirtingose vietose gyvenančių vaikų buvo panašus. Tačiau nustatyta, kad respondentų, kurie per pastaruosius metus sirgo gripu, buvo daugiau tarp kaimo gyventojų nei tarp mieste gyvenančių mokinių (atitinkamai 41,3 proc. ir 36,8 proc.;  $p=0,321$ ).

Sergamumo gripu skirtumai tarp skirtingose klasėse besimokančių mokinių buvo reikšmingi (2 lentelė). Analizuojant duomenis nustatyta, kad

vyresni vaikai (devintokai ir vienuoliktokai) turėjo beveik 1,5 karto didesnę tikimybę susirgti gripu nei jaunesnieji (penktokai ir septintokai).

Vertinant sergamumą gripu atsižvelgiant į tėčio išsilavinimą, buvo nustatyta, kad tarp profesinį išsilavinimą turinčių tėvų vaikų mokinių, per pastaruosius metus sirgusių gripu, buvo daugiausia – 42,7 proc., mažiausiai sirgusių vaikų nustatyta tarp aukštąjį išsilavinimą įgijusių tėvų vaikų (35,6 proc.) ( $p=0,170$ ).

Sergamumo gripu skirtumai tarp vaikų, kurių mamos yra įgijusios skirtingą išsilavinimą, buvo statistiškai reikšmingi (3 lentelė). Nustatyta, kad vaikų, kurie teigė sirgę gripu, reikšmingai daugiau buvo tarp mokinių, kurių mama yra įgijusi vidurinį arba žemesnį išsilavinimą (48,6 proc.) nei tarp aukštąjį išsilavinimą turinčių mamų vaikų (33,6 proc.) ( $p=0,005$ ).

Kai kurie nustatyti sergamumo gripu netolygumai atsižvelgiant į šeimos pajamas buvo reikšmingi. Respondentų, kurie per pastaruosius metus sirgo gripu, daugiau yra tarp mažiausias pajamas

1 lentelė. **Berniukų ir mergaičių sergamumo gripu netolygumai**

n=496	Berniukai (n=257)		Mergaitės (n=239)	
	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	87	33,9	109	45,6

$\chi^2=7,159$ , IIs=1,  $p=0,007$   
 PS=1,347, 95 % PI: 1,08; 1,68

2 lentelė. **Skirtingose klasėse besimokančių mokinių sergamumo gripu netolygumai**

n=496	Penktokai ir septintokai (n=230)		Devintokai ir vienuoliktokai (n=266)	
	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	73	31,7	123	46,2

$\chi^2=10,853$ , IIs=1,  $p=0,001$   
 PS=1,457, 95 % PI: 1,16; 1,83

3 lentelė. **Mokinių, kurių mamos yra įgijusios skirtingą išsilavinimą, sergamumo gripu netolygumai**

n=489	Mokiniai, kurių mama yra įgijusi vidurinį arba žemesnį išsilavinimą (n=138)		Mokiniai, kurių mama yra įgijusi profesinį išsilavinimą (n=137)		Mokiniai, kurių mama yra įgijusi aukštąjį išsilavinimą (n=214)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	67	48,6	54	39,4	72	33,6

$\chi^2=7,803$ , IIs=2,  $p=0,02$

Pastaba: 1,4 proc. (7) apklaustųjų neatsakė, koks yra jų mamos išsilavinimas.



gaunančių tėvų vaikų nei tarp mokinių, kurių šeimos vienam nariui tenka 801–1200 litų (atitinkamai 43,6 proc. ir 29,7 proc.;  $p=0,016$ ).

### Traumų paplitimo netolygumai

Traumų paplitimas tarp skirtingos lyties mokinių reikšmingai skiriasi (4 lentelė). Per pastaruosius metus traumas patyrusių berniukų buvo daugiau negu mergaičių (atitinkamai 36,2 proc. ir 23,4 proc.;  $p=0,002$ ), taigi mergaitės turėjo 35,2 proc. mažesnę tikimybę patirti traumą.

Traumų paplitimo skirtumai tarp skirtingose vietose gyvenančių vaikų nebuvo statistiškai reikšmingi. Visgi reikia paminėti, kad traumas patyrusių mieste gyvenančių vaikų buvo daugiau (32,1 proc.) negu gyvenančių kaime (28,7 proc.) ( $p=0,419$ ).

Buvo nustatyta, kad traumas patyrusių devintokų ir vienuoliktokų (34,2 proc.) yra statistiškai reikšmingai daugiau nei nuo traumų nukentėjusių penktokų ir septintokų (25,2 proc.) ( $p=0,029$ ) (5 lentelė). Vyresnieji vaikai turėjo 1,3 karto ( $PS=1,357$ ,

95 proc. PI: 1,03; 1,79) didesnę riziką patirti traumą.

Analizuojant traumų paplitimo netolygumus atsižvelgiant į tėvų išsilavinimą, statistiškai reikšmingų netolygumų nenustatyta. Visgi tarp aukštąjį išsilavinimą įgijusių tėvų vaikų mokinių, per pastaruosius metus patyrusių traumas, buvo 33,3 proc., o traumas patyrusių vaikų, kurių tėčio išsilavinimas yra vidurinis arba žemesnis, buvo 23,7 proc. ( $p=0,076$ ).

Tokia pati tendencija pastebėta ir vertinant traumų paplitimą atsižvelgiant į mamos išsilavinimą. Nustatyta, kad tarp mokinių, kurių mamos turi aukštąjį išsilavinimą, nukentėjusių nuo traumų buvo daugiausiai – 30,4 proc., o mažiausiai – tarp žemiausią išsilavinimą įgijusių mamų vaikų (29,7 proc.) ( $p=0,895$ ).

Traumų paplitimo netolygumai atsižvelgiant į šeimos pajamas mažai skyrėsi. Vis dėlto paaiškėjo, kad mokinių, kurių šeimose vienam nariui tenka daugiausia pinigų ir kurie per pastaruosius metus patyrė traumas, buvo daugiau nei mokinių, kurie taip pat per minėtą laikotarpį patyrė traumas, bet

4 lentelė. **Berniukų ir mergaičių traumų paplitimo netolygumai**

n=496	Berniukai (n=257)		Mergaitės (n=239)	
	n	%	n	%
<b>Patyrė</b>	93	36,2	56	23,4

$\chi^2=9,588$ , IIs =1,  $p=0,002$   
 $PS=0,648$ , 95 % PI: 0,51; 0,82

5 lentelė. **Skirtingose klasėse besimokančių mokinių traumų paplitimo netolygumai**

n=496	Penktokai ir septintokai (n=230)		Devintokai ir vienuoliktokai (n=266)	
	n	%	n	%
<b>Patyrė</b>	58	25,2	91	34,2

$\chi^2=4,747$ , IIs =1,  $p=0,029$   
 $PS=1,357$ , 95 % PI: 1,03; 1,79

6 lentelė. **Mokinių, kurių šeimose vienam nariui tenka skirtinga pinigų suma, traumų paplitimo netolygumai**

n=479	Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka ≤800 litų (n=330)		Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka 801–1200 litų (n=91)		Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka >1200 litų (n=58)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Patyrė</b>	93	28,2	30	33,3	21	36,2

$\chi^2=1,962$ , IIs=2,  $p=0,375$

Pastaba: 3,4 proc. (17) apklaustųjų neatsakė, kiek pinigų tenka vienam jo šeimos nariui

kurių šeimose vienam nariui per mėnesį tenka mažiau nei 800 litų (atitinkamai 36,2 proc. ir 28,2 proc.;  $p=0,216$ ) (6 lentelė).

### Regos sutrikimų paplitimo netolygumai

Nustatant regos sutrikimų paplitimo netolygumus įvairiose vaikų grupėse, asmenų, atsakiusių „nežinau“ į klausimą, ar jiems diagnozuota regos sutrikimų (3 proc. (15)), duomenys nebuvo analizuojami. Nustatyta, kad mergaitės turėjo 1,73 karto didesnę regos sutrikimų tikimybę nei berniukai (7 lentelė).

Analizuojant regos sutrikimų paplitimo netolygumus, buvo nustatyta, kad miesto gyventojai turėjo apie 1,5 karto didesnę tikimybę įgyti regos sutrikimų nei kaimo gyventojai. Regos sutrikimų turinčių miestiečių buvo 29,5 proc., o nuo šių sutrikimų kenčiančių kaime gyvenančių vaikų – 19,6 proc. ( $p=0,012$ ). Tokius sutrikimus turinčių vaikų taip pat reikšmingai daugiau buvo tarp vyresnių mokinių nei tarp jaunesniųjų (atitinkamai 27,8 proc. ir 18,5 proc.;  $p=0,016$ ) (8 lentelė).

Analizuojant regos sutrikimų paplitimo netolygumus atsižvelgiant į tėvų išsilavinimą, statistiškai reikšmingų netolygumų nebuvo nustatyta. Visgi tarp aukštąjį išsilavinimą įgijusių tėvų mokinių, turinčių regos sutrikimų, buvo 24,9 proc., o tokių vaikų, kurių tėčio išsilavinimas yra vidurinis arba žemesnis, buvo 19,1 proc. ( $p=0,255$ ).

Tokia pati tendencija pastebėta ir vertinant regos sutrikimų paplitimą atsižvelgiant į mamos išsilavinimą. Buvo nustatyta, kad tarp aukštąjį išsilavinimą turinčių mamų vaikų, kenčiančių nuo regos sutrikimų, buvo daugiausia – 25 proc., o mažiausiai – tarp žemiausią išsilavinimą įgijusių mamų vaikų (22,1 proc.) ( $p=0,531$ ).

Regos sutrikimų paplitimo netolygumai atsižvelgiant į šeimos pajamas mažai skyrėsi. Vis dėlto nustatyta, kad mokinių, turinčių regos sutrikimų, buvo daugiau tose šeimose, kurių vienam nariui tenka daugiausia pinigų, negu tose šeimose, kurių vienam nariui per mėnesį tenka mažiau nei 800 litų (atitinkamai 31,5 proc. ir 21,1 proc.;  $p=0,092$ ) (9 lentelė).

7 lentelė. **Berniukų ir mergaičių regos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=481	Barniukai (n=246)		Mergaitės (n=235)	
	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	46	18,7	67	28,5
$\chi^2=6,437$ , IIs=1, $p=0,011$				
PS=1,73, 95 % PI: 1,11; 2,73				

8 lentelė. **Skirtingose klasėse besimokančių mokinių regos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=481	Penktokai ir septintokai (n=222)		Devintokai ir vienuoliktokai (n=259)	
	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	41	18,5	72	27,8
$\chi^2=5,790$ , IIs=1, $p=0,016$				
PS=1,505, 95 % PI: 1,07; 2,11				

9 lentelė. **Mokinių, kurių šeimose vienam nariui tenka skirtinga pinigų suma, regos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=465	Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka ≤800 litų (n=322)		Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka 801–1200 litų per mėnesį (n=88)		Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka >1200 litų (n=54)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	68	21,1	27	30,7	17	31,5
$\chi^2=5,334$ , IIs=2, $p=0,069$						

Pastaba: 3,3 proc. (16) apklaustųjų neatsakė, kiek pinigų tenka vienam jo šeimos nariui.

## Sergamumo angina netolygumai

Sergamumas angina tarp skirtingos lyties mokinių reikšmingai skiriasi (10 lentelė). Per pastaruosius metus sirgusių angina mergaičių buvo daugiau negu berniukų (atitinkamai 24,3 proc. ir 16 proc.;  $p=0,021$ ). Tad mergaitės turėjo daugiau nei 1,5 karto didesnę riziką susirgti angina.

Sergamumas angina tarp skirtingose vietose gyvenančių vaikų mažai skyrėsi. Tačiau matoma tendencija, kad respondentų, kurie per pastaruosius metus sirgo angina, buvo daugiau tarp miesto gyventojų (20,7 proc.) nei tarp kaime gyvenančių mokinių (19,5 proc.) ( $p=0,733$ ).

Analizuojant duomenis, didesnis sergamumas angina buvo nustatytas tarp jaunesniųjų klasių mokinių nei tarp vyresniųjų (atitinkamai 22,6 proc. ir 17,7 proc.;  $p=0,170$ ) (11 lentelė).

Sergamumas angina tarp mokinių, kurių tėvai yra įgiję skirtingą išsilavinimą, buvo panašus (12 lentelė). Nustatyta, kad minėta liga sirgusių vaikų šiek tiek daugiau buvo tarp mokinių, kurių tėtis yra įgijęs profesinį išsilavinimą (18,5 proc.), nei tarp kitokį išsilavinimą turinčių tėvų vaikų (20,3 proc.) ( $p=0,701$ ).

Reikšmingų netolygumų atsižvelgiant į mamos išsilavinimą taip pat nebuvo nustatyta. Visgi vaikų, kurie per pastaruosius metus sirgo angina, buvo daugiau tarp vidurinę arba žemesnę išsilavinimą turinčių mamų atžalų nei tarp mokinių, kurių mama yra įgijusi profesinį išsilavinimą (atitinkamai 21 proc. ir 19 proc.;  $p=0,918$ ).

Sergamumas angina atsižvelgiant į pinigų sumą, tenkančią vienam šeimos nariui per mėnesį, buvo panašus, tačiau matoma tendencija, kad respondentų, kurie per pastaruosius metus sirgo angina, daugiau yra tarp vaikų, kurių šeimose vienam nariui per mėnesį tenka daugiau nei 1200 litų, nei tarp mokinių, kurių šeimose vienam nariui tenka nuo 800 iki 1200 litų (24,1 proc. ir 17,6 proc. atitinkamai;  $p=0,331$ ).

## Laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumai

Nustatant laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumus įvairiose vaikų grupėse, asmenų, atsakiusių „nežinau“ į klausimą ar jiems diagnozuoti laikysenos sutrikimai (6,9 proc. (34)), duomenys nebuvo analizuojami. Vertinant laikysenos sutrikimų pa-

10 lentelė. **Berنيukų ir mergaičių sergamumo angina netolygumai**

n=496	Berniukai (n=257)		Mergaitės (n=239)	
	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	41	16,0	58	24,3

$\chi^2=5,359$ , IIs=1,  $p=0,021$   
PS=1,521, 95 % PI: 1,06; 2,18

11 lentelė. **Skirtingose klasėse besimokančių mokinių sergamumo angina netolygumai**

n=496	Penktokai ir septintokai (n=230)		Devintokai ir vienuoliktokai (n=266)	
	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	52	22,6	47	17,7

$\chi^2=1,884$ , IIs=1,  $p=0,170$   
PS=0,782, 95 % PI: 0,55; 1,11

12 lentelė. **Mokinių, kurių tėvai yra įgiję skirtingą išsilavinimą, sergamumo angina netolygumai**

n=473	Mokiniai, kurių tėtis yra įgijęs vidurinę arba žemesnę išsilavinimą (n=118)		Mokiniai, kurių tėtis yra įgijęs profesinį išsilavinimą (n=178)		Mokiniai, kurių tėtis yra įgijęs aukštąjį išsilavinimą (n=177)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Sirgo</b>	24	20,3	33	18,5	36	20,3

$\chi^2=0,228$ , IIs=2,  $p=0,892$

Pastaba: 4,6 proc. (23) apklaustųjų neatsakė, koks yra jų tėčio išsilavinimas.

plitimą atsižvelgiant į lytį, reikšmingų netolygumų nenustatyta, tačiau pastebėta, kad laikysenos sutrikimų turi daugiau mergaičių (18,1 proc.) negu berniukų (12,3 proc.) ( $p=0,079$ ) (13 lentelė).

Reikšmingų laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumų atsižvelgiant į vaikų gyvenamąją vietą nenustatyta, tačiau matoma tendencija, kad kaimo gyventojai turi daugiau nei 1,3 karto didesnę riziką turėti laikysenos sutrikimų nei miestiečiai (14 lentelė).

Laikysenos sutrikimų paplitimas tarp skirtingose klasėse besimokančių vaikų beveik nesiskyrė. Penktokų ir septintokų, kuriems diagnozuota laikysenos sutrikimų, buvo 14,5 proc., o devintokų ir vienuoliktokų – 15,7 proc. ( $p=0,771$ ).

Reikšmingų netolygumų atsižvelgiant tiek į tėčio, tiek į mamos išsilavinimą nenustatyta. Vis dėlto paaiškėjo, kad vaikų, kuriems diagnozuota laikysenos sutrikimų, buvo daugiau tarp aukštąjį išsilavinimą turinčių tėvų atžalų nei tarp mokinių, kurių tėtis yra įgijęs vidurinį arba žemesnį išsilavinimą (atitinkamai 15,9 proc. ir 13 proc.;  $p=0,503$ ). Šiems netolygumams buvo priešingi skirtumai, gauti atsižvelgiant į

mamos išsilavinimą. Nuo minėtų sutrikimų kenčiančių mokinių buvo daugiau tarp žemiausią išsilavinimą įgijusių mamų vaikų nei tarp respondentų, kurie teigė, kad jų mama yra įgijusi aukštąjį išsilavinimą (atitinkamai 18 proc. ir 12,9 proc.;  $p=0,211$ ).

Kai kurie nustatyti laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumai tarp vaikų, kurių šeimose vienam nariui tenka skirtinga pinigų suma, buvo statistiškai reikšmingi (15 lentelė). Buvo pastebėta, kad laikysenos sutrikimų turinčių vaikų buvo daugiau tarp mokinių, kurių šeimose vienam nariui per mėnesį tenka 801–1200 litų (21,4 proc.) nei tarp didžiausias pajamas gaunančių tėvų vaikų (8,8 proc.) ( $p=0,046$ ).

## Rezultatų aptarimas

Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2012 metais Lietuvoje dažniausiai vaikams buvo registruojamos kvėpavimo sistemos ligos. Akių ir jų priedinių organų ligos užėmė antrąją vietą [16]. Mūsų tyrimo duomenimis, tiriamajame miestelyje daugiausia buvo vaikų, kurie per pastaruosius metus sirgo gripu, pagal TLK priklausian-

13 lentelė. **Berniukų ir mergaičių laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=462	Berniukai (n=236)		Mergaitės (n=226)	
	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	29	12,3	41	18,1
$\chi^2=3,077$ , IIs=1, $p=0,079$				
PS=1,476, 95 % PI: 0,95; 2,29				

14 lentelė. **Mieste ir kaime gyvenančių mokinių laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=462	Mieste gyvenantys mokiniai (n=177)		Kaime gyvenantys mokiniai (n=285)	
	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	22	12,4	48	16,8
$\chi^2=1,654$ , IIs=1, $p=0,198$				
PS=1,355, 95 % PI: 0,85; 2,16				

15 lentelė. **Mokinių, kurių šeimose vienam nariui tenka skirtinga pinigų suma, laikysenos sutrikimų paplitimo netolygumai**

n=447	Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka ≤800 litų (n=306)		Mokiniai, kurių šeimose vienam nariui tenka 801–1200 litų (n=84)		Mokiniai, kurių šeimose per mėnesį vienam nariui tenka >1200 litų (n=57)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Diagnozuoti</b>	45	14,7	18	21,4	5	8,8
$\chi^2=4,410$ , IIs=2, $p=0,110$						

Pastaba: 3,2 proc. (15) apklaustųjų neatsakė, kiek pinigų tenka vienam jo šeimos nariui.

čiu kvėpavimo sistemos ligoms. Didesnė tikimybė susirgti gripu, angina mūsų tyrime buvo nustatyta mergaitėms nei berniukams. Nors nepavyko rasti tyrimų, atliktų šia tema, tačiau galima daryti prielaidą, kad ši didesnė rizika nustatoma dėl to, kad mergaičių apranga dažnai būna netinkama (neatitinka oro sąlygų), jos labiau vertina aprangos grožį nei patogumą ir praktiškumą, todėl dažniau persėja ir susergera kvėpavimo takų ligomis.

Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad berniukai turėjo didesnę riziką patirti traumą nei mergaitės. Tokius rezultatus gavo ir 2012 metais Ugandoje tyrimą atlikę mokslininkai [17]. Tokie traumų paplitimo netolygumai tarp lyčių aiškinami tuo, kad skiriasi vaikų pomėgiai, berniukų fizinis aktyvumas dažnai yra didesnis, taip pat skiriasi tėvų požiūris į berniukus ir mergaitės – silpnosios lyties atstovės yra labiau saugomos tėvų [18]. Kalbant apie traumas patyrusius vaikus, svarbu paminėti, kad nagrinėjant duomenis nebuvo nustatyta, kad traumų paplitimas yra reikšmingai susijęs su pinigais, tenkančiais vienam šeimos nariui, bei su tėčio išsilavinimu, tačiau pastebėta tendencija, kad traumas patyrusių vaikų daugiau yra tarp mokinių, kurių tėtis yra įgijęs aukštąjį išsilavinimą, nei tarp žemesnį išsilavinimą turinčių tėvų atžalų, taip pat tarp vaikų, kurie priklauso didesnes pajamas gaunančioms šeimoms. Priešingus rezultatus gavo amerikiečių mokslininkai, kurie nustatė, kad mažesnes pajamas gaunančių tėvų vai-

kai turi didesnę riziką patirti traumą nei vaikai, kurių tėvų pajamos yra didesnės, bei Nigerijos mokslininkai, kurie teigė, kad didėjant tėvų išsilavinimui vaikų rizika patirti traumas mažėja [19, 20].

## Išvados

1. Tarp apklaustųjų daugiausia buvo vaikų, kurie per pastaruosius metus sirgo gripu, taip pat traumas patyrusių vaikų. Nustatyti statistiškai reikšmingi sergamumo gripu netolygumai atsižvelgiant į mokinių lytį, amžių, mamos išsilavinimą bei pinigų sumą, tenkančią vienam šeimos nariui per mėnesį.
2. Traumų paplitimas nesusijęs su tėvų išsilavinimu, šeimos pajamomis, gyvenamąja vieta, tačiau jam reikšmingos įtakos turi vaikų lytis ir amžius.
3. Buvo nustatyta reikšmingų netolygumų tarp regos sutrikimų paplitimo ir respondentų lyties, amžiaus bei gyvenamosios vietos. Reikšmingo ryšio tarp regos sutrikimų paplitimo bei tėvų išsilavinimo, šeimos pajamų nenustatyta.
4. Sergamumui angina reikšmingos įtakos turi respondentų lytis – tarp mergaičių yra daugiau sirgusių angina nei tarp berniukų. Kiti tirti veiksniai įtakos sergamumui angina nedarė.
5. Iš visų tirtų veiksnių su laikysenos sutrikimų paplitimu reikšmingai buvo susijusi pinigų suma, tenkanti vienam šeimos nariui per mėnesį.

## INEQUALITIES OF PREVALENCE OF COMMON HEALTH DISORDERS AND DISEASES OF CHILDREN IN URBAN AND RURAL SCHOOLS OF ONE LITHUANIAN DISTRICT

Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė, Rita Sketerskienė, Marija Jakubauskienė

Public Health Institute, Vilnius University Medical Faculty, Lithuania

**Abstract.** *The aim of our survey was to assess the inequalities in the prevalence of common health disorders and diseases of school children in urban and rural schools. Material and methods. The sample size of the study was 496 school children from 5, 7, 9 and 11 grades from urban and rural schools in one Lithuanian district. An anonymous questionnaire was applied in the study. Results. The major part of respondents had flu during last years (39.5 perc.). Girls were more likely to get flu than boys (45.6 perc. and 33.9 perc. accordingly) and older children were more likely to get flu than younger children (46.2 perc. and 31.7 perc. accordingly). Majority of school children who had flu during last year were from families with the lowest income level per person (43.6 perc.). Girls had 35.2 perc. decreased risk of getting trauma than boys and older respondents were 1.3 times more likely to get trauma than younger children. Vision disorders were more common in girls (28.5 perc.) than in boys (18.7 perc.). Older children were more likely to have vision disorders than younger respondents (27.8 perc. and 18.5 perc. accordingly). Girls had 1.5 times greater risk of having tonsillitis than boys. Significantly inequalities in the prevalence of postural disorders were not noticed, but study results reflect the tendency that postural disorders were more common in girls (18.1 perc.) than in boys (12.3 perc.). School children, whose mothers had the lowest educational level, were more likely to suffer from postural disorders (18 perc.) than those, whose mothers had highest education (12.9 perc.). Conclusions. Education as well as social wellness and behaviour are key targets for overcoming of inequalities of the prevalence of health disorders and diseases of school children.*

**Key words:** children, diseases, health disorders, health inequalities, urban school, rural school.

## LITERATŪRA

1. World Health Organization. Glossary of terms used. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/hia/about/glos/en/index1.html>.
2. European portal for action of health inequalities. Learn more about health inequalities. Prieiga per internetą: <http://www.health-inequalities.eu/>.
3. World Health Organization. Health 2020 policy framework and strategy. 2012: 1–4, 32–34. Prieiga per internetą: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/170093/RC62wd08-Eng.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/170093/RC62wd08-Eng.pdf).
4. Pasaulio sveikatos organizacija. Sveikata visiems XXI amžiuje. Pagrindiniai PSO visuomenės sveikatos priežiūros principai Europos regione, p. 7–16.
5. Lietuvos Respublikos Seimas. Nutarimas dėl Lietuvos sveikatos 2014–2025 metų programos patvirtinimo. 2013: 2–12. Prieiga per internetą: [http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/country\\_docs/Lithuania/nhp\\_lithuania.pdf](http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/country_docs/Lithuania/nhp_lithuania.pdf).
6. World Health Organization. Inequalities in young people's health. 2008; 1–4: 169–79.
7. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: A systematic review. *Social Science & Medicine*. Aug 2013; 90: 24–31. Prieiga per internetą: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953613002608>.
8. Aguonytė V., Valentienė J., Beržanskytė A. et al. Vyresnio amžiaus žmonių sveikatos netolygumai. Literatūros apžvalga. *Visuomenės sveikata*. 2013; 4(63): 13–19.
9. Sveikatos mokymo ir ligų prevencijos centras. Sveikatos priežiūros mokykloje įgyvendinimo vadovas. Metodinės rekomendacijos. Vilnius, 2011; p. 53–54.
10. Higienos instituto sveikatos informacijos centras. Prieiga per internetą: <http://sic.hi.lt/webdps/?lang=lt>.
11. World Health Organisation. European strategy for child and adolescent health and development. 2005: 1–3. Prieiga per internetą: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/79400/E87710.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/79400/E87710.pdf) [žiūrėta 2014-01-10].
12. Valstybinis aplinkos sveikatos centras. Vaikų sveikatos rodikliai. Vilnius, 2010; p. 4–5. Prieiga per internetą: [http://smlpc.lt/media/file/Skyriu\\_info/Metodine\\_mediaga/Lietuvos%20vaiku%20aplinkos%20ir%20sveikatos%20rodikliai.pdf](http://smlpc.lt/media/file/Skyriu_info/Metodine_mediaga/Lietuvos%20vaiku%20aplinkos%20ir%20sveikatos%20rodikliai.pdf).
13. World Health Organization. Inequalities in young people's health. 2008: 1–4: 169–79.
14. Zaborskis A., Lagūnaitė R. Vaisiai ir daržovės mokinio valgiaraštyje: mityba ir socialiniai netolygumai 2002–2010 metais. *Visuomenės sveikata* 2011; 2 (53): 66–75.
15. Higienos instituto sveikatos informacijos centras. Lietuvos vaikų sveikatos būklė 2013 m. Visuomenės sveikatos netolygumai. 2014; 1 (5): 1–2. Prieiga per internetą: <http://www.hi.lt/images/Vaiku%20sveikatos%20bukl%C4%97.pdf>.
16. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Lietuvos sveikatos statistika 2011. Vilnius, 2012; p. 29–32.
17. Mutto M, Lawoko S, Oguva E, et al. Childhood and adolescent injuries in elementary schools in north-western Uganda: extent, risk and associated factors. *International Journal of Injury Control & Safety Promotion*. Dec 2012; 19 (iss. 4): 357–67. 5 Charts, 2 Graphs. Prieiga per internetą: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail?vid=18&sid=1f3f3983-f87b-4f24-976a-f69385302d4c%40sessionmgr115&hid=114&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=a9h&AN=83845598>.
18. Townner E, Dwswell T, Errington G, et al. Injuries in children aged 0–14 years and inequalities. A report prepared for the Health Development Agency. 2005: 13–17. Prieiga per internetą: <http://www.injuryobservatory.net/wp-content/uploads/2012/08/Child-Research-2005-Injuries.pdf>.
19. Leininger LJ, Ryan RM, Kalil A. Low-income mothers' social support and children's injuries. *Social Science & Medicine* 2009 Jun; 68 (iss. 12): 2113–2121. Prieiga per internetą: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail?vid=11&sid=6f2085d1-137a-4687-9a2a-e0095b293c51%40sessionmgr4004&hid=4106&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=a9h&AN=41684141>.
20. Azubiike AO, Onyemaka E. Epidemiology of non-fatal injuries among adolescents in an urban Niger delta community of Nigeria. *International Journal of Critical Illness & Injury Science* 2012 Sep–Dec; 2 (iss. 3): 180–5. 3 Charts, 3 Graphs. Prieiga per internetą: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail?vid=13&sid=6f2085d1-137a-4687-9a2a-e0095b293c51%40sessionmgr4004&hid=4106&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=a9h&AN=80561944>.

*Adresas:*

Rūta Maceinaitė  
 Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
 Visuomenės sveikatos institutas  
 M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
 Tel. mob. +370 645 56768  
 El. paštas: ruta.maceinaite@gmail.com

*Gautas:* 2015-01-19

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Iškvepiamo azoto monoksido koncentracijos tyrimų reikšmė kvėpavimo ligų diagnostikai ir gydymo efektyvumo stebėsenai

Brigita Jonaitytė<sup>1</sup>, Rūta Kibarskytė<sup>1</sup>, Virginija Šileikienė<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas; <sup>2</sup>Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Santrauka.**  $FE_{NO}$  yra biologinis žymuo, nurodantis eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimo pobūdį. Jo matavimą bandyta pritaikyti bronchų astmos diagnostikai ir gydymo inhaliaciniais gliukokortikosteroidais veiksmingumui įvertinti. Nustatyta, jog  $FE_{NO}$  koreliuoja su kraujo eozinofilija, Ig E kiekiu, eozinofilų skaičiumi skrepliuose, bronchų ir alveolių nuoplovose ir bronchų gleivinės biopsinėje medžiagoje. Manoma, jog  $<25$  ppb  $FE_{NO}$  rodmuo lemia mažesnę eozinofilinę infiltraciją ir teigiamo atsako į priešuždegiminį gydymą tikimybę, o kai  $FE_{NO} >50$  ppb (ar stebint padidėja  $>40$  proc.), įtariamas bronchų astmos eozinofilinis fenotipas ir matomas geresnis atsakas į gydymą gliukokortikosteroidais.  $FE_{NO}$  pokytis gydant astmą gali būti tikslesnis ir naudingesnis gydymo efektyvumui vertinti negu absoliuti jo reikšmė. Šis tyrimas vertingas ir naudotinas eozinofilinės astmos fenotipui ir susiklojančios su astma lėtinės obstrukcinės plaučių ligos fenotipui identifikuoti ir gali padėti prognozuoti gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais poveikį. Tačiau diagnozuojant astmą tyrimas yra pagalbinis, nes atspindi eozinofilinį uždegimą, o astmos fenotipų yra daugiau. Nors  $FE_{NO}$  yra nesudėtingas, greitai atliekamas tyrimas, padidėjusio bronchų jaudrumo ir bronchų astmos diagnostikos auksiniu standartu išlieka bronchų konstrikcijos provokacinis mėginys su metacholinu, o gydymo efektyvumą ir ligos eigą kasdienėje praktikoje vertintina atliekant spirometriją.  $FE_{NO}$  koncentracija tiriama ir sergant kitomis kvėpavimo sistemos ligomis (lėtine obstrukcine plaučių liga, cistine fibroze, pirmine cilijų diskinezija ir kt.), bet vertinimo kriterikai iki šiol nėra standartizuoti.

**Reikšminiai žodžiai:** azoto monoksidas, suaugusiųjų bronchų astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, eozinofilinis uždegimas, gliukokortikosteroidai, diagnostika, gydymo efektyvumas.

**Santrumpos:** NO – azoto monoksidas,  $FE_{NO}$  – azoto monoksido koncentracija iškvepiamame ore, GKS – gliukokortikosteroidai, BA – bronchų astma, IgE – imunoglobulinas E, BAL – bronchų ir alveolių plovimas (angl. bronchoalveolar lavage), ATS – Amerikos pulmonologų draugija (angl. American Thoracic Society), PEF-metrija – didžiausio iškvėpimo greičio matavimas (angl. peak expiratory flow matter),  $FEV_1$  – stangintas iškvėpimo tūris per pirmąją iškvėpimo sekundę, ppb – dalelių skaičius milijone dalelių (angl. parts per billion), PCD – pirminė cilijų diskinezija.

