

VAIKŲ PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA

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



Lietuvos pediatrių draugijos,
Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos
ir Lietuvos Respublikos ERS (European
Respiratory Society) narių asociacijos leidinys

<http://www.pediatrija.org>
<http://www.pulmonologija.lt>



2017 m. gegužė, XX tomas, Nr. 1

VAIKŲ PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA

Pusmetinis recenzuojamas mokslo žurnalas vaikų ir suaugusiųjų
pulmonologams alergologams ir klinikiniam imunologams, vaikų
alergologams, bendrosios praktikos gydytojams ir pediatrams

Paediatric Pulmonology and Allergology is an official peer-reviewed scientific
journal of Lithuanian Paediatric Society, Lithuanian Paediatric Respiratory Society
and Lithuanian Association of ERS (European Respiratory Society) Members Index
Copernicus Journal's Master List (ICV 53,16 for 2015), published since 1998
Professor Arūnas Valiulis, Editor-in-Chief

Lietuvos pediatrų draugijos,
Lietuvos vaikų pulmonologų draugijos,
Lietuvos Respublikos ERS (European Respiratory Society)
narių asociacijos leidinys
Vilnius, 2017

VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS

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

VYR. REDAKTORIAUS PAVADUOTOJAS

Andrew Bush, *prof. dr.*, Imperatoriškojo koledžo universitetas, Londonas, 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.*, Tampere universiteto Pediatrijos mokslinių tyrimų institutas, Suomija

Kai-Hakon Carlsen, *prof. dr.*, Oslo universiteto Vaikų astmos, alergijos ir lėtinųjų plaučių ligų klinika, Norvegija

Joanna Chorostowska-Wynimko, *prof. dr.*, Nacionalinis TB ir plaučių ligų institutas, Varšuva, Lenkija

Peter Diczpinigaitis, *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

Vaidotas Urbonas, *doc. dr.*, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

Eglė Vaitkaitienė, *doc. dr.*, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija

Algirdas Utkus, *prof. dr. (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. dr. (HP)*, Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas

Odilija Rudzevičienė, *prof. dr.*, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

Arvydas Ambrozaitis, *prof. habil. dr.*, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

Edvardas Danila, *prof. dr. (HP)*, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

Violeta Kvedarienė, *dr.*, 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

Genutė Šurkienė, *prof. habil. dr.*, Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas

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**, *prof. dr.*, Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; **Gintautas Brimas**, *prof. dr. (HP)*, Vilniaus universiteto Gastroenterologijos, nefrologijos ir chirurgijos klinika; **Iveta Skurvydienė**, *dr.*, Tauragės ligoninė; **Rolandas Zablockis**, *doc. dr.*, Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika; **Vytautas Kasilevičius**, *prof. dr.*, Vilniaus universiteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika; **Indrė Būtienė**, *dr.*, Klaipėdos universiteto Sveikatos mokslų fakultetas; **Sigitė Petraitienė**, *doc. dr.*, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika

REDAKCIJOS ADRESAS

VšĮ Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

Antakalnio g. 57, LT-10207 Vilnius

Tel. +370 699 85185, el. paštas: arunas.valiulis@mf.vu.lt

<http://www.pediatrija.org>

© „Vaikų pulmonologija ir alergologija“, 2017

© EduCom, 2017

Europos pediatrių akademijos pareiškimas: Europa turi apsaugoti vaikus ir jaunuolius nuo pasyvaus rūkymo

Adamos Hadjipanayis^{1,2,3}, Tom Stiris^{1,4,5}, Stefano del Torso^{1,6}, Jean-Christophe Mercier^{1,7,8}, Arūnas Valiulis^{1,9,10}, Jonas Ludvigsson^{1,11,12,13,14}

¹Europos pediatrių akademija, Bruselis, Belgija, ²Larnakos ligoninės Pediatrijos skyrius, Larnaka, ir ³Kipro Europos universiteto Medicinos fakultetas, Nikozija, Kipras, ⁴Oslo universiteto ligoninės Neonatologijos skyrius ir ⁵Oslo universiteto Medicinos fakultetas, Norvegija, ⁶Pirminės vaikų sveikatos priežiūros centras, Padova, Italija, ⁷Louis Mourier ligoninės Skubiosios pagalbos skyrius ir ⁸Paryžiaus Diderot universitetas, Paryžius, Prancūzija, ⁹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika ir ¹⁰Visuomenės sveikatos institutas, Vilnius, ¹¹Karolinska instituto Medicinos epidemiologijos ir biostatistikos skyrius, Stokholmas, ir ¹²Örebro universitetinė ligoninė, Örebro, Švedija, ¹³Notingeno universiteto Medicinos fakulteto Epidemiologijos ir visuomenės sveikatos skyrius, ¹⁴Kolumbijos universiteto Medicinos fakultetas, Niujorkas, JAV

Pasyvus rūkymas dažniau paveikia vaikus nei suaugusiuosius. 2004 metais pasyvaus rūkymo žalą patyrė 40 proc. vaikų, 33 proc. nerūkančių vyrų ir 40 proc. nerūkančių moterų [5]. Nors dauguma Europos šalių turi išbulintus rūkymo draudimo įstatymus [2, 6, 8], tačiau daug vaikų vis dar patiria pasyvaus rūkymo įtaką. Apskritai 2009–2013 metais 21 šalyje pasyvus rūkymas paveikė 48,7 proc. vaikų iki 15 metų amžiaus [4]. Pasyvaus rūkymo ekspozicijos dažnis skyrėsi įvairiose Europos šalyse, kaip antai Graikijoje, Lenkijoje ir Rumunijoje dažnis buvo atitinkamai 62,3; 45,4 ir 36,1 proc.

Vaikams, kurie patiria pasyvų rūkymą, yra didesnė astmos atsiradimo, kvėpavimo takų ligų, otito, galvos skausmo, staigios kūdikių mirties ir elgesio sutrikimų rizika, šie vaikai taip pat dažniau hospitalizuojami [1]. Karališkojo Britanijos gydytojų koledžo 2010 metų duomenimis, 11 proc. apatinių kvėpavimo takų infekcijų, 8 proc. švokštimo epizodų vaikams iki 3 metų amžiaus, 4 proc. astmos 3–4 metų vaikams ir 22 proc. meningito atvejų gali būti siejami su rūkymu. Pažymėtina, kad vienas iš penkių staigios kūdikių mirties atvejų ir didelė dalis visų hospitalizacijų gali būti priklausoma nuo pasyvaus rūkymo [3].

Vaikai dažniau pažeidžiami, nes jie turi labai ribotas galimybes pasirinkti gyvenamąją aplinką. Pasyvus rūkymas vaikus gali veikti namuose, mokykloje, kai kuriose šalyse taip pat viešojo maitinimo ar vaikų priežiūros įstaigose, automobiliuose, autobusuose ir kitose viešose vietose. Visgi namai



lieka pagrindė vieta, kurioje vaikai patiria pasyvaus rūkymo žalą. Be to, augę namuose, kuriuose buvo rūkoma ir leidžiama rūkyti, dažniau pradeda rūkyti patys.

Nėščiosios ekspozicija pasyviam rūkymui turi įtakos vaisiaus vystymuisi bei didina mažos kūno masės naujagimio ir neišnešiotumo riziką.

Taigi, pasyvus rūkymas yra didžiulė milijonų Europos vaikų sveikatos problema, todėl jų apsauga turi prasidėti prenataliniu laikotarpiu ar net prieš moteriai pastojant.

Europos pediatrių akademija (EAP/UEMS-SP), pagrindinė Europos Sąjungos pediatrams atstovaujanti organizacija, skatina politikus imtis priemonių siekiant sumažinti pasyvaus rūkymo daro-

mą žalą vaikams. Vaikai niekada patys nesirenka pasyvaus rūkymo, todėl visuomenei tenka ypatinga atsakomybė apsaugoti vaikus ir jaunuolius nuo pasyvaus rūkymo ir pasirūpinti, kad jie nepradėtų rūkyti. Pirmasis Europos Sąjungos politikų žingsnis galėtų būti dar didesnis rūkymo reklamos suvaržymas.

Pasyvus rūkymas kyla iš aktyvaus rūkymo. Mūsų vaikai turi būti apsaugoti nuo abiejų, taip sumažinant tiesioginę pasyvaus rūkymo riziką bei riziką patiems vaikams pradėti rūkyti. Vis daugėja

šalių, kurios ieško politinių sprendimų vadinamajai „tabako žaidimo pabaigos“ strategijai įgyvendinti – tai valstybinio lygmens ketinimas sumažinti rūkymo dažnį, pavyzdžiui, iki mažiau kaip 5 proc., ir iki aiškiai nustatytos datos, pavyzdžiui, 2025 metų. Toks tikslas yra realus, jei bus remiamasi PSO Tabako kontrolės konvencijos metodais, kurie buvo rati-kuoti daugiau kaip 180 šalių [7].

Mes, pediatrai, raginame kiekvienos šalies valdžios institucijas savarankiškai imtis veiksmų šia kryptimi, užtikrinant ateities kartų gerovę.

LITERATŪRA

1. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 897–905.

2. http://ec.europa.eu/health/tobacco/smoke-free_environments/index_en.htm

3. <http://shop.rcplondon.ac.uk/products/passive-smokingandchildren?variant=6634905477>

4. Mbulo L, Palipudi KM, Andes L, Morton J, Bashir R, Fouad H, Ramanandraibe N, Caixeta R, Dias RC, Wijnhoven TM, Kashiwabara M, Sinha DN, Tursan d'Espaignet E, Group GC. Secondhand smoke exposure at home among one billion children in 21 countries: findings from the Global Adult Tobacco Survey (GATS). *Tob Control* 2016.

5. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from expo-

sure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377:139–146.

6. Scientific Committee on Tobacco and Health. Update of evidence of health effects of second-hand smoke. Department of Health, London, 2004.

7. WHO framework convention of tobacco control, ratified by more than 180 countries.

8. World Health Organization. WHO framework convention on tobacco control. WHO Document Production Services, Geneva, 2005.

9. Hadjipanayis A, Stiris T, del Torso S, (...) Valiulis A., et al. Europe needs to protect children and youths against secondhand smoke. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 145-46. DOI 10.1007/s00431-016-2805-8.

Pirmą kartą publikuotas žurnale European Journal of Pediatrics 2016-11-14, išverstas ir perspausdintas gavus Europos pediatrų akademijos (EAP/UEMS-SP) leidimą.

Adresas:

European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP)
Av. de la Couronne 20, Brussels BE-1050,
Belgium



**LIETUVOS MOKSLŲ AKADEMIJOS
MOTINOS IR VAIKO KOMISIJOS METINĖ KONFERENCIJA
„MODERNIOJI PEDIATRIJA 2017“**

Konferencija skirta pasaulinei vaikų gynimo dienai

Lietuvos mokslų akademijos salė, Gedimino pr. 3, Vilnius
2017 m. birželio 1 d.

P R O G R A M A

9.00 – 10.00	REGISTRACIJA
10.00 – 10.10	ATIDARYMAS
10.00 – 13.00	PIRMASIS PLENARINIS POSĖDIS „Bendrieji vaikų sveikatos priežiūros kokybės ir prieinamumo klausimai“, pirmininkauja prof. Vytautas Basys, <i>Lietuvos mokslų akademijos Motinos ir vaiko komisija</i> , prof. Arūnas Valiulis, <i>Lietuvos mokslų akademijos Motinos ir vaiko komisija</i> , <i>Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika ir Visuomenės sveikatos institutas</i>
10.10 – 10.30	Anželika Balčiūnienė, dr. Rita Sketerskienė, <i>Lietuvos sveikatos apsaugos ministerija</i> Aktualūs vaikų sveikatos priežiūros klausimai, vaikų teisių apsaugos naujovės
10.30 – 11.00	Dr. Stefano del Torso, <i>Europos pediatrių akademijos (EAP/UEMS-SP) viceprezidentas</i> , <i>Briuselis, Belgija</i> , <i>Pirminės vaikų sveikatos priežiūros centras, Paduva, Italija</i> Moderniosios pediatrijos samprata: pirminė vaikų sveikatos priežiūra Europoje
11.00 – 11.25	Prof. Algirdas Utkus, <i>Vilniaus universiteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra</i> ; Anželika Balčiūnienė, dr. Rita Sketerskienė, <i>Sveikatos apsaugos ministerija</i> Retąja liga sergantis vaikas bendruomenėje – specializuoto centro ir pirminės priežiūros gydytojo bendradarbiavimo pagrindai
11.25 – 11.50	Doc. Darius Leskauskas, <i>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichiatrijos klinika</i> Žalingų įpročių reklama ir prevencija paauglių akimis
11.50 – 12.15	Dr. Sigita Burokienė, <i>Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas Vaikų ligoninė</i> , <i>Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika</i> Skubioji pagalba – ambulatorinę ir stacionarinę vaikų sveikatos priežiūrą jungianti grandis
12.15 – 13.00	Simpoziumas „Vaikų sveikatos priežiūra Lietuvoje – kaip ji atrodo žvelgiant skirtingų sveikatos paslaugų teikėjų akimis“ – doc. Vaidotas Urbonas, Laimutė Šumskienė, dr. Indrė Būtienė, <i>Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika</i> , <i>Vilniaus Centro poliklinika</i> , <i>Klaipėdos privati vaikų poliklinika</i> „Mama, aš sergu“
13.00 – 14.00	Pietūs