Azoto monoksidas iškvepiamame ore ( $FE_{NO}$ ) – tai biologinis žymuo, rodantis eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimo pobūdį. Azoto monooksidą (NO) sintetina kvėpavimo takų epitelio ir kraujagyslių endotelio ląstelės, kvėpavimo takų nervai, uždegimo ląstelės (makrofagai, neutrofilai, mastocitai). Pirmieji duomenys apie NO reikšmę medicinoje pasirodė 1987 m. Šią molekulę vaizdžiai galima pavadinti auksine, nes 1992 m. prestižinis mokslo žurnalas „Science“ NO pripažino Metų molekule, o 1998 m. *Furchgott, Ignarro* ir *Murad* už darbus tyrinėjant NO apdovanoti Nobelio premija medicinos srityje. Šie tyrėjai nuspelnė išaiškindami NO reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemai. Tačiau padidėjusi

NO koncentracija pastebėta ir bronchų astma (BA) sergančių pacientų iškvepiamame ore. Paaiškėjo, kad  $FE_{NO}$  mažėja gydant astmą gliukokortikosteroidais (GKS). Buvo prieita prie išvados, kad padidėjusi  $FE_{NO}$  koncentracija susijusi su eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu, todėl šio žymens kiekybinis matavimas buvo pritaikytas klinikinėje praktikoje BA diagnostikai. Bandyta jį pritaikyti ir kitų kvėpavimo organų ligų diagnostikai.

Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti  $FE_{NO}$  tyrimų istorinę retrospektyvą bei naujausių mokslinių tyrimų duomenis. Remdamiesi klinikiniais atvejais iš savo praktikos siekėme aptarti šio tyrimo reikšmę šiuolaikinės sampratos apie bronchų astmą kontekste.

## FE<sub>NO</sub> tyrimo reikšmė diagnozuojant ir gydant bronchų astmą

Jau 1990 m. pastebėta, jog BA sergančių ligonių iškvėpiamame ore yra didesnis FE<sub>NO</sub> kiekis, o gydant KS jis mažėja [1, 4–6, 8–9]. Nustatyta, jog šių ligonių kvėpavimo takų epitelio ląstelės ekspresuoja didelį kiekį azoto oksido sintazės, kuri aktyvinama esant uždegimui kvėpavimo takuose ir skatina NO gamybą [1, 3, 5, 8, 10]. Tuo remiantis prieita prie išvados, kad NO turi reikšmės BA patogenezėje. Tikslus jo veikimo mechanizmas sudėtingas ir iki galo neaiškus. NO gali veikti kaip uždegimo proceso elementas ir sukelti kvėpavimo takų padidėjusio jaudrumo reakcijas, nors fiziologinėmis sąlygomis jis atpalaiduoja lygiųjų raumenų skaidulas ir neleidžia šioms reakcijoms įvykti [1, 4–6]. Nustatyta, jog FE<sub>NO</sub> koreliuoja su kraujo eozinofilija, imunoglobulino E (Ig E) kiekiu, eozinofilų skaičiumi skrepliuose, bronchų ir alveolių plovimo (BAL) skystyje ir bronchų gleivinės biopsinėje medžiagoje [1, 3–6, 10]. Todėl 2011 m. Amerikos pulmonologų draugijos (ATS) gairės FE<sub>NO</sub> rekomenduoja naudoti eozinofiliniam kvėpavimo takų uždegimui nustatyti ir GKS gydymą pacientų ligos eigai vertinti [1].

Svarstyta dėl FE<sub>NO</sub> naudojimo BA diagnozei pagrįsti, bet reikia nepamiršti, jog BA yra klinikinė diagnozė ir nėra vieno vienintelio testo jai nustatyti. Kai kurie tyrimai parodė, kad FE<sub>NO</sub> yra patikimesnis rodiklis BA diagnozuoti negu spirometrija ar PEF-metrija, nors jis nesuteikia tokios tikslios informacijos kaip bronchų padidėjusio jaudrumo tyrimas [1]. 2009 m. Ispanijos astmos diagnostikos gairės rekomenduoja FE<sub>NO</sub> naudoti kaip alternatyvą PEF-metrijai ir metacholino provokaciniam mėginiiui [2]. Dupont su bendraautorais, ištyrę 240 nerūkančių ir anksčiau GKS neavartojusių asmenų, iš kurių 160 sirgo BA, nustatė, kad FE<sub>NO</sub> rodiklio jautrumas ir specifiskumas diagnozei patvirtinti buvo atitinkamai 85 proc. ir 90 proc. Panašius duomenis paskelbė ir Smith vadovaujama tyrėjų grupė. Pastebėta, jog jautrumas ir specifiskumas didėja (iki 94 proc. ir 93 proc.), kai kartu vertinama padidėjusi FE<sub>NO</sub> koncentracija (>33 ppb) ir pakitęs FEV<sub>1</sub> rodiklis (<80 proc. būtinojo dydžio) [6].

Svarbu žinoti, jog BA nėra vienaalytė liga. Yra nemažai astmos fenotipų (alerginė, vėlyva eozinofili-

nė, neutrofilinė, aspirininė, fizinio krūvio, susijusi su nutukimu, mišri ir kt.) [11], todėl normalus FE<sub>NO</sub> dydis dar nereiškia, kad nesergama BA. Esant kitiems būdingiems BA simptomams ir tyrimams, normalus FE<sub>NO</sub> tiesiog reiškia, kad sergama neeozinofiline BA forma [1–2, 6]. Šis rodiklis taip pat gali būti klaidinčiai mažas, jei tiriamasis pacientas yra gydomas KS. Dėl šių priežasčių manoma, jog FE<sub>NO</sub> rodmuo BA diagnozę gali tik patikslinti ir, jeigu jis padidėjęs, toliau galėtų būti naudojamas gydymo GKS veiksmingumui vertinti [1, 3–4, 6–7].

Astmos gydymas yra įvairialypis. Net skiriant dideles GKS dozes 5–10 proc. pacientų nepasiekiamas norimo rezultato [8]. Nustatyta, jog gydant KS sumažėja eozinofilų kiekis kvėpavimo takuose ir tai koreliuoja su klinikinių simptomų pagerėjimu [6, 10]. Daugelio tyrimų duomenimis, skiriant gydymą inhaliuojamaisiais GKS mažėja FE<sub>NO</sub>, todėl manoma, jog šis rodiklis galėtų būti naudojamas gydymo efektyvumui vertinti [1, 4–6]. Buvo paplitusi nuomonė, kad esant padidėjusiai FE<sub>NO</sub> reikšmei galima numatyti, kad uždegimą slopinantys vaistai (inhaliuojamieji GKS) tokiam ligoniui galėtų būti veiksmingesni negu ligoniui, kurio FE<sub>NO</sub> nepadidėjęs. Daroma prielaida, jog įvertinus pradinį FE<sub>NO</sub> kiekį ir jo pokytį gydant GKS būtų galima koreguoti vaisto dozę ar visiškai nutraukti jo vartojimą [1–2, 6]. Tai svarbu, nes būtų išvengta empirinio ir nereikalingo ilgalaikio ar per didelių dozių GKS skyrimo. Nors kai kurie tyrimai parodė, jog FE<sub>NO</sub> geriau nei spirometrijos duomenys, bronchų plėtimo mėginys ar PEF-metrijos rezultatai gali numatyti atsaką į KS terapiją [1, 6], tačiau naujausių klinikinių tyrimų metaanalizė rodo, kad nepavyksta efektyviai koreguoti astmos gydymo remiantis vien FE<sub>NO</sub> duomenimis ir šis tyrimas nerekomenduojamas tuo tikslu naudoti rutininei klinicinei praktikai [12]. Šios metaanalizės duomenimis, astmos paūmėjimų buvo gerokai mažiau toje grupėje pacientų, kurių gydymas buvo koreguojamas pagal skreplių eozinofilų skaičių, o ligoniams, kurių gydymas koreguotas remiantis FE<sub>NO</sub> tyrimu, astmos paūmėjimų skaičius nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Negana to – vaikams, kurių astmos gydymas buvo koreguojamas pagal FE<sub>NO</sub> koncentraciją, tyrimo pabaigoje inhaliuojamųjų GKS dozės netgi turėjo būti padidintos.



Normos ribos, kalbant apie  $FE_{NO}$  reikšmę, yra labai įvairios [1, 3, 6]. Vienuose tyrimuose teigiama, jog suaugusiesiems  $FE_{NO}$  rodiklis svyruoja tarp 5 ppb ir 35 ppb, o 97 proc. individų šis rodiklis yra <35 ppb [4, 7]. Kitų studijų duomenimis, vertinant šį rodiklį bendroje populiacijoje net ir eliminavus atopiškus ir BA sergančius asmenis, jo reikšmė vis tiek svyruoja tarp 27–57 ppb (priklausomai nuo lyties). Manoma, jog aukštas  $FE_{NO}$  rodiklis daliai populiacijos yra norma. Esama duomenų, rodančių, jog pacientams, kuriems BA kontroliuojama gerai,  $FE_{NO}$  gali svyruoti nuo 22 ppb iki 44 ppb. Taigi, matoma tam tikra sveikų individų ir kontroliuojamos BA grupės verčių sanklota [1]. Todėl manoma, jog kalbant apie  $FE_{NO}$  naudojimą BA diagnostikai svarbiau nustatyti ne normos ribas, o tam tikras slenkstines reikšmes, padėsiančias atskirti patologiją [1, 3, 6].

Dauguma tyrėjų teigia, kad <25 ppb  $FE_{NO}$  rodmuo lemia mažesnę eozinofilinės infiltracijos ir teigiamo atsako į gydymą GKS tikimybę. Nustačius mažą rodiklį, bet esant klinikiniam bronchų astmos simptomams, rekomenduojama svarstyti dėl kitų (neozinofilinių) astmos fenotipų bei kitų kvėpavimo takų ligų (rinosinusitas, neozinofilinė astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, užsitęsęs poinfekcinis bronchų padidėjusio jaudrumo sindromas ir kt.). Galimos ir kitos, su kvėpavimo sistema nesusijusios priežastys, pavyzdžiui, gastroezofaginio reflukso liga, nerimo hiperventiliacija ar kardiologinė patologija [1, 6]. Tačiau jei pacientams, sergantiems BA ir gydomiems GKS,  $FE_{NO}$  rodiklis yra žemas, bet nėra klinikinų simptomų, daroma išvada, jog uždegimą slopinantis gydymas yra adekvatus ir GKS dozė net gali būti mažinama. Sumažinus vaistų dozę, rekomenduojama  $FE_{NO}$  tyrimą kartoti po 4 savaičių poveikiui patvirtinti [1, 6], tačiau tokia taktika nėra visuotinai taikoma dėl skirtingų studijų išvadų. Šiuo metu eozinofilų kiekis skrepliuose vis dar laikomas tikslesniu BA remisijos rodikliu ir dažnai tiriama svarstant dėl GKS dozių mažinimo ar gydymo nutraukimo [6–7, 9].

Kai  $FE_{NO}$  >50 ppb arba stebint jis padidėja >40 proc., įtariama BA ir eozinofilinis uždegimo tipas. Manoma, kad pacientų, kuriuos vargina klinikiniai astmos simptomai, organizmo atsakas į gydymą GKS geresnis esant tokiai reikšmei [1, 6, 13].

$FE_{NO}$  gali išlikti aukštas net ir skiriant tinkamą gydymą [1, 9]. Viena iš priežasčių gali būti netinkamas gydymo režimo laikymasis (dažniausiai nesugebėjimas taisyklingai naudoti inhaliatorių). Jei pacientas nejaučia simptomų, bet išlieka aukštas  $FE_{NO}$ , gydymo koreguoti dažniausiai nereikia [1]. Kitų autorių nuomone, reikėtų didinti GKS dozes, nes aukštas  $FE_{NO}$  gali būti artėjančio astmos paūmėjimo pranašas [1, 2].

$FE_{NO}$  rezultatai, svyruojantys tarp 25 ppb ir 50 ppb, turėtų būti vertinami atsižvelgiant į klinikinę situaciją [1, 6]. Tokiais atvejais, jei BA sergantis asmenys turi klinikinų simptomų, reikėtų mąstyti apie galimą nuolatinį kontaktą su alergenu, netinkamą GKS terapiją ar atsparumą vaistams. Kai klinikinų astmos simptomų nėra, šis rodiklis gali reikšti tinkamą paciento gydymą [1, 2]. Pateiktos diagnostinės ribos parinktos remiantis daugelio tyrimų išvadomis, bet yra tik rekomenduojamos [1, 2]. Ne visų tyrimų rezultatai jas patvirtina. Pavyzdžiui, Šveicarijoje atliktame tyrime vertinant 240 nerūkančių ir GKS nevartojusių asmenų  $FE_{NO}$  tyrimų rezultatus nustatyta, jog rodmenų riba, leidžianti įtarti BA, buvo  $\geq 16$  ppb (tyrimo jautrumas 69 proc., specifiskumas 90 proc.) [2, 4–6].

Manoma, jog  $FE_{NO}$  pokytis gydant BA gali būti tikslesnis ir naudingesnis gydymui vertinti nei absoliuti jo reikšmė [1, 2]. Sveikiems asmenims skirtingų matavimų metu  $FE_{NO}$  rodiklis gali svyruoti apie 10 proc. arba ne daugiau nei 4 ppb [1, 4]. Sergant BA, kai pradinis  $FE_{NO}$  rodmuo >50 ppb, reikšmingas jo padidėjimas yra  $\geq 20$  proc. ar >25 ppb. Skirtinguose klinikinuose tyrimuose ši riba įvairuoja. Asmenims, kuriems buvo nutraukta GKS terapija,  $FE_{NO}$  pokytis nuo bazinio lygmens siekė 16–25 ppb (apie 60 proc. pradinio). Teigiama, jog tai gali būti susiję ne tik su gydymo nutraukimu, bet ir prisidėjusia infekcija ar kontaktu su alergenu (šiuo atveju  $FE_{NO}$  gali padidėti net iki 150 ppb) [1, 4–6]. Pacientams, kurių pradinis rodiklis <50 ppb, reikšmingu pokyčiu laikoma  $FE_{NO}$  reikšmė >10 ppb. Kai  $FE_{NO}$  sumažėjimas, išmatuojamas tarp apsilankymų, yra  $\geq 20$  proc. (>50 ppb reikšmėms) ir >10 ppb (<50 ppb reikšmėms), manoma, jog gautas reikšmingas atsakas į uždegimą slopinantį gydymą. Pokytis vertinamas praėjus 2–6 savaitėms nuo gydymo GKS pradžios

[1]. Kituose tyrimuose nurodoma, jog reikšmingas  $FE_{NO}$  pokytis siekia bent >40 proc. [4]. Taigi, šios reikšmės svyruoja ir yra tik rekomenduojamos, todėl manoma, jog svarbiausia stebėti individualius rodiklio pokyčius ir derinti juos su esama klinicine situacija [1, 3–4].

$FE_{NO}$  reikšmes gali lemti atlikimo technika, naudojama aparatūra, amžius, lytis, fiziniai duomenys, aplinkos užterštumas, rūkymas ir uždegimą slopinantys vaistai [1, 3, 6]. Tokie veiksniai kaip ūgis, svoris, amžius ir lytis svarbesni svarstant  $FE_{NO}$  normos ribas ir reikšmes vaikams, o suaugusiems asmenims įtakos turi mažiau [1, 3–4, 13–14]. Rūkymas gali sumažinti  $FE_{NO}$  reikšmę 40–60 proc. [6, 9, 13–14]. Nurodoma, jog ne tik GKS, bet ir kiti BA gydyti vartojami vaistai, tokie kaip leukotrienų modulatoriai ir omalizumabas, sumažina  $FE_{NO}$  ir pagerina klinikinę pacientų būklę [2, 4, 9]. Taip pat manoma, jog  $FE_{NO}$  rodiklis BA įvertinti tinkamesnis ligos pradžioje, nes vėliau, prisidėjus bronchų remodeliacijai, reikšmės tampa netikslios [2].

Bandoma  $FE_{NO}$  tyrimą panaudoti ir kvėpavimo takų padidėjusiam jaudrumui nustatyti. Ryškus  $FE_{NO}$  padidėjimas aptinkamas pacientams iš karto po kontakto su alergenu, o turintiems nuolatinį sąlytį šis rodiklis visuomet būna aukštesnis [1–4, 9]. Yra atlikti keli klinikiniai astma sergančių vaikų tyrimai, kuriuose  $FE_{NO}$  buvo naudotas vietoje bronchų jaudrumo tyrimo vartojant metacholiną [1].

Nauja tyrimų sritis –  $FE_{NO}$  naudojimas smulkiems kvėpavimo takams įvertinti. Manoma, jog skirtingu pūtimo greičiu atliekamų  $FE_{NO}$  tyrimų rezultatai atspindi skirtingas kvėpavimo takų sritis [4–5, 9]. Spėjama, jog greičiau pučiant (apie 250 ml/s) gautas  $FE_{NO}$  rodiklis galėtų atspindėti uždegimo sukeltus pokyčius alveolėse, tai padėtų vertinti pacientus, sergančius gydymui atsparia bei sunkia BA [4].

### **$FE_{NO}$ tyrimo naudojimas pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga**

Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams gali būti nustatoma įvairi NO koncentracija. Manoma, kad viena iš to priežasčių yra rūkymas. Dauguma sergančiųjų LOPL rūko, o rūkymas

per se grįžtamuoju būdu slopina NO sintetazės [15]. Vienkartinio iškvėpimo metu matuojama  $FE_{NO}$  koncentracija tinkamesnė centrinių kvėpavimo takų uždegimui nustatyti, o sergant LOPL būdingas ne tik centrinių, bet ir smulkiųjų kvėpavimo takų, plaučių parenchimos ir kraujagyslių uždegimas, šias struktūras infiltruoja makrofagai, T limfocitai, neutrofilai, eozinofilai, mastocitai, natūralios ląstelės žudikės. Nustatyta, kad smulkiuose kvėpavimo takuose yra didesnė NO sintetazės raiška, be to, juose vyksta aktyviausias uždegimas, todėl LOPL sergantiems pacientams  $FE_{NO}$  koncentraciją būtų tikslingusia nustatyti smulkiųjų kvėpavimo takų ore, o ne stambiųjų, kaip daroma įprastai. Šiam tikslui pasaulyje moksliniais tikslais naudojama daugkartinio iškvėpimo NO koncentracijos matavimo technika (angl. *multiple expiratory flows* – MEF<sub>NO</sub>). NO reikšmė šiuo atveju nepriklauso nuo rūkymo, atspindi uždegimo procesą smulkiuose kvėpavimo takuose [1, 16–18]. Deja, dėl sudėtingumo ši technika nenaudojama klinikinėje praktikoje.

Kaip ir astma, LOPL nėra vienalytė liga. Jai taip pat būdingi skirtingi pasireiškimai – fenotipai. Pastebėta, kad ne visiems LOPL sergantiems ligoniams inhaliuojamieji GKS yra veiksmingi. Tyrimais nustatyta, kad sergant LOPL atsakas į gydymą GKS buvo geresnis tų LOPL pacientų, kurių skrepliuose ir BAL skystyje buvo rastas padidėjęs eozinofilų skaičius bei didesnė  $FE_{NO}$  koncentracija iškvėpiamame ore [18]. Šią pacientų grupę būtų galima priskirti vadinamajam LOPL ir astmos „sanklotos“ fenotipui.  $FE_{NO}$  matavimas galėtų padėti atrinkti tokius ligonius ir skirti jiems inhaliuojamųjų GKS tikintis gero poveikio. Vis dėlto ATS 2011 metų rekomendacijose tokia galimybė yra tik teoriškai svarstoma, praktiškai matuoti  $FE_{NO}$  tiems, kurie serga LOPL, nesiūloma [1].

### **$FE_{NO}$ ir kitos ligos**

$FE_{NO}$  tirtas esant kitos būklės ir ligoms (žr. lentelę). Sergant cistine fibroze, nustatoma normali arba sumažėjusi NO koncentracija, tačiau tiriant alveolių NO (daugkartinio iškvėpimo matavimo technika), koncentracija nesiskiria nuo sveikų žmonių. Manoma, kad NO koncentracijos matavimas

Lentelė. **FE<sub>NO</sub> koncentracija įvairių ligų ir būklių metu (pagal [4])**

Padidėjęs FE <sub>NO</sub>	Įvairūs FE <sub>NO</sub>	Sumažėjęs FE <sub>NO</sub>
BA	LOPL	Cistinė fibrozė
Alerginis rinitas	Bronchektazės	Pirminė cilijų diskinezija
Peršalimas (UVRI)	Bronchopulmoninė displazija	Plautinė hipertenzija
Transplantuotų plaučių atmetimas (obliteruojantis bronchiolitas)	Idiopatinė plaučių fibrozė (fibrozinis alveolitas)	ŽIV infekcija
Hepatopulmoninis sindromas	Sarkoidozė	Ūminis respiracinio distreso sindromas
Kepenų cirozė	Sisteminė sklerozė	Diušeno raumenų atrofija
Obstrukcinė miego apnėja	Nutukimas	Aukščio sukelta plaučių edema
Plaučių pažeidimas sergant uždegiminėmis žarnų ligomis		

sergant cistine fibroze šiuo metu įprastai neatliekamas [1, 15, 18].

FE<sub>NO</sub> koncentracija matuota pacientams, kuriems persodinti plaučiai. Nustatyta, kad ji padidėja randantis obliteruojančiam bronchiolitui, kuris yra vienas iš lėtinio transplantato atmetimo požymių. Tikėtasi, kad tai galėtų padėti stebėti imunitetą slopinančio gydymo efektyvumą. Visgi dėl mažo tyrimo jautrumo FE<sub>NO</sub> matavimas ligoniams po transplantacijos nepilnai pasiteisino [18].

Sergant pirmine cilijų diskinezija (PCD) aptinkama smarkiai sumažėjusi NO koncentracija iš nosies iškvėpiamame ore. Šis pokytis aiškinamas dvejopai. Manoma, kad NO kiekis mažėja dėl sutrikusio NO sintetazės aktyvumo. Kita vertus, NO sintetazė sveikam žmogui gaminama kvėpavimo takų epitelio ląstelėse, o kadangi ligą sukelia geno nulemti kvėpavimo takų epitelio gaurelių struktūros ir (ar) funkcijos sutrikimai, sutrinka ir NO sintezė [1, 18]. Kai kurie autoriai siūlo šį tyrimą naudoti kaip vieną iš PCD diagnostikos metodų vaikams, vyresniems kaip 5 metų amžiaus. Esant FE<sub>NO</sub> reikšmei iškvėpiamame iš nosies ore >105 ppb, PCD diagnozė mažai tikėtina [18]. Visgi ši liga yra reta, surinkta mažai duomenų, todėl gauta FE<sub>NO</sub> reikšmė, kuriai esant galima atmesti PCD, nėra tiksli. Sumažėjęs FE<sub>NO</sub> kiekis randamas sergant ir kitomis ligomis – bronchektazėmis ne PCD atveju, nosies polipoze ir kt. [18]

NO kiekį iškvėpiamame ore gali didinti virusinė infekcija, oro teršalai, rinitas, daug nitratų turintis maistas. NO kiekį mažina rūkymas, fizinis krūvis, daug kartų kartojamas įkvėpimo veiksmas [1, 15–

18]. Todėl FE<sub>NO</sub> tyrimą reikėtų atlikti prieš spirometriją ar fizinio krūvio tyrimus.

### Klinikiniai atvejai

57 metų moteris skundžiasi sausu kosuliu, dusulio priepuoliais, epizodiniu švilpimu krūtinėje. Atlikus tyrimus nustatyta padidėjusi FE<sub>NO</sub> koncentracija (57 ppb) ir teigiamas bronchų konstrikcijos provokacinis mėginys su metacholinu (FEV<sub>1</sub> sumažėjo 33 proc.). Fizinio krūvio mėginys bronchų obstrukcijos nesukėlė. Kokia tikėtina pacientės diagnozė?

41 metų vyras tiriamas dėl dusulio ir galimos astmos. FE<sub>NO</sub> koncentracija nepadidėjusi (8 ppb), o bronchų konstrikcijos provokacinis mėginys su metacholinu teigiamas (FEV<sub>1</sub> sumažėjo 30 proc.). Ar šis pacientas gali sirgti astma?

32 metų vyras skundžiasi dusuliu, tiriamas dėl bronchų astmos. FE<sub>NO</sub> koncentracija smarkiai padidėjusi (73 ppb), o metacholino mėginys bronchų konstrikcijos nesukėlė. Kaip šiuo atveju interpretuotinas FE<sub>NO</sub> padidėjimas?

### Klinikinių atvejų aptarimas

Mūsų aprašomu pirmuoju klinikiniu atveju esant astmai būdingiems klinikiniams simptomams bei teigiamam metacholino mėginiui, kuris laikomas BA diagnostikos auksiniu standartu, astmos diagnozė yra labai tikėtina. Kaip minėta, žinoma nemažai astmos fenotipų, todėl neigiamas fizinio krūvio mėginys BA diagnozės nepaneigia, bet tik

atmeta vieną iš jos fenotipų. Šiuo atveju padidėjusi  $FE_{NO}$  koncentracija rodo kvėpavimo takuose išliekantį eozinofilinės kilmės uždegimą.

Kitaip nei pirmuoju, antruoju atveju 41 metų vyrui nustatyta nepadidėjusi  $FE_{NO}$  koncentracija. Esant klinikiniams astmos požymiams ir teigiamam metacholino mėginiui toks  $FE_{NO}$  rodiklis leidžia manyti, jog pacientas serga neeozinofilinio fenotipo astma. Reikėtų nepamiršti ir kitų veiksnių, turinčių įtakos  $FE_{NO}$  koncentracijai. Rodiklis gali būti nepadidėjęs dėl rūkymo, anksčiau vartotų GKS ar daug kartų kartoto įkvėpimo manevro.

Trečiajam pacientui  $FE_{NO}$  koncentracija smarkiai padidėjusi, bet metacholino mėginys neigiamas. Šiuo atveju nenustatyta pagrindinio bronchų astmos elemento – padidėjusio bronchų jaudrumo, todėl astmos diagnozės patvirtinti negalima. Padidėjęs  $FE_{NO}$  rodiklis gali rodyti ankstyvą eozinofilinės kilmės kvėpavimo takų uždegimą. Taip pat, kaip minėta šiame straipsnyje, rodiklis gali padidėti dėl

kitų ligų ar būklių, pavyzdžiui, leisti įtarti alerginio rinito, ūminės virusinės kvėpavimo takų infekcijos ar kitą diagnozę.

## Apibendrinimas

$FE_{NO}$  yra kiekybinis, neinvazinis, paprastas ir saugus metodas respiracinių simptomų etiologijai tirti. Jis vertingas ir naudotinas eozinofilinės astmos fenotipui ir susiklojančios su astma LOPL fenotipui identifikuoti.  $FE_{NO}$  gali padėti prognozuoti gydymo inhaliuojamaisiais kortikosteroidais poveikį. Tačiau astmos diagnostikai šis tyrimas yra tik pagalbinis, nes atspindi eozinofilinį uždegimą, o astmos fenotipų yra daugiau. Įsidėmėtina, kad padidėjusio bronchų jaudrumo ir bronchų astmos diagnostikos auksinis standartas yra bronchų strikcijos provokacinis mėginys su metacholinu, o gydymo veiksmingumą ir ligos eigą kasdienėje praktikoje patikimiausia vertinti atliekant spirometriją.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXHALED NITRIC OXIDE CONCENTRATION MEASUREMENTS FOR DIAGNOSTICS AND MONITORING OF RESPIRATORY DISEASES

Brigita Jonaitytė<sup>1</sup>, Rūta Kibarskytė<sup>1</sup>, Virginija Šileikienė<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Vilnius University Faculty of Medicine; <sup>2</sup> Center of Pulmonology and Allergology, Vilnius University Hospital *Santariškių klinika*, Lithuania

**Abstract.** *It is clinical cases based review article.  $FE_{NO}$  is a biological marker indicating an eosinophilic inflammation in the respiratory tract. It has been attempted to apply this measurement for confirming the diagnosis of bronchial asthma (BA) and monitoring the effectiveness of inhaled glucocorticosteroids (GCS) treatment. There is evidence that  $FE_{NO}$  correlates with blood eosinophilia, Ig E levels, eosinophil count in sputum, Bronchoalveolar lavage fluid and the biopsy material of bronchial mucosa. When talking about the use of  $FE_{NO}$  in BA diagnostics it is more important to set a threshold that helps separate the pathology than to set the normal limits. A value of  $FE_{NO} < 25$  ppb indicates that eosinophilic inflammation and responsiveness to GCS are less likely, while when  $FE_{NO} > 50$  ppb (or there is  $> 40$  perc. change in dynamics) there is a greater chance of an eosinophilic phenotype BA diagnosis and a better responsiveness to GCS. The change in  $FE_{NO}$  is thought to be a more accurate indicator for evaluating the effect of treatment than absolute values. Although  $FE_{NO}$  measurement is a simple, quick examination method the gold standard for diagnosing bronchial hyperreactivity in adults remains the metacholin challenge test while evaluation of treatment effectiveness base on spirometry data. There is clear demand of more research concerning controversial data of  $FE_{NO}$  in diagnostics and control of other chronic respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, etc.).*

**Key words:** *nitric oxide, eosinophilic inflammation, glucocorticosteroids, diagnostics, control, COPD, adult asthma, clinical case.*

## LITERATŪRA

1. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels ( $Fe_{NO}$ ) for Clinical Applications. *AJRCCM*. 2011; 184: 602–15.
2. Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, Bjermer L, Malinovschi A. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management. *Clin Resp J*. 2012; 6: 193–207.
3. Jacinto T, Alving K, Correia R, Costa-Pereira A, Fonseca J. Setting reference values for exhaled nitric oxide: a systematic review. *Clin Resp J*. 2013; 7: 113–20.
4. Shaw DE, Wilson E, Pavord ID. Exhaled nitric oxide in asthma. *Eur Resp Monogr*. 2010; 49: 32–44.
5. Munakata M. Exhaled Nitric Oxide ( $FeNO$ ) as a Non-Invasive Marker of Airway Inflammation. *Allerg Intern*. 2012; 61(3): 365–72.
6. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006; 61: 817–27.
7. Hewitt RS, Modrich CM, Cowan JO, Herbison GP, Taylor DR. Outcomes using exhaled nitric oxide measurements as an adjunct to primary care asthma management. *Prim Care Resp J*. 2009; 18(4): 320–27.
8. Van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Resp J*. 2008; 32 (2): 344–49.
9. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Resp Monogr*. 2010; 49: 1–31.
10. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurement to Identify a Reactive, at-Risk Phenotype among Patients with Asthma. *AJRCCM*. 2010; 181: 1033–41.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18 (5): 716–25.
12. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM Turner C, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*, 2012; 7: 199–208.
13. Schneider A, Tilemann L, Schermer T. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement – results of a prospective diagnostic study. *Respir Resear*. 2009; 10: 1–15.
14. Michils A, Louis R, Peche R, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide as a marker of asthma control in smoking patients. *Eur Respir J*. 2009; 33(6): 1295–301.
15. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006; 61: 817–27.
16. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annila I, Aine T, Nieminen R and Moilanen E. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35: 72–78.
17. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ and Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 52–9.
18. Pijnenburg MWH. Exhaled nitric oxide in respiratory diseases other than asthma. *Eur Respir Mon*. 2010; 49: 45–55.

### Adresas:

Dr. Virginija Šileikienė  
Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos*  
Pulmonologijos ir alergologijos centras,  
Santariškių g. 2, Vilnius  
Tel. (5) 236 5227  
Tel. mob. +37061291312  
El. paštas: virginija.sileikiene@santa.lt

Gautas: 2014-09-12

Priimtas spaudai: 2015-04-03

# Pirminiu imunodeficitu sergančių pacientų atranka: neimunologams skirtas daugiapakopis diagnostikos protokolas

Esther de Vries<sup>1</sup> bendradarbiaujant su Europos imunodeficitų draugijos (ESID) nariais

<sup>1</sup> Pediatrijos departamentas, Jeroen Bosch ligoninė, Hertogenbosas, Olandija

**Santrauka.** Europos imunodeficitų draugijos nariai atnaujino 2006 m. pirmą kartą publikuotą ne imunologams skirtą daugiapakopį, ekspertų nuomone pagrįstą diagnostikos protokolą ir įtraukė naujai apibrėžtas pirminio imunodeficitų ligas (angl. primary immunodeficiency diseases – PID). Atnaujintas protokolas, tapęs šio straipsnio pagrindu, buvo publikuotas žurnale (*Clin Exper Immunol* 2011; 167: 108–19). Šiuo protokolu buvo siekiama, kad daugiau skirtingų specialybių gydytojų sužinotų apie PID. Ankstyva PID diagnostika svarbi prognozei, bet tai gali būti nelengva užduotis, todėl protokolo pradžioje pateikiamos dažniausios PID klinikinės formos. Kadangi imunodeficitas gali pasireikšti bet kurio amžiaus pacientams, šis protokolas skirtas ne tik vaikų, bet ir suaugusiųjų gydytojams. Daugiapakopė struktūra leidžia atlikti išlaidų požiūriu efektyvią PID pacientų atranką: ankstyvuosiuose tyrimo etapuose daug remiamasi klinika ir elementariais atrankos laboratoriniais tyrimais, o brangesni tyrimai paliekami vėlesniems tyrimo etapams, kai galutinė diagnozė nustatoma vertinant pacientą kartu su imunodeficitų ligų specialistu. Ši publikacija remiasi atnaujinta ir papildyta medžiaga, kurią pirmasis protokolo autorius parengė specialiai publikacijai mūsų žurnale.