14.00 – 17.00	<p>ANTRASIS PLENARINIS POSĖDIS „Sveikatos sistemos paribys: paauglių sveikata ir perėjimas į suaugusiųjų amžių“, pirmininkauja Anželika Balčiūnienė, <i>Sveikatos apsaugos ministerijos Asmens sveikatos priežiūros departamento Motinos ir vaiko skyrius, doc. Vaidotas Urbonas, Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika</i></p>
14.00 – 14.25	<p>Prof. Arūnas Valiulis, <i>Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika ir Visuomenės sveikatos institutas, Lietuvos atstovas Europos pediatrių akademijoje (EAP/UEMS-SP)</i> Lėtinių ligų kontrolės programos mobiliajame telefone, kontroliuojama savigyda ir kitos šiuolaikinės technologijos pediatro praktikoje</p>
14.25 – 14.50	<p>Doc. Laimutė Vaidelienė, <i>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinika</i> Lėtine liga sergantis vaikas ribinėse amžiaus grupėse: pirmą dieną mokykloje, pirmą dieną įkopus į suaugusiųjų amžių</p>
14.50 – 15.15	<p>Doc. Vilmantė Aleksienė, dr. Rasa Garunkštienė, <i>Lietuvos muzikos ir teatro akademija, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Vaikų ligoninės Neonatologijos centras</i> Muzikos terapija vaikams: kasdienė praktika ir moksliniai tyrimai Lietuvoje</p>
15.15 – 15.35	Kavos pertrauka
15.35 – 15.50	<p>Justina Račaitė, doc. Marija Jakubauskienė, prof. Genutė Šurkienė, <i>Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas</i> Tėvų emigracijos pasekmės Lietuvoje likusių vaikų sveikatai</p>
15.50 – 16.05	<p>Rūta Maceinaitė, prof. Genutė Šurkienė, <i>Vilniaus universiteto Visuomenės sveikatos institutas</i> Lietuvos mokyklų bendruomenių dalyvavimas stiprinant vaikų sveikatą</p>
16.05 – 16.40	<p>Prof. Aukšė Mickienė, dr. Liucijus Ambraška, <i>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Infekcinių ligų klinika</i> Paauglių ir jaunų suaugusiųjų skiepijimas: ar meningokokinė infekcija tik kūdikių liga?</p>
16.40 – 17.00	<p>Prof. Arūnas Valiulis, Paulius Kalibatas, <i>Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika ir Visuomenės sveikatos institutas</i> Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos protokolas kaip standartizuoto ir saugaus gydymo modelis pediatrijoje</p>
17.00 – 17.30	LMA MOTINOS IR VAIKO KOMISIJOS GARBĖS DIPLOMO ĮTEIKIMAS



XXI VILNIUS INTERNATIONAL PAEDIATRIC PULMONOLOGY AND ALLERGOLOGY CONFERENCE–SCHOOL

Vilnius University Aula Parva, Universiteto Str. 3, Vilnius

June 2, 2017

PROGRAMME

8.30 – 10.00	REGISTRATION
9.00 – 9.45	Workshop “Respiratory Manifestations of Immunodeficiency: Clinical Cases” , speaker Dr. Austen Worth, <i>Great Ormond Street Hospital, London, UK</i> , moderators Dr. Jelena Roscon & Neringa Stirbienė, <i>Vilnius University Clinic of Children’s Diseases</i>
10.00 – 10.10	OPENING
10.10 – 11.30	FIRST PLENARY SESSION , Chairmen Prof. Arūnas Valiulis & Prof. Regina Ėmužytė, <i>Vilnius University Clinic of Children’s Diseases and Public Health Institute</i>
10.10 – 10.35	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK</i> Really Severe Asthma – What Have We Learned in 2016
10.35 – 11.05	Dr. Louise Fleming, <i>National Heart and Lung Institute, London, UK</i> Transition the Asthmatic Child to Adult Care
11.05 – 11.30	Prof. John Henderson, <i>School of Social and Community Medicine, University of Bristol, UK</i> The Early Origins of COPD: Lung Function Development in Childhood
11.30 – 12.00	Coffee break
12.00 – 13.00	SECOND PLENARY SESSION , Chairmen Prof. Arūnas Valiulis & Assoc. Prof. Sigita Petraitiienė, <i>Vilnius University Clinic of Children’s Diseases and Public Health Institute</i>
12.00 – 12.30	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK</i> ERS Task Force: Advances in Diagnostics and Management of Primary Ciliary Dyskinesia
12.30 – 13.00	Dr. Austen Worth, <i>Great Ormond Street Hospital, London, UK</i> Advances in Primary Immunodeficiencies
13.00 – 14.00	Lunch

14.00 – 15.45	THIRD PLENARY SESSION , Chairmen Prof. Arūnas Valiulis & Prof. Odilija Rudzevičienė, <i>Vilnius University Clinic of Children's Diseases and Public Health Institute</i>
14.00 – 14.25	Prof. John Henderson, <i>School of Social and Community Medicine, University of Bristol, UK</i> Viruses, Asthma and Allergy: Are We Close to a Cure?
14.25 – 14.50	Dr. Louise Fleming, <i>National Heart and Lung Institute, London, UK</i> Exercise Induced Laryngeal Obstruction
14.50 – 15.15	Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK</i> Recent Advances in Paediatric Interstitial Lung Disease
15.15 – 15.30	Tomas Alasevičius, <i>Vilnius University Clinic of Children's Diseases</i> SERPINA1 Gene Polymorphisms and Infant Wheezing: New Evidences of Early Onset of COPD
15.35 – 15.45	Vaida Taminskienė, <i>Vilnius University Public Health Institute</i> Health Related Quality of Life Studies as Method of Better Understanding and Control of Asthma in Children: Lessons From Lithuanian Cohort
15.45 – 16.00	Coffee break
16.00 – 16.30	Workshop „Phenotyping and Management of Preschool Wheezing“ , speaker Prof. John Henderson, <i>School of Social and Community Medicine, University of Bristol, UK</i> , moderator Assoc. Prof. Laimutė Vaidelienė, <i>Lithuanian University of Health Sciences</i>
16.30 – 17.00	Workshop „Obesity and the Lung“ , speaker Prof. Andrew Bush, <i>Imperial College, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital, London, UK</i> , moderator Dr. Robertas Kemežys, <i>Vilnius University Clinic of Children's Diseases</i>
17.00 – 17.20	Prof. Arūnas Valiulis, <i>Vilnius University Clinic of Children's Diseases</i> New Targets for the Treatment of Asthma in Children
17.20 – 17.30	CLOSING AND FINAL REMARKS
18.00 – 21.00	Dinner

Virusų reikšmė astmos patogenezėje – ar visi virusai lygiaverčiai?

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

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

Santrauka. *Virusinės kvėpavimo takų infekcijos vaikystėje yra dažnos ir sukelia įvairius simptomus, įskaitant švokštimą iki tol sveikiems ir švokštimo priepuolius atopine astma sergantiems vaikams. Neaišku, ar bet kuri virusinė kvėpavimo takų infekcija turi įtakos astmai atsirasti, ar galbūt virusinė infekcija tėra jau esamų infekcijos ir astmos predispozicinių veiksnių išdava. Pirmiausia reikėtų atsakyti bendrojo termino „astma“ ir tiksliai nurodyti aptariamą ligos pobūdį. Svarbiausias prenatalinis veiksnys, lemiantis ilgalaikes kvėpavimo sistemos baigtis, yra motinos rūkymas, tačiau veiksnių yra daugiau ir jie turi neabejotiną įtakos plaučių struktūrai, gimimo svoriui bei virkštelės imunologinei funkcijai. Postnataliniu laikotarpiu sutrikusi imuninė funkcija ir oro tėkmės obstrukcija lemia virusines kvėpavimo takų infekcijas, be to, pastebėta, kad pačios virusinės infekcijos sumažina kvėpavimo funkciją. Tyrimai daugiausia dėmesio skyrė respiraciniam sincitijaus virusui (RSV) ir rinovirusui (RV). RSV, be abejo, sukelia ilgesnius ligos simptomus, bet jo reikšmė astmos patogenezėje lieka ilgų diskusijų objektu. Palivizumabo profilaktika sumažina švokštimo dažnį, tačiau atopinei astmai pasireikšti įtakos neturi. COAST tyrimo duomenimis, ankstyva RV infekcija susijusi su vėliau pasireiškiančia astma, be to, neseniai kadherinų šeimos narys, epitelio genas CDHR3 nustatytas kaip sunkios ikimokyklinio amžiaus vaikų astmos rizikos veiksnys ir nurodoma, kad jis yra ir RV-C receptorius. Kito neseniai atlikto tyrimo autoriai teigia, kad ORMDL3 geno vieno nukleotido polimorfizmas susijęs su ūminiu RV švokštimu ir vėlesne astma. Apibendrinant neabejotinai yra bendrų astmos ir virusinio švokštimo predispozicinių veiksnių ir pastebėta papildoma RV-C infekcijos reikšmė astmai atsirasti. Bet kol kas tyrimai, įrodantys galimai RV nulemtos astmos prevenciją, pavyzdžiui, monokloniniu CDHR3 pakaitalu, dar neatlikti, todėl dar laukia ilgą pažinimo kelias.*

AB šiai publikacijai gavo paramą iš Karališkosios Bromptono ligoninės ir Herfyldo NSS fondo Nacionalinio sveikatos tyrimų instituto Respiracinių ligų biomedicininų tyrimų skyriaus ir Imperiškojo Londono koledžo, JK.

Reikšminiai žodžiai: *rinovirusas, respiracinis sincitijaus virusas, atopija, eozinofilai, interferonas, kadherinas, ORMDL3, CDHR3, MUC5AC, vaikai.*

Santrumpos: *BPD – bronchų ir plaučių displazija, RV – rinovirusas, RSV – respiracinis sincitijaus virusas, IGKS – inhaluojamieji gliukokortikosteroidai, LCI – plaučių klirenso indeksas, IL – interleukinas, IgE – imunoglobulinas E.*

Seniai žinoma respiracinių virusinių infekcijų įtaka ūminiams astmos priepuoliams pasireikšti. Ar respiracinės virusinės infekcijos sukelia astmą, tai yra, vaikui, kuris įprastai būtų buvęs sveikas, po infekcijos išsivysto astma, nėra aišku. Kita vertus, respiracinės virusinės infekcijos gali būti tik anksčiau ar jau esamų veiksnių, kurie ir sukelia astmą, išdava. Kitaip tariant, astmos ir virusinio švokštimo rizikos veiksniai yra bendri. Žinoma, šios dvi paradigmos nėra išimtinės ir gali egzistuoti kartu. Šios apžvalgos tikslas – peržiūrėti naujausius duomenis apie virusinių infekcijų ir vaikystėje pasireiškiančių švokštimo sutrikimų sąsajas.

Kas yra astma?

Kaip buvo aptarta ankstesniame straipsnyje, astma yra bendras terminas, kuris greičiausiai pergyveno savo naudą [1]. Literatūroje apstu netinkamų apibrėžimų, įskaitant „bet kada pasireiškusį švokštimą“, „gydytojo diagnozuotą astmą“ ir „skirti astmos medikamentai“. Kaip matysite ir kaip jau buvo aptarta anksčiau, svarbiausia apibūdinti kvėpavimo takų ligą remiantis kintančia oro tėkmės obstrukcija, kvėpavimo takų uždegimu ir infekcijomis [2]. Užduot klausus, ar astma dažniau pasireiškia bronchų ir plaučių displazija (BPD) sergantiesiems, reikėtų klausti, ar BPD pacientams dažniau pasireiškia kvė-

pavimo takų ligos ir koks šių ligų pobūdis? Literatūros apžvalga rodo, kad kvėpavimo takų liga BPD atvejais pasireiškia nuolatine ir kintančia kvėpavimo takų obstrukcija esant atsakui į broncholitikus [3–5] ir nėra eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo, bent jau kiek rodo iškvėpiamo azoto oksido matavimai ir iškvėpiamo oro temperatūra [6, 7]. Tai nėra tik semantiniai ypatumai – nustačius tikrąją kvėpavimo takų ligą išvengiama nereikalingo inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) skyrimo nesamam eozinofiliniam uždegimui gydyti.

Niekur kitur tai nėra taip svarbu, kaip kalbant apie virusų įtaką „astmos“ patogenezėje. Puikiai žinomas užsitęsęs povirusinio švokštimo sindromas, tačiau klaustina, ar jis susijęs su eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu, kas būdinga alerginei astmai, ar ne. Pavyzdžiui, Tenesio tyrime [8] dalyvavo daugiau kaip 95 000 vaikų per penkis žiemos sezonus. Tyrimo hipotezė – jei virusinė infekcija sukelia astmą, tai turėtų būti ryšys tarp gimimo mėnesio, virusinių infekcijų piko žiemą ir astmos. Astma buvo diagnozuota, jei laikotarpiu nuo trejų su puse ir penkerių su puse metų amžiaus tiriamasis buvo gydytas astmos medikamentais ir turėjo didelį ligotumą, kuris vertintas arba gydymo prednizolonu faktų, arba vienu ir daugiau skubių kreipimųsi į priėmimo skyrių dėl astmos. Nustatyta reikšmingai didesnė kvėpavimo takų ligų rizika gimusiems keturis mėnesius iki žiemos virusinių ligų sezono, tačiau, kaip teigiama lydimajame straipsnyje [9], atopinės astmos diagnozė nebuvo nustatoma, todėl kvėpavimo takų liga, kurios sezoniniai kitimai stebėti, nebuvo paaiškinta.