**Reikšminiai žodžiai:** diagnostikos protokolas, imunologinis įvertinimas, pirminis imunodeficitas, įprastinio kintamojo imunodeficitų ligos, vaikai.

**Santrumpos:** AD – autosominė dominantinė, ADA – adenozino deaminazė, AIDS – įgyto imunodeficitų sindromas, ANA – antinukleariniai antikūnai, ANCA – antineutrofiliniai citoplazmos antikūnai, AR – autosominė recesyvinė, BAL – bronchų alveolių plovimas (angl. bronchoalveolar lavage), BCG – bacille Calmette–Guérin, CD – diferenciacijos klasteris (angl. cluster of differentiation), CRB – C reaktyvusis baltymas, CVID – įprastinio kintamojo imunodeficitų ligos (angl. common variable immunodeficiency disorders), ESID – Europos imunodeficitų draugija (angl. European Society for Immunodeficiencies), IUIS – Tarptautinė imunologijos draugijų sąjunga (angl. International Union of Immunological Societies), GCSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, IFN- $\gamma$  – interferonas gama, Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas, KLP – kamieninių ląstelių persodinimas, LAD – leukocitų adhezijos deficitas, MBL – manozę prijungiantis lektinas (angl. mannose binding lectin), NK – natūralus žudikas (angl. natural killer), PID – pirminio imunodeficitų liga (angl. primary immunodeficiency disease), PNH – paroksizminė naktinė hemoglobinurija, PNF – purino nukleozido fosforilazė, PPD – išgrynintas baltymo darinys (angl. purified protein derivative), RF – reumatoidinis faktorius, SCID – sunkus mišrus imunodeficitas (angl. severe combined immunodeficiency), SLE – sisteminė raudonoji vilkligė, sLeX – sialilo Lewis X antigenas, STAT – transkripcijos signalo perdavikliai ir aktyvikliai (angl. signal transducers and activators of transcription), ŽIV – žmogaus imunodeficitų virusas.

2006 m. Europos imunodeficitų draugijos klinikinė darbo grupė paskelbė visų specialybių gydytojams tinkamą daugiapakopį diagnostikos protokolą [1]. Protokolo pradžioje pateikta tiek vaikams, tiek suaugusiems būdinga klinika. Daugeliu pirminio imunodeficitų ligų (angl. primary immunodeficiency diseases, PID) susergama vaikystėje, bet dažniausios klinikinio požiūriu reikšmingos PID, vadinamosios įprastinio kintamojo imunodeficitų ligos (angl. common variable immunodeficiency disorders,

CVID), paprastai pasireiškia antruoju arba trečiuoju gyvenimo dešimtmečiu. Daugiapakopė struktūra visiems gydytojams leido laiku nustatyti galimą PID, o brangesni sudėtingi tyrimai buvo palikti galutinei diagnozei nustatyti vėlesnėje stadijoje, bendradarbiaujant su imunodeficitų srities imunologu ir specializuota laboratorija.

Nuo 2006 m. buvo nustatyta daug naujų PID. Tarptautinės imunologijos draugijų sąjungos (angl. International Union of Immunological Societies, IUIS)

pirminio imunodeficitu ekspertų komitetas paskelbė PID klasifikacijos atnaujinimus (paskutinis išleistas 2009 m.) [2]. Dėl to atnaujinome 2006 m. diagnostikos protokolą, klinikinėms PID priskiriamoms ligoms apibūdinti panaudodami IUIS 2009 m. straipsnį ir jo nuorodas. Be to, buvo atlikta 2007 m. ir vėlesnių duomenų paieška *PubMed*. Rasta keletas straipsnių, kuriuose aptariama, kaip atpažinti galimą PID kasdienėje praktikoje [3–13], ir visi jie buvo paremti daugiausia ekspertų nuomonėmis. Visi ESID nariai buvo pakviesti prisidėti prie šio projekto. Paieškos strategija: straipsniai tarptautiniuose žurnaluose anglų kalba, pasirinkti pagal algoritmą, skirtą galimiems PID sergantiems pacientams nustatyti kasdienėje klinikinėje praktikoje: originalaus straipsnio susijusios citatos „*Related citations*“ [1] (trys rasti straipsniai, nuorodos [3–5]); „*Immunologic Deficiency Syndromes/\*classification[MeSH] NOT HIV NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian*“ (imunologinio deficito sindromai/\*klasifikacija [medicininių temų skiltys] NE ŽIV NE AIDS NE ŽTLV NE beždžionės) (papildomų straipsnių nerasta); „*Immunologic Deficiency Syndromes/\*diagnosis[MeSH] NOT HIV NOT AIDS NOT HTLV NOT Simian*“ (imunologinio deficito sindromai/\*diagnozė [medicininių temų skiltys] NE ŽIV NE AIDS NE ŽTLV NE beždžionės) (aštuoni papildomi straipsniai, įskaitant originalų ESID straipsnį, nuorodos [1, 4, 6–11]); du papildomi bendraautorijų pasiūlyti straipsniai (nuorodos [12, 13]).

Nors pagrindiniai diagnostikos protokolo ypatumai išliko tokie patys, buvo įtraukti nauji PID. Turimų žinių apie PID reikšmingai padaugėjo, todėl galimos diagnostikos dabar pateikiamos atskirai nuo klinikinių protokolų. Kadangi diagnostinius sprendimus paremiančių duomenų išlieka nedaug, protokoliai dažniausiai pagrįsti bendra ekspertų nuomone.

## **Nepamirškite PID ir atkreipkite dėmesį į požymius – tai padeda išsaugoti gyvybę**

Įtarti esant PID – pagrindinis diagnostikos nustatymo elementas. Deja, apie PID žino nedaug specialistų, nes PID laikomos retomis ir sudėtingomis ligomis. Vis dėlto PID dažnis svyruoja (priklauso nuo ligos) nuo 1 : 500 (esant dažnai besimptomiam imuno-

globulino (Ig) A deficitui) iki 1 : 500 000 [14, 15]. Visų PID dažnio vidurkis gali būti 1 : 2 000 [16]. Kaip ir nustatant bet kurią kitą diagnozę, buvę simptomai (1a lentelė), fizinio ištyrimo požymiai (1b lentelė) ir pagrindinių kraujo tyrimų rezultatai (1c lentelė) gydytojui turi signalizuoti, kad vaikui ar suaugusiajam gali būti PID, net jei specialistas ir nežino galimos tikslios diagnostikos.

Tai svarbu, nes sunkiu PID, pvz., sunkiu mišriu imunodeficitu (SCID), sergančių vaikų gydymo sėkmė priklauso nuo greitai nustatytos diagnostikos [17]. Ne imunologai, pvz., bendrosios praktikos pediatrai, yra ypač svarbūs diagnostavimo proceso dalyviai. Leukograma ir imunoglobulino izotipų kiekio tyrimai dažniausiai leidžia nustatyti ligą. Šiuos tyrimus galima atlikti daugelyje ligoninių. Norint išvengti būsimų organų pažeidimų ir blogesnės gyvenimo kokybės bei trumpesnės gyvenimo trukmės, ne taip skubu, bet vis dėlto svarbu yra laiku atpažinti vėliau ar ne taip aiškiai kliniškai pasireiškiančias PID formas, kuriomis serga vyresni vaikai ir suaugusieji [18]. Čia labai svarbūs ne imunologai, pvz., bendrosios praktikos gydytojai, bendrosios praktikos pediatrai, pulmonologai bei ausų, nosies ir gerklės (ANG) specialistai. Dažniausi pavyzdžiai yra antikūnų deficitas, pvz., CVID, ir specifinių antikūnų prieš polisacharidus deficitas (angl. *specific anti-polysaccharide antibody deficiency, SPAD*) [19, 20]. Šios ligos paprastai pasireiškia pasikartojančiomis kvėpavimo takų infekcijomis, kurios yra dažniausia klinikinė PID apraiška. Diagnostikos nustatymo trukdo tai, kad ši klinikinė apraiška yra dažna, ypač mažiems vaikams, taip pat ir vyresniems vaikams bei suaugusiesiems kasdienėje pulmonologijos ar ANG praktikoje. Dauguma šių pacientų neserga PID. Vis dėlto, jei daugiau nei kartą pasireiškia pneumonija, yra bronhektazijų, infekcija nereaguoja į įprastinį gydymą ar kartojasi, kai mažas vaikas paauga, reikia atlikti imunologinius tyrimus, be to, labai rekomenduojama imunologo konsultacija.

Šeimos anamnezė yra ypač svarbus PID diagnostikos aspektas ir nors pacientai, kuriems kartojasi infekcinės ligos, PID serga nedažnai, jo tikimybė didėja, jei yra sergančių kraujo giminių. Tai aktualu ir suaugusiesiems, kuriems liga gali pasireikšti vėlyvąja forma.

## Atpažinti modelį – svarbiausias nustatymo elementas

Dažniausiai PID pasireiškia viena iš aštuonių skirtingų klinikinių apraiškų (2 lentelės 1 stulpelis), kurias lemia esama ligos patologija (3 lentelė). Per pradinį arba tolesnio stebėjimo vizitą kai kuriems pacientams gali būti daugiau nei vienos klinikinės apraiškos simptomų, o tai gali trukdyti nustatyti diagnozę. Rasti patogenai (2 lentelės 2 stulpelis) gali padėti išaiškinti modelį, nes tam tikros imunologinės patologijos lemia tam tikrus infekcijos modelius [21]. Be to, diagnozę nustatyti gali padėti susiję klinikiniai ypatumai (2 lentelės 3 stulpelis) ir paciento amžius ligai pasireiškus. Dauguma PID pasireiškia vaikystėje, bet, pvz., dėl hipomorfinės mutacijos tipiška pediatriinė liga gali pasireikšti vėliau [22]. CVID yra dažniausias suaugusiųjų PID [5].

Antros lentelės 5 stulpelyje yra pateikiamos nuorodos į daugiapakopį įtariamo imunodeficito diagnostikos protokolą (1–3 paveikslai; 4 ir 5 lentelės), kaip pradinį tašką naudojant klinikinę apraišką. Protokoluose pirmiausia atmetamos sunkios patologijos, kurioms nustatyti naudojami plačiai taikomi atrankos tyrimai (1 etapas; 1–3 paveikslai). Ne tokios sunkios PID formos gali būti diagnozuotos vėliau (2–4 etapai; 1–3 paveikslai), kai atmetamos dažnesnės neimunologinės ligos (2 lentelės 4 stulpelis). Svarbu taikyti amžių atitinkančias pamatines vertes [23–25], kad būtų išvengta neteisingo tyrimo rezultatų interpretavimo, ypač tiriant mažus kūdikius, kurių kraujyje normaliai būna santykinė limfocitozė ir didelis motinos imunoglobulinų kiekis. Po pirmojo kiekvieno protokolo etapo ir visada, kai įtariamas sunkus PID, pvz., SCID, labai rekomenduojama nedelsiant pasitarti su imunologu, kad būtų nuspręsta, kokie turi būti tolesni diagnostikos nustatymo etapai, ir kad jis padėtų interpretuoti rezultatus.

Antrinis imunodeficitas pasireiškia panašiai, kaip ir PID. Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV)

infekcija yra dažnesnė tam tikrose pasaulio vietose. Be to, antrinį imunodeficitą gali sukelti vaistai, piktybinės ligos ir kitos ligos, sumažinančios baltymų ir (arba) limfocitų kiekius. Suaugusiesiems tai pasitaiko dažniau nei neatpažintas PID [5]. Prieš nustatant galutinę PID diagnozę, svarbu paneigti šias tikėtinas priežastis.

Per pastaruosius dešimtmečius nustatyta daug naujų PID. Tikėtina, netolimoje ateityje jų bus atrasta dar daugiau, todėl šis daugiapakopis diagnostikos protokolas kartkartėmis turės būti peržiūrimas.

## Pagrindiniai aspektai

- Norint diagnozuoti PID, svarbiausia apsvarstyti jo galimybę.
- PID beveik visada pasireiškia viena iš aštuonių skirtingų klinikinių apraiškų; jas galima panaudoti kaip atskaitos tašką, norint pasirinkti tinkamą diagnostikos protokolą.
- SCID yra skubiai gydytina būklė.
- Laiku atpažinus antikūnų deficitą, bus išvengta organų pažeidimo ateityje.
- Jei įtariamas PID arba yra juo sergančių kraujo giminaičių, reikia atidėti skiepijimą gyvomis susilpnintomis vakcinomis ir kuo greičiau atlikti imunologinius tyrimus.
- Turi būti naudojamos amžių atitinkančios pamatinės vertės, kad būtų išvengta neteisingo imunologinių tyrimų rezultatų interpretavimo.

## Padėka

Šį darbą iš dalies parėmė NIHR biomedicininų tyrimų centrų finansavimo fondas (*K. Gilmour*) ir BMBF PIDNET (*C. Klein*): minėtiems asmenims buvo leista skirti laiko daugiapakopiam įtariamo imunodeficito diagnostikos protokolui parengti. *P. Soler Palacín* nuoširdžiai dėkingas *Fabiola Caracseghi* už naudingą pagalbą peržiūrint rankraštį.



## 1 lentelė. **Simptomai ir požymiai, galintys rodyti galimą PID**

### **a. Anamnezė**

#### *PID skiriamasis bruožas: infekcijos anamnezė*

- Pasikartojanti (tikėtina) bakterinė infekcija (per dažna, nei tikėtina pagal paciento amžių)
- Daugiau nei viena sunki infekcinė liga (pvz., meningitas, osteomielitas, pneumonija, sepsis)
- Infekcinės ligos, kurios pasireiškia netipiškai, būna neįprastai sunkios ar lėtinės arba nereaguoja į įprastinį gydymą (ypač jei tenka gydyti į veną leidžiamais antibiotikais)
- Vidaus organų pūliniai
- Pasikartojantys poodiniai pūliniai (ypač vaikams)
- Ilgalaikis ar pasikartojantis viduriavimas
- Bet kokia neįprasto ar oportunistinio patogeno (pvz., pneumocistų) sukelta infekcinė liga
- Sunkios ar ilgai neišnykstančios karpos, išplitę užkrečiamieji moliuskai (lot. *mollusca contagiosa*)
- Išplitusi kandidozė, pasikartojanti burnos pienligė vyresniems kaip 1 metų vaikams
- Vakcinavimo komplikacijos (išplitusi BCG ar vėjaraupių infekcija, paralyžinis poliomieltas, rotaviruso infekcija)

#### *Prisiminkite šeimos anamnezę!*

- PID giminėje; panašių simptomų buvimas giminėje (pasireiškė vyrams, susijusiems per moteriškąją giminės liniją, arba kitoks aiškus paveldimumo atvejis)
- Ankstyva kūdikio mirtis dėl neaiškios priežasties, mirtis nuo infekcijos
- Tėvai arba seneliai yra kraujo giminaičiai (žinoma arba įtariama)
- Kelių giminaičių autoimuninė liga arba piktybinė kraujo liga

#### *Kita\* (gali rodyti PID, bet nebūtinai)*

- Užkrūčio liaukos aplazija ar hipoplazija (nustatyta rentgenologiniu tyrimu)
- Angioneurozinė edema
- Autoimuninė liga (ypač autoimuninė citopenija, SLE)
- Polinkis kraujuoti
- Įgimtos širdies (daugiausia nutekamojo trakto) patologijos
- Lėtinis viduriavimas, malabsorbcija, kasos nepakankamumas
- Vėlyvas virkštelės nukritimas (po > 4 savaičių)
- Vėlyvas pieninių dantų iškritimas
- Raidos atsilikimas (progresuojantis)
- Sunkiai gydoma obstrukcinė plaučių liga
- Egzema, dermatitas (sunkus, atipinis)
- Nepakankamas vystymasis (vaiko) arba kacheksija (suaugusiojo)
- Transplantanto prieš šeiminingą (angl. *graft-versus-host*) reakcija po kraujo perpylimo, motinos kamieninių ląstelių funkcionavimas vaiko (kūdikio) organizme (angl. *mother-to-child (infant) engraftment*)
- Granulomos
- Hemolizė
- Padidėjęs jautrumas saulės šviesai
- Hipokalceminiai traukuliai
- Uždegimu pasireiškianti žarnyno liga (atipinė)
- Piktybinė liga (dažniausiai limfoma)
- Nealerginė edema
- Blogas žaizdų gijimas, randų susiformavimas
- Pasikartojantis karščiavimas
- Šonkaulių ar kitokios griaučių patologijos (nustatyta rentgenologiniu tyrimu)
- Timoma
- Neaiškios priežasties bronchektazė, pneumocelės, intersticinė plaučių liga
- Vaskulitas

<b>b. Fizinis ištyrimas</b>	
Oda ir jos priedai	Nenormalūs plaukai arba dantys. Egzema. Naujagimių eritrodermija. (Dalinis) albinizmas. Odos blyškumas. Pigmento nelaikymas. Nagų distrofija. Išplitę karpos arba moliuskai. Įgimta alopecija. Vitiligo liga. Petechijos (anksti atsirandančios, lėtinės). Šaltasis pūlinys. Telangiektazija. Neprakaitavimas.
Burnos ertmė	Gingivostomatitas (sunkus). Periodontitas. Aftos (pasikartojančios). Gigantiškos burnos gleivinės opos. Pienligė. Dantų sangrūda. Kūgio formos priekiniai dantys. Emalio hipoplazija. Nekrintantys pieniniai dantys.
Akys	Tinklainės pažeidimai. Telangiektazija.
Limfinis audinys	Limfmazgių ir tonzilių nebuvimas. Limfadenopatija (sunki). Asplenija. Organomegalija (kepenų, blužnies).
Nervų sistema	Ataksija. Mikrocefalija. Makrocefalija.
Kita	Angioneurozinė edema (be dilgėlinės). Būgno lazdelės formos pirštai. Dismorfizmas. Sulėtėjęs arba neproporcingas augimas.

<b>c. Pagrindiniai kraujo tyrimai</b>	
Hematologiniai	Granulocitopenija, limfocitopenija arba neutrofilija. Eozinofilija. Gigantiškos granulės arba jų nebuvimas fagocituose. <i>Howell–Jolly</i> kūneliai. Trombocitopenija. Maži trombocitai. Anemija (aplazinė, hemolizinė).
Biocheminiai	Hipokalcemija. Hipofibrinogenemija. Hipertrigliceridemija. Hiperferitinemija. Mažas CRB ir kitų uždegimo rodmenų kiekis esant infekcijai.

\* Abėcėlės tvarka. BCG – *bacille Calmette–Guérin*; CRB – C reaktyvusis baltymas; PID – pirminis imunodeficitas; SLE – sisteminė raudonoji vilkligė.

2 lentelė. **Modelio atpažinimas, nurodantis diagnostinio proceso kryptį**

	<b>Klinikinė apraiška</b>	<b>Susiję patogenai</b>	<b>Specifiniai ypatumai</b>	<b>Neimunologinė diferencinė diagnozė</b>	<b>Diagnostikos protokolas</b>
1	Pasikartojančios ANG ir kvėpavimo takų infekcinės ligos (įskaitant bronhektazes). Daugumai pacientų PID nėra. Net jei PID yra, ji retai kelia pavojų gyvybei artimiausiu laikotarpiu (bet ilgainiui gali pažeisti organus). Pirmiausia reikia atmesti dažnesnes neimunines problemas, nebent jei yra teigiama šeiminių anamnezė.	Daugiausia ekstrakeliulinės bakterijos, pvz., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Kartais: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , A grupės streptokokai, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i> .	Bronhektazė. Pasikartojantis bronchitas nerūkant. Neaiškios priežasties lėtinis kosulys. Lėtinis sinusitas. (Enterovirusinis meningoencefalitas yra sunki komplikacija, pasireiškianti, jei netaikomas pakankamas pakaitinis agamaglobulinemijos gydymas).	Dažna vaikams: įprasto dažnio kūdikių infekcinės ligos (būnant dienos priežiūros centruose, pasyviai rūkant), padidėjęs bronchų jaudrumas, alergija, astma, adenoidų hipertrofija, geležies stokos anemija, gastroezofaginis refluksas. Dažna suaugusiems: LOPL. Nedažna vaikams: cistinė fibrozė, svetimkūnio įkvėpimas, įgimta patologija, BPD, baltymų netekimas žarnyne ar per inkstus.	Pereiti prie 1 protokolo.

	<b>Klinikinė apraška</b>	<b>Susiję patogenai</b>	<b>Specifiniai ypatumai</b>	<b>Neimunologinė diferencinė diagnozė</b>	<b>Diagnostikos protokolas</b>
1	Imunologinius tyrimus reikia atlikti, jei yra bronhektazių, > 1 kartą pasireiškia pneumonija arba neįprastai ilgai išlieka ANG infekcija.	Viduriavimas, sukeltas <i>Giardia lamblia</i> .		Nedažna suaugusiesiems: cistinė fibrozė, baltymų netekimas žarnyne ar per inkstus. Reta vaikams ir suaugusiesiems: gaurelių diskinezija, $\alpha 1$ antitripsino deficitas.	
2	Nepakankamas vystymasis nuo ankstyvosios kūdikystės (įskaitant nevaldomą viduriavimą, sunkią egzema). Tik nedaugeliui tokių vaikų yra PID, bet vėlai nustatyta diagnozė ir vėlyvas gydymas atliekant KLP labai mažina išgyvenamumą. Reikia atlikti imunologinius tyrimus kartu su kitais tyrimais vystymosi sutrikimo priežastiai nustatyti.	Daugiausia virusai (CMV, EBV, VZV, HSV, adenovirusai, ŽHV8, ŽPV, <i>molluscum contagiosum</i> , RSV), grybeliai (paviršinė <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> / <i>carinii</i> infekcija), pirmuonys ( <i>Toxoplasma</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cryptosporidium</i> ) ir intraceliulinės bakterijos, pvz., <i>Mycobacterium</i> rūšys ir <i>Salmonella</i> .	Nevaldomas viduriavimas, kai patogenas nustatytas arba nenustatytas. Neįprastos infekcinės ligos arba neįprastai sunki jų eiga, oportunistinės infekcijos. Transplantanto prieš šeiminingą reakciją, sukelta motinos T limfocitų arba neapšvitinto kraujo perpylimo. Sunki egzema. Jautrumas šviesai.	Įvairios su virškinimo traktu, inkstais, širdies ir plaučių sistema, endokrinine sistema, nervų sistema, metabolizmu ir paveldimumu susijusios priežastys. Piktybinės ligos. Lėtinis apsinuodijimas švinu. Perinatalinė infekcija. Sunkus mitybos sutrikimas (žr. atitinkamus vadovėlius).	Pereiti prie 2 protokolo.
3	Pasikartojančios piogeninės infekcinės ligos (įskaitant granulominį uždegimą ir blogą žaizdų gijimą). Fagocitų funkcijos patologijų pasitaiko retai ir jos retai iškart sukelia pavojų gyvybei. Neutropenija pasitaiko dažniau ir yra lengvai nustatoma.	Dažniausiai <i>Staphylococcus aureus</i> , kartais <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> , <i>Burkholderia</i> rūšys. Invazinė grybelių infekcija (išplitusi <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Nocardia</i> infekcija).	Kūno paviršiaus (odos, burnos, gleivinių) infekcijos, vidaus organų (plaučių, kepenų, limfmazgių, žarnų) ir kaulų pūliniai. Neaiškios priežasties granulominis uždegimas. Blogas žaizdų gijimas. Aftos. Granulominis kolitas ir sunkus tiesiosios žarnos pažeidimas. Vėlyvas virkštelės nukritimas (po >4 savaitių).	Vaistų sukelta neutropenija; aloimininė ar autoimuninė reakcija; hematologinės piktybinės ligos, aplazinė anemija. Laikina neutropenija po (virusinės) infekcijos. Vitamino B <sub>12</sub> / folatų deficitas. Odos pažeidimai (egzema, nudegimai).	Pereiti prie 3 protokolo.

	<b>Klinikinė apraiška</b>	<b>Susiję patogenai</b>	<b>Specifiniai ypatumai</b>	<b>Neimunologinė diferencinė diagnozė</b>	<b>Diagnostikos protokolas</b>
4	Neįprastos infekcinės ligos ar neįprastai sunki jų eiga (neaiškios priežasties periodinis karščiavimas, žr. 6). Dažniau pasitaiko nebūdinga įprastų ligų apraiška, o ne nedąžnos ligos (pvz., imunodeficitas). Vis dėlto ankstyvojoje stadijoje reikia atlikti imunologinės atrankos tyrimą, nes esamas imunodeficitas gali kelti grėsmę gyvybei.	Dažniausiai intraceliulinės bakterijos, pvz., <i>Mycobacterium</i> rūšys ir <i>Salmonella</i> , virusai (CMV, EBV, VZV, HSV, JC, ŽPV), grybeliai ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> / <i>carinii</i> ) ir pirmuonys ( <i>Toxoplasma</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cryptosporidium</i> ).	Gali pasireikšti vėlesniais gyvenimo metais. Ankstyva pradžia; įvairių ypatybių derinys; netipinis atsparumas gydimui; oportunistinės infekcijos.	Virulentinės patogenų padermės, antrinį imunodeficitą sukiantį pablogėjusį bendroji paciento būklė (pvz., yra piktybinė liga, bloga mityba, lėtinė liga). Imuninę sistemą slopinantis gydymas. ŽIV.	Pereiti prie 2 protokolo.
5	To paties tipo patogeno sukeltos pasikartojančios infekcijos. PID gali nebūti, bet pasikartojančios infekcinės ligos gali būti pavojingos gyvybei. Dėl to reikalinga pacientų atranka.	Intraceliulinės bakterijos, pvz., <i>Salmonella</i> , <i>Mycobacteria</i> . <i>Neisseria</i> , pvz., <i>Meningococci</i> . Mieliagrybiai, grybeliai, pvz., <i>Candida</i> . Inkapsuliuotos bakterijos, pvz., <i>Pneumococci</i> . Virusai.	Paprastai nebūna kitokių su pasikartojančia infekcija susijusių problemų. Karščiavimo arba padidėjusio CRB kiekio nėra arba pasireiškia vėliau: NF-κB signalo perdavimo deficitas (IRAK4, NEMO-ID, IκBα deficitas). Inkapsuliuotų bakterijų sukeltas sepsis: asplenija. Išvešėjusios karpos: <i>Epidermodysplasia verruciformis</i> , KHIM, DOCK8. <i>Herpes</i> virusai: NK ląstelių deficitas. Su X chromosoma susijęs limfoproliferacinis sindromas.	Padidėjusi ekspozicija, sutapimas. Netinkamas pirmosios infekcinės ligos gydymas. Anatominė patologija (pvz., fistulė). Kolonizacija. Slaptoji infekcija, sukianti „rezervuaro“ efektą (pvz., endokarditas, pūlinys). Asplenija.	Intraceliulinės bakterijos: pereiti prie 2 protokolo 2b etapo (T limfocitų ir makrofagų sąveika, susijusi su citokinų gamyba; IFN-γ autoantikūnai). <i>Neisseria</i> : pereiti prie 1 protokolo (komplemento deficitas, kartais antikūnų deficitas). Mieliagrybiai, grybeliai: pereiti prie 2 protokolo (T limfocitų deficitas, LOGK, MPO). Inkapsuliuotos bakterijos: pereiti prie 1 protokolo (antikūnų deficitas, IRAK4 deficitas, komplemento deficitas). Virusai: pereiti prie 2 protokolo.
6	Autoimuninė arba lėtinė uždegimu pasireiškianti liga; limfoproliferacija. Dauguma autoimuninių ligų,	Jei yra klinikinių apraiškų deriniai, reikia iširti. Paprastai autouždegimu pasireiškiančios	Įvairūs klinikinių būklių deriniai, įskaitant autoimunines ligas, ūminės fazės reaktantus ir limfoproliferaciją.	(Žr. atitinkamus vadovėlius.)	Pradėti nuo 1, 2 ar 3 protokolo, vadovaujantis dominuojančia klinicine apraiška (1–5, žr. pirmiau).

	<b>Klinikinė apraiška</b>	<b>Susiję patogenai</b>	<b>Specifiniai ypatumai</b>	<b>Neimunologinė diferencinė diagnozė</b>	<b>Diagnostikos protokolas</b>
6	lėtinė uždegimu pasireišianti liga ir limfoproliferacija nesusijusios su pasikartojančia infekcija. Jei yra minėtų sutrikimų derinys arba jei sutrikimas būna netipiškas arba pasireiškia nebūdingo amžiaus asmenims, imunodeficitu tikimybė yra didesnė.	ligos sunkių su infekcija susijusių problemų nesukelia.	Nustatoma pagal kliniškai ypatybes. Netipinis HUS. Neaiškios priežasties hemolizė.		Jei kyla abejonų, atlikti visų trijų protokolų 1 etapo tyrimų derinį.
7	Būdingi klinikinių ypatybių deriniai (vardiniai sindromai). Daugumai pirminių neimunologinių sindromų būdingos imunodeficitu ypatybės. Žr. 1 lentelėje pateiktus galimus simptomus ir požymius.	Skirtingi sindromai yra susiję su tam tikromis imunodeficitu formomis ir tuo pat metu pasireiškančiomis infekcinėmis problemomis.	Sindromas nustatomas pagal kliniškai ypatybes.	(Žr. atitinkamus vadovėlius, kur pateikiama informacija apie neimunologinio sindromo ypatumus. Žr. [26] nuorodą.)	Vykdyti atitinkamų protokolų nurodymus, vadovaujantis dominuojančia kliniškai apraiška (1–6, žr. pirmiau). Atlikti konkrečiam sindromui tinkamus tyrimus. Jei kyla abejonų, atlikti visų trijų protokolų 1 etapo tyrimų derinį.
8	Angioneurozinė edema.	–	Susijusi su sukeliančiais veiksniais (pvz., stresu, trauma, mėnesinėmis). Simptomai paprastai trunka > 24 val. Nebūna reakcijos į gydymą epinefrinu, antihistamininiais preparatais ir kortikosteroidais. Gali būti panašu į „ūminio pilvo“ kliniką.	Alergija, piktybinė liga, autoimuninė reakcija. Gydymas AKF inhibitoriais. Idiopatinė angioneurozinė edema.	Pereiti prie 1 protokolo 2b etapo.

1 ir 5 stulpeliuose pateikiama esminė lentelės informacija, kurią, remiantis tik klinikinėmis apraiškomis, galima naudoti tiesiogiai perinant prie atitinkamo diagnostavimo protokolo. 2 ir 3 stulpeliuose pateikiama papildoma informacija, kuri gali būti naudinga, bet ją naudoti nebūtina. 4 stulpelyje pateikiama informacija apie neimunologinę diferencinę diagnostiką. AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas; BPD – bronchų ir plaučių displazija; LOGK – lėtinė odos ir gleivinių kandidozė; CMV – citomegalo virusas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; CRB – C reaktyvusis baltymas; EBV – Epstein–Barr virusas; ANG – ausų, nosies ir gerklės; ŽHV8 – žmogaus herpes 8 virusas; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; ŽPV – žmogaus papilomos virusas; HSV – herpes simplex virusas; HUS – hemolizinis ureminis sindromas; IRAK4 – su interleukino 1 receptoriū susijusi kinazė 4; JC – JC virusas; MPO – mieloperoksidazė; NEMO-ID – su X chromosoma susijusi branduolių faktoriaus (NF)-κB pagrindinio moduliatoriaus mutacija, esant imunodeficitui ir dažnai esant ektodermos displazijai su anhidroze (EDA); NF-κB – suaktyvintų B ląstelių branduolių faktoriaus kapa lengvųjų grandinių aktyviklis; NK – natūralūs žudikai (angl. *natural killer*); PID – pirminis imunodeficitas; RSV – respiracinis sincitijaus virusas; KLP – kamieninių ląstelių persodinimas; VZV – *varicella zoster* virusas; KHIM – karpų, hipogamaglobulinemijos, infekcijos ir neutrofilų sulaikymo kaulų čiulpuose (angl. *myelokathexis*) sindromas.