Ūminiai astmos priepuoliai: virusai blogiukai

Jrodymais pagrįsta respiracinių virusų įtaka ūminiams astmos priepuoliams ikimokyklinio ir mokyklinio amžiaus vaikams pasireiškia [10–12]. Paminėtinas tiek virusų išskyrimo dažnis, ypač pasitelkiant modernias molekulinės technikas, tiek epidemiologinis ryšys tarp astmos priepuolių ir virusinių respiracinių infekcijų žiemos piko. Tačiau dabar žinoma, kad bakterijos tokių priepuolių metu išskiriamos taip pat dažnai, kaip ir virusai [13]. Be abejo, išsky-

rimas dar nereiškia, kad ryšys priežastinis. Gali būti, kad bakterijų išskyrimas tėra antrinis, dėl virusų sukeltos gleivinės imunosupresijos atsirandantis arba net inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS) sukeltos imunosupresijos reiškinys [14]. Žinoma, kad suaugusiųjų IKS vartojimas susijęs su pneumonijos [15], tuberkuliozės [16] ir atipinių mikobakterijų infekcijų [17] rizika. Galiausiai derėtų prisiminti Berksono klaidą – kuo daugiau ieškai skirtumų tarp atvejų ir kontrolės, tuo didesnė tikimybė kažką surasti.

Tiriamas bakterijų vaidmuo astmos priepuoliams davė prielaidą dviem ikimokyklinio amžiaus vaikų tyrimams, kuriuose buvo atsitiktiniu būdu skiriamas azitromicinas ir placebo dėl „varginančių respiracinių simptomų“ arba ūminio švokštimo [18, 19]. Saikinga azitromicino nauda nustatyta abiejuose tyrimuose, tačiau didelį nerimą kelia makrolidams atsparių organizmų selekcija [20]. Be to, tyrimai neatsakė į klausimą, ar bakterijos iš tiesų yra patofiziologine prasme atsakingos, nes azitromicinas pasižymi imunomoduliuojančiomis savybėmis [21], įskaitant didesnį epitelinio interferono atsaką į virusines infekcijas [22]. Tai itin svarbu, nes astma sergančių suaugusiųjų ir vaikų epitelinio interferono atsakas į virusines infekcijas yra silpnesnis [23–25]. Tačiau vėl lieka neaišku, ar tai yra pirminis reiškinys, ar nulemtas astmos gydymo.

Kalbant apie mokyklinio amžiaus vaikus, virusai nėra vieninteliai kaltininkai. Neabejotinas alerginio uždegimo, virusinių infekcijų ir astmos priepuolių ryšys. Viename tyrime hospitalizacijos tikimybė dėl astmos priepuolio buvo 20 kartų didesnė esant įsijautrinimui alergenui, didelei šio alergeno ekspozicijai namuose ir nustačius respiracinį virusą [26]. Be to, mokyklinio amžiaus vaikų gydymas omalizumabu reikšmingai sumažino astmos priepuolių dažnį bei padidino besimptomų dienų skaičių [27]. Galiausiai, ekstremaliais atvejais, esant pakankamai didelei alergeno ekspozicijai, astmos priepuoliai kyla nepriklausomai nuo virusinių infekcijų [28, 29]. Pabrėžiama, kad ikimokyklinio amžiaus vaikams, sergantiems tik epizodiniu virusiniu švokštimu, alerginio uždegimo ir virusinių infekcijų ryšys nėra reikšmingas, todėl labai svarbu suprasti, kad ne visos kvėpavimo takų ligos yra vienodos.

Ar virusai sukelia astmą: kaip veikia prenataliniai ir ankstyvojo gyvenimo įvykiai?

Bendra hipotezė: sunkios virusinės respiracinės infekcijos susijusios su vėlesne astma, nes ankstyvojo gyvenimo veiksniai lemia tiek didesnę astmos riziką, tiek sunkių infekcijų riziką. Ir iš tiesų yra nemažai tai įrodančių faktų. Postnatalinę kvėpavimo funkciją ir disfunkciją veikia neigiami prenataliniai veiksniai vienu iš keturių mechanizmų [30]: (1) bet kuri priežastis, lemianti neišnešiotumą arba mažą gimimo svorį, lemia ir kvėpavimo takų obstrukciją; (2) pakitęs imuninis atsakas, ką rodo virkštelės tyrimai; (3) pakitusi plaučių struktūra; ir (4) (sutampa su (1)) bet kuri cezario pjūvio priežastis turi ilgalaikės įtakos mikrobiomui.

Struktūriniai pokyčiai, daugiausia nustatyti gyvūnų nikotino poveikio modeliais, apima kvėpavimo takų sienos sustorėjimą [31], antrinio alveolių dalijimosi sutrikdymą [31], teigiamą *MUC5AC* ekspresijos reguliaciją [32], padidėjusią kolageno depoziciją [32], cirkuliarių kvėpavimo takų susiaurėjimą ir pailgėjimą [33], visa tai kartu turi įtakos labai ankstyvam kvėpavimo takų hiperjautrumui, net iki pasireiškiant kvėpavimo takų uždegimui ir infekcijai [33]. Nėra aiški neišnešiotumo ir mažo gimimo svorio įtaka kvėpavimo takų spindžio pokyčiams atsirasti. Motinos rūkymas ir ankstesni nėštumai keičia virkštele tekančio kraujo mononuklearų atsaką, bet vėlgi mechanizmas nėra aiškus [34], taip pat veikia ir *Toll* baltymo receptoriaus funkciją [35]. Gimdymas per cezario pjūvį reiškia, kad vaisius neturi kontakto su makšties flora, tai mažų mažiausiai paveikia fekalinį mikrobiomą net iki mokyklinio amžiaus ir didina alerginių ligų riziką [36–38].

Pertho atlikto longitudinalinio tyrimo duomenimis, vaikams, hospitalizuotiems dėl sunkaus bronchiolito, dar iki ligos pasireiškimo nustatoma kvėpavimo takų obstrukcija ir šie pakitimai išlieka iki vidurinės vaikystės [39]. COAST tyrimas parodė, kad kūdikiams, kuriems pasireiškė virusinė infekcija su švokštumu, nustatyta žemesnė fitohemagliutinino (PHA) sąlygota virkštelės mononuklearų gama interferono sekrecija, kuri nekrito ir pirmaisiais gyvenimo metais [40]. Svarbu, kad šis poveikis pastebėtas tiek RV, tiek RSV sukulto švokštimo atvejais.

Postnataliniu laikotarpiu tiek kvėpavimo takų obstrukcija, tiek hiperjautrumas yra susiję su didesne astmos rizika. COPSAC tyrimo duomenimis, 40 proc. astma sergančių ligonių kvėpavimo takų obstrukciją lemia prenataliniai veiksniai ir 60 proc. – postnataliniai [40]. Trys kohortiniai tyrimai parodė ankstyvojo kvėpavimo takų hiperjautrumo svarbą vertinant ilgalaikės kvėpavimo takų ligos baigtis [41–43].

Kaip virusai sąveikauja su kvėpavimo takais postnataliniu laikotarpiu?

Daugelio naujagimių kohortinių tyrimų duomenimis, vaikams, kuriems išlieka švokštimas šešerių metų amžiuje, kvėpavimo takų obstrukcija nuo gimimo iki mokyklinio amžiaus vis blogėja [45, 46]. Svarbūs du ligos progresavimo veiksniai – ankstyva dauginė sensitizacija oro alergenams ir sunkus (tariamai virusų sukeltas) švokštimas [46]. COAST grupė parodė, kad sensitizacija, o ne virusinė infekcija yra pradinis veiksnys ir kad šešiamėčiai, kuriems diagnozuota astma, dažniau sirgo švokštimo ligomis pirmaisiais gyvenimo metais [47]. Astmos diagnozė buvo 10 kartų labiau tikėtina po RV nulemto švokštimo, bet tik 2,6 karto – esant papildomai RSV infekcijai [47].

Naujausi duomenys praplėtė mūsų ankstyvųjų virusinių infekcijų įtakos suvokimą. Drakensteino naujagimių kohortą (Pietų Afrika) sudarė 967 vaikai prenataliniu laikotarpiu [48], iš jų 314-ai pirmaisiais gyvenimo metais pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcija, taip numatyta 0,27 infekcijos epizodo vaikui per metus. Per kiekvieną infekcijos epizodą (mediana 6, IQR 4–7) ištirti mikroorganizmai indukuotų skreplių metodu [49]. Tyrėjai nustatė kvėpavimo dažnį ir plaučių klirenso indeksą (LCI) šešių savaičių ir vienerių metų amžiuje, iki pasireiškiant pneumonijai. Iš 648 vaikų, kuriems tirta kvėpavimo funkcija vienerių metų amžiuje, 150 vaikų buvo apatinių kvėpavimo takų infekcija. Bet kuri sunki apatinių kvėpavimo takų infekcija (arba dauginės sunkios apatinių kvėpavimo takų infekcijos) buvo nepriklausomas sutrikusios plaučių funkcijos rizikos veiksnys vienerių metų amžiuje, nepriklausomai nuo bazinės funkcijos [50]. Nieko keista, kad

kvėpavimo funkcija šešių savaičių amžiuje, neišnešiotumas ir kūdikio augimas taip pat buvo rizikos veiksniai. Šis tyrimas parodo, kad dažnų infekcijų atvejais apatinių kvėpavimo takų infekcijos susijusios (beveik be abejonės priežastiniu ryšiu) su blogėjančia kvėpavimo funkcija. Tiksliai į tai atsakys tik intervencinis tyrimas. Minėto tyrimo reikšmė neišaiškinti išsivysčiusiose šalyse, be to, tyrimas neleidžia atsakyti į klausimą, ar svarbus infekcijos sukėlėjas (virusas, bakterija ar abu).

Ar visi virusai lygūs: RSV

Stebimieji tyrimai. RSV sukiamų ligų vaikystėje reikšmė visuomenės sveikatai neabejotina; našta pasauliniu mastu tikrai yra didelė. Tačiau neišku, ar RSV infekcija sukelia astmą. Tucsono grupės tyrėjai stebėjo RSV teigiamus 207 kūdikius, įvertino simptomus, atopiją odos dūrio mėginiais ir nustatė plaučių funkciją 13 metų amžiuje [51]. Po infekcijos šiems vaikams dažniau pasireiškė dažnas ir retas švokštimas, tačiau bendras sergamumas atopine astma nebuvo didesnis.

Priešingai, Sigurs ir bendraautorai stebėjo RSV teigiamų bronchiolito kūdikių kohortą (N=47) ir neinfekuotų kūdikių kontrolinę grupę (N=93) iš santykinai mažos bendruomenės. Kartotiniai tyrimai atlikti 3, 7, 13 ir 18 metų amžiuje po RSV bronchiolito [52–55]. Pastarojo tyrimo metu [55] 46/47 RSV bronchiolito ir 92/93 kontrolės asmenys buvo labai išsamiai ištirti. Tyrimas atliktas pasitelkiant klausymyną, klinikinį ištyrimą, odos dūrio mėginius, serumo IgE antikūnų įkvėpiamiesiems alergenams nustatymą, kraujo eozinofiliją, iškvėpiamo azoto oksido frakciją, spirometriją, plaučių klirenso indeksą ir sauso oro hiperventiliacijos mėginį. Tai, ko gero, išsamiausias kvėpavimo takų ligos aprašymas literatūroje. Paaiškėjo, kad RSV bronchiolitu sergantiems asmenims buvo didesnė astmos, alerginio konjunktyvito ir atopinės sensitizacijos rizika nepriklausomai nuo tėvų atopijos. Taip pat RSV grupėje spirometrijos rezultatai buvo prastesni ir dažniau rodė obstrukciją. Įdomu tai, kad plaučių klirenso indeksas buvo vienodas abiejose grupėse, tačiau buvo didesnis astmos ligonių, nepriklausomai nuo ankstesnės RSV infekcijos. Kvėpavimo takų

hiperjautrumas, ūminis atsakas į beta-2 agonistus ir kraujo eozinofilija buvo ryškesni RSV grupėje, nors šeiminė atopijos anamnezė abiejose grupėse buvo panaši. Autoriai padarė išvadą, kad RSV infekcija sukelia atopinę astmą.

Tyrimo rezultatai yra labai prieštaringi. Be jokios abejonės, tyrimas atliktas labai kruopščiai ir daug pacientų bei kontrolinės grupės narių dalyvavo tęstiniuose tyrimo etapuose. Tačiau tik vienam iš 92 kontrolinės grupės vaikų pasireiškė persistuojantis švokštimas 18 metų amžiuje. Tai kur kas mažiau, nei tikėtasi, todėl neatmestina tikimybė, kad šios grupės nelygintinos tarpusavyje. Tyrimas atliktas mažoje bendruomenėje, todėl mažiausiai tikėtina, kad RSV bronchiolitas buvo diagnozuotas didelės astmos rizikos pacientams ir liko mažos rizikos kontrolinė grupė, kuriai ir taip astmos rizika maža. Tyrimas nebuvo atkartotas.

Intervenciniai tyrimai. Stipriausių įrodymų, kad RSV sukelia astmą, būtų gauta sumažinus astmos dažnį intervenciniu būdu. Akivaizdu, tam puikiai tiktų anti-RSV monokloniniai antikūnai – palivizumabas. Viename atsitiktinių imčių tyrime buvo skirta palivizumabo (N=214) ir placebo (N=215) 33–35/40 savaičių gestacinio amžiaus kūdikiams [56]. Pirminis tyrimo tikslas buvo nustatyti švokštimo dienų skaičių einamaisiais metais. Šį skaičių palivizumabas reikšmingai sumažino, palyginti su placebo (1,8 proc. ir 4,5 proc.). Švokštimo pasikartojimas pasitaikė 10 proc. rečiau palivizumabo grupėje, taip pat mažiau nustatyta ir RSV respiracinių infekcijų (0,9 proc. palivizumabo ir 4,5 proc. placebo grupėse). Švokštimo dažnio sumažėjimas tikėtinas atsižvelgiant į Tucsono tyrimų duomenis, tačiau labai laukiami longitudinaliniai kvėpavimo fenotipavimo rezultatai mokykliniame amžiuje.

Kitame tyrime [57] taip pat buvo įtraukiami 33–35/40 savaičių gestacinio amžiaus kūdikiai, kurie stebėti trejus metus. Palivizumabas skirtas 349 kūdikiams, kontrolinę grupę sudarė 95 kūdikiai. Tai nebuvo atsitiktinių imčių tyrimas, gydymas skirtas remiantis „vietine medicinos praktika“ (kas nebuvo paaiškinta). Pirminis tyrimo tikslas buvo išsiaiškinti tėvų pastebėtus švokštimo epizodus pirmaisiais vaiko gyvenimo metais. Palivizumabo grupėje švokštimo epizodai pasireiškė reikšmingai rečiau

(6,4 proc. ir 18,9 proc.). Vėlgi rezultatai tikėtini atsižvelgiant į Tucsono duomenis [51]. Daug įdomesni šešerių metų amžiaus longitudinaliniai rezultatai (tirta 75 proc. pradinės imties) [58]. Pasikartojantys gydytojo diagnozuoti švokštimo epizodai palivizumabo grupėje pasitaikė rečiau nei kontrolinėje grupėje (15,3 proc. ir 31,6 proc., $p=0,003$). Tačiau atopinės astmos dažnis reikšmingai nesiskyrė (15,3 proc. palivizumabo, 18,2 proc. kontrolinėje grupėje, p nereikšmingas). Šio tyrimo išvada buvo priešinga nei Sigurs ir bendraautorių [52–55] – tai yra RSV prevencija neapsaugo nuo atopinės astmos.

Bėda ta, kad abu šie tyrimai įtraukė ne normalius išnešiotus naujagimius. Net vėlyvas neišnešiotumas lemia kvėpavimo takų ligos fenotipą esant ryškesniems respiraciniams simptomams [59–62] ir lengvai kvėpavimo takų obstrukcijai [2, 3], todėl nepaisant neigiamų prevencijos rezultatų neišnešiotiems kūdikiams profilaktika palivizumabu galėtų juos apsaugoti nuo astmos. Visgi, remiantis dabartiniais duomenimis, RSV infekcija yra ne astmos sąlyga, o predispozicinis veiksnys.

Ar visi virusai lygūs: RV

Žinomi trys RV serotipai, žymimi A, B ir neseniai atrastas RV-C. Šių virusų išsami charakteristika jau buvo pateikta [63–65]. RV, ypač RV-B, dažniau išskiriami besimptomų vaikų grupėje [66]. RV yra vieni dažniausių vaikų respiracinių ligų sukėlėjų [67]. Aišku, kad RV-A ir RV-C labiau susiję su ūminiais švokštimo priepuoliais, palyginti su RV-B. *In vitro* RV-B replikacija lėtesnė nei kitų subtipų, taip pat RV-B mažiau skatina citokinų ir interferono išskyrimą; RV-A ir RV-C poveikis šiame tyrime buvo panašus [68]. Neaišku, ar RV-C iš tiesų dažniau sukelia infekcijas nei RV-A, nes kai kurie tyrėjai nustatė RV-C infekcijos sąsajas su dabartinėmis ir vėlesnėmis hospitalizacijomis vaikystėje [69, 70], o kitų tyrėjų duomenimis, RV-A ir RV-C turi vienodos įtakos hospitalizacijoms dėl švokštimo [71]. Brazilijos ikimokyklinio amžiaus vaikų tyrime RV-A buvo dažniausiai išskiriamas patogenas, bet RV-C dažniau pasitaikė švokštimo pogrupyje [72].

Genetiniai tyrimai rodo, kad RV situacija kitokia. COAST tyrime nustatyta ankstyvos RV infekcijos

asociacija su astma jau buvo aprašyta (nors nebuvo nustatytas RV tipas). Atliktas 2–6 metų amžiaus vaikų, sergančių sunkia astma, GWAS tyrimas, į kurį įtraukta 1 173 astma sergantys vaikai, o kontrolinę grupę sudarė 2 522 vaikai [73]. Šio tyrimo pranašumas tas, kad vienas iš įtraukimo į tyrimą kriterijų buvo sunkus švokštimo priepuolis, todėl labai tikėtina, kad tiriamiesiems iš tiesų pasireiškė sunkus, gydytojo girdėtas švokštimas. Nustatyti keturi tikėtini genai – *GSDMB*, *ILR1*, *IL33*, *RAD50*, tačiau poveikio efektas didesnis nei ankstesnių tyrimų galbūt todėl, kad tiriamieji buvo tikrieji „švokštikai“. Tyrime pirmą kartą nustatytas kadherinų šeimos geno *CDHR3* ryšys su švokštimu bei koduojančio polimorfizmo rs69673330 ryšys su hospitalizacija dėl švokštimo epizodo – iš tiesų stiprus fenotipas. Kitame tyrime potencialius genus ištyrus *micro-array*, HeLa ir sinusų epitelinių ląstelių metodika, nustatytas *CDHR3* kaip RV-C receptoriaus veikimo mechanizmas [74]. Taip pat paaiškėjo, kad rs6967330 polimorfizmas *CDHR3* susijęs su dešimteriopai stipresniu RV-C jungimosi giminingumu ir naujų viruso dalelių susidarymu *in vitro*. Autoriai svarstė: jei poveikis panašus *in vivo*, tuomet šis polimorfizmas galėtų būti sunkesnės RV-C ligos žymuo. Deja, astmos diagnozė vėl nebuvo tiksli. COAST tyrimo kriterijai buvo: (a) gydytojo diagnozuota astma, (b) albuterolio skyrimas dėl dažno kosulio ar švokštimo, (c) kontrolinių vaistų vartojimas, (d) gydytojo paskirtas pakopinio gydymo planas ir (e) prednizolono terapija. COPSAC tyrime astmos kriterijai buvo šie: (a) ne mažiau kaip 5 varginančių respiracinių simptomų epizodai, trunkantys mažiausias tris dienas iš eilės, (b) užsitęsęs naktinis kosulys ir kosulys, nesusijęs su virusine liga, (c) epizodinis albuterolio vartojimas ir (d) atsakas į trijų mėnesių gydymą inhaliuojamaisiais kortikosteroidais bei simptomų atsinaujinimas nutraukus gydymą. COPSAC kriterijai labiau įtikinami, tačiau nė vieno iš minėtų tyrimų detalumas neprilygsta Sigurs ir bendraautorių atlikto tyrimo.

Ankstesniame GWAS tyrime (kuriame *CDHR3* nebuvo rastas kaip „astmos genas“) analizuoti 10 365 asmenys, kuriems diagnozuota astma, ir 16 110 asmenų kontrolinė grupė (bendra imtis iš 23 tyrimų) [75]. Pirmą kartą atrastas 17q21 lokusas, tačiau lieka neaišku, kuris iš keleto kandidatų yra

tikrasis „astmos genas“. Šis lokusas susijęs tik su vaikystėje prasidėjusia (iki 16 metų amžiaus) astma. Stebėjimai sustiprinti sujungus COAST (200 vaikų) ir COPSAC (297 vaikai) kohortas ir tiriant kartu su 100 suaugusiųjų kontroline grupe. Tirtos RV, *ORMDL3* genotipo (17q21) sąveikos su astma, taip pat tirta 17q21 genų ekspresija periferinio kraujo mononukleuose pradiniame taške ir po stimuliacijos [76]. Rastas ryšys tarp 17q21 variantų ir RV, bet ne RSV asocijuoto švokštimo, taip pat nustatytos reikšmingos asociacijos tarp 17q21 variantų, RV švokštimo ir astmos. TT alelio rs7216389 srityje nešiotojams buvo labai didelė astmos diagnozės rizika, bet tik jei buvo bent vienas RV sąlygotas švokštimas; jei RV infekcijos nebuvo, astmos rizika nėra didesnė. Tyrimas taip pat parodė, kad *ORMDL3* ir *GSDM8* (abu genai yra 17q21 lokuse) genų ekspresija ryškesnė RV stimuliuotose ląstelėse. Darant prielaidą, kad RV infekcija pasiskirsto atsitiktinai tarp TT alelio nešiotojų ir nėra papildomų nežinomų veiksnių (tarkime, TT nešiotojai turi predispoziciją sirgti astma), tai reikštų, kad daliai kūdikių RV infekcija sukėlė astmą.

Ar yra biologinis tikėtimumas?

Viename tyrime ovalbuminui sensitizuotoms ir provokuotoms suaugusioms BALB/c pelėms RV-1b (serotipas, kuriuo gali būti užkrečiamos pelės) sukėlė ryškesnę kvėpavimo takų eozinofiliją, kvėpavimo takų hiperjautrumą ir eotaksino-1, IL-4, IL-13 ir IFN- γ ekspresiją. Skiriant antieotaksiną-1 šie pokyčiai sumažėjo. Panašus poveikis pastebėtas pašalinus makrofagus, greičiausiai todėl pakito IL-4 ir eotaksino-1 gamyba. RV, eotaksinas-1 ir IL-4 rasti CD68 mononukleuose [77]. Kitame tyrime, priešingai, suaugusioms BALB/c pelėms, kurios sensitizuotos

namų dulkių erkėmis, išsivystė neeozinofilinė kvėpavimo takų liga [78], lyginant su naujagimių pelių tyrimu [79]. Pirmojo tyrimo atveju RV infekcija sukėlė ryškesnę neutrofiliją ir audinių jautrumą metacholinui, bet neturėjo jokio poveikio eozinofilijai. Žinoma, pelių modelio reikšmė žmogaus fiziologijai yra diskutuotina tiek vystymosi, tiek bendra prasme, tad pirmuoju atveju reikšmingesni atsakymai gauti taikant naujagimių pelių modelį [79]. Tačiau yra bent dalis biologinio tikėtimumo ir plaučių fiziologijos duomenų, rodančių, kad RV infekcija gali sukelti eozinofilinį kvėpavimo takų ligos fenotipą. Tikslesni tyrimai, kuriuose bus taikoma RV infekcijos prevencija, padės geriau atsakyti į šiuos klausimus.

Išvados

Jau seniai žinoma, kad ankstyvojo gyvenimo ir ypač prenataliniu laikotarpiu patirti neigiami veiksniai daro įtaką kvėpavimo takų struktūrai bei sistemei imuninei funkcijai, ir tai turi neabejotinos reikšmės vėlesnei astmai atsirasti ir ankstyvoms švokštimo ligoms pasireikšti. Yra ir naujų duomenų, rodančių virusinių respiracinių infekcijų poveikį silpnesnei plaučių funkcijai. RSV infekcija lemia užsitęsusį švokštimą, bet dabartiniai prevenciniai tyrimai rodo, kad atopinės astmos neišvengiama taikant palivizumabo terapiją, taigi RSV infekcija greičiausiai nėra astmą sukeliantis veiksnys. Tačiau esama neginčijamų genetinių ir plaučių fiziologijos įrodymų, kad RV infekcija didina vėlesnės astmos riziką, bent jau specifinių polimorfizmų *ORMDL3* lokuse turintiems vaikams. Didžiausią įtaką daro RV-C, bet galima ir RV-A reikšmė. Tikslesnių duomenų bus gauta taikant RV imunizaciją ir tiriant šios profilaktikos įtaką astmai.

THE ROLE OF VIRUSES IN ASTHMA PATHOGENESIS: ARE ALL VIRUSES EQUAL?