3 lentelė. Išsami klinikinių apraiškų diferencinė diagnostika

Klinikinės apraiškos		Įtariama imunodeficitų kategorija [3] (ta pati tvarka, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)	Galima imunologinė diagnozė [3] (ta pati tvarka ir tos pačios kategorijos, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)
1	Pasikartojančios ANG ir kvėpavimo takų infekcinės ligos (neaiškios priežasties bronchektazė)	<p>Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas</p> <p><b>Dominuojantis antikūnų deficitas</b></p> <p>Kiti gerai apibūdinti imunodeficitų sindromai</p> <p>Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos</p> <p>Įgimto imuniteto sutrikimai</p> <p>Komplemento deficitas</p>	<p>DOCK8</p> <p>Labai sumažėjęs visų imunoglobulinų izotipų kiekis serume, esant labai sumažėjusiam B ląstelių kiekiui arba jų nesant (BTK, <math>\mu</math> sunkioji grandinė, <math>\lambda 5</math>, Ig<math>\alpha</math>, Ig<math>\beta</math>, BLNK, timoma ir imunodeficitas).</p> <p>Labai sumažėjęs bent dviejų imunoglobulinų izotipų kiekis serume, esant normaliam arba mažam B ląstelių kiekiui (CVID, ICOS, CD19, <b>TACI</b>, BAFF-R).</p> <p>Labai sumažėję IgG ir IgA kiekiai serume, esant normaliam arba padidėjusiam IgM kiekiui ir normaliam B ląstelių kiekiui (CD40L, CD40, AID, UNG).</p> <p>Izotipų arba lengvųjų grandinių deficitas, esant normaliam B ląstelių kiekiui (<b>Ig sunkioji grandinė</b>, <math>\kappa</math> grandinė, <b>izoliuotasis IgG poklasis, IgA ir IgG poklasis, selektyvusis IgA</b>).</p> <p><b>Specifinis antikūnų deficitas, esant normaliai Ig koncentracijai, ir normalus B ląstelių kiekis.</b></p> <p><b>Laikina hipogamaglobulinemija kūdikystėje, esant normaliam B ląstelių kiekiui.</b></p> <p>PMS2; AR-HIES.</p> <p>P14; plaučių alveolių proteinozė.</p> <p>NEMO-ID; IRAK4; MyD88; karpų, hipogamaglobulinemijos, infekcijos ir neutrofilų sulaikymo kaulų čiulpuose (angl. <i>myelokathexis</i>) sindromas (KHIM).</p> <p>Komplemento deficitas (C1q, C1r, C4, C2, C3, faktorius I, MBP, MASP2); imunodeficitas, susijęs su fikolino 3 deficitu.</p>
2	Nepakankamas vystymasis nuo ankstyvosios kūdikystės (nekontroliuojamas viduriavimas, sunki egzema)	<p><b>Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas</b></p> <p>Kiti gerai apibūdinti imunodeficitų sindromai</p> <p>Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos</p>	<p>T–B+ SKIL (<math>\gamma c</math>, JAK3, IL7-R<math>\alpha</math>, CD45, CD3<math>\delta</math>, CD3<math>\epsilon</math>, CD3<math>\zeta</math>, <i>Coronin 1a</i>); T–B– SKIL (RAG 1 / 2, DCLRE1C (<i>Artemis</i>), DNR PKcs, ADA, retikulinė disgenėzė); <i>Omenn</i> sindromas; DNR ligazė IV; <i>Cernunnos</i>; PNF; CD3<math>\gamma</math>; CD8; ZAP-70; Ca++ kanalas; MHC I klasė; MHC II klasė; <i>winged helix</i> (grynas), FOXN1; CD25; STAT5b.</p> <p>Užkrūčio liaukos patologijos (<b>DiGeorge, 22q11.2 iš-krita</b>, 10p iškrita); imuninės kaulų displazijos (kremzlių ir plaukų hipoplazija, <i>Schimke</i>); <i>Comel–Netherton</i>. IFN-<math>\gamma</math> receptorių 1 (visiškas daugiausia recesyvus sutrikimas).</p>

	Klinikinės apraiškos	Įtariama imunodeficito kategorija [3] (ta pati tvarka, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)	Galima imunologinė diagnozė [3] (ta pati tvarka ir tos pačios kategorijos, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)
2		Imuninės sistemos reguliavimo sutrikimu pasireiškiančios ligos Įgimto imuniteto patologijos	IPEX  NEMO-ID
3	Pasikartojančios piogeninės infekcijos (granulominis uždegimas, blogas žaizdų gijimas)	Kiti gerai apibūdinti imunodeficito sindromai <b>Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos</b>  Įgimto imuniteto sutrikimai  Komplemento deficitas	AD-HIES ( <i>Job</i> sindromas) (STAT3).  Sunki įgimta neutropenija (ELA2, GF11); <i>Kostmann</i> ; neutropenija, esant širdies bei šlapimo išsiskyrimo takų sklaidos malformacijoms (G6PC3); 1b tipo gliukogeno saugojimo liga; ciklinė neutropenija; su X chromosoma susijusi neutropenija / mielodisplazija; P14; LAD1; LAD2; LAD3; rac2; β aktinas; lokalus jaunatvinis periodontitas; <i>Papillon–Lefèvre</i> sindromas; specifinė granulijų stoka; <i>Shwachman–Diamond</i> sindromas; <b>CGD</b> (su <b>X chromosoma susijusi</b> , CYBB; <b>autosominė</b> , CYBA, NCF 1/2). G6PD, MPO. NEMO-ID; karpos, hipogamaglobulinemija, infekcija, neutrofilų sulaikymo kaulų čiulpuose (angl. <i>myelokathexis</i> ) sindromas (KHIM). Komplemento deficitas (C3, veiksny 1); imunodeficitas, susijęs su fikolino 3 deficitu.
4	Neįprastos infekcinės ligos ar neįprastai sunkių eiga (neaiškios priežasties periodinis karščiavimas, žr. 6)	Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas  Kiti gerai apibūdinti imunodeficito sindromai  Imuninės sistemos reguliavimo sutrikimu pasireiškiančios ligos Įgimto imuniteto sutrikimai	T–B+ SKIL (γc, JAK3, IL7-Rα, CD45, CD3δ, CD3ε, CD3ζ, <i>Coronin</i> 1A); T–B–SKIL (RAG 1 / 2, DLCL1C ( <i>Artemis</i> ), DNR PKcs, ADA, retikulinė disgenėzė); <i>Omenn</i> sindromas; DNR ligazė IV; <i>Cernunnos</i> ; CD40 ligandas; CD40; PNF; CD3γ; CD8; ZAP-70; Ca ++ kanalas; MHC I klasė; MHC II klasė; <i>winged helix</i> (grynas), FOXN1; CD25; STAT5b; ITK; DOCK8. <i>Wiskott–Aldrich</i> sindromas; imunodeficitas esant centromerų nestabilumui ir veido patologijoms (ICF); užkrūčio liaukos patologijos ( <b>DiGeorge, 22q11.2 iškrita</b> , 10p iškrita); imuninė kaulų displazija (kremzlių ir plaukų hipoplazija, <i>Schimke</i> ); <i>Comel–Netherton</i> ; HIES; kepenų venų okliuzijos liga, esant imunodeficitui (VODI); įgimta XL diskertozė ( <i>Hoyeraal–Hreidarsson</i> sindromas). FHL; XLP. NEMO-ID; karpos, hipogamaglobulinemija, infekcijos, neutrofilų sulaikymo kaulų čiulpuose (angl. <i>myelokathexis</i> ) sindromas (KHIM).
5	To paties patogeno tipo sukeltos pasikartojančios infekcinės ligos	Kiti gerai apibūdinti imunodeficito sindromai Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos Įgimto imuniteto sutrikimai  Komplemento deficitas	AD-HIES ( <i>Job</i> sindromas); AR-HIES; lėtinė odos ir gleivinių kandidozė. IL-12 ir IL-23 receptorių β1 grandinė; IL-12p40; IFN γ receptoriai 1 / 2; AD hiper-IgE; hiper-IgE (STAT3, TYK2); MPO. <i>Epidermodysplasia verruciformis</i> ; <i>herpes simplex</i> encefalitas (HSE); tripanosomozė (APOL-1). Komplemento deficitas (C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, properdino).

Klinikinės apraiškos	Įtariama imunodeficito kategorija [3] (ta pati tvarka, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)	Galima imunologinė diagnozė [3] (ta pati tvarka ir tos pačios kategorijos, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)
<p>6</p> <p>Autoimuninė arba lėtinė uždegimu pasireiškianti liga; limfoproliferacija</p>	<p>Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas</p> <p>Dominuojantis antikūnų deficitas</p> <p>Kiti gerai apibūdinti imunodeficito sindromai</p> <p><b>Imuninės sistemos reguliavimo sutrikimu pasireiškiančios ligos</b></p> <p>Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos</p> <p>Autouždegimu pasireiškiančios ligos</p> <p>Komplemento deficitas</p>	<p><i>Omenn</i> sindromas; CD25; STAT5b; ITK.</p> <p><b>CVID.</b></p> <p><i>Wiskott-Aldrich</i> sindromas; <i>Nijmegen</i> skilimo sindromas; PMS2.</p> <p>Imunodeficitas esant hipopigmentacijai (<i>Chediak-Higashi</i> sindromas, 2 tipo <i>Griscelli</i> sindromas, 2 tipo <i>Hermanski-Pudlak</i> sindromas); šeiminės hemofagocitinės limfohistiocitozės (FHL) sindromas (perforinas, UNC13D, sintaksinas 11, STXBP2); limfoproliferacijos sindromai (XLP1 (SH2D1A), XLP2 (XIAP), ITK); sindromai esant autoimuniniam sutrikimui, autoimuninės limfoproliferacijos sindromas (ALPS) (CD95, CD95L, kaspazė 8, kaspazė 10, aktyvinanti N-ras patologija); APECED; IPEX.</p> <p>Su X chromosoma susijusi neutropenija / mielodisplazija; plaučių alveolių proteinozė.</p> <p><b>FMF</b>; TRAPS, hiper-IgD sindromas; <i>Muckle-Wells</i> sindromas; šeiminis šalčio autouždegimo sindromas; naujagimiams prasidedanti daugelio sistemų uždegimu pasireiškianti liga (angl. <i>neonatal onset multi-system inflammatory disease</i>, NOMID) / lėtinis kūdikių neurologinis odos ir sąnarių sindromas (angl. <i>chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome</i>, CINCA); piogeninio sterilaus artrito, gangreninės piodermijos ir aknės (PAPA) sindromas; <i>Blau</i> sindromas; lėtinis pasikartojantis daugiažidinis osteomielitas ir įgimta diseritropoetinė anemija (<i>Majeed</i> sindromas); IL-1 receptorių antagonistų deficitas (DIRA).</p> <p>Komplemento sudedamųjų dalių deficitas (<b>C1q</b>, C1r, C1s, <b>C4</b>, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9; <b>PNH</b> (CD55 / CD59 stoka)).</p>
<p>7</p> <p>Būdingi klinikinių ypatybių deriniai (vardiniai sindromai)</p>	<p>Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas</p> <p>Kiti gerai apibūdinti imunodeficito sindromai</p> <p>Imuninės sistemos reguliavimo sutrikimu pasireiškiančios ligos</p> <p>Įgimtos fagocitų kiekio, funkcijos arba ir kiekio, ir funkcijos patologijos</p> <p>Įgimto imuniteto sutrikimai</p> <p>Autouždegimu pasireiškiančios ligos</p>	<p><i>Omenn</i> sindromas; DNR ligazė IV; <i>Cernunnos</i>; PNF; <i>winged helix</i> (grynas), FOXN1.</p> <p><b>Ataksija ir telangiektazija</b>; į ataksiją ir telangiektaziją panaši liga (ATLD); <i>Nijmegen</i> skilimo sindromas; <i>Bloom</i> sindromas; imunodeficitas esant centromerų nestabilumui ir veido anomalijoms (ICF); <b>DiGeorge sindromas</b>; imuninės kaulų displazijos (kremzlių ir plaukų hipoplazija, <i>Schimke</i>, <i>Comel-Netherton</i>); įgimta XL diskeratozė (<i>Hoyeraal-Hreidarsson</i> sindromas).</p> <p>Imunodeficitas esant hipopigmentacijai (<i>Chediak-Higashi</i> sindromas, 2 tipo <i>Griscelli</i> sindromas, 2 tipo <i>Hermanski-Pudlak</i> sindromas).</p> <p>P14; LAD2; β aktinas; <i>Shwachman-Diamond</i>.</p> <p>NEMO-ID.</p> <p>NOMID / CINCA, <i>Blau</i>, <i>Majeed</i> sindromai.</p>



<b>Klinikinės apraiškos</b>		<b>[tariama imunodeficito kategorija [3] (ta pati tvarka, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)</b>	<b>Galima imunologinė diagnozė [3] (ta pati tvarka ir tos pačios kategorijos, kaip ir IUIS lentelėse; paryškinta – dažniausia)</b>
8	Angioneurozinė edema	Komplemento deficitas	<b>C1 inhibitoriaus deficitas.</b>

Šioje lentelėje pateikiama papildoma informacija suinteresuotiems asmenims. Ši informacija nebūtina vykstant pradiniam diagnozės nustatymo procesui. Įvairių imunologinių sutrikimų paaiškinimus skaitytojas gali rasti originalioje IUIS 2009 m. publikacijoje [2] ir jos nuorodose. Žodis „deficitas“ daugeliu atveju 3 stulpelyje praleistas. AD – autosominė dominantinė; AR – autosominė recesyvinė; CD – diferenciacijos klasteris (angl. *cluster of differentiation*); IFN – interferonas; Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas; IUIS – Tarptautinė imunologijos draugijų sąjunga; L – ligandas; LAD – leukocitų adhezijos deficitas; PID – pirminis imunodeficitas; PNH – paroksizminė naktinė hemoglobinurija; R – receptorius; KLP – kamieninių ląstelių persodinimas.

## 1 protokolas

<b>1 etapas</b>	<b>Atmesti sunkų antikūnų deficitą ir neutropeniją</b>
<i>Atlikti</i>	Nustatyti kraujo kūnelių kiekį ir atlikti leukogramą (nustatyti trombocitų tūrį, absoliutų limfocitų, neutrofilų ir eozinofilų kiekį). IgG, IgA ir IgM. IgE.
<i>Kitas etapas</i>	<i>Neutropenija</i> : pereiti prie 3 protokolo 2 etapo. <i>Agamaglobulinemija</i> : pereiti prie 4 etapo. <i>Hipogamaglobulinemija</i> : pereiti prie 2a etapo. <i>Kita</i> : pereiti prie 2b etapo.

<b>2a etapas</b>	<b>Dominuojantis antikūnų deficitas</b>
<i>Hipogamaglobulinemija</i>	<i>Jei nėra sukelta vaistų, limfoidinės piktybinės ligos, timomos, imunoglobulinų netekimo (su šlapimu, išmatomis)</i> : ištirti reakcijas į revakcinaciją (stabligės; nekonjuguotos pneumokokinės vakcinos, jei pacientas > 2–3 metų; titro padidėjimas virš nustatyto lygmens praėjus 3–4 savaitėms po amžių atitinkančios vakcinacijos turi būti laikomas teigiama reakcija), apsvaistyti, ar reikia ištirti IgG poklasius (kai IgG > 4 g/l) ir M baltymus.
<i>Kitas etapas</i>	Pereiti prie 4 etapo.

<b>2b etapas</b>	<b>Dominuojantis antikūnų deficitas arba komplemento deficitas</b>
<i>Normalūs 1 etapo rezultatai</i>	<i>Jei yra teigiama šeimos anamnezė arba problemos išlieka</i> : ištirti reakcijas į revakcinaciją, CH <sub>50</sub> ir AP <sub>50</sub> , apsvaistyti, ar reikia ištirti IgG poklasius ir M baltymus; MBL, aspleniją. <i>Jei pasireiškia angioneurozinė edema</i> : ištirti C1 inhibitoriaus kiekį, C4 kiekį per priepuolį.
<i>Kitas etapas</i>	<i>Normalūs rezultatai</i> : laukti ir stebėti. Kartotinai ištirti bendrojo IgG, IgA, IgM ir IgG poklasių kiekius po 1–2 metų (po 6 mėnesių, jei pacientas jaunesnis nei 1 metų), ištirti reakcijas į revakcinaciją po 3–5 metų. Apsvarstyti, ar reikia pereiti prie 3 etapo. Apsvarstyti, ar reikia ištirti limfocitų subpopuliaciją (4 lentelė), apsvaistyti, ar pereiti prie 3 protokolo. <i>Nenormalūs rezultatai</i> : pereiti prie 4 etapo.

<b>3 etapas</b>	<b>Kiti galimi PID</b>
<i>1 ir 2 etapų rezultatai normalūs</i>	<i>Jei yra 1 lentelėje nurodytų simptomų ar požymių</i> : reikia imunologo konsultacijos, kad būtų paskirti konkretūs tyrimai. Kiti galimi pasikartojančių infekcijų paaiškinimai ne visada automatiškai paneigia PID diagnozę.

<b>4 etapas</b>	<b>Galutinė diagnozė</b>
<i>Nenormalūs 1 etapo rezultatai</i>	<i>Agamaglobulinemija</i> : ištirti limfocitų subpopuliacijas (4 lentelė), apsvaistyti, ar reikia limfocitų proliferacijos tyrimo (4 lentelė), B ląstelių subrendimo kaulų čiulpuose analizės. Jei įmanoma, patologiją ištirti genetiniais tyrimais.

<i>Nenormalūs 2 etapo rezultatai</i>	<i>IgG poklasio deficitas, IgA deficitas, nenormalios reakcijos į revakcinaciją ir (arba) hipogamaglobulinemija:</i> ištirti limfocitų subpopuliacijas (4 lentelė), apsvarstyti, ar reikia limfocitų proliferacijos tyrimų (4 lentelė), chromosomų analizės, a fetoproteino kiekio tyrimo. Jei įmanoma, patologiją ištirti genetiniais tyrimais. <i>Jei diagnozė vis dar nenustatoma:</i> apsvarstyti, ar pereiti prie 3 etapo; apsvarstyti, ar pereiti prie 3 protokolo; kartotinai ištirti bendrojo IgG, IgA, IgM ir IgG poklasių kiekius po 1–2 metų ir reakcijas į revakcinaciją po 3–5 metų. <i>Nenormalus CH<sub>50</sub> ir (arba) AP<sub>50</sub>:</i> nustatyti individualias komplemento sudedamąsias dalis (pvz., C1q, C2, C4, C5–C9, properdiną, faktorius B / I / H). ANA. <i>Jei pasireiškia angioneurozinė edema:</i> ištirti C1 inhibitoriaus funkciją (jei jo kiekis normalus). Jei įmanoma, patologiją ištirti genetiniais tyrimais.
<i>Nenormalūs 3 etapo rezultatai</i>	Atlikti tinkamus tyrimus, vadovaujantis klinicine apraška ir laboratorinių tyrimų rezultatais. Jei įmanoma, patologiją ištirti genetiniais tyrimais.

1 paveikslas. **1 protokolas.** ANA – antinuklearinis antikūnas; C – komplementas; CD – diferenciacijos klasteris (angl. *cluster of differentiation*); Ig – imunoglobulinas; MBL – manozę prijungiantis lektinas (angl. *mannose binding lectin*); PID – pirminis imunodeficitas. Pilkas fonas – labai rekomenduojama pasitarti su imunologu.

## 2 protokolas

<b>1 etapas</b>	<b>Nedvejodami ištirkite ir atmeskite SCID ir AIDS</b>
<i>Atlikti</i>	Nustatyti kraujo kūnelių kiekį ir atlikti leukogramą (nustatyti trombocitų tūrį, absoliutų limfocitų, neutrofilų ir eozinofilų kiekį); IgG, IgA ir IgM; IgE; ištirti limfocitų subpopuliacijas (4 lentelė); ŽIV tyrimai.
<i>Kitas etapas</i>	<i>ŽIV teigiamas:</i> atitinkamai gydyti. <i>Agamaglobulinemija, limfocitopenija:</i> pereiti prie 2a etapo. <i>Normalūs rezultatai, bet būklė negerėja, kita diagnozė nenustatoma:</i> pereiti prie 2a etapo. Būtina skubiai ištirti, ar nėra SCID! Ankstyvas KLP gali išgelbėti gyvybę.

<b>2a etapas</b>	<b>Mišrus T ir B ląstelių imunodeficitas</b>
<i>Atlikti</i>	Atlikti limfocitų subpopuliacijų ir limfocitų proliferacijos tyrimus (4 lentelė). Apsvarstyti, ar reikia ištirti limfocitų subpopuliacijas, vadovaujantis platesniu protokolu, nei paminėtas 4 lentelėje. <i>Hipogamaglobulinemija:</i> apsvarstyti antrines priežastis, papildomai ištirti IgG poklasių, reakcijas į revakcinaciją, M baltymus.
<i>Kitas etapas</i>	<i>Nenormalūs rezultatai:</i> pereiti prie 4 etapo. <i>Normalūs rezultatai:</i> apsvarstyti, ar pereiti prie 3 etapo, apsvarstyti, ar pereiti prie 3 protokolo.
<b>2b etapas</b>	<b>Nustatyti T limfocitų ir makrofagų sąveikos patologijas</b>
<i>Atlikti</i>	Ištirti T limfocitų ir makrofagų sąveiką (IL-12, IL-12 receptorių, IFN γ receptorių, STAT1), nusiuntus į specializuotą centrą.
<i>Kitas etapas</i>	<i>Normalūs rezultatai:</i> pereiti prie 1 etapo, jei dar neatliktas. Apsvarstyti, ar pereiti prie 3 etapo. Apsvarstyti, ar pereiti prie 3 protokolo. <i>Nenormalūs rezultatai:</i> jei įmanoma, nustatyti genetinę patologiją.

<b>3 etapas</b>	<b>Kitos galimas PID</b>
<i>1 ir 2 etapų rezultatai normalūs</i>	<i>Jei yra 1 lentelėje nurodytų simptomų ar požymių:</i> reikia imunologo konsultacijos, kad būtų paskirti konkretūs tyrimai. Kiti galimi pasikartojančių infekcijų paaiškinimai ne visada automatiškai paneigia PID diagnozę.

4 etapas	Galutinė diagnozė
<i>Klinikinė būklė</i>	Chimerizmo (motinos T limfocitų) tyrimas. Ištirti ir išgydyti galimas infekcines ligas (apsvarstyti, ar reikia virusų PGR / pasėlio / serologinio tyrimo, BAL, ar reikia organų biopsijos serologiniam tyrimui ir pasėliui atlikti; tinkamais metodais ištirti dėl oportunistinių patogenų); serologinis tyrimas nepatikimas!
<i>Imuninė sistema</i>	Apsvarstyti, ar reikia <i>in vitro</i> citokinų gamybos, <i>in vivo</i> funkcijos tyrimų (pvz., stimuliavimo neoantigenų; PPD arba odos <i>Candida</i> tyrimų), kaulų čiulpų analizės, limfmazgių biopsijos. NK ląstelių citotoksiškumo tyrimas.
<i>Kita esama patologija</i>	Apsvarstyti, ar reikia šlapimo rūgšties, ADA, PNF, $\alpha$ fetoproteino, ilgųjų kaulų rentgenologinio tyrimų (jei yra mažas ūgis arba jei augimas neproporcingas), užkrūčio liaukos dydžio tyrimo (krūtinės ląstos rentgenograma, ultragarsinis tyrimas), chromosomų analizės, radiacinio jautrumo tyrimų, 22q11 analizės, gebėjimo būti klonuotam (naudojant V $\beta$ genus) tyrimų. Jei įmanoma, patologiją ištirti genetinėmis tyrimais.

2 paveikslas. **2 protokolas.** ADA – adenzino deaminazė; AIDS – įgyto imunodeficitu sindromas; BAL – bronchų alveolių plovimas (angl. *bronchoalveolar lavage*); CD – diferenciacijos klasteris (angl. *cluster of differentiation*); ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas; Ig – imunoglobulinas; IFN – interferonas; IL – interleukinas; NK – natūralus žudikas (angl. *natural killer*); PID – pirminis imunodeficitas; PNF – purino nukleozido fosforilazė; PPD – išgrynintas baltymo darinys (angl. *purified protein derivative*); SCID – sunkus mišrus imunodeficitas (angl. *severe combined immunodeficiency*); KLP – kamieninių ląstelių persodinimas; STAT – transkripcijos signalo perdavikliai ir aktyvikliai (angl. *signal transducers and activators of transcription*). Pilkas fonas – labai rekomenduojama pasitarti su imunologu.

### 3 protokolas

1 etapas	Nustatyti neutropeniją
<i>Atlikti</i>	Nustatyti kraujo kūnelių kiekį ir atlikti leukogramą (nustatyti absoliutų neutrofilų kiekį, atlikti mikroskopinį tyrimą; ištirti gigantiškas granules, dviskilčius branduolius, <i>Howell–Jolly</i> kūnelius); atlikti kartotiniai, jei cikliška kartojasi karščiavimas ir infekcijos (įrodymais paremtų gairių nėra; keliose apžvalgose nurodoma atlikti 3 kartus per savaitę 3–6 savaites).
<i>Kitas etapas</i>	<i>Neutropenija</i> : pereiti prie 2 etapo. <i>Neutrofilija</i> : pereiti prie 3 etapo. <i>Normalūs rezultatai</i> : nustatyti IgG, IgA, IgM, CH <sub>50</sub> ; jei tyrimai normalūs, pereiti prie 3 etapo; jei nenormalūs, pereiti prie 1 protokolo.

2 etapas	Nustatyti neutropenijos priežastį
<i>Izoliuota neutropenija</i>	<i>Apsvarstyti antrines priežastis</i> : vaistų vartojimą, autoimuninius sutrikimus, aloimuninius (naujųagimių) sutrikimus, virusinę infekciją, agamaglobulinemiją. <i>Ištirti</i> : autoantikūnus, aloantikūnus (naujųagimių), IgG, IgA, IgM; apsvartyti, ar reikia ANA, C3 / C4, RF, ANCA, <i>Coombs</i> tyrimų. <i>Jei rezultatai normalūs</i> : kaulų čiulpų analizė (morfologija, citogenetiniai tyrimai). Apsvarstyti susijusias imuninės sistemos / metabolizmo ligas ir nuspręsti, ar reikia atitinkamų tyrimų (kasos egzokrininės funkcijos, echokardiografijos, smegenų vaizdinimo, klausos tyrimų, odos ir plaukų analizės). Pereiti prie 4 etapo.
<i>Pancitopenija</i>	Kaulų čiulpų analizė (morfologija, citogenetiniai tyrimai, imunofenotipavimas). Bendradarbiauti su hematologu.

3 etapas	Nustatyti fagocitų funkcijos patologijas
Atlikti	<i>Neutrofilų kiekis normalus:</i> atlikti fagocitų funkcijos tyrimus (5 lentelė). IgE kiekis serume. Apsvarstyti, ar reikia elektroninės mikroskopijos, plaukų įvertinimo. <i>Neutrofilija:</i> apsvarstyti, ar reikia iširti CD11b / CD18, sLeX, kindlin3 ekspresiją (atlikti tėkmės citometriją).
Kitas etapas	<i>Nenormalūs rezultatai:</i> pereiti prie 4 etapo. <i>Normalūs rezultatai:</i> pereiti prie 1 protokolo. Apsvarstyti periodinių karščiavimo sindromų galimybę; IgD, CRB, ENG, citokinų ir šlapimo mevalono rūgšties nustatymas per priepuolį; jei rezultatai nenormalūs, pereiti prie 4 etapo.

4 etapas	Galutinė diagnozė
Atlikti	Jei įmanoma, nustatyti genetinę patologiją.

3 paveikslas. **3 protokolas. ANA – antinukleariniai antikūnai; ANCA – antineutrofiliniai citoplazmos antikūnai; C – komplemento sudedamoji dalis; CD – diferenciacijos klasteris (angl. cluster of differentiation); CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; GKSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius; Ig – imunoglobulinas; RF – reumatoidinis faktorius; sLeX – sialilo Lewis X antigenas. Pilkas fonas – labai rekomenduojama pasitarti su imunologu.**

#### 4 lentelė. Pagrindinis limfocitų subpopuliacijų ir funkcijos *in vitro* tyrimų protokolas

a. Nustatyti absoliutų toliau išvardytų limfocitų subpopuliacijų kiekį ir palyginti su amžių atitinkančiomis pamatinėmis vertėmis.

CD3 <sup>+</sup>	T limfocitai
CD3 <sup>+</sup> / CD4 <sup>+</sup>	T limfocitai pagalbininkai
CD3 <sup>+</sup> / CD4 <sup>+</sup> / CD27 <sup>+</sup> / CD45RA <sup>+</sup>	Pirmą kartą susidarę T limfocitai pagalbininkai
CD3 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	Citotoksiniai T limfocitai
CD3 <sup>+</sup> / ŽLA-DR <sup>+</sup>	Aktyvinti T limfocitai
CD3 <sup>+</sup> / TLR-αβ <sup>+</sup> / CD4 <sup>-</sup> / CD8 <sup>-</sup>	„Dvigubai neigiami“ T ląstelių receptoriai αβ <sup>+</sup>
CD3 <sup>+</sup> / TLR-γδ <sup>+</sup>	T limfocitų T ląstelių receptorių γδ <sup>+</sup> pogrupis
CD19 <sup>+</sup> arba CD20 <sup>+</sup>	B limfocitai
CD19 <sup>+</sup> / CD27 <sup>+</sup> / IgM <sup>-</sup> / IgD <sup>-</sup>	Pakeistos „atminties“ B limfocitai
CD3 <sup>-</sup> / CD16 <sup>+</sup> ir (arba) CD56 <sup>+</sup>	NK ląstelės

b. Nustatyti [<sup>3</sup>H]-timidino (arba KFSE, arba aktyvinimo žymenų) kaupimąsi ir rezultatus palyginti su (geriausia) amžių atitinkančiais kontroliniais rodmenimis po stimuliavimo:

- mitogonais (pvz., FHA, FMA + jonomicinu, FM);
- monokloniniais antikūnais (pvz., CD2 ± CD28, CD3 ± CD28) (apsvarstyti);
- antigenais (pvz., stabligės, po revakinacijos; PPD, *Candida*);
- alogeinėmis ląstelėmis (apsvarstyti).

A dalį galima atlikti daugelyje ligoninių, b dalį – tik specializuotose laboratorijose. Kad rezultatai būtų interpretuojami tinkamai, labai rekomenduojama bendradarbiauti su imunologais, kurių specializacija yra imunodeficitas, ir (arba) su specializuota laboratorija. CD – diferenciacijos klasteris (angl. cluster of differentiation); KFSE – karboksifluoresceino sukcinimidilo esteris; ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas; NK – natūralus žudikas (angl. natural killer); FHA – fitohemaglutininas; FMA – forbolmiristato acetatas; FM – fitolakos mitogenas; TLR – T ląstelių receptoriai.

## 5 lentelė. Granulocitų funkcijos nustatymo protokolas

### a. Oksidacinė reakcija ir tėkmės citometrija

- Tėkmės citometrijos analizė naudojant dihidrorodaminą (DHR)
- Nitromelio tetrazolio testas (NMT), naudojant stimuliantą (FMA, LPS)
- Chemoluminescencijos tyrimas
- Imunofenotipavimas (CD18, CD11b, sLeX, kindlin3)

### b. Chemotaksis, granulijų sudėtis, bakterijų naikinimas, fagocitozė

- Cheminės traukos (pvz., FMLF) sukelta migracija
- Imunohistocheminė granulijų sudėtis, elektroninė mikroskopija
- Bakterijų (pvz., *Staphylococcus aureus*) naikinimas
- Fagocitozė (pvz., zimosano kaupimas, FITC konjuguoti latekso rutuliukai)

A dalį galima atlikti daugelyje ligoninių, B dalį – tik specializuotose laboratorijose. Kad rezultatai būtų interpretuojami tinkamai, rekomenduojama bendradarbiauti su imunologais, kurių specializacija yra imunodeficitas, ir (arba) su specializuota laboratorija. CD – diferenciacijos klasteris (angl. *cluster of differentiation*); FITC – fluoresceino izotiocianatas; FMLF – formilmetioninas, leucinas, fenilalaninas, bakterinis peptidas; LPS – lipopolisacharidas; FMA – forbolmiristato acetatas.