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. Respiratory viral infection is frequent in young children, and the cause of multiple acute symptoms, including wheezing in otherwise normal children, and wheeze attacks in children with pre-existing atopic asthma. What is controversial is whether any respiratory virus infection can result in a child developing asthma who otherwise would not have the disease, or whether viral respiratory infection is due to pre-existing factors predisposing both to infection and also to asthma. The first essential is to discard the umbrella term 'asthma' and determine precisely the nature of the airway disease being described. There are numerous antenatal factors, of which the most important is maternal smoking, which can affect long term respiratory outcomes, via effects on lung structure, birth weight and cord blood immunological function. Postnatally, it has been demonstrated that abnormal immunological function and airflow obstruction precede respiratory viral infection, but recently also that viral infections can lead to a reduction in lung function. The research focus has been in particular on respiratory syncytial virus (RSV) and rhinovirus (RV). RSV certainly causes prolonged symptoms, but whether it causes asthma has long been disputed. Palivizumab prophylaxis has led to reduced wheeze, but at follow up, the evidence is that atopic asthma is not prevented. The COAST study implicated early RV infection as being associated with later asthma. Recently, CDHR3, an epithelial gene in the cadherin family, was found in a genome wide association study (GWAS) to be associated with severe pre-school asthma attacks, and furthermore, it is a receptor for RV-C. Another recent study implicated the combination of a coding single nucleotide polymorphism in the ORMDL3 gene, a known associate of paediatric asthma in a previous GWAS, and acute RV wheezing illness, with subsequent asthma. So in conclusion, there is certainly evidence that there are common pre-disposing factors for asthma and viral wheezing infections, but now mounting evidence that in particular RV-C infection may have an additional effect in determining whether the child will develop asthma. The definitive study involving prevention of RV wheezing illness, for example with prophylaxis with a CDHR3 decoy monoclonal, has yet to be done.

Key words: Rhinovirus, Respiratory syncytial virus, atopy, eosinophil, interferon, cadherin, ORMDL3, children.

AB is an NIHR Senior Investigator and additionally was supported by the NIHR Respiratory Disease Biomedical Research Unit at the Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London.

LITERATŪRA

1. Pavord ID, Bush A, Holgate S. Asthma diagnosis: addressing the challenges. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 339–41.
2. Bush A, Nagakumar P. Preschool wheezing phenotypes. *Eur Med J* 2016; 1: 93–101.
3. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey LPA. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2014; 43: 808–16.
4. Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013; 68: 767–76.
5. Bush A, Bolton C. Longer term sequelae of prematurity: the adolescent and young adult. In: Hibbs AM, Muhlebach MS (Ed). *Respiratory outcomes in preterm infants from infancy to childhood*. Publ Humana Press, USA, p. 99–118.
6. Baraldi E, Bonetto G, Zachello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 68–72.
7. Carraro S, Piacentini G, Lusiani M, Uyan ZS, Filippone M, Schiavon M, Boner AL, Baraldi E. Exhaled air temperature in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr* 2010; 45: 1240–5.
8. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1123–9.
9. Stein RT. Early-life viral bronchiolitis in the causal pathway of childhood asthma: is the evidence there yet? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1097–8.
10. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–9.
11. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, Cunningham A, Robinson BS, Myint SH, Ward ME, Tyrrell DA, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654–60.

12. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 680–6.
13. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, Stokholm J, Batty F, Skytt NL, Aniskenko J, Keadze T, Johnston SL. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4978.
14. Sabroe I, Postma D, Heijink I, Dockrell DH. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax* 2013; 68: 1085–7.
15. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162–6.
16. Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68: 1105–11.
17. Andr ejak C, Nielsen R, Thomsen V , et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68: 256–62.
18. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnad ttir E, Pedersen TM, Vinding RK, Schoos AM, Wolsk HM, Thorsteinsd ttir S, Hallas HW, Arianto L, Schj rning S, Kroghfelt KA, Fischer TK, Pipper CB, Bønnelykke K, Bisgaard H. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 19–26.
19. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Baxi SN, Benson M, Burnham CA, Cabana M, Castro M, Chmiel JF, Covar R, Daines M, Gaffin JM, Gentile DA, Holguin F, Israel E, Kelly HW, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Ly N, Meade K, Morgan W, Moy J, Olin T, Peters SP, Phipatanakul W, Pongratic JA, Raissy HH, Ross K, Sheehan WJ, Sorkness C, Szefer SJ, Teague WG, Thyne S, Martinez FD; National Heart, Lung, and Blood Institute's AsthmaNet.. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children with a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 2034–44.
20. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937–47.
21. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12: 1023–6.
22. Sepp l  H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997; 337: 441–6.
23. Jaff  A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 464–73.
24. Sch gler A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, Jung A, Moeller A, Geiser T, Regamey N, Alves MP. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2015; 45: 428–39.
25. Edwards MR, Regamey N, Vareille M, Kieninger E, Gupta A, Shoemark A, Saglani S, Sykes A, Macintyre J, Davies J, Bossley C, Bush A, Johnston SL. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 797–806.
26. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376–82.
27. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongratic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Trogias A, Thompson KM, Szefer SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–15.
28. D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, Cecchi L, Liccardi G, Molino A, Vatrella A, Sanduzzi A, Maesano C, Annesi-Maesano I. Thunderstorm-related asthma: what happens and why. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 390–6.
29. Ant  JM, Sunyer J, Reed CE, Sabri  J, Mart nez F, Morell F, Codina R, Rodr guez-Rois n R, Rodrigo MJ, Roca J, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993; 329: 1760–3.
30. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Supplement 5): S438–46.
31. Elliot J, Carroll N, Bosco M, McCrohan M, Robinson P. Increased airway responsiveness and decreased alveolar attachment points following in utero smoke exposure in the guinea pig. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 163: 140–4.
32. Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 31–4.
33. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through alpha7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 695–72.
34. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 43–50.

35. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J* 2006; 28: 721–9.
36. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629–33.
37. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634–42.
38. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948–55.
39. Turner SW, Young S, Landau LI, Le Souëf PN. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002; 87: 417–20.
40. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 175–80.
41. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1183–9.
42. Clarke JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1434–40.
43. Cox DW, Mullane D, Zhang GC, Turner SW, Hayden CM, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Longitudinal assessment of airway responsiveness from 1 month to 18 years in the PIAF birth cohort. *Eur Respir J* 2015; 46: 1654–61.
44. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921–7.
45. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112–7.
46. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–9.
47. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–72.
48. Zar HJ, Barnett W, Myer L, Stein DJ, Nicol MP. Investigating the early-life determinants of illness in Africa: the Drakenstein Child Health Study. *Thorax* 2015; 70: 592–4.
49. Zar HJ, Barnett W, Stadler A, Gardner-Lubbe S, Myer L, Nicol MP. Aetiology of childhood pneumonia in a well vaccinated South African birth cohort: a nested case-control study of the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 463–72.
50. Gray DM, Turkovic L, Willems L, Visagie A, Vanker A, Stein DJ, Sly PD, Hall GL, Zar HJ. Lung Function in African Infants in the Drakenstein Child Health Study. Impact of Lower Respiratory Tract Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 212–20.
51. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–5.
52. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500–5.
53. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–7.
54. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–41.
55. 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.
56. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 1791–9.
57. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA; C-CREW Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013; 132: 811–8.
58. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EA. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing: 6 Year Follow Up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 Feb 2. doi: 10.1164/rccm.201609-1812OC.
59. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012; 67: 54–61.
60. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Raisanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr* 2014; 164: 295–9.

61. Vogt H, Lindstrom K, Brabak L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6 70 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: 1052–9.
62. Damgaard AL, Hansen BM, Mathiasen R, Buchvald F, Lange T, Greisen G. Prematurity and prescription asthma medication from childhood to young adulthood: a Danish national cohort study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0117253.
63. Stone CA, Miller EK. Understanding the association of human rhinovirus with asthma. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23: 236–10.
64. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol* 2010; 84: 7418–26.
65. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *CMR* 2013; 26: 135–62.
66. Wildenbeest JC, van der Schee MP, Hashimoto S, et al. Prevalences of rhinoviruses in young children of an unselected birth cohort from the Netherlands. *CMI* 2016; 22: 736.e9–15.
67. Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, Kerdpnich A, Angel Rodriguez Weber M, Mascareñas de Los Santos A, Tinoco JC, Sa-fadi MA, Lim FS, Hernandez-de Mezerville M, Faingezicht I, Cruz-Valdez A, Feng Y, Li P, Durviaux S, Haars G, Roy-Ghanta S, Vaughn DW, Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect* 2017; 74:29–41.
68. Nakagome K, Bochkov YA, Ashraf S, et al. Effects of rhinovirus species on viral replication and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 332–41.
69. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1358–64.
70. Bizzintino J, Lee W-M, Laing IA, et al. Association between human rhinovirus species C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 1037–42.
71. Iwane MK, Prill MM, Lu X, et al. Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children. *J Infect Dis* 2011; 204: 702–10.
72. Fawcner-Corbett DW, Khoo SK, Duarte MC, et al. Rhinovirus-C detection in children presenting with acute respiratory infection to hospital in Brazil. *J Med Virol* 2016; 88: 58–63.
73. Bønnelykke 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. *Nature Genetics* 2014; 46: 51–55.
74. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112: 5485–90.
75. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, et al; GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211–21.
76. M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398–1407.
77. Nagarkar D, Bowman ER, Schneider D, et al. Rhinovirus infection of allergen-sensitized and -challenged mice induces eotaxin release from functionally polarized macrophages. *J Immunol* 2010; 185: 2525–35.
78. Phan JA, Kicic A, Berry LJ, et al. Rhinovirus exacerbates house-dust-mite induced lung disease in adult mice. *PLoS ONE* 2014; 9: e92163.
79. Saglani S, Mathie SA, Gregory LG, Bell MJ, Bush A, Lloyd CM. Pathophysiological Features of Asthma Develop in Parallel in House Dust Mite Exposed Neonatal Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 281–9.

Adresas:

Prof. Andrew Bush
 Department of Paediatric Respiratory Medicine
 Royal Brompton Hospital, Sydney Street
 London SW3 6NO, UK
 Tel. +44 207 3518232
 El. paštas: a.bush@imperial.ac.uk

Gautas: 2017-02-12

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Lietuvos ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėse randamų pneumokokų serotipai ir jų atsparumas antibakteriniams preparatams

Indrė Stacevičienė¹, Sigita Petraitienė^{1,2}, Tomas Alasevičius¹,
Daiva Vaičiūnienė², Vytautas Usonis^{1,2}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vaikų ligų klinika, ² Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas

Santrauka. *Streptococcus pneumoniae* infekcija, ypač kūdikių ir mažų vaikų, yra aktuali visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Lietuvoje trūksta duomenų apie *S. pneumoniae* kolonizacijos ir infekcijos dažnumą, cirkuliuojančius serotipus bei atsparumą antibakteriniams preparatams. Tyrimo tikslas – įvertinti ikimokyklinio amžiaus vaikų, sergančių ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis, *S. pneumoniae* kolonizacijos nosiaryklėje ypatumus, serotipų pasiskirstymą bei atsparumą antibakteriniams preparatams. Į tyrimą įtraukti vaikai iki 6 metų amžiaus, atvykę pas gydytoją dėl ūminės kvėpavimo takų infekcijos simptomų. Į tyrimą neįtraukti tie vaikai, kuriems buvo diagnozuota kita karščiavimo priežastis, kurie buvo skiepyti pneumokokine vakcina ar vartojo antibakterinius preparatus vieną mėnesį iki tyrimo. Prospektyvusis tyrimas atliktas 2012–2013 metais. Jo metu 900 vaikų iš penkių geografiškai svarbių Lietuvos miestų buvo tiriami dėl *S. pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje. Daugumai tiriamųjų (69,8 proc.) diagnozuota ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, rečiau – ūminis vidurinės ausies uždegimas (8,4 proc.), ūminis bronchitas (12,6 proc.) ir plaučių uždegimas (2,7 proc.). Tyrimo metu rasta dažna (40,8 proc.) *S. pneumoniae* kolonizacija nosiaryklėje. Lietuvoje vyravo tie patys *S. pneumoniae* serotipai (6A, 6B, 14, 15, 19F ir 23F), kurie dominavo kitose Europos šalyse iki įtraukiant pneumokokines vakcinas į nacionalinę imunizacijos programą. Dauguma *S. pneumoniae* buvo jautrūs dažnai vartojamiems antibakteriniams preparatams (84,2 proc. buvo jautrūs penicilinui, 78,7 proc. – eritromicinui, 83,1 proc. – klindamicinui, 72,7 proc. – trimetoprimui-sulfametoksazoliui). Apskaičiuota, kad šiuo metu rinkoje esančios konjuguotosios pneumokokinės vakcinos galėtų būti veiksmingos skiepijant Lietuvos vaikus (KPV-10 ir KPV-13 teorinis veiksmingumas buvo atitinkamai 58,3 proc. ir 72,8 proc.).

Reikšminiai žodžiai: *Streptococcus pneumoniae*, kolonizacija, serotipai, atsparumas, vaikai.

Santrumpos: *S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*, KPV – konjuguotoji pneumokokinė vakcina.

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, pneumokokas) yra viena dažniausių nosiaryklę kolonizuojančių patogeninių bakterijų. Ši kolonizacija gali būti besimptomė arba sukelti įvairias ligas – nuo viršutinių kvėpavimo takų infekcijų (VKTI) iki sunkių invazinių ligų [1, 2].

S. pneumoniae infekcija yra aktuali visuomenės, ypač kūdikių ir mažų vaikų, sveikatos problema visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kasmet apie 1,6 mln. žmonių, tarp jų apie 0,7–1 mln. vaikų iki 5 metų amžiaus, miršta nuo pneumokokinės infekcijos [3]. Ji yra viena pagrindinių ūminio vidurinės ausies uždegimo (ŪVAU), plaučių uždegimo, sepsio ir meningito priežasčių [4–8]. Didėjantis pneumokokų atsparumas dažnai vartojamiems antibakteriniams preparatams (pvz., makrolidams,

cefalosporinams) ir dauginis atsparumas – dar viena aktuali visuomenės sveikatos problema [9].

Pneumokokų sukelta liga nepasideda be anksčiau nosiaryklėje kolonizacijos nosiaryklėje. Ši kolonizacija ypač dažna jaunesniems nei 6 metų vaikams [1, 10]. Be to, pneumokokų nešiojimas nosiaryklėje yra pagrindinis horizontalaus *S. pneumoniae* plitimo veiksnys, o bakterijos, išaugintos iš nosiaryklės tepinėlio, atspindi visuomenėje cirkuliuojančias padermes [11]. Maži vaikai yra svarbiausias horizontalaus pneumokokų plitimo šaltinis dėl didelio pneumokokų kolonizacijos dažnio šioje amžiaus grupėje ir didelio vaikų skaičiaus bei artimo kontakto tiek kolektyvuose, tiek šeimoje [1].

Skirtingi *S. pneumoniae* serotipai turi skirtingą polinkį sukelti ligą [12]. *S. pneumoniae* nešiojimas,

serotipų pasiskirstymas ir atsparumas antibakteriniams preparatams įvairuoja priklausomai nuo šalies, amžiaus grupės, kilmės, tyrimo tipo ir daugelio kitų veiksnių [11, 13–19]. Lietuvoje trūksta duomenų tiek apie *S. pneumoniae* kolonizacijos ir infekcijos dažnumą, tiek apie cirkuliuojančius serotipus bei atsparumą antibakteriniams preparatams.

S. pneumoniae nešiojimas mūsų šalyje tirtas tik keliuose miestuose. Vilniuje 1999, 2001 ir 2006 metų vasario ir kovo mėnesiais tirti sveiki vaikai (n = 1625), lankantys ikimokyklinės ugdymo įstaigas. Šio tyrimo metu taip pat tirtas identifikuotų pneumokokų jautrumas antibakteriniams preparatams [20–23]. Kaune 2004–2005 metais tirtas sveikų globos įstaigose augančių vaikų (n = 601) *S. pneumoniae* nešiojimas [24]. Mums prieinamoje literatūroje šaltiniuose nepavyko rasti daugiau Lietuvoje atliktų tyrimų šia tema.

Tyrimo tikslas – įvertinti ikimokyklinio amžiaus vaikų, sergančių ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis, *S. pneumoniae* kolonizacijos nosiaryklėje ypatumus, serotipų pasiskirstymą bei atsparumą antibakteriniams preparatams.

Tiriamieji ir tyrimo metodai

Biomedicininis tyrimas atliktas gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą.

Vaikai dėl *S. pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje buvo tiriami nuo 2012 m. vasario 1 d. iki 2013 m. vasario 28 d. imtinai. Tyrime dalyvavo aštuoni pirminės sveikatos priežiūros centrai (PSPC) iš penkių Lietuvos miestų, atstovaujančių visiems šalies regionams: Vilniaus (n = 2), Kauno (n = 2), Klaipėdos (n = 2), Panevėžio (n = 1), Alytaus (n = 1), taip pat Vaikų ligoninės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) filialo Priėmimo skyrius (PS).

Tyrimui atlikti buvo gauta tarptautinės Pfizer kompanijos tyrėjų inicijuoto tyrimų fondo parama (angl. *Investigator initiated Research grant from Pfizer*).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Vaiko amžius įtraukimo į tyrimą ir mėginio ėmimo metu nuo 0 iki 72 mėnesių (t. y. iki 5 metų 11 mėnesių 29 dienų) amžiaus.

2. Apsilankymas pas gydytoją dėl ŪKTI:
 - staigi pradžia,
 - kūno temperatūra, viršijanti 37,2 °C,
 - ir (ar) ŪKTI simptomai – sloga, čiaudulys, kosulys, ryklės skausmas.

3. Pasirašyta vaiko tėvų arba globėjų informuoto asmens sutikimo forma.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Kita galima karščiavimo priežastis (pvz., šlapimo takų ar virškinamojo trakto infekcija).
2. Vaiko skiepijimas bet kuria pneumokokine vakcina.
3. Gydomas antibakteriniais vaistais vieną mėnesį iki tyrimo.

Į tyrimą įtraukta 900 vaikų. Pasiskirstymas pagal lytį tolygus: 45,3 proc. mergaičių ir 54,7 proc. berniukų. Tirtų vaikų amžiaus vidurkis metais – $2,45 \pm SD 1,474$. Daugiausia vaikų į tyrimą įtraukta Vilniaus mieste (48,6 proc.), Panevėžyje (24,8 proc.) ir Kaune (17,7 proc.), mažiausia – Klaipėdoje (7,0 proc.) ir Alytuje (2,0 proc.).

Tiriamiesiems vaikams mėginys iš nosiaryklės imtas steriliu lanksčiu vienkartinio tamponu. Tyrimui naudota *Amies* sterili transportinė terpė. Paimti mėginiai iš visų tirtų Lietuvos miestų per 48 val. nuvežti į Vaikų ligoninės VšĮ VULSK filialo Mikrobiologijos laboratoriją, kurioje *S. pneumoniae* identifikuota naudojant įprastus standartinius laboratorinius metodus [25, 26]. *S. pneumoniae* serotipavimas atliktas latekso agliutinacijos reakcijos metodu, naudojant *Pneumotest-Latex* rinkinį. Detalesnis tipavimas atliktas naudojant papildomus pneumokokų identifikavimo serumus: 6b, 6c, 7b, 9g, 18c, 18f, 19b, 19c ir 23b.

S. pneumoniae jautrumas penicilinui, eritromicinui, klindamicinui, trimetoprimui-sulfametoksazoliui, norfloksacinui ir vankomicinui tirtas diskų difuzijos metodu. Rezultatai interpretuoti pagal Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) 2012 metų rekomendacijas [27]. *S. pneumoniae* padermės vertintos kaip jautrios penicilinui, kai minimali kolonijų dauginimąsi slopinanti koncentracija (MSK) buvo $\leq 0,06$ mg/l, vidutiniškai jautrios penicilinui, kai MSK buvo $>0,06$ –2,0 mg/l, ir atsparios penicilinui,

kai MSK viršijo 2 mg/l. Antibakteriniams preparatams vidutiniškai jautrūs ir atsparūs pneumokokai vertinti kaip nejautrūs. Dauginis atsparumas vaistams (DAV) apibrėžtas kaip nejautrumas penicilinui ir nejautrumas dviem ir daugiau ne β -laktaminių antimikrobinių vaistų klasėms [28].

Daugumai tiriamųjų (69,8 proc.) diagnozuota ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Ūminis vidurinės ausies uždegimas (8,4 proc.), ūminis bronchitas (12,6 proc.) ir plaučių uždegimas (2,7 proc.) sudarė apie ketvirtadalį visų diagnozių.

Tyrimų rezultatams sisteminti naudota aprašomoji statistika. Chi kvadrato (χ^2) testas taikytas nustatant statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių. Univariacinė ar multivariacinė Puasono regresinė analizė naudota vertinant įvairių veiksnių, turinčių įtakos *S. pneumoniae* kolonizacijai, serotipų pasiskirstymui, atsparumui antibakteriniams preparatams ar ŪKTI eigai, ryšį.

Rezultatai

Iš 900 tirtų vaikų nosiaryklės tepinėlių išaugo 367 *S. pneumoniae* padermės (nešiojimo dažnis – 40,8 proc.).

S. pneumoniae nosiaryklėje nešiojančių vaikų daugiau buvo Vilniuje (47,4 proc.) nei Kaune (32,7 proc., $p = 0,001$), Panevėžyje (36,8 proc., $p = 0,009$), Klaipėdoje (38,1 proc., $p = 0,168$) ar Alytuje (11,1 proc., $p = 0,002$). Taip pat *S. pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje dažnesnis buvo pavasarį (43,2 proc.) ir rudenį (44,6 proc.), palyginti su vasara (35,2 proc., atitinkamai $p = 0,172$ ir $p = 0,111$) ir žiema (33,8 proc., atitinkamai $p = 0,035$ ir $p = 0,017$).

Pneumokokų nešiojimas nosiaryklėje buvo dažnesnis 2–3 metų amžiaus vaikų (47 proc.), palyginti su jaunesnių nei 2 metų amžiaus (35,7 proc., $p = 0,004$) ir vyresnių vaikų amžiaus grupe (34,7 proc., $p = 0,003$). *S. pneumoniae* nosiaryklėje nešiojančių vaikų daugiau buvo tarp lankančių kolektyvą (44,4 proc.) nei tarp nelankančių (33,1 proc., $p = 0,001$). Lytis ir tai, kad tiriamieji turi brolių ar seserų (iki 6 metų), ar iki tyrimo 1–6 mėnesius vartoti antibakteriniai preparatai *S. pneumoniae* nešiojimui neturėjo įtakos.

S. pneumoniae serotipų pasiskirstymas

Visos 367 *S. pneumoniae* padermės buvo serotipuojamos ir nustatyti 22 skirtingi serotipai. Šeši serotipai (6B, 19F, 23F, 15, 14 ir 6A) sudarė 72,5 proc. (266/367) visų rastų serotipų (1 lentelė). Kiti serotipai aptikti daug rečiau.

S. pneumoniae serotipai tirtuose Lietuvos miestuose pasiskirstė nevienodai (1 pav.). Serotipų pasiskirstymas taip pat priklausė nuo amžiaus. Serotipas 6A ir 11 serogrupė dažniau rasti vaikų iki 2 metų amžiaus nosiaryklėje, o 3 serogrupė ir 18C serotipas buvo dažnesni vyresnių 4–5 metų amžiaus

1 lentelė. *S. pneumoniae* serogrupių ir serotipų pasiskirstymas tarp visų išskirtų padermių (n = 367)

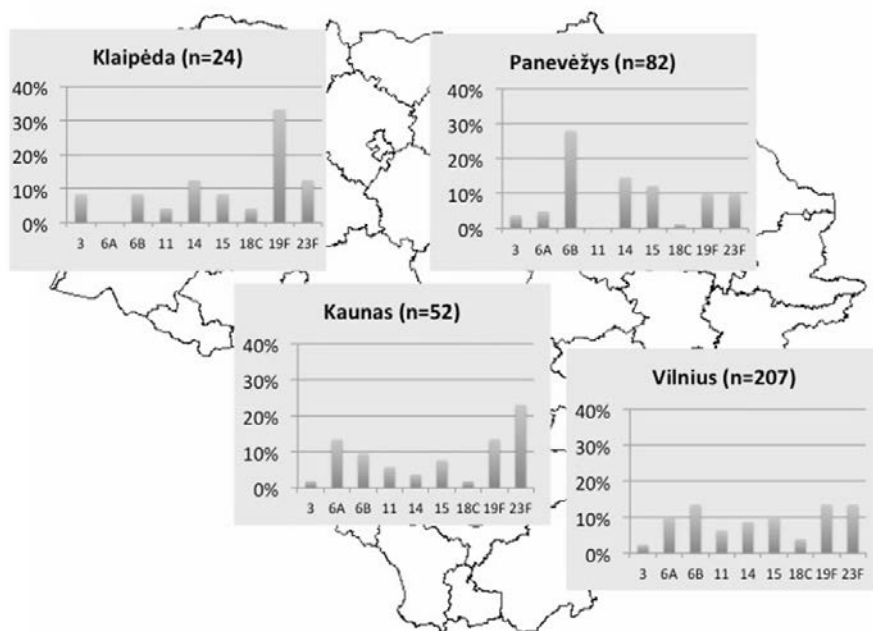
Serogrupės / serotipai	Absolutus skaičius	Procentinė išraiška nuo visų rastų serotipų
6B	58	15,8
19F	51	13,9
23F	51	13,9
15	37	10,1
14	35	9,5
6A	34	9,3
11	17	4,6
3	11	3,0
18C	11	3,0
23 (išskyrus 23F)	10	2,7
19A	8	2,2
9V	6	1,6
9 (išskyrus 9V)	4	1,1
10	4	1,1
22	3	0,8
6C	2	0,5
4	1	0,3
7F	1	0,3
7 (išskyrus 7F)	1	0,3
12	1	0,3
17	1	0,3
19	1	0,3
Netipuojami	19	5,2

vaikų nosiaryklėje. Kiti serotipai pasiskirstė tolygiau (2 pav.). Tarp lyčių statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta, išskyrus 6B serotipą, kuris buvo dažnesnis mergaičių nosiaryklėje (ŠS (95 proc. PI) – 1,616 (1,003–2,604), $p = 0,049$).