## PATIENT-CENTERED SCREENING FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY, A MULTI-STAGE DIAGNOSTIC PROTOCOL DESIGNED FOR NON-IMMUNOLOGISTS

### Esther de Vries<sup>1</sup> in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members

<sup>1</sup> Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, the Netherlands

**Abstract.** *Members of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) and other colleagues have updated the multi-stage expert-opinion-based diagnostic protocol for non-immunologists incorporating newly defined primary immunodeficiency diseases (PIDs). The protocol presented aims to increase the awareness of PIDs among doctors working in different fields. Prompt identification of PID is important for prognosis, but this may not be an easy task. The protocol therefore starts from the clinical presentation of the patient. Because PIDs may present at all ages, this protocol is aimed at both adult and paediatric physicians. The multistage design allows cost effective screening for PID of the large number of potential cases in the early phases, with more expensive tests reserved for definitive classification in collaboration with a specialist in the field of immunodeficiency at a later stage. First PIDs protocol was published in 2006 and updated version few years later in Clin Exper Immunol 2011, 167: 108–19. This article is based on PIDs protocol 2011 with corrections done in 2015 by first author E. de Vries specially for our journal.*

**Key words:** *diagnostic protocol, immunological evaluation, primary immunodeficiency, update, children.*

## LITERATŪRA

1. De Vries E, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 204–14.
2. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161–78.
3. Samarghitean C, Ortutay C, Vihinen M. Systematic classification of primary immunodeficiencies based on clinical, pathological, and laboratory parameters. *J Immunol* 2009; 183: 7569–75.
4. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 129–40.
5. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med* 2007; 120: 764–68.
6. Wood P, UK Primary Immunodeficiency Network.

Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin Med* 2009; 9: 595–99.

7. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (Suppl. 2): S297–305.

8. Roxo Júnior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 1008–17.

9. Samarghitean C, Vihinen M. Bioinformatics services related to diagnosis of primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 531–36.

10. Johnston SL. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent superficial abscesses. *Clin Exp Immunol* 2008; 152:397–405.

11. Fleisher TA. Evaluation of suspected immunodeficiency. *Adv Exp Med Biol* 2007; 601: 291–300.

12. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 389–96.

13. Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG. Children with frequent infections: a proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 463–73.

14. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007; 317: 617–19.

15. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 2007; 27: 835–45.

16. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27: 497–502.

17. Rosen FS. Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency. *J Pediatr* 1997; 130: 345–46.

18. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1354–60.

19. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 396–414.

20. Wood PM. Primary antibody deficiency syndromes. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 356–61.

21. Stiehm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 69–86.

22. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 359–64.

23. Kanariou M, Petridou E, Liatsis M, et al. Age patterns of immunoglobulins G, A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 24–29.

24. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997; 30: 388–93.

25. Huck K, Feyen O, Ghosh S, et al. Memory B-cells in healthy and antibodydeficient children. *Clin Immunol* 2009; 131: 50–59.

26. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 587–642.

*Adresas:*

Prof. Esther de Vries

Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital

PO Box 90153, 5200ME 's-Hertogenbosch, the Netherlands

El. paštas: esid@estherdevries.nl

*Gautas:* 2014-11-21

*Priimtas spaudai:* 2015-04-03

# Lietuvos vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos ir gydymo protokolas

Arūnas Valiulis<sup>1,2,5</sup>, Valdonė Misevičienė<sup>3</sup>, Eglė Vaitkaitienė<sup>4</sup>, Violeta Radžiūnienė<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto <sup>1</sup> Vaikų ligų klinika ir <sup>2</sup> Visuomenės sveikatos institutas;

<sup>3</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos <sup>3</sup> Vaikų ligų klinika ir

<sup>4</sup> Ekstremalios medicinos katedra; <sup>5</sup> Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

**Santrauka.** Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos ir gydymo protokolas parengtas vykdant LR Sveikatos apsaugos ministerijos inicijuotą ir Europos socialinio fondo remiamą projektą Nr. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015 „Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimas reglamentuojant rizikingiausias pacientų saugai diagnostikos ir gydymo protokolus“. Įgyvendinant šį projektą 2014–2015 m. buvo parengti 20 vaikų ligų, atrinktų po reprezentatyvios gydytojų, gydymo įstaigų vadovų ir auditorių apklausos, diagnostikos ir gydymo protokolai. Apklausų metu buvo išsiaiškinta, kokioms rizikingiausiomis pacientų saugai ligoms, būklėms būtina pirmiausia parengti nacionalinius protokolus. Vaikų bendruomenėje įgyta pneumonija tiek pirminėje vaikų sveikatos priežiūroje, tiek ligoninėje dirbančių gydytojų buvo išskirta kaip viena svarbiausių ligų, reikalaujančių neatidėliotino diagnostikos ir gydymo standartizavimo, aiškesnio ambulatorinės ir stacionarinės pagalbos reglamentavimo. Protokolas parengtas bendradarbiaujant Vilniaus universitetui, Lietuvos sveikatos mokslų universitetui, Lietuvos pediatrių draugijai ir Lietuvos vaikų pulmonologų draugijai anksčiau kartu išleisto „Lietuvos vaikų pneumonijų diagnostikos ir gydymo sutarimo: įrodymais pagrįstų metodinių rekomendacijų gydytojams“ (redaktorius A. Valiulis, 2005) pagrindu. Remiantis naujausia mokslinė literatūra, apibrėžti plaučių uždegimo diagnostikos pirminėje sveikatos priežiūroje ir ligoninėje reikalavimai, daug dėmesio skirta klinikiniam sunkumo įvertinimui, bakterinės (tipinės, atipinės) ir virusinės pneumonijos diferencinei diagnostikai, pateiktos atnaujintos indikacijos hospitalizacijai, gydymo algoritmas kartu su antibiotikų dozėmis ir empirinio antibiotikų pasirinkimo rekomendacijomis. Į protokolą papildomai įtraukti pneumonijų dažniausių komplikacijų gydymo algoritmai, pagrindinių diagnostikos ir gydymo teiginių įrodymų pagrįstumo ir rekomendacijų svarumo suminė lentelė. Sveikatos apsaugos ministerijos iniciatyva parengti protokolai rekomenduojami visuose Lietuvos sveikatos priežiūros lygiuose dirbantiems gydytojams, slaugos specialistams ir sveikatos paslaugų kokybę kontroliuojančioms institucijoms. Pacientų saugai ir sveikatos paslaugų standartizavimui skirti protokolai yra rekomendacinio pobūdžio, konkrečioje gydymo įstaigoje jie įsigalioja, kai įsakymu patvirtina gydymo įstaigos vadovas. Visi protokolų tekstai pateikti tinklapyje [www.sam.lt](http://www.sam.lt)

**Reikšminiai žodžiai:** vaikai, bendruomenėje įgyta pneumonija, pneumonijos komplikacijos, pacientų sauga, diagnostika, diferencinė diagnostika, gydymas, algoritmai, rekomendacijos, Lietuvos pediatrių draugija, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija.

**Santrumpos:** ASPĮ – asmens sveikatos priežiūros įstaiga, BKT – bendrasis kraujo tyrimas, CMV – citomegalo virusas, CRB – C reaktyvusis baltymas, DGP – diagnostikos ir gydymo protokolas, GERL – gastroezofaginis refliuksas, KT – kompiuterinė tomografija, KPL – kapiliarų prisipildymo laikas, LSIC – Lietuvos sveikatos informacijos centras, m/o – mikroorganizmai, PCD – pirminė ciliarinė diskinezija, PGR – polimerazių grandininė reakcija, PSO – Pasaulio sveikatos organizacija, PSPC – pirminė sveikatos priežiūros įstaiga, PT – prokalcitonino testas, PVL – Panton–Valentin leukocidino toksinas, RSV – respiracinis sincitijaus virusas, RV – rinovirusas, SpO<sub>2</sub> – hemoglobino įsotinimas deguonimi, SPS – skubiosios pagalbos skyrius, TLK-AM 10 – tarptautinė ligų klasifikacija (Australijos modifikacija), VCP – vaikų cerebrinis paralyžius, VBĮP – vaikų bendruomenėje įgyta pneumonija, VITS – vaikų intensyvosios terapijos skyrius, VKTS – videokontroliuojama torakoskopija.

## Apibrėžimas

**Vaikų bendruomenėje įgyta pneumonija** – tai ūminis infekcinis plaučių parenchimos uždegimas iki tol buvusiam sveikam vaikui, sukeliantis auskultuojant ir (ar) rentgenologinio tyrimo metu randamą plaučių audinio infiltraciją, kliniškai pasireiškiantis karščiavimu, kosuliu, padažnėjusiu alsavimu ir kitais kvėpavimo nepakankamumo požymiais.

## Ligos kodai

Vaikų bendruomenėje įgyta pneumonija (VBĮP) pagal 2012 m. TLK-AM 10 klasifikaciją:

- J 12 Virusų sukelta pneumonija, neklasifikuota kitur
- J 13 *Streptococcus pneumoniae* sukelta pneumonija
- J 14 *Haemophilus influenzae* sukelta pneumonija
- J 15 Bakterijų sukelta pneumonija, neklasifikuota kitur
- J 16 Kitų infekcinių veiksnių sukelta pneumonija, neklasifikuota kitur
- J 17 Pneumonija sergant ligomis, klasifikuojamos kitur
- J 18 Pneumonija, sukėlėjas nenustatytas
- J 18.0 Bronchopneumonija, nepatikslinkta
- J 18.9 Pneumonija, nepatikslinkta

## Epidemiologija

VBĮP – dažniausia ūminė liga, dėl kurios vaikas siunčiamas gydyti į ligoninę. Europoje VBĮP paplitimas

0–5 m. amžiaus vaikų grupėje siekia 33/10 000 atvejų, o 0–16 m. amžiaus grupėje – 14,5/10 000 atvejų. 2013 m. Lietuvoje buvo registruoti 34,7 VBĮP atvejai 1000 vaikų.

## Etiologija

VBĮP etiologijai būdingas sezoniškumas ir priklausomybė nuo vaiko amžiaus (1 lentelė).

Vaikų etiologinė diagnostika yra sudėtinga. Sukėlėjas dažniausiai nerandamas, nes maži vaikai nemoka iškosėti skreplių. Medžiaga pasėliui, paimta iš viršutinių kvėpavimo takų, turi abejotiną diagnostinę vertę [B, II a].

Dažniausias vaikų plaučių uždegimo bakterinis sukėlėjas yra *S. pneumoniae* [A, I]. Virusai VBĮP dažniau sukelia vaikams iki 5 metų, o vaikų iki 2 metų amžiaus grupėje jie randami net iki 80 proc. atvejų [A, I]. Apie 20–40 proc. atvejų VBĮP yra mišrios etiologijos, t. y. ją sukelia daugiau negu vienas sukėlėjas [B, II a]. Atipiniai sukėlėjai (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) dažnai sukelia VBĮP mokyklinio amžiaus vaikams, ypač rudens ir pavasario sezonais, tačiau ikimokyklinio amžiaus vaikams randami palyginti retai (iki 20 proc. atvejų) [C, II a]. Neseniai aprašytos *Simkania negevensis* (*S. negevensis*) – naujos bakterijos, kurios savo prigimtimi panašios į chlamidijas, tačiau jų reikšmė VBĮP etiologijai dar tyrinėjama.

*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ir *S. aureus* dažniausiai sukelia pneumoniją su pleuritu [B, II a]. Kraujo pasėliai leidžia tiksliai nustatyti plaučių uždegimo

1 lentelė. Dažniausi vaikų plaučių uždegimo sukėlėjai

Vaiko amžius	VBĮP sukėlėjas tikimybės mažėjimo tvarka
Iki 1 mėn.	Dažniau: B grupės streptokokas, gram neigiamos žarnyno lazdelės, <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>S. aureus</i> ) Rečiau: <i>Listeria monocytogenes</i> ( <i>L. monocytogenes</i> ), <i>Cytomegalovirus</i> (CMV), <i>Chlamydia trachomatis</i> ( <i>C. trachomatis</i> )
1–3 mėn.	Dažniau: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ( <i>S. pneumoniae</i> ), respiraciniai virusai. Rečiau: <i>C. trachomatis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bordetella pertussis</i> ( <i>B. pertussis</i> ), gram neigiamos žarnyno lazdelės, <i>Streptococcus pyogenes</i> ( <i>S. pyogenes</i> ), <i>Haemophilus influenzae</i> ( <i>H. influenzae</i> ), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ( <i>M. pneumoniae</i> ), <i>Chlamydia pneumoniae</i> ( <i>C. pneumoniae</i> )
3 mėn. – 5 metai	Dažniau: <i>S. pneumoniae</i> , respiraciniai virusai, <i>M. pneumoniae</i> Rečiau: <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. pertussis</i>
Vyresni kaip 5 metų	Dažniau: <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> Rečiau: <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , respiraciniai virusai, <i>H. influenzae</i>



etiologiją, tačiau išauginti sukėlėją pavyksta ne daugiau kaip 4–10 proc. atvejų [B, II a]. Per gripo epidemijas bet kurioje amžiaus grupėje vyraujantys bakterinės ar mišrios etiologijos pneumonijos sukėlėjai yra *S. aureus* arba *S. pneumoniae*.

### Rizikos veiksniai ir jų identifikavimas

Rizikos veiksniai, kuriuos reikia išsiaiškinti renkant anamnezę:

- Neišnešiotumas [C, II a].
- Perinatalinė hipoksija ir (ar) gimdymo trauma.
- Bronchopulmoninė displazija ir kitos naujagimystės periodo kvėpavimo organų ligos [A, I].
- Įgimtos kvėpavimo takų sklaidos ydos (bronchomalacija, tracheomalacija, kraujagyslinės anomalijos, kt.) [B, II a].
- Įgimtos širdies ydos [B, II a].
- Vaikų cerebrinis paralyžius (VCP) [C, II a].
- Lėtinės kvėpavimo ligos (cistinė fibrozė, bronchų astma, kt.) [B, II a].
- Lėtinės degeneracinės nervų ir raumenų ligos [A, I].
- Lėtinės kitų organizmo sistemų ligos (virškinimo – GERL, endokrininės, metabolinės, kt.).
- Įgimtas ar įgytas imunodeficitas [A, II a].
- Rūkymas [A, I].
- Mitybos nepakankamumas [C, II a].
- Dėl įvairių priežasčių pagal Lietuvos nacionalinį skiepy kalendorių nepaskiepyti vaikai.
- Vaikai iš globos ir laisvės apribojimo įstaigų.
- Vaikai iš socialiai nepalankių šeimų.

### Socialinė ekonominė našta

PSO duomenimis, besivystančiose šalyse 0,7–1 mln. vaikų iki penkerių metų kasmet miršta nuo pneumokokinės infekcijos sukeltų komplikacijų. Kaip parodė Europos ir JAV patirtis, visuotinė ir (ar) rizikos

grupių vaikų vakcinacija konjuguota pneumokokinė vakcina leidžia labai sumažinti vaikų sergamumą ir mirštamumą nuo *S. pneumoniae* sukkelto plaučių uždegimo [A, II a]. Kita socialiniu ir ekonominiu požiūriu reikšminga problema yra susijusi su bakterijų atsparumo antibiotikams didėjimu visame pasaulyje. Per pastaruosius dvidešimt metų 13 Europos šalių *S. pneumoniae* atsparumas betalaktaminams antibiotikams ir ypač – makrolidams išaugo 50 proc. ir daugiau, reikšmingai koreliuodamas su antibiotikų vartojimo dažniu, dozėmis ir gydymo trukme. Todėl labai svarbu, kad vaikui diagnozavus plaučių uždegimą būtų skirta racionali antibiotikų terapija, atsižvelgiant į įrodymais pagrįstas rekomendacijas ir kiekvienos šalies turimus lokalius bakterijų atsparumo ypatumus. Lietuvoje *S. pneumoniae* atsparumas betalaktaminams antibiotikams išlieka palyginti mažas, todėl VBĮP gydymas šiais antibiotikais daugeliu atvejų yra saugus ir efektyvus.

### Klasifikacija

VBĮP klasifikuojama pagal ligos sunkumą, radiologinį vaizdą (infiltracijos išplitimas, pobūdis) ir etiologiją.

1. Klinikinė klasifikacija (privaloma namuose ir ligoninėje gydomam pacientui):

- Nesunki (lengva / vidutinio sunkumo).
- Sunki.

2. Radiologinė klasifikacija (privaloma ligoninėje gydomam pacientui):

- Alveolinė arba skiltinė / segmentinė.
- Nealveolinė arba bronchopneumonija (smulkiažidinė).

3. Etiologinė klasifikacija (neprivaloma, nurodoma tik tuo atveju, jeigu sukėlėjas patvirtintas).

## Įrodymais patvirtintų rekomendacijų sąvadas

2 lentelė. Rekomendacijų įrodymų sąvadas

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas
Etiologinė diagnostika	Sukėlėjo dažniausiai nerandama, nes maži vaikai nemoka iškosėti skreplių. Medžiaga pasėliui, paimta iš viršutinių kvėpavimo takų, turi abejotiną diagnostinę vertę	II a	B
	Vaikams BĮP etiologija nustatoma 30–50 proc. atvejų, apie 60 proc. atvejų plaučių uždegimo etiologijos nustatyti nepavyksta	II	B
	Apie 40 proc. atvejų VBĮP yra mišrios etiologijos, t. y. sukelta daugiau negu vieno sukėlėjo	II a	B
Virusinė etiologija	Virusai labai dažnai sukelia VBĮP ikimokyklinio amžiaus vaikams; < 3 m. vaikams dažniausias virusinės pneumonijos sukėlėjas – respiracinis sincitijaus virusas	II a	B
Bakterinė etiologija	Dažniausias vaikų bakterinio plaučių uždegimo sukėlėjas yra <i>S. pneumoniae</i>	I	A
	<i>S. pneumoniae</i> sukelia 1/3 rentgenologiškai patvirtintų pneumonijų < 2 m. vaikams	I	A
	Lietuvoje 68–55 proc. darželių lankančių ikimokyklinio amžiaus vaikų iš nosiaryklės išauginamas <i>H. influenzae</i> , iš jų 7–8,7 proc. b serotipas, beta laktamazę gamina 3,5–0,7 proc. <i>H. influenzae</i> padermių	II a	B
	Bakterinės kilmės plaučių uždegimas vaikams turi būti nustatomas arba įtariamas tuo atveju, kai yra tęstinis arba pasikartojantis karščiavimas > 38,5 °C kartu su kitais klinikiniais požymiais ir padažnėjusiu kvėpavimu – tachipnėja	II	B
Atipiniai sukėlėjai	<i>M. pneumoniae</i> retai sukelia pneumoniją 1–5 m. amžiaus darželio nelankantiems vaikams	II	C
	Mokyklinio amžiaus vaikams, sergantiems VBĮP, ypač rudenį ir pavasarį, dažniau nei kitų amžiaus grupių vaikams randama <i>M. pneumoniae</i> ir <i>C. pneumoniae</i> infekcija	II a	B
Komplikuotos pneumonijos etiologija	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> ir <i>S. aureus</i> – dažniausi pleuritu komplikuotų pneumonijų sukėlėjai	II a	B
Kraujo pasėlio etiologinė reikšmė	Kraujo pasėliai leidžia tiksliai nustatyti plaučių uždegimo etiologiją, tačiau išauginti sukėlėją pavyksta ne daugiau kaip 4–10 proc. atvejų	II a	B
Rizikos veiksniai ir rizikos grupių pacientai	Neišnešiotumas – rizika sirgti sunkesnės eigos plaučių uždegimu yra < 5 m. amžiaus vaikams ir gimusiems 24–28 nėštumo savaitę	II a	C
	Bronchopulmoninė displazija ir kitos naujagimystės laikotarpio kvėpavimo organų ligos	I	A
	Įgimtos širdies ydos ir kvėpavimo takų sklaidos ydos (bronchomalacija, tracheomalacija, kraujagyslinės anomalijos ir kt.)	II a	B

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas
Rizikos veiksniai ir rizikos grupių pacientai	Vaikų cerebrinis paralyžius	II a	C
	Lėtinės kvėpavimo takų ligos (cistinė fibrozė, bronchų astma ir kt.)	II a	B
	Pirminis ar antrinis imunodeficitas, imunosupresinius vaistus ilgą laiką vartojantys asmenys	II a	A
	Mitybos nepakankamumas	II a	C
Socialinė ekonominė problematika	Rizikos grupių vaikų vakcinacija konjuguota pneumokine vakcina leidžia sumažinti vaikų sergamumą ir mirštamumą nuo <i>S. pneumoniae</i> sukkelto plaučių uždegimo	II a	A
	Daugiavaikių šeimų vaikai ir vaikai iš blogas socialines ekonomines sąlygas turinčių šeimų plaučių uždegimu serga dažniau ir sunkiau	II	C
<b>Diagnostikos metodų rekomendacijos</b>			
BKT reikšmė	Bendrasis kraujo tyrimas (BKT) pirmomis ligos dienomis dažniausiai yra neinformatyvus ir nepadės atskirti virusinės ir bakterinės etiologijos apatinių kvėpavimo takų ligos	I	A
CRB reikšmė	Daugiau informacijos suteikia bendrojo kraujo tyrimo ir C reaktyviojo baltymo (CRB) tyrimo derinys, ypač jeigu kartojant CRB kiekis didėja, palyginti su buvusiu ligos pradžioje	II a	B
SpO <sub>2</sub> reikšmė	Įtariant bakterinės etiologijos plaučių uždegimą, reikšmingas transkutaniniu būdu išmatuoto hemoglobino įsotinimo deguonimi (SpO <sub>2</sub> ) sumažėjimas, kuris gali būti pamatuotas ir įvertintas ne tik antrinėje, bet ir pirminėje vaikų sveikatos priežiūros grandyje	I	A
Rentgenologinio tyrimo reikšmė	Krūtinės ląstos rentgenograma neturėtų būti rutininis tyrimas įtariant nesunkios eigos VBĮP	II	B
	Rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą visiems be aiškios priežasties karščiuojantiems > 38,5 °C ikimokyklinio amžiaus vaikams	II	B
	Plaučių audinio infiltracijos nustatymas yra reikšmingiausias plaučių uždegimo patvirtinimo požymis	II	A
	Krūtinės ląstos rentgenograma turi būti atliekama visada, jeigu ligos eiga yra sunki	I	A
	Rentgenologiniai plaučių audinio pakitimai sergant apatinių kvėpavimo takų uždegimu nėra specifiški sukėlėjui	II	B
	Kartotinė atliekama tuo atveju, kai įtariama komplikuota pneumonijos eiga (pleuritas, empiema, atelektazės), kai nėra pakankamo atsako į paskirtą gydymą ir tęsiasi karščiavimas	II a	B
	Krūtinės ląstos rentgenograma turi būti atlikta pacientams, kurie sergo stambiažidine (skiltine, polisegmentine) pneumonija ir yra arba buvo teigiama <i>Mantoux</i> reakcija	IIa	B

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas
Sukėlėjo paieškos diagnostinė reikšmė	Nesunkia VBĮP sergantiems ir ambulatoriškai gydomiems skreplių ar kitos biologinės medžiagos tyrimas nerekomenduojamas	II a	B
	Ligoninėje gydomiems vaikams, kuriems įtariama bakterinė pneumonija ir būklė hospitalizavimo dieną yra sunki, reikėtų paimti kraujo pasėlį, taip pat atlikti tepinėlio iš nosiaryklės tyrimą virusams nustatyti	II a	B
	Jeigu pneumonija yra komplikantuota pleuritu, empjema ir atliekama pleuros punkcija, pleuros skystis turi būti ištirtas mikroskopiškai bei mikrobiologiškai, ir jeigu yra galimybė, nustatyti pneumokoko antigeną	II a	B
Klinikinių požymių reikšmė	Padažnęjęs kvėpavimas – prasidedančios hipoksemijos požymis. Karščiavimas ir padažnęjęs kvėpavimas atsiranda anksčiau nei rentgenologiniai pakitimai	II	B
	Tachipnėja – svarbiausias pneumonijos diagnostikos požymis, kai radiologinė diagnostika neatliekama	II a	A
	Kosulys, smulkūs drėgni karkalai, perkusinio ir auskultacinio garso asimetriškumas gali atsirasti antrą ar trečią ligos dieną, kartais pirmos savaitės pabaigoje arba visai neatsirasti, todėl jų vertė ankstyvai VBĮP diagnostikai mažiau reikšminga	II a	B
	Vaikams bakterinės etiologijos pneumonija tikėtina, kai yra karščiavimas virš 38,5 °C su tarpšonkaulinių tarpų įtraukimais kvėpuojant ir tachipnėja, išliekanti nukritus temperatūrai	II a	B
	Jei karščiuojantis ikimokyklinio amžiaus vaikas dūsta, švokščia, pirminė bakterinė pneumonija mažai tikėtina	II a	B
	Iki 50 proc. mikoplazminės, chlamidinės ir virusinės etiologijos VBĮP lydi bronchų obstrukcijos sindromas	II a	C
Laboratorinių tyrimų reikšmė	<i>Bendrieji tyrimai</i>		
	Bendras kraujo tyrimas, C reaktyvusis baltymas ir eritrocitų nusėdimo greitis yra jautrūs uždegimą atspindintys rodikliai, bet nė vienas iš šių neparodo absoliutaus skirtumo tarp bakterinės, virusinės ar mišrios etiologijos pneumonijos	II	B
	Leukocitozė su neutrofilioze ar padidėjęs CRB leidžia patvirtinti bakterinę VBĮP, bet jeigu jie nepadidėję, bakterinės pneumonijos etiologijos atmesti negalime	II	B
	Reikšmingas kriterijus – SpO <sub>2</sub> sumažėjimas išmatuotas transkutaniniu būdu ambulatoriškai, stacionare – PaO <sub>2</sub> bei PaCO <sub>2</sub>	I	A
	<i>Radiologiniai tyrimai</i>		
Krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas yra tiksliausias bet kokios etiologijos plaučių uždegimo diagnostikos tyrimas (auksinis standartas)	I	A	

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas	
Laboratorinių tyrimų reikšmė	Kliniškai diagnozavus nesunkios eigos VBJP, krūtinės ląstos rentgenogramos atlikti nebūtina	II a	B	
	Šoninės projekcijos krūtinės ląstos rentgenogramos papildoma diagnostinė vertė nedidelė ir atliekama tik rekomendavus radiologui	II a	B	
	Plaučių rentgenologiniai pakitimai nėra specifiški sukėlėjui	II a	B	
	Kontrolinė krūtinės ląstos rentgenograma neatliekama, jei vaikas visai pasveiko, tačiau esant komplikuotai pneumonijai, pleuritui, formuojantis atelektazei ar besitęsiant ligos simptomams, rekomenduojama tyrimą kartoti	II a	B	
	Ultragarsinis tyrimas atliekamas norint įvertinti skysčio kiekį ir pobūdį pleuros ertmėje bei nustatyti pleuros punkcijos vietą	II a	C	
	Kompiuterinė krūtinės ląstos tomografija atliekama tik ligoninėje, o sunkios ir komplikotos pneumonijos atveju – diferenciacijai	I	B	
	<i>Mikrobiologiniai ir imunologiniai tyrimai</i>			
	Ligos sukėlėjas nustatomas atliekant kraujo, skreplių ar bronchų nuopjovų pasėlj, tiriant nosiaryklės išskyras ir (ar) nuopjovas polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu virusų bei bakterijų DNR/RNR nustatyti	II a	B	
	Atipinės infekcijos sukėlėjui nustatyti atliekami serologiniai kraujo tyrimai (ELISA). Norint patvirtinti <i>M. pneumoniae</i> ar <i>C. pneumoniae</i> infekciją, reikia, kad per 2 savaites (14 dienų nuo ūmios ligos pradžios) IgG antikūnių titras padidėtų bent keturis kartus. Toks padidėjimas randamas 80 proc. visų asmenų, kurie perserga atipinio sukėlėjo sukeltu plaučių uždegimu	I	A	
	Atipinio sukėlėjo sukeltai pneumonijai, serologiniai kraujo tyrimai reikšmingi tik vėlyvai diagnostikai, todėl nėra plačiai rekomenduojami ankstyvai diagnostikai	II a	B	
	Kraujo pasėlio atlikimas pirminėje/antrinėje sveikatos priežiūros grandyje nerekomenduojamas	II	B	
	Kraujo pasėlis, nosiaryklės aspiranto kultūra jaunesniems nei 18 mėn. vaikams, komplikotos pneumonijos atveju pleuros punktato tyrimas – rekomenduojami pagrindiniai tyrimai vaikams, kurie siunčiami į ligoninę	II	B	
	<i>S. pneumoniae</i> atsparumas betalaktaminiam antibiotikams ir ypač – makrolidams išaugo > 50 proc. ir koreliuoja su antibiotikų vartojimo dažniu, dozėmis ir gydymo trukme	II	B	
	Absoliučiai patikimo tyrimo metodo, patvirtinančio <i>C. pneumoniae</i> sukeltą infekciją, kol kas nėra	II a	A	

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas
	<i>Kiti tyrimai</i>		
Laboratorinių tyrimų reikšmė	Bronchoskopija atliekama VITS tretinio lygio stacionare diferencinės diagnostikos tikslu, kartais gydymo tikslu, siekiant patikslinti pneumonijos priežastį, įvertinti kvėpavimo takų būklę, pašalinti gleivių kamščius, svetimkūnius ir paimti pasėliui	II a	B
	Mantoux mėginys atliekamas siekiant atmesti TB, kaip ir pagal reikalą papildomi imunologiniai TB tyrimai	II a	C
Gydymo vieta	Dauguma vaikų, sergančių pneumonija, gali būti saugiai ir efektyviai gydomi namuose geramaisiais antibiotikais	I	A
	Vaikai iki 12 mėn., o ypač iki 6 mėn., turi būti gydomi ligoninėje nepriklausomai nuo VBĮP sunkumo	III	B
Gydymo antibiotikais pasirinkimas	Antibiotikai į veną skiriami, jei vaikas negeria ar nepasisavina per burną geriamųjų antibiotikų arba jam nustatoma sunki, komplikauta ligos eiga	II a	B
	Būklei pagerėjus, bet ne anksčiau kaip po 48–72 val. kritus temperatūrai, toliau galima skirti geriamuosius antibiotikus	II a	B
	Nustačius sukėlėją – gydymas skiriamas pagal jo jautrumą antibiotikams	I	A
	Jei paskyrus gydymą ir įvertinus vaiko būklę po 48–72 val. jis vis dar karščiuoja, blogai jaučiasi arba po kelių dienų pertraukos pakartotinai sukarščiuoja, būtina iš naujo įvertinti būklę, galimas komplikacijas ir koreguoti gydymą	I	B
	Amoksicilinas – pirmojo pasirinkimo antibiotikas įvairaus amžiaus vaikų, sergančių pneumonija, ambulatoriniame gydyme	I	A
	Benzilpenicilinas į veną – pirmojo pasirinkimo antibiotikas pneumonijai gydyti stacionare	II a	B
	Makrolidai monoterapijai skiriami tik esant aiškiems klinikiniais ir (ar) epidemiologiniams atipinės pneumonijos požymiams arba esant alergijai penicilinui bei kitiems betalaktaminiais antibiotikams	II a	C
	Įtariant mišrią infekciją arba jei yra nepakankamas efektas po 48–72 val. skiriant betalaktaminius antibiotikus, empirinis pirmojo pasirinkimo antibiotikas sudėtiniam gydymui dviem antibiotikais yra makrolidas (klaritromicinas, azitromicinas)	II a	B
	Azitromicinas neturi būti pirmojo pasirinkimo antibiotikas įtariant kliniškai ir (ar) patvirtinus epidemiologiškai atipinę pneumoniją	II a	B
Jeigu pneumonija susijusi su gripo infekcija, pirmojo pasirinkimo antibiotikas – amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba ampicilinas su sulbaktamu	II a	C	

Reikšmingas veiksnys	Rekomendacija	GRADE sistema įrodymų stiprumas	Muir Gray sistema rekomendacijų pagrįstumas
Papildomas pneumonijos gydymas	Skysčių balanso vertinimas ir koregavimas	II a	A
	Kosulį veikiančios ir mukociliarinę klirensą gerinančios vaistai	III	C
	Bronchus plečiantys vaistai – pagal poreikį	III	C
	Antipiretikai – pagal poreikį		
	Deguonies terapija, jei $SpO_2 \leq 92$ proc. kvėpuojant aplinkos oru	II a	B
	Krūtinės ląstos fizioterapinės procedūros ūminiu laikotarpiu nerekomenduojamos	III	C
Ikistacionarinis gydymas	Empirinė antibiotikų terapija pagal protokolo rekomendacijas, skysčių balanso vertinimas ir deficito korekcija, tinkama sauga ir mityba, simptominis gydymas pagal poreikį		
Bazinis stacionarinis gydymas	Empirinis etiologinis gydymas pagal šio protokolo rekomendacijas ir korekcija pagal patikslintą patogeną bei jo jautrumą antibiotikams	II a	B
	Deguonies terapija pagal poreikį	I	B
	Rėžimas – apribotas fizinis aktyvumas, dieta – fiziologinės normos ribose, skiriant gerti papildomai skysčių	II b	C
	Infuzinė terapija pagal poreikį	II a	B
	Karščiavimo, skausmo valdymo ir kitas simptominius gydymas	II b	C
Specializuotas gydymas	Įtariant labai sunkias, komplikuotas eigos VBĮP, pacientas siunčiamas specializuotam stacionariniam gydymui. Medicininės manipuliacijos (mechaninė plaučių ventilacija, pleuros ar pūlinio punkcija ir (ar) drenažas, torakoskopija) atliekamos pagal poreikį	II a	B
Profilaktinė skiepų reikšmė	Skiepijimas nuo <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B. pertussis</i> ir gripo gali sumažinti vaikų sergamumą BĮP	II a	B
	Veiksminga gripo profilaktikos priemonė – skiepijimas gripo vakcina	II	B
	Konjuguota pneumokokinė vakcina iki 30 procentų sumažina mažų vaikų iki 5 metų amžiaus sergamumą rentgenologiškai patvirtintu plaučių uždegimu	II a	B

## Kontrolinis lapas

### 3 lentelė. VBĮP Diagnostikos, gydymo ir stebėsenos kontrolinis lapas

VBĮP diagnostikos, gydymo ir stebėsenos veiksmai	Atlikimas (pažymėti, jeigu atlikta)	Laikas, per kurį atlikta	Pastabos
Paciento kreipimasis į ASPĮ	<input type="checkbox"/>		
Anamnezės surinkimas ir galimų rizikos veiksnių įvertinimas	<input type="checkbox"/>		
Klinikinis (plaučių auskultacija, perkusija) ištyrimas ir įvertinimas	<input type="checkbox"/>		
Krūtinės ląstos radiologinis ištyrimas	<input type="checkbox"/>		

<b>VBĮP diagnostikos, gydymo ir stebėsenos veiksmai</b>	<b>Atlikimas (pažymėti, jeigu atlikta)</b>	<b>Laikas, per kurį atlikta</b>	<b>Pastabos</b>
Laboratorinis uždegimo intensyvumo ir pobūdžio įvertinimas (BKT ir (ar) CRB ir (ar) PT)	<input type="checkbox"/>		
Klinikinė klasifikacija (ligos sunkumas)	<input type="checkbox"/>		
Radiologinė klasifikacija	<input type="checkbox"/>		
Etiologinė klasifikacija (labiausiai tikėtina infekcija)	<input type="checkbox"/>		
Hospitalizacijos indikacijų įvertinimas	<input type="checkbox"/>		
Išsamios informacijos pacientui, jo tėvams ar globėjams suteikimas apie VBĮP			
Empirinės antibiotikų terapijos paskyrimas	<input type="checkbox"/>		
Kito medikamentinio gydymo paskyrimas	<input type="checkbox"/>		
Gydymo efektyvumo įvertinimas po 48 val.	<input type="checkbox"/>		
Stebėjimas dėl galimų VBĮP komplikacijų	<input type="checkbox"/>		
Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydymo paskyrimas	<input type="checkbox"/>		
Gydymo rezultatų įvertinimas ir pakartotinės VBĮP profilaktikos / ilgalaikio sveikatą stiprinančio gydymo plano parengimas	<input type="checkbox"/>		
VBĮP diagnostikos ir gydymo protokolo laikymasis	<input type="checkbox"/>		

## Diagnostika

### *Bendrieji reikalavimai*

Vaikams plaučių uždegimą sukelia virusai (dažniausia VBĮP priežastis ikimokykliniame amžiuje) arba bakterijos (tipinės, atipinės). Bakterinės kilmės plaučių uždegimas vaikams turi būti įtariamas tuo atveju, kai yra tęstinis arba pasikartojantis karščiavimas  $\geq 38,5$  °C kartu su tachipnėja ir kitais kvėpavimo sutrikimo požymiais ir (ar) skausmu krūtinėje [B, II a]. Tačiau klinikinis vaizdas dažnai yra margas, nes vaikams dažnai plaučių uždegimą sukelia mišri infekcija (dažniausiai virusinė ir bakterinė). Klinikiniai simptomai ir požymiai gali skirtis priklausomai nuo vaiko amžiaus. Klasikiniu atveju virusinės ir bakterinės pneumonijos klinikiniai ir radiologiniai skirtumai yra akivaizdūs. Tačiau kasdieniame darbe klinikiniai požymiai, uždegimo intensyvumo rodikliai (BKT, CRB, PT) bei radiologiniai tyrimai dažniausiai nepadedą atskirti virusinės ir bakterinės infekcijos, todėl vaikų virusinės pneumonijos pergydomos antibiotikais [A, II a]. Nesunkios VBĮP atveju diagnostikai pakanka klinikinio ištyrimo, laboratoriniai (BKT, CRB, PT) bei

radiologiniai tyrimai nebūtini. Esant sunkios VBĮP požymiams (maždaug vienas iš 5 VBĮP atvejų), radiologinis plaučių audinio infiltracijos patvirtinimas būtinas [A, I]. Nesunkia VBĮP sergantiems ir ambulatoriškai gydomiems vaikams skreplių ar kitos biologinės medžiagos tyrimas nerekomenduojamas [B, II a]. Etiologinė diagnostika (skreplių ar nosiaryklės išskyrų pasėlis su antibiograma, sukėlėjų paieška skirtingose terpėse PGR metodu, kt.) rekomenduojama tik ligoninėje gydomiems vaikams. Ligoninėje gydomiems vaikams, kuriems įtariama bakterinė pneumonija ir būklė hospitalizavimo dieną yra sunki, reikėtų paimti kraujo pasėlį, taip pat atlikti tepinėlio iš nosiaryklės tyrimą virusams nustatyti [B II a]. Jeigu pneumonija yra komplikuota parapneumoniniu pleuritu, empiema ir atliekama pleuros punkcija, pleuros skystį reikėtų ištirti mikroskopiškai bei mikrobiologiškai ir, jei yra galimybė, nustatyti pneumokoko antigeną [B, II a]. VBĮP gydoma antibiotikais pagal šio protokolo empirinio antibiotikų pasirinkimo eiliškumo lentelę ir patvirtintas dozes.

Įvertinami anamnezė ir galimi rizikos veiksniai: amžius, lytis, socialiniai ir aplinkos veiksniai,



gretutinės ligos, galimi kontaktai su kvėpavimo organų ligomis sergančiais asmenimis, susirgimo pradžia, eiga ir trukmė, iki apžiūros taikytas gydymas, klinikiniai požymiai ir jų kitimas nuo ligos pradžios.

### Klinikinė diagnostika

Dažniausi vaikų pneumonijos klinikiniai simptomai:

- karščiavimas,
- intoksikacija ir kiti bendri negalavimo simptomai,
- padidėjęs kvėpavimo dažnis – tachipnėja,
- kosulys,
- kiti kvėpavimo sutrikimo požymiai (4 lentelė),
- krūtinės ląstos, pilvo, galvos skausmas.

PSO rekomendacijose tachipnėja įvardijama kaip svarbiausias pneumonijos diagnostikos požymis, kai radiologinė diagnostika neatliekama [A, II a].

Vaikams bakterinės etiologijos pneumonija tikėtina, jei temperatūra  $>38,5$  °C, yra kvėpavimo sutrikimo požymių ir tachipnėja, išliekanti nukritus temperatūrai.

Dauguma svarbių VBIĮP klinikinų požymių (kosulys, smulkūs drėgni karkalai, pakitusio alsavimo bei perkusinio ir auskultacinio garso asimetriškumas) gali atsirasti vėliau arba visai neatsirasti, todėl jų vertė, palyginti su bendru vaiko būklės įvertinimu, diagnostiškai mažiau reikšminga [B, II a].

Jei karščiuojantis ikimokyklinio amžiaus vaikas dūsta, švokščia, pirminė bakterinė pneumonija mažai tikėtina [B, II a]. Tačiau iki 50 proc. atipinės ir

#### 4 lentelė. Vaikų kvėpavimo sutrikimų įvertinimas

<b>Tachipnėja</b> (kvėpavimo dažnis k/min)	iki 2 mėn. $>60$ 2–12 mėn. $>50$ 1–4 m. $>40$ $\geq 5$ m. $>30$
<b>Kiti kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpavime (tarpšonkauliniai raumenys, pilvo presas, kaklo raumenys)</li> <li>• nosies sparnelių judėjimas kvėpuojant</li> <li>• dusulys, mažiems vaikams – švokštimas</li> <li>• nesinchroninis skirtingų krūtinės ląstos dalių judėjimas kvėpuojant</li> <li>• dejavimas, stenėjimas</li> <li>• sutrikusi sąmonė</li> <li>• pakitusi odos ir gleivinių spalva</li> </ul>
<b>Ūminio kvėpavimo nepakankamumo kriterijai</b>	$SpO_2 < 92$ proc. ir (ar) $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 55$ mmHg kvėpuojant aplinkos oru

#### 5 lentelė. Plaučių uždegimu sergančio vaiko būklės sunkumo įvertinimas

Vaiko amžius	Nesunki	Sunki
Kūdikis ir mažas vaikas (< 5 m.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatūra <math>&lt; 38,5</math> °C</li> <li>• KD <math>&lt; 50</math> k/min.</li> <li>• Lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas (<math>SpO_2 \geq 92</math> proc.)</li> <li>• Skysčius geria gerai</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatūra <math>\geq 38,5</math> °C</li> <li>• KD <math>&gt; 70</math> k/min.</li> <li>• Vidutinis ar sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas (<math>SpO_2 &lt; 92</math> proc. ir (ar) kraujo dujų pokyčiai);</li> <li>• Nepastovi apnėja</li> <li>• Atsisako valgyti</li> <li>• Dehidracija</li> <li>• KPL <math>&gt; 2</math> sek.</li> </ul>
Vyresnis vaikas ( $\geq 5$ m.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatūra <math>&lt; 38,5</math> °C</li> <li>• KD <math>&lt; 50</math> k/min.</li> <li>• Lengvas kvėpavimo funkcijos sutrikimas (<math>SpO_2 \geq 92</math> proc.)</li> <li>• Valgo ir geria gerai</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatūra <math>\geq 38,5</math> °C</li> <li>• KD <math>&gt; 50</math> k/min.</li> <li>• Sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas (<math>SpO_2 &lt; 92</math> proc. ir (ar) kraujo dujų pokyčiai)</li> <li>• Intoksikacija</li> <li>• Dehidracija</li> <li>• KPL <math>&gt; 2</math> sek.</li> </ul>

virusinės etiologijos VBĮP lydi bronchų obstrukcijos sindromas [C, II a].

Plaučių uždegimu sergančio vaiko būklė gali būti nuo lengvos iki gyvybei pavojingos, tačiau klinikinio požiūriu VBĮP skirstome į nesunkią (70–80 proc. visų atvejų, paprastai gydome namuose) ir sunkią (20–30 proc. atvejų, paprastai gydome ligoninėje).

### **Trumpi naudojamų tyrimo (instrumentinių, laboratorinių ir pan.) metodų ir jų suteiktos informacijos aprašymai**

Tyrimai turi būti atliekami tikslingai, įvertinus bendrą paciento būklę, klinikinio ištyrimo duomenis ir kruopščiai surinkus anamnezę. Tyrimai pateikiami mažėjimo tvarka pagal jų reikšmingumą diagnozuojant VBĮP:

6 lentelė. **Vaikų bakterinio, atipinio ir virusinio plaučių uždegimo klinikinių ir radiologinių požymių palyginimas**

<b>Etiologija</b>	<b>Klinikiniai požymiai</b>	<b>Radiologiniai pokyčiai</b>
Bakterinė tipinė	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dažniau sunki negu nesunki</li> <li>• Visų amžiaus grupių vaikai</li> <li>• Staigi pradžia, intoksikacija</li> <li>• Atrodo sergantis</li> <li>• Šaltkrėtis, T &gt; 38,5 °C</li> <li>• Vidutinis ar sunkus kvėpavimo funkcijos sutrikimas</li> <li>• Lokalūs auskultaciniai duomenys</li> <li>• Lokalus krūtinės ląstos skausmas</li> <li>• Leukocitozė BKT</li> <li>• Padidėję ūmios uždegimo stadijos rodikliai</li> </ul>	<p>Segmentinė / skiltinė infiltracija, dažniausiai vienpusė, gali būti lydima pleurito</p> <p>Komplikacijos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuros empiema</li> <li>• Plaučių pūlinys</li> <li>• Nekrozinė pneumonija</li> <li>• Pneumatocele</li> </ul>
Bakterinė atipinė	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dažniau nesunki negu sunki</li> <li>• Visų amžiaus grupių vaikai (dažniau &gt;5 metų vaikai)</li> <li>• Ūmi pradžia su būdingais simptomais (silpnumas, raumenų ir galvos skausmas, konjunktyvitas, šviesos baimė, gerklės skausmas)</li> <li>• Palaiptisniui stiprėjantis neproduktyvus kosulys</li> <li>• Švokštimas</li> <li>• Ekstrapulmoniniai simptomai (pvz., Stevenson–Johnsonso sindromas, hemolizinė anemija, hepatitas ar kita)</li> </ul>	<p>Intersticinė smulkiažidinė infiltracija, dažniausiai abipusė, gali būti lydima plaučių šaknų adenopatijos ir (ar) atelektazės</p>
Virusinė	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dažniau nesunki negu sunki</li> <li>• Paprastai &lt; 5 metų vaikai</li> <li>• Laipsniška pradžia</li> <li>• Anksčiau atsiradę viršutinių kvėpavimo takų simptomai</li> <li>• Neatrodo sunkiai sergantis</li> <li>• Difuziniai, abipusiai auskultaciniai radiniai</li> <li>• Švokštimas</li> <li>• Kartu gali būti bėrimas (pvz., tymai, vėjaraupiai)</li> </ul>	<p>Intersticinė smulkiažidinė infiltracija, dažniausiai abipusė, gali būti lydima plaučių hiperinflacijos ir (ar) atelektazės</p>
Afebrilus kūdikių plaučių uždegimas (dažniausiai sukeltas <i>Chlamydia trachomatis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dažniau nesunki negu sunki</li> <li>• Paprastai 2–4 mėn. kūdikiai (rizikos grupėje pirmųjų 24 mėn. vaikai)</li> <li>• Užmaskuota / neaiški pradžia</li> <li>• Rinorėja</li> <li>• <i>Staccato</i> kosulys</li> <li>• Eozinofilija (jei atliktas visas kraujo tyrimas)</li> </ul>	<p>Intersticinė smulkiažidinė infiltracija, dažniausiai abipusė</p>

**Bendrieji tyrimai:**

- Leukocitozė su neutrofilioze ar padidėjęs CRB (ypač jeigu šie abu rodikliai padidėję) leidžia patvirtinti bakterinę VBĮP, tačiau jeigu jie nepadidėję, bakterinės pneumonijos etiologijos atmesti negalime [B, II]
- Plaučių uždegimu sergančiam vaikui rekomenduojama transkutaniniu būdu išmatuoti hemoglobino įsotinimą deguonimi ( $SpO_2$ ), o stacionare – ir parcialinį deguonies ( $PaO_2$ ) bei anglies dioksido ( $PaCO_2$ ) slėgį kraujyje [A, I].

**Radiologiniai tyrimai:**

- Priekinė tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma yra tiksliausias bet kokios etiologijos plaučių uždegimo diagnostikos tyrimas [A, I].
- Vaikams, kuriems kliniškai diagnozuojame nesunkios eigos VBĮP, krūtinės ląstos rentgenogramos atlikti nebūtina [B, II a].
- Šoninės projekcijos krūtinės ląstos rentgenogramos papildoma diagnostinė vertė yra nedidelė. Ji turėtų būti atliekama tik rekomendavus radiologui [B, II a].
- Radiologinei VBĮP diagnostikai būdinga klinikinų simptomų bei radiologinių pakitimų disociacija: pakitimai gali atsirasti ir (ar) išnykti vėliau nei klinikiniai simptomai.
- Pneumonijos atveju plaučių rentgenologiniai pakitimai nėra specifiški sukėlėjui [B, II a].
- Kontrolinė krūtinės ląstos rentgenograma neatliekama, jei vaikas visiškai pasveiko, tačiau esant pneumonijai, komplikuotai atelektaze, audinio destrukcija, pleuritu ar besitęsiant ligos simptomams, rekomenduojama tyrimą kartoti [B, II a].
- Ultragarso tyrimas dažniausiai atliekamas siekiant įvertinti skysčio kiekį ir pobūdį pleuros ertmėje bei nustatyti pleuros punkcijos vietą [C, II a].
- Kompiuterinė krūtinės ląstos tomografija atliekama tik ligoninėje, sunkios ir komplikotos pneumonijos atveju diferenciacijos tikslu [B, I].

**Mikrobiologiniai ir imunologiniai tyrimai:**

- Ligos sukėlėjas nustatomas atliekant kraujo, skreplių ar bronchų nuplovų pasėlių, taip pat tiriant nosiaryklės išskyras ir (ar) nuoplovos po

limerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu virusų bei bakterijų DNR / RNR nustatyti [B, II a].

- Jei atliekama pleuros punkcija – tiriamas pleuros skystis.
- Jei įtariama mikoplazmos sukelta pneumonija, dažniausiai atliekami serologiniai kraujo tyrimai, kurie reikšmingi tik vėlyvai diagnostikai, kai tiriami poriniai serumai, todėl nėra plačiai rekomenduojami ankstyvai diagnostikai [B, II a].
- Patikimų tyrimo metodų, patvirtinančių *C. pneumoniae* sukeltą infekciją, šiuo metu nėra [A, II a].

**Kiti tyrimai:**

Bronchoskopinis tyrimas – dažniausiai atliekamas diferencinės diagnostikos, kartais gydymo tikslu siekiant patikslinti pneumonijos priežastį, įvertinti kvėpavimo takų būklę, pašalinti gleivių kamščius, svetimkūnius, paimti pasėlių ir kt. Procedūrą, sukėlus bendrinę nejautrą, turi atlikti patyręs specialistas tretinio lygio stacionaro VITS [B, II a].

Siekiant atmesti TB, atliekamas *Mantoux* mėginys, o esant reikalui – papildomi imunologiniai TB tyrimai [C, II a].

**Tyrimo metodų atlikimo eiliškumas (etapiškumas)****Pirminiame sveikatos priežiūros lygyje (vaikų ligų gydytojas arba šeimos gydytojas):**

- Įtaria VBĮP pagal anamnezę ir paciento apžiūrą.
- Pagal klinikines indikacijas ar esant neaiškiai klinikinei eigai, ypač jei pacientas karščiuoja ar abejojama dėl auskultacinių pokyčių plaučiuose, atliekama krūtinės ląstos rentgenograma.
- Diagnozei išliekant neaiškiai ar nesulaukus norimo paciento būklės gerėjimo į paskirtą gydymą per 48 valandas, peržiūri gydymą arba siunčia į antrinį / tretinį sveikatos priežiūros lygio ASP].

Jei būklė staigiai blogėja ar įtariamos komplikacijos, skubiai siunčia gydyti į stacionarą.

**Antriniame sveikatos priežiūros lygyje (vaikų ligų gydytojas arba gydytojas vaikų pulmonologas):**

- Įvertina bendrą paciento būklę, kliniskus požymius, atliktus laboratorinius tyrimus ir paskir-

to gydymo efektyvumą atsižvelgdamas į laiko tarpą nuo gydymo pradžios, į antibiotiko dozę ir jo tinkamumą pagal dažniausią galimą VBĮP sukėlėją ir paciento amžių.

- Jei reikia, atlieka ar kartoja įvairius laboratorinius, radiologinius, mikrobiologinius ir imunologinius tyrimus. Įtariant kvėpavimo nepakankamumą, atlieka kraujo dujų tyrimą. Diagnozei liekant neaiškiai ar blogėjant paciento būklei, siūnia gydyti į stacionarą ar papildomai ištirti tretinio lygio įstaigoje.

**Tretiniame sveikatos priežiūros lygyje (vaikų ligų gydytojas arba gydytojas vaikų pulmonologas):**

- Įvertina paciento būklę, pirminėje / antrinėje sveikatos priežiūros grandyje atliktų tyrimų rezultatus, jų dinamiką, esant reikalui kartoja ir (ar) atlieka papildomu tyrimus, kurių nėra galimybės atlikti pirminėje / antrinėje sveikatos

priežiūros grandyje, įvertina anksčiau paskirto medikamentinio gydymo efektyvumą, tęsia arba skiria gydymą.

**Tyrimai, kurių diagnostinė vertė abejotina ir kurių atlikti nerekomenduojama**

Neprivaloma dalis, aprašoma pasirinktinai.

**Ikistacionariniai tyrimai. Rekomenduojami (baziniai) tyrimai; papildomi tyrimai**

Neprivaloma dalis, aprašoma pasirinktinai.

**Stacionariniai tyrimai. Rekomenduojami tyrimai, papildomi tyrimai**

Neprivaloma dalis, aprašoma pasirinktinai.

**Diferencinė diagnostika**

7 lentelė. **Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diferencinė diagnostika**

Liga / būklė	Amžius ir sukėlėjai	Reikšminga pastaba
Gripas	Bet kurio amžiaus vaikai.  Gripą sukelia virusas, kuris pagal savo struktūrą gali būti 3 tipų: A, B, C. Imlumas gripo virusui yra labai aukštas.	Inkubacinis laikotarpis trunka 2–5 dienas. Būdingi gripo simptomai: sąnarių, raumenų, galvos ir akių skausmas, $t > 38^{\circ}\text{C}$ , sausas neproduktyvus kosulys, sloga, šaltkrėtis. Atkosėti pradeda nuo 3–4 dienos. Kai karščiuoti pradeda nuo to, kai temperatūra normalizavosi, tai reiškia, kad gripas komplikavosi antrine bakterine infekcija. Ūmus ligos periodas trunka 3–7 dienas, sveikimas 7–10 dienų. Dažniausia komplikacija – bakterinis plaučių, nosies ertmių (ančių), vidurinės ausies uždegimas.
Ūminis bronchitas	$\geq 6$ m. amžiaus.  > 90 proc. sukėlėjų – virusai (RSV, RV, adenovirusas, gripo, paragripo virusas), 5–10 proc. – bakterijos ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> ( <i>M. catarrhalis</i> ), <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ( <i>K. pneumoniae</i> ), <i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> ) bei netipiniai sukėlėjai ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ).	Prasideda po ūminio nosiaryklės uždegimo. Auskultuojant plaučius abipus difuziškai išplitę, nepastovūs, dažniausiai vidutiniai ar stambūs drėgni karkalai. Gydymas simptominis, antibakterinis gydymas dažniausiai nereikalingas.
Obstrukcinis bronchitas	Bet kurio amžiaus vaikai, bet dažniausiai kūdikiai ir vaikai iki 3 m. amžiaus.	Apatinių kvėpavimo takų obstrukcijos požymiai: prailgėjęs iškvėpimas, švokštimas iškvėpiant, ekspiracinis dusulys.

Liga / būklė	Amžius ir sukėlėjai	Reikšminga pastaba
Obstrukcinis bronchitas	Dažniausi sukėlėjai – virusai.	Švokštimas girdimas ramybės ar fizinio krūvio metu. Galimi kvėpavimo distreso simptomai (tachipnėja, pagalbinių raumenų įtraukimas į kvėpavimą, nosies sparnelių plėtimas) arba kvėpavimo nepakankamumo požymiai
Ūminis bronchiolitas	Kūdikiai ir vaikai iki 2 m. amžiaus, sergamumo pikas 2–7 mėnesių amžiaus vaikams.  Sukėlėjas – virusinės infekcijos, dažniausiai RSV, bet gali sukelti ir paragripo, gripo, adenovirusai, rinovirusai, žmogaus metapneumovirusai.	Būdingi klinikiniai požymiai: kosulys, dusulys, švokštimas, kvėpavimo distreso požymiai: tachipnėja, padidėjęs kvėpavimo raumenų darbas, nosies sparnelių plėtimas, hipoksemija (blyškumas, cianozė), tachikardija. Auskultuojant – abipus labai gausūs smulkūs drėgni karkalai. Gydymas simptominis, gydymas antibiotikais – tik įtarus antrinę bakterinę infekciją. Bronchiolitu gali prasidėti ir bronchų astma, vaikai turi būti stebimi.
Ūminis rinosinusitas	Iki 3 m. būdingiausias akytkaulio ančių uždegimas (etmoiditas), > 3 m. – viršutinio žandikaulio ančio uždegimas.  Ūminio povirusinio rinosinusito sukėlėjai: RSV, gripo, paragripo, adenovirusai ir rinovirusai. Bakterijos: <i>Str. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Str. pyogenes</i> .	Būdingas kosulys (sausas ar atkosima skreplių, intensyvesnis naktį), nosies užgulimas, subfebrili temperatūra, rinorėja ir nosies užburkimas. Auskultacinių pokyčių plaučiuose nėra. Gydymas priklauso nuo klinikinės eigos ir sukėlėjo.
Bronchų astma	Bet kurio amžiaus vaikai.  Dažniausiai astmos paūmėjimą ikimokyklinio amžiaus vaikams sukelia virusinės infekcijos.	Būdingi klinikiniai simptomai: švokštimas, dusulys, kosulys, sunkumo krūtinėje pojūtis. Auskultuojant plaučius švokštimas, sausi cypiantys ir švilpiantys, įvairaus kalibro drėgni karkalai, prailgėjęs iškvėpimas. Esant astmos paūmėjimui – dusulys ir kosulys, pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpuojant, tachikardija, tachipnėja, neramumas ar mieguistumas, SpO <sub>2</sub> sumažėjimas. Sergantį astmos kosulio variantu vaiką vargina tik užsitęsęs arba lėtinis kosulys, diferencijuoti padeda išorinio kvėpavimo funkcijos tyrimas.
Kokliušas	Serga nevakcinuoti ar ne iki galo vakcinuoti kūdikiai, užsikrečiantys nuo suaugusiųjų asmenų.  Ligos sukėlėjas gali būti nustatomas paauagliams.  <i>Grįžus iš endeminių zonų, visada pagalvoti apie galimą kokliušo sukėlėją.</i>	Inkubacinis laikotarpis 3–12 dienų. Liga prasideda viršutinių kvėpavimo takų kataro simptomais, čiauduliu, ašarojimu ir neaukšta temperatūra, akių junginių paraudimu. Vėliau prasideda sausas, dažnėjantis kosulys su paroksizmais. Trys periodai: katarinis, paroksizminis ir sveikimo, kiekvienas trunka po 2 savaites. BKT – limfocitozė, po 7–10 d. – IgM ar IgA klasės antikūnai prieš <i>B. pertussis</i> sukėlėją kraujo serume. Vaikai ≤ 3 mėn. gydomi stacionare. Skiriamas simptominis ir antibakterinis gydymas.
Įgimta cistinė adenomatozinė plaučių malformacija	Reta įgimta liga, nustatoma naujagimystėje.	Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas jau ankstyvoje vaikystėje dėl cistų išsiplėtimo ir aplinkinių organų suspaudimo, įgimtos plaučių hipoplazijos, tarpuplaučio poslinkio, savaiminio pneumotorakso, hidrotorakso

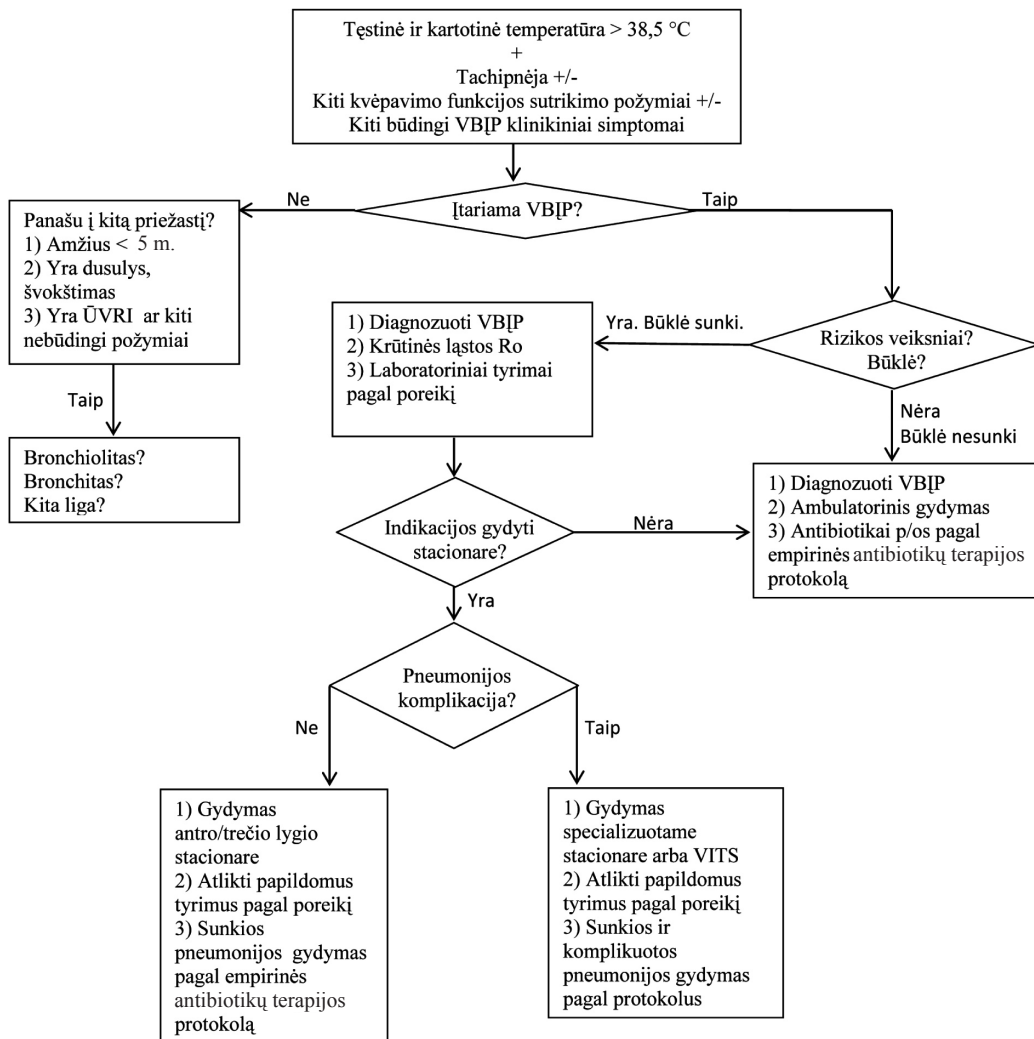
Liga / būklė	Amžius ir sukėlėjai	Reikšminga pastaba
Igimta cistinė adenomatozinė plaučių malformacija		dėl vandenės. Kitiems ligoniams nebūna jokių klinikinių simptomų arba liga nustatoma tik vėlesniame amžiuje dėl plaučių ligų – besikartojančios pneumonijos, hidrotorakso ir (ar) pneumotorakso, rečiau – supiktybėjimo.
Igimta lobularinė emfizema	Reta igimta liga, nustatoma naujagimystėje ar pirmaisiais gyvenimo metais.	Būdingas progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, kosulys, švokštimas. Būdingi asimetriniai auskultaciniai, rentgenologiniai, KT pokyčiai. Gydomas simptominis ir chirurginis.
Pirminė ciliarinė diskinezija (PCD)	Vidutinis pacientų amžius, kai nustatoma ši būklė – 4 metai. Pacientams, kuriems nėra <i>situs viscerum inversus totalis</i> (50 proc. atvejų), liga diagnozuojama kiek vėliau – 6 m. amžiuje. Liga labai reta.	Būdingas lėtinis drėgnas kosulys, švokštimas, nosies užgulimas ir rinorėja, pasikartojančios ligos – pneumonija, sinusitas, otitas. Apie PCD pagalvoti esant neaiškios kilmės bronchektazėms. Diagnozė patvirtinama radus struktūrinių ciliarinio aparato anomalijų, atitinkančių PCD būdingus pokyčius, bei genetiniais tyrimais.
Svetimkūnis kvėpavimo takuose	Bet kuris amžiaus tarpsnis.	Staiga prasidėjęs kosulys, švokštimas ar kvėpavimo distresas. Asimetrinis krūtinės ląstos vaizdas bei plaučių garsas auskultuojant. Būdinga pasikartojanti pneumonija. Vaikai, kuriems įtariama svetimkūnio aspiracija, turi būti hospitalizuojami kompleksiniam ištyrimui, įskaitant KT ir diagnostinę bronchoskopiją.
Bronchektazės	Dažniausiai randami sukėlėjai: <i>S.pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , netipinis <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> .	Būdingas lėtinis produktyvus kosulys, periodinis karščiavimas, pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, dusulys. Vaikai gali atkosėti gleivių su krauju. Auskultuojant plaučius bronchektazių lokalizacijoje išklausomi drėgni karkalai. Diagnozė patvirtina plaučių KT.
Cistinė fibrozė	90 proc. pacientų kvėpavimo takų ir virškinimo sutrikimai pasireiškia iki 3 m. amžiaus.  <i>S. aureus</i> ir <i>H. influenzae</i> sukelta plaučių infekcija būdinga kūdikiams. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ) – dominuojantis vyresnių vaikų kvėpavimo takų patogenas.	Būdingos pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos – pneumonija, ankstyva bronchektazinė liga. Kvėpavimo takų simptomams būdingas produktyvus kosulys, švokštimas, pasikartojanti pneumonija ar bronchitas, fizinio krūvio netoleravimas, dusulys. Esant pakankamai geram apetitui, nepakankamas svorio augimas pirmaisiais gyvenimo metais ir riebios, gausios, nemalonaus kvapo išmatos dėl egzokrininės kasos disfunkcijos. Diagnozė patvirtinama cistinei fibrozei būdingų geno mutacijų radimu ir teigiamu kartotiniu chloridų tyrimu prakaitu.