S. pneumoniae serotipų pasiskirstymas skirtingu metų laiku buvo nevienodas. 6B serotipas buvo dažnesnis rudenį (22,0 proc.) ir žiemą (19,4 proc.), palyginti su pavasariu (11,0 proc., atitinkamai $p = 0,018$ ir $p = 0,108$) ir vasara (3,1 proc., $p = 0,014$ ir $p = 0,030$). Atvirkščiai, 19F serotipas buvo dažnesnis vasarą (25,0 proc.), palyginti su žiema (6,0 proc., $p = 0,017$), o 23F serotipas – pavasarį (21,3 proc.), palyginti su rudeniu (7,6 proc., $p = 0,004$). Kitų serotipų pasiskirstymas skirtingu metų laiku statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Nedideli skaičiai riboja tikslų *S. pneumoniae* serotipų palyginimą atsižvelgiant į metų laiką.

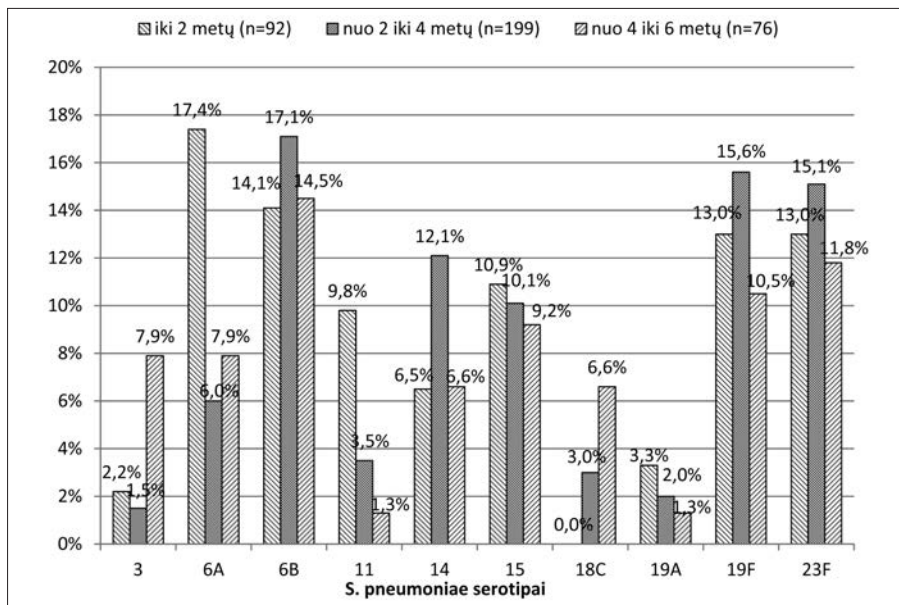
Vaikų, lankančių kolektyvą, nosiaryklėje daugiau aptikta 6B serotipo pneumokokų (18,9 proc.) nei nelankančiųjų (7,4 proc., $p = 0,009$), o 6A serotipo ir 11 serogrupės pneumokokų daugiau rasta kolektyvo nelankančių vaikų nosiaryklėje (atitinkamai 14,9 proc. vs 7,4 proc., $p = 0,032$ ir 10,6 proc. vs 2,6 proc., $p = 0,003$). Tai, kad turima brolių ir seserų (iki 6 metų amžiaus) ar buvo vartoti antibakteriniai preparatai (1–6 mėn. laikotarpiu iki tyrimo), neturėjo įtakos *S. pneumoniae* serotipų pasiskirstymui.

Sergančių ūmine viršutinių kvėpavimo takų infekcija vaikų nosiaryklėje vyravo 23F, 6B, 19F serotipai, sergančių ūminiu vidurinės ausies uždegimu – 19F, 6A ir 6B serotipai, sergančių ūminiu bronchitu – 6B, 19F ir 23F serotipai bei 14 serogrupė, sergančių ūminiu plaučių uždegimu – 14 serogrupė ir 6B, 23F serotipai.



1 pav. Dažniausių *S. pneumoniae* serogrupių / serotipų pasiskirstymas tarp ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų (n = 365) tirtuose Lietuvos miestuose

6B serotipas buvo dažnesnis Panevėžyje (28 proc., 23/82) nei Vilniuje (13,5 proc., 28/207; $p = 0,004$), Kaune (9,6 proc., 5/52; $p = 0,011$) ir Klaipėdoje (8,3 proc., 2/24; $p = 0,045$). 19F serotipas Klaipėdoje nustatytas dažniau (33,3 proc., 8/24) nei Vilniuje (13,5 proc., 28/207; $p = 0,018$) ir Panevėžyje (9,8 proc., 8/82; $p = 0,009$). 23F serotipas dažnesnis Kaune (23,1 proc., 12/52) nei Panevėžyje (9,8 proc., 8/82; $p = 0,035$). Alytus neįtrauktas į šį palyginimą dėl nedidelio išauginutų ir serotipuotų pneumokokų kiekio (n = 2).



2 pav. Dažniausių *S. pneumoniae* serogrupių / serotipų pasiskirstymas priklausomai nuo amžiaus grupių tarp ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų (n = 367) pagal amžiaus grupes

Taikant chi kvadrato testą ir univariacinę Puasono regresinę analizę, gauti statistškai reikšmingi skirtumai: 3 serotipas dažnesnis tarp 4–5 metų vaikų, palyginti su 2–3 metų vaikais (ŠS (95 proc. PI) – 5,237 (1,343–20,413), $p = 0,017$); 6A serotipas dažnesnis tarp vaikų iki 2 metų amžiaus, palyginti su 2–3 metų vaikais ($p = 0,002$); 11 serogrupė dažnesnė tarp vaikų iki 2 metų, palyginti su 2–3 metų vaikais (ŠS (95 proc. PI) – 2,781 (1,069–7,237), $p = 0,036$) ir 4–5 metų vaikais ($p = 0,021$); 18C serotipas dažnesnis tarp 4–5 metų vaikų, palyginti su vaikais iki 2 metų ($p = 0,018$).

***S. pneumoniae* jautrumas antibakteriniams preparatams**

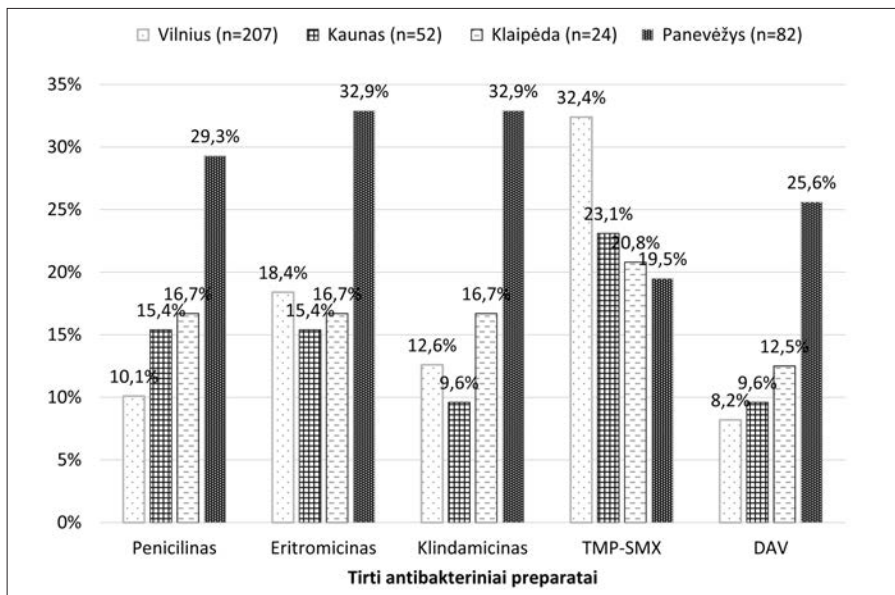
Apie pusė (56,7 proc.) *S. pneumoniae* padermių buvo jautrios visiems tirtiems antibakteriniams preparatams. Tiriant *S. pneumoniae* jautrumą penicilinui, didžiausia MSK buvo 2 mg/l. Pagal 2012 m. EUCAST gaires, nė vienas tirtas pneumokokas nebuvo atsparus penicilinui, tačiau 15,8 proc. buvo tik vidutiniškai jautrūs penicilinui (VJP).

Tyrimo metu rasta 16,9 proc. (n = 62) klindamicinui atsparių *S. pneumoniae* padermių. Atsparumas eritromicinui didesnis: 21,0 proc. (n = 77) pneumokokų atsparūs eritromicinui, o 0,3 proc. (n = 1) – vidutiniškai jautrūs. Didžiausias *S. pneumoniae* atsparumas rastas trimetoprimui-sulfametoksazoliui: 21,0 proc. (n = 77) pneumokokų buvo atsparūs, 6,3 proc. (n = 23) – vidutiniškai

jautrūs. Norfloksacinui ar vankomicinui atsparių *S. pneumoniae* padermių nebuvo. Dauginis atsparumas antibakteriniams vaistams rastas 12,5 proc. pneumokokų.

S. pneumoniae jautrumas antibakteriniams preparatams tirtuose Lietuvos miestuose buvo skirtingas (3 pav.). Trimetoprimui-sulfametoksazoliui nejautrių *S. pneumoniae* padermių daugiausia nustatyta Vilniuje, o nejautrių penicilinui, eritromicinui ir klindamicinui bei DAV pneumokokų – Panevėžyje. Alytus neįtrauktas į šį palyginimą dėl nedidelio išaugintų *S. pneumoniae* padermių kiekio (n = 2).

S. pneumoniae padermių jautrumas tirtiems antibakteriniams preparatams nuo amžiaus, lyties, metų laiko, kolektyvo lankomumo ar antibakterinių preparatų vartojimo (1–6 mėn. laikotarpiai iki tyrimo) nepriklausė.



3 pav. Ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų (n = 365) *S. pneumoniae* jautrumas antibiotikams

TMP-SMX – trimetoprimas-sulfametoksazolis, DAV – dauginis atsparumas vaistams. Statistiškai reikšmingi skirtumai: penicilinui nejautrių pneumokokų daugiau Panevėžyje nei Vilniuje (ŠS (95 proc. PI) – 2,885 (1,606–5,182); p = 0,000), eritromicinui nejautrių pneumokokų daugiau Panevėžyje nei Vilniuje (ŠS (95 proc. PI) – 1,794 (1,095–2,938); p = 0,007) ir Kaune (ŠS (95 proc. PI) – 2,140 (0,972–4,711); p = 0,035), klindamicinui atsparių pneumokokų daugiau Panevėžyje nei Vilniuje (ŠS (95 proc. PI) – 2,621 (1,791–3,836); p = 0,000) ir Kaune (ŠS (95 proc. PI) – 3,424 (1,744–6,724); p = 0,007), TMP-SMX nejautrių pneumokokų daugiau Vilniuje nei Panevėžyje (ŠS (95 proc. PI) – 1,659 (0,961–2,862); p = 0,039), ir DAV pneumokokų daugiau Panevėžyje nei Vilniuje (ŠS (95 proc. PI) – 3,118 (1,645–5,911); p = 0,000) ir Kaune (ŠS (95 proc. PI) – 2,663 (1,004–7,063); p = 0,035).

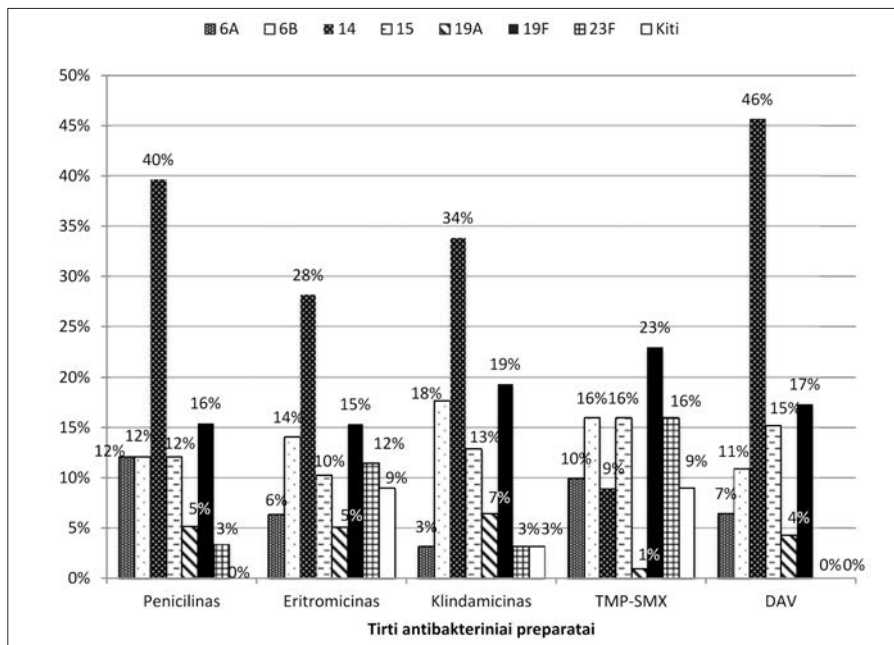
Palyginus pagal diagnozes, didžiausias nosiaryklėje nešiojamų *S. pneumoniae* nejautrumas tirtiems antibiotikams buvo tų vaikų, kuriems buvo diagnozuotas plaučių uždegimas (2 lentelė).