Liga / būklė	Amžius ir sukėlėjai	Reikšminga pastaba
Tuberkuliozė	Rizikos grupei priklauso jaunesni nei 5 m. amžiaus, nusilpę, blogos mitybos, neskiepyti nuo tuberkuliozės arba neturintys BCG randelių vaikai; migrantai iš didelio sergamumo tuberkulioze zonų, gyvenantys su sergančiais tuberkulioze asmenimis ir socialiai probleminių šeimų vaikai.	Kvėpavimo takų simptomai tęsiasi ilgiau nei 2–3 sav., skrepliavimas, atsikosėjimas krauju, krūtinės ląstos skausmas, mažiems vaikams – obstrukcija. Pradiniai tuberkuliozės požymiai gali būti nespecifiniai: subfebrili temperatūra popietinėmis valandomis, naktinis prakaitavimas, nuovargis, galvos ir sąnarių skausmas, konjunktyvitas, įvairių sričių periferinių limfmazgių padidėjimas ir pan. Diagnostikos kriterijai: 1) tuberkuliozės mikobakterijų radimas skrepliuose, bronchų ar skrandžio nuopjovose; 2) teigiama <i>Mantoux</i> reakcija, kai papulės dydis $\geq 10$ mm neatsižvelgiant į BCG vakcinaciją; 3) INF- $\gamma$ tyrimas.
Hospitalinė pneumonija	Hospitalinės bakterinės pneumonijos rizika yra pacientams, kurie hospitalizuojami asmens sveikatos priežiūros, ilgalaikės slaugos įstaigoje esant susilpnėjusiam imunitetui (pirminis arba antrinis imunodeficitas). Vaikams, skirtingai nuo suaugusių pacientų, liga yra reta.	Hospitalinė pneumonija – apatinių kvėpavimo takų dažniausiai bakterinė infekcija, kuri prasideda pacientui gydantis ligoninėje (ne anksčiau kaip po 48 val. nuo hospitalizacijos pradžios) ar net po išrašymo iš ligoninės. Dažniau serga pacientai, kuriems reikia ilgalaikės hospitalinės slaugos. Užkratas į apatinius kvėpavimo takus gali patekti nuo užterštų prietaisų, užterštų medicinos darbuotojų rankų atliekant procedūrą arba oro lašiniu būdu nuo infekuotų lankytojų ar medicinos darbuotojų. Eiga dažniausiai sunki.

#### 8 lentelė. Neinfekcinės priežastys, galinčios imituoti pneumoniją

<p>Radiologinės</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nepakankamas įkvėpimas radiologinio krūtinės ląstos ištyrimo metu</li> <li>krūties šešėlis</li> <li>thymus hiperplazija</li> <li>rentgeno juostos kokybė.</li> </ul>	<p>Pirminės plautinės</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>astma</li> <li>bronhektazės</li> <li>atelektazės</li> <li>bronchopulmoninė displazija</li> <li>cistinė fibrozė</li> <li>įgimta cistinė adenomatozinė malformacija</li> <li>alfa-1 antitripsino stoka</li> </ul>
<p>Aspiracinės</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>svetimkūnio aspiracija</li> <li>VCP, degeneracinės nervų ir raumenų ligos</li> <li>GERL</li> </ul>	<p>Pirminės kardialinės</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>įgimta širdies liga</li> <li>stazinis širdies nepakankamumas</li> </ul>
Kolageniniai / kraujagysliniai pakitimai	Ūminis respiracinio distreso sindromas
Neoplaziniai dariniai	Pleuros pakitimai

**Diagnostikos algoritmas (schema)**



1 pav. Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos algoritmas

**Gydymas**

**Pagrindinės rekomendacijos gydymo metodams**

Vaikams, kuriems diagnozuojamas plaučių uždegimas, antibakterinis gydymas skiriamas pagal šio protokolo empirinio antibiotikų pasirinkimo lentelę. Vaikai, jaunesni nei dvejų metų, dažniau serga kitomis virusinėmis apatinių kvėpavimo takų ligomis,

o ne pneumonija, todėl jiems, jei būklė nesunki, antibakterinio gydymo galima neskirti. Visuotinė kūdikių vakcinacija nuo pneumokokinės infekcijos dar labiau paremia tokią pasirinkimą. Jei tokiems vaikams būklė blogėja, peržiūrėti antibakterinio gydymo indikacijas [A, II a]. Visada atsiminti, kad vaikams dažniau negu suaugusiems pacientams plaučių uždegimo etiologija gali būti mišri (virusinė ir bakterinė, kt.), taip pat galima antrinė bakterinė infekcija.



Dauguma vaikų, sergančių pneumonija, gali būti saugiai ir efektyviai gydomi namuose geriamaisiais antibiotikais [A, I]. Vaikai iki 12 mėn., o ypač iki 6 mėn., turėtų būti gydomi ligoninėje nepriklausomai nuo VBĮP sunkumo [B, III].

Antibiotikai į veną turėtų būti skiriami, jei vaikas negeria ar nepasisavina per burną geriamųjų antibiotikų arba jam iš karto nustatoma sunki, komplikuota ligos eiga. Būklei akivaizdžiai pagerėjus, bet ne anksčiau kaip po 48–72 valandų kritus temperatūrai, toliau galima skirti geriamuosius antibiotikus [B, II a].

Nustačius sukėlėją – gydymas skiriamas pagal jo jautrumą antibiotikams [A, I]. Jei paskyrus gydymą vaikas, sergantis VBĮP, po 48–72 val. vis dar karščiuoja, blogai jaučiasi arba po kelių dienų pertraukos vėl ima karščiuoti, būtina iš naujo įvertinti būklę, galimas komplikacijas ir koreguoti gydymą [B, I]. Amoksicilinas yra pirmojo pasirinkimo antibiotikas įvairaus amžiaus vaikų, sergančių pneumonija, ambulatoriniam gydymui [A, I]. Intraveninis benzilpenicilinas nepriklausomai nuo vaiko amžiaus yra pirmojo pasirinkimo vaistas VBĮP pneumonijai gydyti stacionare [B, II a].

Makrolidų monoterapija skiriama tik esant aiškiems klinikiniais ir epidemiologiniams atipinėms VBĮP požymiams arba alergijai penicilinui bei kitiems betalaktaminiais antibiotikams [C, II a].

Jei įtariama mišri infekcija arba yra nepakankamas efektas po 48–72 val. skiriant betalaktaminis antibiotikus, empirinis pirmojo pasirinkimo antibiotikas sudėtiniam gydymui dviem antibiotikais yra makrolidas (klaritromicinas, azitromicinas) [B, II a].

Jei pneumonija yra susijusi su gripo infekcija, pirmojo pasirinkimo antibiotikas – amoksicilinas su klavulano rūgštimi arba ampicilinas su sulbaktamu [C, II a].

#### **Kitas pneumonijos gydymas:**

- Skysčių balanso vertinimas ir koregavimas [A, II a].
- Kosulį veikiantys ir mukociliarinį klirenšą gerinantys vaistai, daugelio atsikosėjimą gerinančių vaistų poveikis artimas placebo [C, III].
- Bronchus plečiantys vaistai – pagal poreikį [C, III].
- Maitinimas per nosinį skrandžio zondą nėra plačiai rekomenduojamas, tačiau reikėtų spręsti individualiai [C, III].

- Antipiretikai pagal poreikį.
- Deguonies terapija, jei  $SpO_2 \leq 92$  proc. kvėpuojant aplinkos oru [B, II a].
- Krūtinės ląstos fizioterapinės procedūros ūmiu laikotarpiu nerekomenduojamos [C, III].

### ***Trumpi gydymo metodų (medikamentinis gydymas, invazinis / intervencinis gydymas, chemoterapija, radioterapija ir kt.) aprašymai***

Pagrindinis gydymo metodas – medikamentinis, skiriant antibakterinį gydymą per burną arba į veną. Iš pradžių gydymas parenkamas pagal empirinės antibakterinės terapijos rekomendacijas, vėliau koreguojamas pagal pasėlių ir kitų tyrimų rezultatus.

Ikistacionarioniam etape antibiotikai skiriami per burną, stacionare – į veną ir (ar) per burną, atsižvelgiant į vaisto aprašus, vaiko amžių, gretutines ligas ir gydymo toleravimą.

Simptominis medikamentinis gydymas skiriamas pagal poreikį, atsižvelgiant į vyraujančius simptomus. Deguonies terapija taikoma tik stacionare arba pervežant ligonį. Deguonies terapijos apimtis priklauso nuo hipoksemijos lygio ir kvėpavimo funkcijos sutrikimo laipsnio.

Invaziniai gydymo metodai taikomi komplikuo- tų VBĮP atvejais, kai reikalinga pleuros ar pūlinio punkcija, drenažas, torakoskopija ir (ar) patologinio proceso sanacija chirurginiu ar kitu intervencinės pulmonologijos būdu.

### ***Gydymo etapiškumas***

Gydymo etapiškumas:

- Ambulatorinis.
- Stacionarinis.
- Intensyvosios terapijos skyrius.
- Medicininė rehabilitacija.

#### **1. Nesunkia VBĮP sergantys pacientai gydomi namuose (ambulatoriškai).**

##### **2. Gydymo stacionare indikacijos:**

- Sunki pneumonijos eiga.
- Įtariama pneumonijos komplikacija (skystis pleuros ertmėje, empiema, pūlinys, masyvi atelektazė, nekrozinė pneumonija, kt.).

- Įtariant aspiracinę pneumoniją.
- Pneumonija serga kūdikis (iki 12 mėn. amžiaus).
- $SpO_2 \leq 92$  proc. kvėpuojant aplinkos oru.
- Kvėpavimo dažnis  $> 70$  k/min (kūdikiams ir vaikams iki 2 m.).
- Kvėpavimo dažnis  $> 50$  k/min (vyresniems vaikams).
- Pasunkėjęs alsavimas (stenėjimas, dejavimas, švokštimas, kt.).
- Apnėjos epizodai.
- Dehidracijos, blogos perfuzijos požymiai
- Nėra atsako po 48–72 val. nuo antibakterinio gydymo pradžios arba būklė blogėja.
- Namuose negalima užtikrinti vaiko tinkamo gydymo ir slaugos.

**3. Indikacijos gydyti vaikų intensyvosios terapijos skyriuje (VITS):**

- $SpO_2 \leq 92$  proc., tiekiant drėkintą deguonį per kaukę, kai  $FiO_2 > 0,5$  (tiekiant  $O_2$  kauke be rezervuaro  $> 8$  l/min srove).
- Šoko požymiai, tachikardija, šaltas lipnus prakaitas, sąmonės sutrikimas.
- Pasikartojantys apnėjos epizodai arba nereguliarus kvėpavimas
- Didėjantis KD ir ŠSD, esant klinikiniam kvėpavimo funkcijos sutrikimo požymiams be ar su hiperkapnija ( $PaCO_2 > 50$  mmHg).

#### **4. Indikacijos skirti reabilitaciją:**

Po ambulatoriškai ar stacionare atlikto pirmo etapo reabilitacinio gydymo, pacientas gali būti siunčiamas sveikatai grąžinančiam gydymui arba antriniam / tretiniam medicininės reabilitacijos etapui į pulmonologinio profilio reabilitacijos įstaigą.

#### **Bazinis gydymas**

9 lentelė. **Empirinis antibiotikų pasirinkimas gydant vaikų bendruomenėje įgytą pneumoniją**

Gydymo vieta Gydymas	Nesunki	Sunki
<b>PIRMOJO pasirinkimo antibiotikas</b>	<b>Amoksicilinas</b> <i>per os</i> <b>Makrolidas</b> <i>per os</i> – TIK ESANT AIŠKIEMS ATIPINĖS INFEKCIJOS ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ) POŽYMIAMS	<b>Benzilpenicilinas</b> <i>i/v</i>
<b>NĖRA atsako į pirmojo pasirinkimo antibiotiką per pirmas 48 val., būklei blogėjant – anksčiau</b>	Amoksicilinas su klavulano rūgštimi <i>per os</i> ARBA Ampicilinas su sulbaktamu <i>per os</i> ARBA II kartos cefalosporinas <i>per os</i>	Benzilpenicilinas <i>i/v</i> + makrolidas <i>per os</i> ar <i>i/v</i> ARBA Amoksicilinas su klavulano rūgštimi <i>i/v</i> +/- makrolidas <i>per os</i> ar <i>i/v</i> ARBA Ampicilinas su sulbaktamu <i>i/v</i> +/- makrolidas <i>per os</i> ar <i>i/v</i> ARBA III kartos cefalosporinas (cefotaksimas, ceftriaksonas) <i>i/v</i> +/- makrolidas <i>per os</i> ar <i>i/v</i>
<b>ALERGIJA penicilinams</b>	Makrolidas <i>per os</i> ARBA II kartos cefalosporinas <i>per os</i>	Makrolidas p/o ar <i>i/v</i> ARBA II kartos cefalosporinas <i>i/v</i>
Pastabos	1. Gydant pneumonija sergantį vaiką namuose, antibiotikus rekomenduojama skirti <i>per os</i> , ligoninėje – į veną, tačiau taip pat galimas <i>i/v</i> ir p/o skiriamų antibiotikų derinys. 2. Platesnio spektro antibiotikas arba antiitotikų derinys gali būti paskirta negavus atsako į gydymą siauresnio spektro antibiotikais namuose arba ligoninėje (prieš priimant sprendimą įvertinti prieš tai paskirto antibiotiko dozę, vartojimo trukmę) per pirmas 48 val. gydymo antibiotiku, o būklei blogėjant – anksčiau.	

Gydymo vieta	Nesunki	Sunki
<b>Gydymas</b>		
Pastabos	<p>3. Gydant pneumonija sergantį vaiką ligoninėje, empirinį gydymą skirti iki virusologinio ir (ar) mikrobiologinio tyrimo rezultatų. Paskui gydymą galima pratęsti arba keisti atsižvelgiant į šių tyrimų rezultatus ir ligos eigą.</p> <p>4. Makrolidas yra rezervinis antibiotikas vaikų pneumonijai gydyti, skiriamas (arba pridedamas) tada, kai nėra atsako į gydymą betalaktaminio antibiotiku, arba esant alergijai penicilinams. Makrolidu <i>per os</i> galime pradėti gydyti namuose lengva pneumonija sergantį vaiką, ypač jeigu yra atipinės pneumonijos klinikiniai ir epidemiologiniai požymiai (vyresnio ikimokyklinio arba mokyklinio amžiaus vaikas, rudens–pavasario sezonas, daugiau kosinčių asmenų vaiko aplinkoje, klinikiniai požymiai, būdingesni atipinei infekcijai).</p> <p>5. Naujagimiai gydomi tik ligoninėje, empiriškai rekomenduotina skirti benzilpeniciliną <i>i/v</i> + gentamiciną <i>i/v</i>.</p> <p>6. Esant sunkios eigos pneumonijai ar įtariant mišrios etiologijos pneumoniją, gydymą iškart galima pradėti platesnio spektro antibiotiku ar betalaktaminio antibiotiko ir makrolido deriniu.</p> <p>7. Sunkios nekrozinės vaikų pneumonijos atveju, kai įtariama <i>S. aureus</i> infekcija, empirinis pirmojo pasirinkimo antibiotikų derinys yra klindamicinas + linezolidas + rifampicinas. Gydymas koreguojamas pagal vėliau gautų tyrimų rezultatus.</p> <p>8. Gripinės pneumonijos atveju tikėtina antrinė infekcija <i>S. pneumoniae</i> arba <i>S. aureus</i>, empirinei antibiotikų terapijai rekomenduojamas amoksisilinas su klavulano rūgštimi arba ampicilinas su sulbaktumu.</p>	

10 lentelė. Antibiotikų dozavimas gydant vaikų bendruomenėje įgytą pneumoniją

Vaistas ir vartojimo būdas	Paros dozė (vartojimo dažnis)
<i>Amoxicillinum per os</i>	50–90 mg/kg per parą (:3)
Makrolidai <i>per os</i>	
<i>A. Clarithromycinum</i>	6 mėn.–12 m. amžiaus – 15 mg/kg per parą (:2); vyresniems – 500 mg (:1–2); sunkesniais atvejais – iki 1 g per parą
<i>B. Azitromycinum</i>	6 mėn.–12 m. amžiaus 10 mg/kg per parą (:1) 3 dienas arba 10 mg/kg per parą 1 dieną ir 5 mg/kg per parą (:1) 2, 3, 4 ir 5 dienas; vyresniems – 500 mg per parą (:1) 3 dienas arba 500 mg (:1) 1 dieną ir 250 mg (:1) 2, 3, 4 ir 5 dienas
<i>Cefuroximum per os</i>	3 mėn.–12 m. amžiaus – 20–30 mg/kg per parą (:2); vyresniems – 500–1 000 mg per parą (:2)
<i>Amoxicillinum et ac. clavulanicum per os</i>	Svoris iki 40 kg – 20–45 mg/kg per parą (:2–3); svoris daugiau kaip 40 kg – 750–1 750 mg (:2–3), skaičiuojant pagal amoksisilino komponentą
<i>Ampicillinum et sulbactamum per os</i>	<30 kg – 25–50 mg/kg per parą (:2), vyresniems – po 375–750 mg 2 kartus per dieną
<i>Benzylpenicillinum i/v</i>	100 000–250 000 VV/kg per parą (:4–6)
<i>Cefazolinum i/v</i>	150 mg/kg per parą (:3)
<i>Cefuroximum i/v</i>	100–150 mg/kg per parą (:3), maksimali dozė – 6 g per parą
<i>Amoxicillinum et ac.clavulanicum i/v</i>	3 mėn.–12 m. – 30 mg/kg kas 8 val.; vyresniems 3 000–4 000 mg (:3–4), skaičiuojant pagal amoksisilino komponentą
<i>Ampicillinum et sulbactamum i/v</i>	100–200 mg/kg per parą (:4)

Vaistas ir vartojimo būdas	Paros dozė (vartojimo dažnis)
Cefotaximum <i>i/v</i>	100–200 mg/kg per parą (:2–4)
Ceftriaxonum <i>i/v</i>	50–75 mg/kg per parą (:2)
Gentamicinum <i>i/v</i>	4–6 mg/kg per parą (:1)
Makrolidai <i>i/v</i>	
A. Erythromycinum	20–40 mg/kg per parą (:3–4)
B. Clarithromycinum	10–15 mg/kg per parą (:2), maksimali dozė – 1 g per parą
C. Azitromycinum	10 mg/kg 1-ą ir 2-ą gydymo dieną, paskui pagal galimybę pereiti prie <i>per os</i>

### Ikistacionarinis gydymas

- Tinkama slauga ir mityba.
- Skysčių balanso vertinimas, deficito korekcija.
- Empirinė antibiotiko terapija pagal šio protokolo rekomendacijas.
- Simptominis gydymas pagal poreikį.

### Bazinis stacionarinis gydymas

Gydymas turi būti individualus, kompleksinis, etapinis:

1. Režimas – apribotas fizinis aktyvumas. Dieta – fiziologinės normos ribose, skiriant gerti papildomai skysčių [B, II a].
2. Deguonies terapija pagal poreikį [B, I].
3. Infuzinė terapija pagal poreikį [B, II a].
4. Karščiavimo, skausmo valdymas, kitas simptominis gydymas [C, II b].
5. Etiologinis gydymas:
  - Empirinis antibakterinis gydymas pagal šio protokolo rekomendacijas. Vėliau galima korekcija pagal patikslintą patogeną ir jo jautrumą antibiotikams [B, II a].
  - Antivirusinis gydymas – įtariant gripą ar kitą virusinę infekciją, kuriai galimas etiologinis gydymas.
  - Plaučių drenažinės funkcijos gerinimas (vibracinis masažas, posturacinis drenažas, kt.), taikomas tik nekarščiuojančiam vaikui.

Diagnostinių ir gydymųjų manipuliacijų skaičiaus mažinimas gerina vaiko medžiagų apykaitą ir mažina O<sub>2</sub> poreikį [C, III].

### Specializuotas gydymas

Įtariant labai sunkios, komplikotos eigos VBĮP, pacientas turi būti siunčiamas specializuotam stacionariniam gydymui. Pagal poreikį gali būti atliekama mechaninė plaučių ventilacija, pleuros ar pūlinio punkcija ir (ar) drenažas, torakoskopija arba kitos invazinės pulmonologijos procedūros.

### Dažniausios komplikacijos

VBĮP gali komplikuotis ne tik įvairiais plaučių, bet ir kitų organų pažeidimais, taip pat – sisteminiu uždegimo atsaku į infekciją.

#### Plautinės komplikacijos:

- Parapneumoninis pleuritas ar empiema.
- Pneumotoroksas, pneumomediastinumas.
- Intersticinė plaučių emfizema.
- Plaučių pūlinys.
- Bronchopleurinė fistulė.
- Nekrozinė pneumonija.
- Ūminis kvėpavimo nepakankamumas.

#### Kitų organų pažeidimai komplikuotos VBĮP atveju:

- Meningitas.
- Smegenų pūlinys.
- Perikarditas.
- Endokarditas.
- Osteomielitas.
- Sepsinis artritas.

#### Sisteminis atsakas:

- Sisteminio uždegimo atsako sindromas ar sepsis.
- Hemolizinis ureminis sindromas.

Dažniausios komplikacijos – parapneumoninis pleuritas ar empiema bei plaučio pūlinys ir nekrozinė pneumonija.

#### **Parapneumoninis pleuritas ir empiema**

Dažniausia VBĮP komplikacija – parapneumoninis pleuritas (skystis pleuros ertmėje). Juo komplikuojasi apie 1 proc. visų VBĮP atvejų ir apie 40 proc. atvejų, gydomų stacionare. Vis dažniau nustatomas pūlingas pleuritas, t. y. pleuros empiema.

#### **Pagrindiniai sukėlėjai:**

- *S. pneumoniae*.
- *S. aureus*.
- *S. pyogenes* (A grupės streptokokai).

*H. influenzae* ir *M. pneumoniae* retai būna parapneumoninio pleurito priežastis. Jei įtariama aspiracija, galima tikėtis anaerobinės infekcijos, jei vaikui yra imunosupresijos būklių, ieškoti grybelių ir mikobakterijų sukeltos infekcijos.

#### **Klinikiai požymiai (gali būti ne visi):**

- Karščiavimas.
- Kosulys, skrepliavimas.
- Šono ir (ar) pilvo skausmas.
- Respiracinis distresas.
- Dusulys ir progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, ypač jeigu daugėja skysčio’
- Empiemą įtarti, jei paskyrus tinkamą antibakterinį gydymą, būklė per 48 valandas negerėja arba karščiavimas trunka ilgiau nei 7 paras.
- Fizikiniai duomenys dažnai priklauso nuo paciento amžiaus, ligos sunkumo laipsnio ir trukmės: iš pradžių gali būti girdimi karkalai ar pleuros trinties garsas, vėliau alsavimas pažeistoje pusėje labai susilpnėjęs arba neišklausomas, perkusinis garsas duslus, krūtinės ląstos paslankumas sumažėjęs, o kai būklė sunki, gali atsirasti kitų organų ir sistemų sutrikimo požymių.

#### **Diagnostika:**

- Priekinė tiesinė ir, jei reikia, šoninė krūtinės ląstos rentgenograma.
- Ultragarsinis krūtinės ląstos tyrimas pleuros skysčio kiekybiniam ir kokybiniam įvertinimui bei punkcijos vietos patikslinimui.
- Kompiuterinė tomografija, jei įtariama, jog rentgenologinis ir ultragarsinis tyrimai buvo nepakankami pokyčiams įvertinti.

- Jei pleuros ertmė drenuojama, atliekamas mikroskopinis ir bakteriologinis pleuros punktato tyrimas.
- Kai sukėlėjo nepavyksta nustatyti bakteriologiniu metodu, rekomenduojama atlikti PGR ir (ar) antigeno testus, jei tokia galimybė yra; net ir pradėjus antibakterinį gydymą, daugiau nei pusei pacientų pavyksta nustatyti sukėlėją šiais metodais, kurie yra jautresni nei mikrobiologinis tyrimas.
- Įtariant ne infekcinės kilmės ar tuberkuliozinį pleuritą, galima tirti punktato CRB ir leukocitų kiekį bei jų diferenciaciją.
- Kiti biocheminiai punktato tyrimai dažniausiai nerekomenduojami, nes papildomos informacijos nesuteikia.

#### **Gydymas:**

- Kai skysčio pleuros ertmėje nedaug, gydyti tik antibiotikais pagal nustatytą ar tikėtiną VBĮP sukėlėją.
- Kitais atvejais rekomenduojama pleuros skystį drenuoti.
- Fibrinolitikai drenažo metu naudojami tuomet, kai yra gausios fibrino pertvaros ir jei gydytojų patyrimas šioje srityje yra pakankamas.
- Kai skystis inkapsuliuotas, atskirtas pertvaromis arba nėra teigiamo atsako į paprastą pleuros drenažą 2–3 dienas, atliekama videokontroliuojama torakoskopija (VKTS).
- Taikant VKTS, greičiau išnyksta simptomai ir greičiau pasveikstama, mažesnis ligotumas ir lovodienių skaičius, geresnė gydymo tolerancija, todėl dabar šis chirurginis gydymo metodas labiausiai rekomenduojamas vaikams.
- Dekortikacija ir torakotomija atliekama išskirtiniais atvejais, kai susidaro pūlių ir fibrino šarvas ir pleuros empiemos gydymas kitais metodais neveiksmingas.
- Gydymo antibiotikais trukmė priklauso nuo ligos eigos, atsako į gydymą ir drenažo efektyvumo, tačiau dažniausiai trunka 2–4 savaites.
- Drenus galima pašalinti, kai nebesiskiria oras ir per paskutines 12 valandų skysčio pro drenus skiriasi mažiau nei 1 ml/kg/24 val. arba apie 25–60 ml per parą.

**Prognozė:**

- Dažniausiai yra gera.
- Priklauso nuo paciento amžiaus, imuninės būklės, proceso išplitimo laipsnio ir atsako į paskirtą pirminį gydymą.
- Radiologiniai plaučių pokyčiai visiškai normalizuojasi praėjus 3–6 mėnesiams nuo ligos pabaigos.

**Plaučių pūlinys ir nekrozinė pneumonija**

- Plaučių pūlinys ir nekrozinė pneumonija yra gana retos VBJP komplikacijos, tačiau pastaruoju metu tokių atvejų daugėja. Įgimtos cistos, plaučių sekvestracija, bronhektazės, nervų ir raumenų ligos bei imunodeficito būklės yra rizikos veiksniai minėtoms komplikacijoms atsirasti.
- Manoma, kad tik tam tikri pneumokokų serotipai ir *S. aureus* išskiriamas Panton–Valentin leukocidino (PVL) toksinas yra susiję su nekrozine pneumonijos ir plaučių pūlinio atsiradimu, taip pat su šių komplikacijų sunkesne eiga ir prasta prognoze.
- Diagnozė patikslinama atlikus plaučių kompiuterinį tyrimą.
- Dažniausiai pakanka konservatyvaus antibakterinio gydymo.
- Kai pūlinys, susijęs su pleuros empiema, yra didelis ir randamas netoli parietalinės pleuros sienos, atliekama ultragarsu kontroliuojama pūlinio punkcija ir drenažas, kartais – kita chirurginė intervencija ar operacija.
- Dažniausiai reikia ilgesnių nei įprastai gydymo antibiotikais kursų. Pacientas stebimas, kol visiškai pasveiksta ir radiologiniai tyrimai tampa normalūs.

**Gydymo efektyvumo vertinimo kriterijai**

1. Bendra vaiko būklė – vangumas, silpnumas (sveikimo požymis – sumažėjo arba išnyko).
2. Karščiavimas (sveikimo požymis – sumažėjo arba išnyko).
3. Tachipnėja (sveikimo požymis – sumažėjo arba išnyko).
4. Pagalbinių kvėpavimo raumenų dalyvavimas kvėpavime ir kiti klinikiniai kvėpavimo nepakankamumo požymiai (sveikimo požymis – sumažėjo arba išnyko).
5. Karkalai ir kiti lokalūs auskultaciniai radiniai (sveikimo požymis – sumažėjo arba išnyko tuo atveju, jeigu kartu mažėja arba išnyksta 1–4 požymiai).

6. SpO<sub>2</sub> ir kiti kvėpavimo nepakankamumo laboratoriniai rodmenys (sveikimo požymis – rodmenų artėjimas prie normalių verčių).
7. Uždegimo intensyvumo rodmenys – leukocitų skaičius, C reaktyvusis baltymas, prokalcitonino kiekis, kt. (sveikimo požymis – rodmenų artėjimas prie normalių verčių).
8. Radiologiniai plaučių audinio infiltracijos požymiai (sveikimo požymis – intensyvumas ir išplitimas sumažėjo arba išnyko).

**Gydymo algoritmai**

Žr. 2 ir 3 pav.

**Profilaktika**

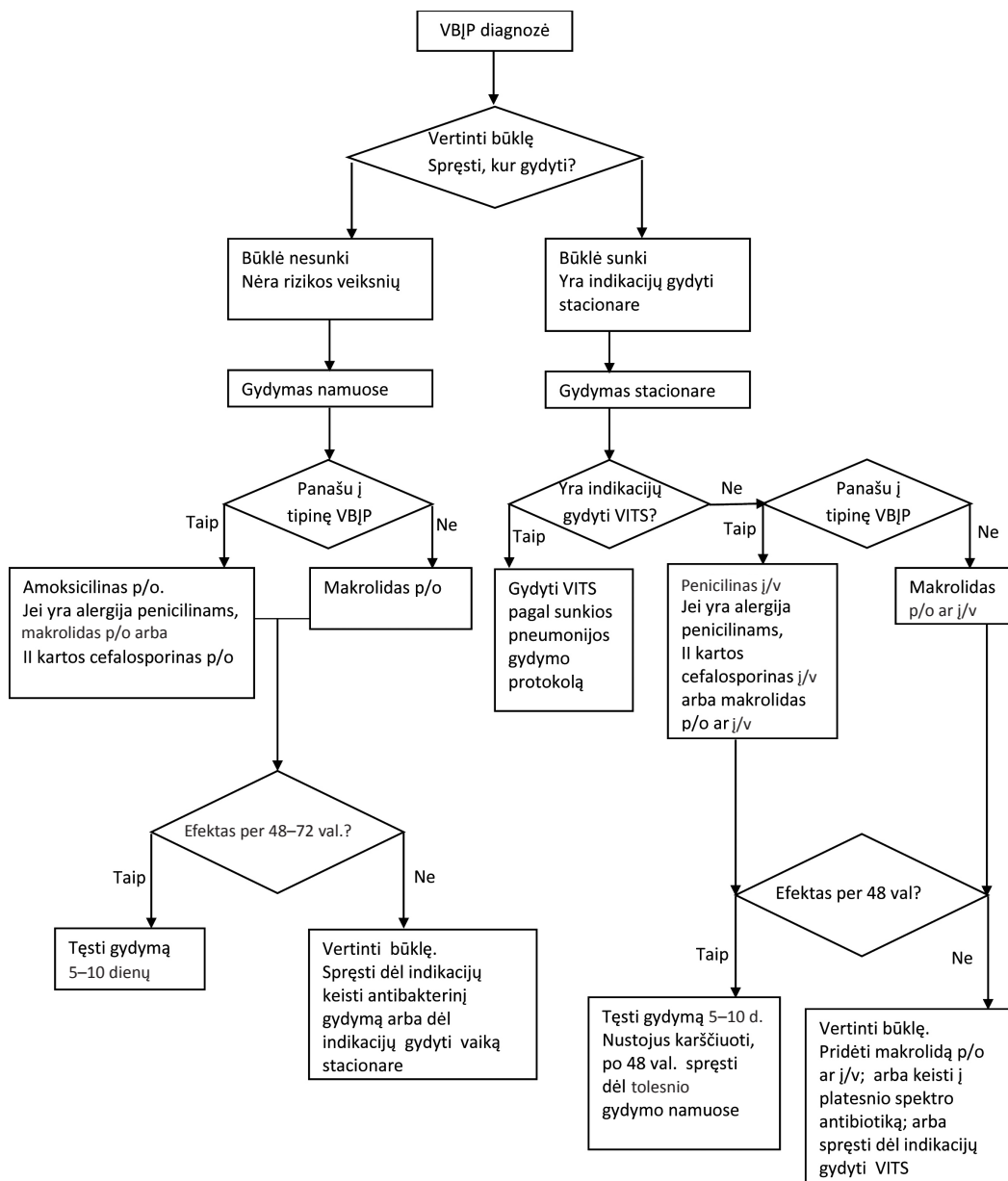
Vaikų sergamumą plaučių uždegimu lemia ne tik medicininės, bet ir socialinės priežastys. Gyvenimo ir aplinkos sąlygų gerinimas, kova su aktyviu ir pasyviu rūkymu yra svarbi vaikų VBJP profilaktikos dalis.

Skiepijimas nuo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis* ir gripo gali sumažinti vaikų sergamumą VBJP [B, II a].] Lietuvos vaikų privalomųjų skiepijimų kalendorių įtrauktas skiepijimas nuo pneumokoko, kokliušo ir Hib. Hib konjuguota polisacharidine kartu su DTaP (difterijos, stabligės, kokliušo) vakcina skiepijami kūdikiai nuo 2 mėn. amžiaus.

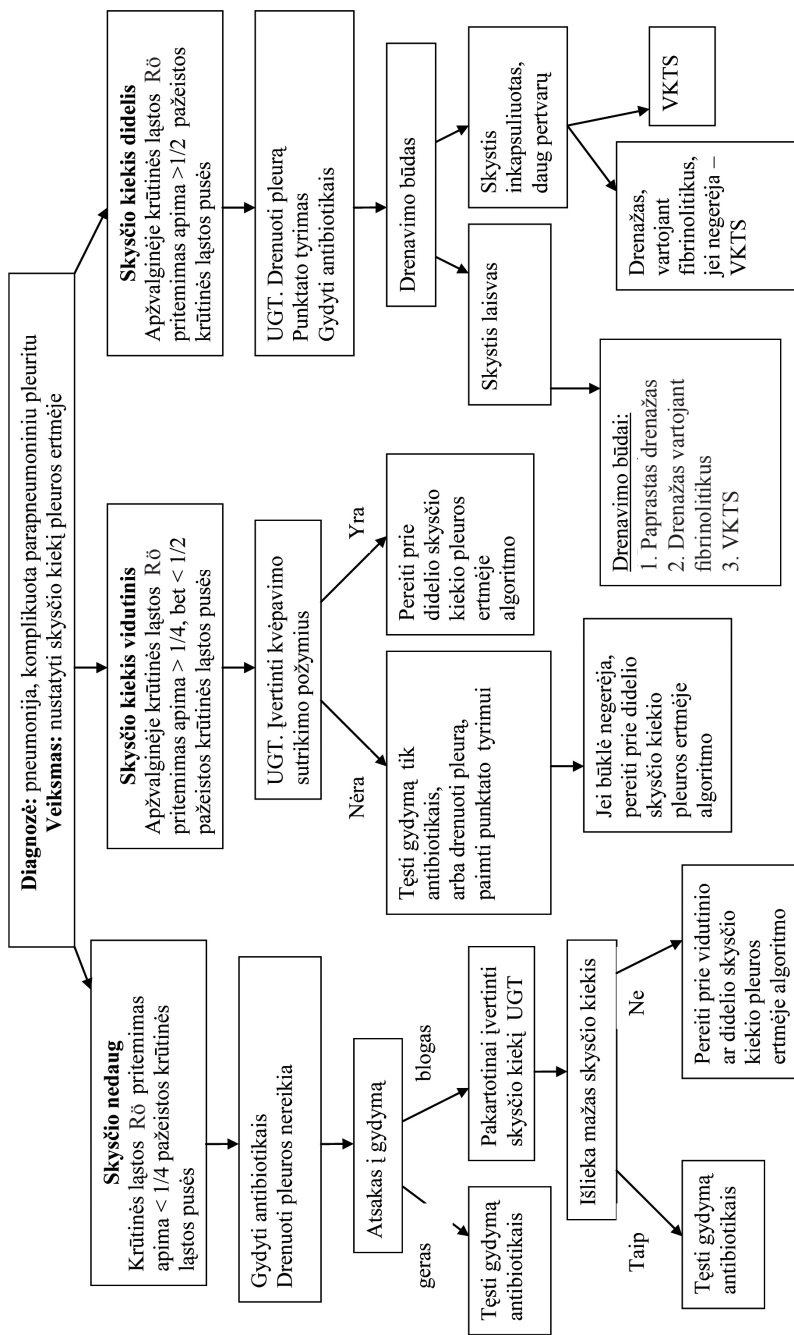
2014 m. šalyje pradėtas visuotinis kūdikių skiepijimas konjuguota pneumokokine vakcina. Konjuguota pneumokokinė vakcina iki 30 proc. sumažina vaikų iki 5 metų amžiaus sergamumą rentgenologiškai patvirtintu plaučių uždegimu [B, II a]. Tačiau pradėjus visuotinę kūdikių vakcinaciją, vyresniems neskiepytiems vaikams išlieka rizika susirgti pneumokokų sukeltu plaučių uždegimu.

Dažnai ūminėmis kvėpavimo takų ligomis sergančius vaikus, taip pat astma ir kitomis lėtinėmis ligomis sergančius bet kurio amžiaus vaikus rekomenduojama paskiepyti konjuguota pneumokokine vakcina [B, II a].

Gripas – dažna kvėpavimo takų infekcija. Jis nulemia daugelio lėtinių ligų paūmėjimą ir yra pavojingas mažiems, ypač jaunesniems nei dvejų metų amžiaus, ir kitiems rizikos grupių vaikams. Dažniausios gripo komplikacijos – bakterinės plaučių ligos [B, II a].



2 pav. Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos gydymo algoritmas



3 pav. Parapneumoninio pleurito ir pleuros empiemos gydymo algoritmas



Veiksmingiausia gripo profilaktikos priemonė – skiepijimas gripo vakcina. Pirmųjų gyvenimo mėnesių kūdikių apsaugai rekomenduojama „kokono“ strategija, kai paskiepijami visi naujagimio aplinkoje esantys asmenys. Yra gripo vakcinų, kuriomis kūdikius galima skiepyti nuo 6 mėn. amžiaus. Mažus vaikus skiepijant pirmą kartą, rekomenduojama įskiepyti dvi gripo vakcinų dozes, o skiepijant kitą sezoną pakanka vienos gripo vakcinų dozės.

## Reabilitacija

Vaikams, persirgusiems komplikuota pneumonija (nekrozine pneumonija, pneumonija su masyvia atelektaze, pleuros empiema, kt.), bet kurio sunkumo pakartotine pneumonija, taip pat persirgusiems sunkia alveoline (skiltine, polisegmentine) pneumonija, rekomenduojamas ambulatorinis arba stacionarinis reabilitacinis gydymas vaikų medicininės reabilitacijos įstaigoje.

## Informacija pacientui ir šeimos nariams

### Kas yra plaučių uždegimas?

Plaučių uždegimas arba pneumonija – tai ūminis infekcinis (bakterinis ar (ir) virusinis) apatinių kvėpavimo takų ir plaučių audinio uždegimas. Jis gali apimti vieną arba abu plaučius, būti išplitęs arba ribotas. Uždegimo metu susidarę infiltratai, besikaupiantis skystis sunkina kvėpavimą ir organizmo aprūpinimą deguonimi.

### Kokie plaučių uždegimo simptomai?

Vaikas karščiuoja, kosi, dažnai ir sunkiai kvėpuoja. Kai kurie vaikai gali vemti, tapti mieguisti arba nejprastai dirglūs. Kartais plaučių uždegimu sergantis vaikas skundžiasi krūtinės ar pilvo skausmu. Reikia atsiminti, kad kosulys ir karščiavimas – vaiko organizmo aktyvios kovos su infekcija požymiai, todėl juos slopinti vaistais reikia tik tada, kai tai labai vargina vaiką.

*Vartokite tik tuos vaistus, kuriuos rekomendavo Jūsų vaiko gydytojas.*

### Kas sukelia plaučių uždegimą?

- Virusai.
- Bakterijos.
- Atipiniai sukėlėjai (mikoplazmos, chlamidijos).

### Kaip diagnozuojamas plaučių uždegimas?

Jūsų vaiko gydytojas užduos įvairių klausimų bei apžiūrės vaiką. Kraujo tyrimas gali padėti įvertinti uždegimo stiprumą, tačiau nepadės atskirti, kokios kilmės yra plaučių uždegimas. Diagnozei patvirtinti gali reikėti atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą.

### Kaip gydomas plaučių uždegimas?

Dauguma vaikų, sergančių plaučių uždegimu ir prižiūrimi gydytojo, gali būti gydomi namuose. Vaikui reikia užtikrinti ramybę. Vaikas turėtų gerti daug skysčių, nes tai padeda skystinti skreplius ir gerinti atsikosėjimą. Skysčiai geriami dažnai, nedideliais kiekiais. Sergančiam plaučių uždegimu ir gydomam namuose vaikui gydytojas paskirs geriamuosius antibiotikus. Antibiotikus reikia gerti kelis kartus per dieną. Jie skiriami sirupų ar tablečių forma. Būtina, kad vaikas išgertų visą gydytojo paskirtą antibiotikų kursą, kuris dažniausiai trunka 7–10 dienų, kartais ilgiau.

Temperatūrai ir skausmui mažinti dažniausiai skiriamas paracetamolis ar ibuprofenas. Vaistų dozė priklauso nuo vaiko amžiaus bei svorio, todėl paklauskite gydytojo, kaip dažnai ir kiek šių vaistų galite duoti. Kosulį veikiantys vaistai gali šiek tiek palengvinti atsikosėjimą.

Tabako dūmai apsunkina ligos eigą, todėl vaiko aplinkoje rūkyti negalima.

### Kada Jūsų vaiką gydytojas apžiūrės pakartotinai?

Paskyrus gydymą antibiotikais namuose, gydytojas pakartotinai Jūsų vaiką turėtų pamatyti po dviejų dienų ir įvertinti jo būklę bei klinikinius požymius. Jeigu vaiko būklė blogėja (šiuo atveju 2 dienų laukti nereikia), būtina pakartotinai susisiekti su gydytoju, kuris koreguos gydymą arba rekomenduos vykti į ligoninę. Jeigu plaučių uždegimu sergantis vaikas pradėjo vemti, viduriuoti, atsisako gerti skysčius, reikia taip pat nedelsiant susisiekti su gydytoju.

### Jeigu vaikas susirgo plaučių uždegimu, kada rekomenduojama vykti į ligoninę?

- Vaiko amžius iki vienerių metų.
- Vaikas serga kita lėtine ar įgimta liga.
- Būklė yra sunki (karščiuoja  $\geq 38,5$  °C, sunkiai alsuoja, ryškėja dusulys, kvėpavime dalyvauja pilvas, tarpšonkauliniai raumenys, atsisako valgyti, vemti, tampa vangus ir mieguistas ar atvirkščiai – dirglus ir sujaudintas).

- Vaiko būklė nežiūrint paskirto gydymo ir jo laikantis negerėja.
- Karščiuojantis vaikas atsisako gerti skysčius ar jų geria nepakankamai.
- Vaikas atsisako gerti paskirtus vaistus.
- Šeimoje nėra galimybės užtikrinti vaiko gydymo ir slaugos.

#### Kiek laiko vaikai serga plaučių uždegimu?

Vaiko, sergančio nekomplikuotu bakterinės kilmės plaučių uždegimu, būklė dažniausiai jau per 24–48 val. nuo antibiotikų paskyrimo pradeda gerėti. Pradeda mažėti kūno temperatūra, ji pakyla rečiau ir trumpesniai laikui. Palengvėja vaiko kvėpavimas, jis tampa aktyvesnis, geriau geria skysčius ir noriau valgo. Persirgęs plaučių uždegimu vaikas dar kelias savaites kosės, bet kosulys vis retės. Vaiko būklei pradėjus gerėti, paskirtas gydymas turi būti tęsiamas tiek dienų, kiek nurodė gydytojas. Visus rūpimus klausimus apie vaiko sveikatą aptarkite su vaiko gydytoju.

### Protokolo įdiegimo aprašas

Įdiegiant protokolą, ASPĮ turi turėti šiuos žmogiškuosius ir materialiuosius išteklius:

#### A. Pirminio asmens sveikatos priežiūros lygio įstaigos:

- Vaikų ligų gydytoją arba šeimos gydytoją.
- Bendruomenės slaugytoją.
- Galimybę ištirti pneumonijos uždegimo žymenis – atlikti bendrą kraujo tyrimą, C reaktyviojo baltymo tyrimą, procalcitonino testą.
- Galimybę atlikti kvėpavimo organų rentgenologinį ištyrimą.
- Galimybę atlikti *Mantoux* reakciją.

#### B. Antrinio ir tretinio asmens sveikatos priežiūros lygio įstaigos:

- Vaikų ligų gydytoją.
- Gydytoją vaikų pulmonologą.
- Gydytoją radiologą.
- Gydytoją rehabilitologą.
- Vaikų intensyviosios terapijos ir reanimacijos gydytoją.
- Vaikų skubiosios pagalbos skyrių ar poskyrį.
- Vaikų ligų skyrių ar poskyrį arba dienos stacionarą.
- Vaikų intensyviosios terapijos ir reanimacijos skyrių ar poskyrį.

- Vaikų slaugytoją.
- Socialinį darbuotoją.
- Galimybę atlikti biocheminius, mikrobiologinius, bakterijų jautrumo antibiotikams tyrimus.
- Galimybę atlikti išorinio kvėpavimo funkcijos tyrimą mokyklinio amžiaus vaikams.
- Galimybę atlikti ultragarsinį plaučių tyrimą.
- Galimybę atlikti pleuros ertmės punkciją.
- Galimybę diferencinės diagnostikos tikslu atlikti kitus tyrimus.

#### C. Tretinio asmens sveikatos priežiūros lygio įstaigos (papildomai prie aprašytųjų B):

- Galimybę atlikti virusologinius, kompleksinius mikrobiologinius bei imunologinius tyrimus.
- Galimybę atlikti nuodugnesnį ištyrimą dėl tuberkuliozės, imunologinius tyrimus.
- Galimybę atlikti bronchoskopiją ir kitus invazivius kvėpavimo sistemos tyrimus.
- Galimybę atlikti išorinio kvėpavimo funkcijos tyrimą ikimokyklinio amžiaus vaikams.
- Galimybę ištirti alergiją vaistams.
- Gydytoją vaikų chirurgą ir kitus gydytojus specialistus, reikalingus diferencinei diagnostikai ir komplikacijų gydymui.

Vienam arba kitam sveikatos priežiūros lygiui priskiriama ASPĮ ar jos padalinys gali pats atlikti būtinus tyrimus arba sudaryti sutartis su kitomis ASPĮ dėl šių tyrimų atlikimo.

### Protokolo auditavimo aprašas

Protokolo auditavimą ASPĮ atlieka vidaus audito grupės nariai.

Protokolo taikymo efektyvumą atspindintys kriterijai:

- Ankstyva plaučių uždegimo diagnostika ir būklės sunkumo įvertinimas.
- Racionali antibiotikų terapija.
- Hospitalizacijos dažnio sumažinimas.
- Hospitalizacijos trukmės sumažinimas.
- Plaučių uždegimo komplikacijų dažnio sumažinimas.
- Lėtinių ligų, kurios pasireiškia plaučių uždegimu, ankstyva atrankinė patikra.
- Diagnostikos ir gydymo išlaidų sumažinimas.

**LITHUANIAN NATIONAL PROTOCOL OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN****Arūnas Valiulis<sup>1,2,5</sup>, Valdona Misevičienė<sup>3</sup>, Eglė Vaitkaitienė<sup>4</sup>, Violeta Radžiūnienė<sup>1,5</sup>**

Vilnius University Medical Faculty, <sup>1</sup>Clinic of Children's Diseases and <sup>2</sup>Institute of Public Health; Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, <sup>3</sup>Clinic of Children's Diseases and <sup>4</sup>Department of Disaster Medicine; <sup>5</sup>Vilnius City Clinical Hospital, Lithuania

**Abstract.** *The current protocol (guidelines) of paediatric community acquired pneumonia (PCAP) was created by initiative of Lithuanian Ministry of Health and by supporting of European social foundation within the project No. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015 "Improvement of personal health care quality by elaborating diagnostic and treatment protocols for the protection of the highest risk patients". Twenty diagnostic and treatment protocols of children diseases, selected during representative survey of clinicians, administrative staff of in-patients and out-patients paediatric departments and health service quality auditors were created in 2014–2015 (leader of paediatric part of project is prof. A. Valiulis). PCAP was chosen by primary and secondary – tertiary paediatric care specialists among the first diseases which need diagnostic and treatment standardization and reclamation. The protocol is created in collaboration with Vilnius University, Lithuanian University of Health Sciences, Lithuanian Paediatric Society, Lithuanian Paediatric Respiratory Society on the basis of "Lithuanian consensus report of diagnostic and treatment of paediatric pneumonia: evidence based recommendations for clinicians" (Editor: Valiulis A, 2005). The renew protocol include chapters of epidemiology, etiology, classification, algorithm of diagnostics in primary and secondary – tertiary care, differential diagnostics, assessment of severity, up-to-day algorithms of out-patient and in-patient treatment with empirical succession of selection of antibiotics, algorithm of treatment of necrotizing pneumonia as well as pneumonia complications (empyema, abscess, etc.). The protocol also include steps of implementation of this protocol and list of criteria for medical audit. The summary table of validity of evidence based data of all aspects of management of PCAP is presented. These protocols are recommended to use by all Lithuanian health care providers – clinicians, nurses in both out-patient and in-patient settings as well as institutions which are responsible for health care quality control. Full text of protocol is published in website of Lithuanian Ministry of Health <http://www.sam.lt>*

**Key words:** children, community acquired pneumonia, pneumonia complications, patient safety, diagnostics, differential diagnostics, treatment, algorithms, guidelines, Lithuanian Paediatric Society, Lithuanian Ministry of Health.

**LITERATŪRA**

1. Valiulis A (red.), Narkevičiūtė I, Dumčius S, Bojarskas J, Misevičienė V, Bush A, Thomson A. Lietuvos vaikų pneumonijų diagnostikos ir gydymo sutarimas. Įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams. Vilnius: Eugrimas, 2005; 1–32.

2. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A, British Thoracic Society Standards of Care Committee: British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2: ii1-23.

3. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25–76.

4. Esposito S, Patria M, Tagliabue C, et al. CAP in children. *European Respiratory Monograph* 2014; 63: 130–39.

5. Principi N, Esposito S. Management of severe com-

munity-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66: 815–22.

6. Bowen SJ, Thomson AH. British Thoracic Society paediatric pneumonia audit: a review of 3 years of data. *Thorax* 2013; 68: 682–89.

7. Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatric Infect Dis J* 2012; 31: e78–85.

8. World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet No. 331. 2011. Prieiga per internetą: [www.who.int/media-centre/factsheets/fs331/en](http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs331/en)

9. Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 262–69.

10. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 9: CD004875.

**Adresas:**

Prof. habil. dr. Arūnas Valiulis

Vilniaus m. klinikinės ligoninės Vaikų ligų klinika

Antakalnio g. 57, LT-10207 Vilnius

Tel. mob. +370 699 85185; El. paštas: [arunas.valiulis@mf.vu.lt](mailto:arunas.valiulis@mf.vu.lt)

Gautas: 2015-02-01

Priimtas spaudai: 2015-04-03

## Informacija autoriams

### **Publikavimo pirmumo teisė**

Straipsnis, pateikiamas spausdinti žurnalo mokslinių straipsnių skyriuje, turi būti niekur nepublikuotas. Jeigu kituose leidiniuose jau buvo skelbtas bent vieno iš autorių straipsnis, kuriame panaudota ta pati tiriamoji medžiaga arba jos dalis, autorius privalo apie tai pranešti leidėjui ir pateikti dvi anksčiau spausdinto straipsnio kopijas.

### **Autorystė**

Straipsnio autorių gali būti ne daugiau kaip penki, išskyrus daugiacentrius tyrimus ir klinikinių atvejų aprašymus. Kiekvienas straipsnio autorius turi aktyviai dalyvauti atliekant tyrimą ir rengiant straipsnį spaudai. Autoriais gali būti asmenys, tiesiogiai dalyvavę planuojant tyrimą (pateikiant hipotezę, parenkant tyrimo metodus) ar analizuojant ir interpretuojant rezultatus, rašę straipsnį arba konsultavę rašiusįjį, sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutiniame straipsnio variante, ir prisiimantys atsakomybę už tos informacijos teisingumą. Kiti prie straipsnio rengimo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

### **Atsakomybė**

Straipsniuose pateikiami autorių vertinimai, nuomonės ir rekomendacijos nebūtinai turi sutapti su redaktorių kolegijos ar leidėjo nuomone. Nei redaktorius, nei leidėjas neatsako už šią informaciją.

### **Bendrieji mokslinių straipsnių reikalavimai**

Straipsnis neturi viršyti 40 000 spaudos ženklų (1 spaudos lankas), įskaitant ir lenteles. Straipsnį turi sudaryti mokslo publikacijai būtinos dalys: tyrimo tikslas, tyrimo medžiaga ir metodai, rezultatai, aptarimas, išvados ir naudotos literatūros sąrašas.

Pateikiami du visų autorių pasirašyti straipsnio egzemplioriai, išspausdinti kokybiškame baltame A4 formato popieriuje, o kartu tekstas diskelyje (*Word 7.0* ar vėlesne versija *Times New Roman* šrif-

tu). Ant diskelio užrašykite kompiuterinės programos pavadinimą, savo pavardę, telefono numerį ir failo pavadinimą. Tekstai, lentelės, brėžiniai (diagramos) pateikiami puslapiuose, kurių kiekvieno spausdinamasis laukas yra 170 × 245 mm. Atstumai nuo lapo viršaus ir apačios – 25 mm, kairė parastė – 25 mm, dešinė – 20 mm. Tarp eilučių turi būti du intervalai. Straipsnių puslapiai turi būti sunumeruoti viršuje, jeigu pieštuku – dešiniajame kampe. Straipsnio pabaigoje būtina nurodyti straipsnio pirmojo autoriaus darbovietės adresą, telefono ir fakso numerius, elektroninio pašto adresą.

Straipsnio medžiagą išdėstykite tokia tvarka: antraštinis lapas, santrauka lietuvių ir anglų kalbomis, pagrindiniai žodžiai lietuvių ir anglų kalbomis, santrumpos, įvadas, tyrimo medžiaga ir metodai, rezultatai, aptarimas, išvados ir literatūra.

Rengiant mokslinius straipsnius, reikia laikytis mokslinio lietuvių kalbos stiliaus reikalavimų, terminus rašyti lietuviškai, kai nėra atitikmens – lotyniškai. Už terminus atsako autorius. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

Mokslinius ir profesinio tobulėjimo studijų straipsnius recenzuoja žurnalo redaktorių kolegijos paskirti du arba trys recenzentai (vienas iš jų neturi būti žurnalo kolegijos narys); jų pavardės neskelbiamos. Recenzijos saugomos ne mažiau kaip dvejus metus nuo straipsnio publikavimo arba atsisakymo jį skelbti. Jei pageidauja, autoriai gali susipažinti su recenzijų turiniu ir išvadomis.

Bendrieji reikalavimai pateikti pagal Lietuvos mokslo tarybos patvirtintus reikalavimus, keliamus recenzuojamiems periodiniams ir tęstiniams leidiniams (Nr. 239, 1997-11-14 bei Nr. V-5, 2000-02-23).

Lietuvos mokslo tarybos nutarimu Nr. III-75 (1999-07-07) žurnalas „Vaikų pulmonologija ir alergologija“ pripažintas recenzuojamu leidiniu ir įrašytas į Daktaro disertacijai ir habilitacijai pripažintamų Lietuvos periodinių ir tęstinių leidinių sąrašą. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie LR SAM

viršinininko įsakymu Nr. 34 (2001-03-14) žurnale leista šalia mokslinių straipsnių skelbti informaciją apie receptinius vaistus.

**Antraštinis lapas.** Jame turi būti straipsnio pavadinimas, autorių vardai ir pavardės, darbovietės ir pareigos. Atskirai nurodoma pavardė ir vardas, adresas, darbo telefono, fakso numeriai ir elektroninio pašto adresas autoriaus, su kuriuo redakcija turėtų aptarti iškilusius publikacijos rengimo spaudai klausimus.

Antrajame puslapyje lietuvių ir anglų kalbomis spausdinama santrauka (*Abstract*) ir penki pagrindiniai žodžiai (*Key words*). Santrauka turi būti struktūruota ir išsami (ne mažiau kaip 600 spaudos ženklų), būtinas tikslus straipsnio pavadinimas anglų kalba. Jeigu tekste vartojami sutrumpinimai, jų sąrašas pateikiamas iškart po straipsnio santraukos. Straipsnio autoriai turi raštu nurodyti, kuriame žurnalo skyriuje pageidauja skelbti straipsnį.

**Teksto stilius.** Masė, matmenys, procentai ir laipsniai žymimi arabiškaisiais skaitmenimis ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymenimis. Nurodykite visų farmakologinių preparatų tarptautinius pavadinimus ir grupę, kuriai jie priklauso.

**Lentelės.** Kiekviena lentelė privalo turėti pavadinimą ir numerį. Ji turi būti išspausdinta atskirame lape. Vartojamos tik standartinės santrumpos. Tekste turi būti nurodyta tiksli lentelės vieta.

**Paveikslai.** Kiekvieno paveiksluko kitoje pusėje turi būti užrašytas jo numeris ir pavadinimas arba TIF formato failas. Tekste paveikslai žymimi „1 pav.“ ir t. t.

**Korektūra.** Straipsnio korektūrą leidėjas siunčia pirmajam įrašytam straipsnio autoriui (jeigu antraštiniame lape nenurodyta kitaip), ir jis privalo leideiui ją grąžinti pataisytą. Autorius yra atsakingas už teksto pakeitimus ir papildymus.

## Literatūra

Nurodykite ne daugiau kaip 20 literatūros šaltinių. Pageidautina, kad cituojami literatūros šaltiniai būtų ne senesni kaip penkerių metų. Jie turi būti sunumeruoti ir išvardyti ta tvarka, kuria cituojami straipsnyje. Tekste literatūros šaltinio numeris pateikiamas arabiškais skaitmenimis laužtiniuose skliaustuose, pvz., [76; 11]. Jeigu cituojamo straipsnio autorių yra mažiau kaip penki, reikia nurodyti juos visus. Kai autorių yra daugiau kaip penki, išvardijami pirmieji trys. Sąrašas sudaromas pagal pavyzdį:

### *Straipsnis iš žurnalo:*

Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 1998; (1): 1–17.

Zolubas M. Buitiniai alergenai: ar galima jų išvengti? *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 1998; 1(1): 73–83.

### *Straipsnis iš konferencijų medžiagos:*

Ročka S, Valiulis A. Recurrent bronchial obstruction syndrome and parasitoses. In: *Proceed. of XXII International Congress of Pediatric. Amsterdam, August 9–14, 2003*, p. 243.

### *Straipsnis iš knygos:*

Sly RM. Allergic disorders. In: Arvin AM, Nelson WE, Berhman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Publ., 2001, p. 610–654.

### *Knyga:*

Silvermann M. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. London: Chapman & Hall Medical, 2007. 515 p.

# Turinys

## Contents

<b>XX Vilniaus tarptautinės vaikų pulmonologijos ir alergologijos konferencijos–mokyklos programa (Vilnius, 2015 m. balandžio 23–24 d.)</b> .....	3
Programme of XX Vilnius International Paediatric Pulmonology and Allergology Conference–School (Vilnius, April 23–24, 2015)	
<b>Eutanazija vaikų amžiuje: <i>pro</i> ir <i>contra</i></b> .....	5
Euthanasia in Children: <i>pro</i> and <i>contra</i> <i>Andrew Bush, Pieter Sauer</i>	
<b>Išnešioti kūdikio tachipnėjos įvertinimas ir gydymo taktika</b> .....	18
Approach to the Term Baby With Tachypnoea <i>Andrew Bush</i>	
<b>Pneumokokinė vakcina, vaikų pneumonija ir empiema: epidemiologinių tyrimų pamokos</b> .....	29
Pneumococcal Vaccine, Childhood Pneumonia and Empyema: Lessons from Epidemiologic Surveys <i>Steve Turner</i>	
<b>Kokliušas ir užsitęsęs paauglių kosulys</b> .....	34
Pertussis in Adolescents with Prolonged Cough <i>Rimvydas Ivaškevičius, Inga Ivaškevičienė, Vytautas Usonis</i>	
<b>Pleuros skysčio uždegiminių ląstelių diagnostinė vertė</b> .....	41
Diagnostic Value of Pleural Fluid Inflammatory Cells <i>Rolandas Zablockis, Edvardas Danila, Saulius Diktanas, Monika Vinčerauskaitė, Elvyra Ostanevičiūtė</i>	
<b>Bronchų astma sergančio vaiko aplinkos, šeimos socialinių veiksnių ir gyvenimo kokybės sąsajos</b> .....	48
Paediatric Asthma, Home Environment, Parental Socioeconomic Status and Quality of Life <i>Eglė Vaitkaitienė, Vaida Taminskienė, Arūnas Valiulis, Apolinaras Zaborskis</i>	
<b>Genotipo ir imuninių veiksnių sąveika bronchų astmos patogenezėje</b> .....	59
Interaction Between Genotype and Immune Factors in the Pathogenesis of Bronchial Asthma <i>Vaida Taminskienė, Eglė Vaitkaitienė, Arūnas Valiulis</i>	
<b>Naminių gyvūnų laikymo sąsajos su vaikų psichikos sveikata</b> .....	71
Interface Between Pets Keeping and Mental Health of Children <i>Paulius Stravinskas, Sigita Lesinskienė, Genė Šurkienė</i>	
<b>Kūdikų žindymas ir atopinis dermatitas: apsauginis ar skatinantis poveikis?</b> .....	76
Breastfeeding and Atopic Dermatitis in Infants: Protective or Inductive Role? <i>Girėna Slatkevičienė, Jūratė Staikūnienė</i>	

<b>Bronchopulmoninės displazijos vėlyvosios komplikacijos</b> .....	82
Remote Complications of Bronchopulmonary Dysplasia	
<i>Aliona Baublienė, Arūnas Valiulis</i>	
<b>Vaikų ūminis pilvo skausmas: ultragarsinio tyrimo vertė diagnozuojant apendicitą</b> .....	89
Acute Abdominal Pain in Children: Value of Ultrasound Scanning in the Diagnosis of Appendicitis	
<i>Ruslanas Rancevas, Saulius Rutkauskas, Giedrė Diržytė</i>	
<b>Mokinių dažniausių sveikatos sutrikimų ir ligų paplitimo netolygumai vieno Lietuvos miesto ir rajono mokyklose</b> .....	94
Inequalities of Prevalence of Common Health Disorders and Diseases of Children in Urban and Rural Schools of One Lithuanian District	
<i>Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė, Rita Sketerskienė, Marija Jakubauskienė</i>	
<b>Iškvėpiamo azoto monoksido koncentracijos tyrimų reikšmė kvėpavimo ligų diagnostikai ir gydymo efektyvumo stebėsenai</b> .....	103
Clinical Significance of Exhaled Nitric Oxide Concentration Measurements for Diagnostics and Monitoring of Respiratory Diseases	
<i>Brigita Jonaitytė, Rūta Kibarskytė, Virginija Šileikienė</i>	
<b>Pirminių imunodeficitu sergančių pacientų atranka: neimunologams skirtas daugiapakopis diagnostikos protokolas</b> .....	110
Patient-centered Screening for Primary Immunodeficiency, a Multi-stage Diagnostic Protocol Designed for Non-Immunologists	
<i>Esther de Vries bendradarbiaujant su Europos imunodeficitų draugijos nariais</i>	
<b>Lietuvos vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostikos ir gydymo protokolas</b> ....	127
Lithuanian National Protocol of Diagnostics and Treatment of Community Acquired Pneumonia in Children	
<i>Arūnas Valiulis, Valdonė Misevičienė, Eglė Vaitkaitienė, Violeta Radžiūnienė</i>	
<b>Informacija autoriams</b> .....	156
Instructions for Authors	

## VAIKŲ PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA

*2015 m. balandis, XVIII tomas, Nr. 1*

Pusmetinis žurnalas vaikų ir suaugusiųjų pulmonologams,  
alergologams ir klinikiniais imunologams, vaikų alergologams,  
bendrosios praktikos gydytojams ir pediatrams

Vyriausiasis redaktorius **Arūnas Valiulis**

Kalbos redaktorė *Jolanta Storpirštienė*

Viršelio dailininkė *Audronė Uzielaitė*

Tiražas 500 egz.

Išleido Vilniaus universitetas,  
Vilniaus universiteto leidykla  
Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius  
El. paštas: *info@leidykla.vu.lt*

Spausdino UAB „Baltijos kopija“  
Kareivių g. 13B, LT-09109 Vilnius

Kaina 16 Lt