Iš nejautrių penicilinui, eritromicinui, klindamicinui ir DAV pneumokokų dominavo 14 serotipas, iš nejautrių trimetoprimui-sulfametoksazoliui – 19F serotipas (4 pav.).

2 lentelė. *S. pneumoniae* nejautrumas tirtiems antibiotikams priklausomai nuo diagnozės

Diagnozė	Penicilinas (vj), proc.	Eritromicinas (nj), proc.	Klindamicinas (a), proc.	TMP-SMX (nj), proc.
ŪVKTI (n=231)	13,9	16,9	13,9	28,6
Ausų uždegimas (n = 35)	14,3	22,9	17,1	31,4
Bronchitas (n = 62)	12,9	24,2	16,1	25,8
Plaučių uždegimas (n = 14)	50,0	57,1	57,1	21,4
Bendras nejautrumas (n = 367)	15,8	21,3	16,9	27,3

vj – vidutiniškai jautrus, nj – nejautrus (apima atsparius ir mažai jautrius), a – atsparus, TMP-SMX – trimetoprimas-sulfametoksazolis, ŪVKTI – ūminė viršutinių kvėpavimo takų infekcija



4 pav. Dažniausių *S. pneumoniae* serogrupių / serotipų pasiskirstymas tarp antibakteriniams preparatams nejautriųjų padermių, tiriant ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis sergančius ikimokyklinio amžiaus vaikus (n = 159)

TMP-SMX – trimetoprimas-sulfametoksazolis, DAV – dauginis atsparumas vaistams

Šiuo metu rinkoje esančių KPV-10 ir KPV-13 teorinis veiksmingumas būtų atitinkamai 58,3 proc. ir 72,8 proc. Didžiausias KPV-10 veiksmingumas (62,4 proc. ir 68,4 proc.) būtų 2 ir 3 metų vaikų. KPV-13 teorinis veiksmingumas siektų daugiau nei 65 proc. bet kuriais tirtų vaikų gyvenimo metais, o trečiaisiais metais – 81,6 proc. Be to, 67,9 proc. ir 82,4 proc. antibakteriniams preparatams nejautrių *S. pneumoniae* serotipų buvo atitinkamai KPV-10 ir KPV-13 sudėtyje.

Rezultatų aptarimas

Į mūsų tyrimą pirmą kartą įtraukti ne tik Vilnius ir Kaunas, bet ir kiti geografiškai svarbūs Lietuvos miestai. Tyrimas buvo atliekamas visus metus, o tai leido įvertinti metų laikų įtaką *S. pneumoniae* nešiojimui mūsų šalyje. Tirti ikimokyklinio amžiaus vaikai, kurie yra pagrindiniai pneumokokų nešiotojai ir turi didžiausią *S. pneumoniae* infekcijos riziką [29–34]. Ankstesniuose tyrimuose tirti sveiki vaikai,

o į šį tyrimą pirmą kartą mūsų šalyje įtraukti ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis (ŪKTI) sergantys vaikai.

Tyrimo metu nustatytas dažnas *S. pneumoniae* nešiojimas vaikų, sergančių ŪKTI, nosiaryklėje (40,8 proc.) ir nevienodas geografinis pasiskirstymas – Vilniuje buvo daugiau pneumokokų nešiotojų (47,4 proc.), palyginti su kitais miestais (pvz., Kaune – 32,7 proc., Panevėžyje – 36,8 proc.). Ankstesnių šalies tyrimų duomenys panašūs. Vilniuje *S. pneumoniae* kolonizacijos dažnis sveikų, ikimokyklinės ugdymo įstaigas lankančių vaikų buvo nuo 55 proc. (2001 m.) iki 43 proc. (2006 m.) [20, 22, 23], o dažnai kvėpavimo takų ligomis sergančių vaikų jis buvo mažesnis – 31 proc. (2007–2008 m.) [20, 23]. Kaune 2004–2005 metais pneumokokų rasta 37,4 proc. sveikų, globos įstaigose augančių vaikų iki 3 metų ir 29,2 proc. vaikų nuo 3 iki 7 metų nosiaryklėje [24].

Iki KPV įtraukimo į NIP *S. pneumoniae* nešiojimas skirtingose pasaulio šalyse turėjo labai plačias ribas ir svyravo nuo 6,5 proc. Indijoje [35] iki

97 proc. Gambijoje [36]. Europoje šios ribos svyravo nuo 25,3 proc. Rumunijoje [37] iki 78,4 proc. Norvegijoje [38]. Mūsų tyrimo duomenys yra apie vidurį, palyginti su kitomis šalimis, ir panašiai į gautus Čekijoje (38,1 proc.) [39], Vengrijoje (39,2 proc.) [15], Estijoje (44 proc.) [13] ir Švedijoje (45 proc.) [40]. Svarbu paminėti, kad daugelyje šalių tirti sveiki vaikai, o į mūsų tyrimą įtraukti ŪKTI sergantys vaikai.

Dažniausi *S. pneumoniae* serotipai / serogrupės (6A, 6B, 14, 15, 19F ir 23F) sudarė 72,5 proc. visų serotipų. Tie patys serotipai (6A, 6B, 19F, 23F) dominavo ir ankstesniais metais atliekant tyrimus tiek Vilniuje [20, 22, 23], tiek Kaune [24].

Apžvelgus tyrimus, atliktus Europoje ir kitose pasaulio šalyse iki KPV įtraukimo į NIP, galima teigti, jog tarp *S. pneumoniae* nešiojančių ikimokyklinio amžiaus vaikų vyravo tie patys serotipai / serogrupės (6A, 6B, 14, 19F, 23F), kaip ir mūsų tyrime, tik įvairiose šalyse skyrėsi jų išsidėstymas pagal dažnį [11, 18, 38, 40, 41].

S. pneumoniae jautrus penicilinui. Mūsų tyrimo duomenimis, nė vienas tirtas pneumokokas nebuvo atsparus penicilinui, tačiau 15,8 proc. pneumokokų buvo vidutiniškai jautrūs. Daugelyje Europos šalių iki KPV įtraukimo į NIP taip pat nerasta penicilinui atsparių neinvazinių *S. pneumoniae* padermių [13, 38, 39, 41–44]. Mažiausia (1,8 proc.) penicilinui nejautrių pneumokokų rasta Norvegijoje, 2006 metais ištyrus 509 neinvazines *S. pneumoniae* kultūras [38], daugiausia (83 proc.) – Rumunijoje, 2008–2009 metais ištyrus 205 neinvazines *S. pneumoniae* kultūras [18].

Ankstesnių tyrimų duomenimis, Vilniuje ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje aptikta mažiau penicilinui nejautrių pneumokokų: 1999 metais jų buvo 6,3 proc., 2006 metais – 9,6 proc. [20]. Invazinių pneumokokų, gautų tiek iš vaikų, tiek iš suaugusiųjų nosiaryklės, atsparumas penicilinui panašus, skirtingais metais tai didėjantis, tai mažėjantis. Pavyzdžiui, 2006, 2012 ir 2014 metais buvo atitinkamai 15,6 proc., 2,7 proc., ir 13,4 proc. vidutiniškai jautrių ir 0 proc., 13,5 proc. ir 3,0 proc. atsparių pneumokokų. Tokie svyravimai galimi ir dėl nedidelio Lietuvoje tiriamų invazinių *S. pneumoniae* padermių kiekio (nuo 32 iki 67 per metus) [45].

S. pneumoniae atsparumas eritromicinui didesnis. Mūsų tyrimo duomenimis, 21,0 proc. pneumokokų buvo atsparūs eritromicinui, o 0,3 proc. – vidutiniškai jautrūs. Panašūs rezultatai publikuoti Graikijoje: *S. pneumoniae* atsparumas eritromicinui buvo atitinkamai 18,6 proc. [42] ir 20,2 proc. [46]. Mažiausiai eritromicinui atsparių neinvazinių pneumokokų (1,2 proc.) aptikta Čekijoje [39], daugiausiai (72,5 proc.) – Rumunijoje [37].

S. pneumoniae atsparumas eritromicinui didėja. Vilniuje 1999 metais eritromicinui nejautrių neinvazinių pneumokokų buvo 4,7 proc., 2006 metais – 9,6 proc. [20]. Mūsų tyrimo duomenimis, eritromicinui atsparių pneumokokų nustatyta apie du kartus daugiau (21,0 proc.). Invazinių pneumokokų, gautų tiek iš vaikų, tiek iš suaugusiųjų nosiaryklės, atsparumas eritromicinui taip pat didėjo: nuo 0 proc. 2006 metais iki 22,9 proc. 2012 metais [47].

S. pneumoniae atsparumas klindamicinui tirtas nedaugelyje Europos šalių. Mes radome 16,9 proc. klindamicinui atsparių *S. pneumoniae* padermių. Panašūs rezultatai gauti kaimyninėje Rusijoje (Sankt Peterburge), kur aptikta 19,3 proc. klindamicinui nejautrių pneumokokų [48]. Nedidelis atsparumas klindamicinui aprašytas Čekijoje (0,6 proc.) [39] ir Norvegijoje (2,0 proc.) [38]. Portugalijoje, atvirkščiai, rasta daug (49 proc.) klindamicinui atsparių pneumokokų [49].

Ankstesnių Vilniuje atliktų tyrimų autoriai nurodė gerokai mažesnę (1,5 proc.) nosiaryklėje nešiojamų pneumokokų nejautrumą klindamicinui [23]. Invazinių pneumokokų atsparumas klindamicinui buvo didesnis ir panašus į tyrimo metu gautus rezultatus: 2014 metais jis siekė 19,7 proc., 2015 metais – 14,8 proc. [50].

Mūsų tyrimo duomenimis, didžiausias *S. pneumoniae* atsparumas rastas trimetoprimui-sulfametoksazoliui: 21,0 proc. pneumokokų buvo atsparūs, 6,3 proc. – vidutiniškai jautrūs. Mažesnis neinvazinių pneumokokų atsparumas trimetoprimui-sulfametoksazoliui paskelbtas Skandinavijos šalyse (pvz., 9,8 proc. nejautrių *S. pneumoniae* padermių Švedijoje [40]). Daug didesnis atsparumas nustatytas kaimyninėje Lenkijoje (54,4 proc. atsparių pneumokokų) [11, 51], Rusijoje (61,4 proc. nejautrių pneumokokų) [48], Rumunijoje (66 proc.

nejautrių pneumokokų) [18] ir Estijoje (67 proc. atsparių pneumokokų) [13].

Lietuvoje ankstesni tyrimai parodė didelį, laikui bėgant mažėjantį nosiaryklėje nešiojamų *S. pneumoniae* atsparumą trimetoprimui-sulfametoksazoliui. 1999 metais rasta 60 proc. nejautrių pneumokokų, 2006 metais – 46 proc. [20]. Mūsų tyrimo metu gautas didelis atsparumas trimetoprimui-sulfametoksazoliui, tačiau įvertinę ankstesnių tyrimų rezultatus matome kur kas mažiau trimetoprimui-sulfametoksazoliui atsparių pneumokokų.

Invazinių pneumokokų, gautų tiek iš vaikų, tiek iš suaugusiųjų nosiaryklės, nejautrumas trimetoprimui-sulfametoksazoliui panašus į tyrimo metu gautus rezultatus – 2014 metais jis siekė 20,3 proc. (18,6 proc. buvo atsparūs, 1,7 proc. – vidutiniškai jautrūs), o 2015 metais – 32 proc. (26 proc. buvo atsparūs, 6 proc. – vidutiniškai jautrūs) [50].

Pradėjus skiepijimą KPv, aprašomas pneumokokų atsparumo mažėjimas penicilinams, makrolidams ir kitiems antibakteriniams vaistams [52, 53].

Mes apskaičiavome šiuo metu rinkoje esančių KPv-10 ir KPv-13 teorinį veiksmingumą – jis buvo atitinkamai 58,3 proc. ir 72,8 proc. Palyginus su kitomis Europos šalimis, mūsų apskaičiuotas teorinis KPv efektyvumas yra vienas iš didesnių. Iki KPv įtraukimo į NIP mažiausias KPv-10 efektyvumas nurodytas Turkijoje – 17,3 proc. [54], o didžiausias Lenkijoje – 73,7 proc. [11]. Mažiausias KPv-13 teorinis efektyvumas (57 proc.) paskelbtas Danijoje [55], o didžiausias (80,1 proc.) – Lenkijoje [11].

Svarbu paminėti, jog tyrimas atliktas prieš konjuguotosios pneumokokinės vakcinos (KPv) įtraukimą į nacionalinę imunoprofilaktikos programą (NIP). Tai galimybė įvertinti skiepijimo KPv būtinumą ir teorinį veiksmingumą. Be to, gauti duomenys sudaro tvirtą pagrindą atlikti tolesnius tyrimus. Ateityje bus galima įvertinti KPv įtaką *S. pneumoniae* nešiojimui, serotipų pasiskirstymui ir jautrumui antibakteriniams preparatams.

Išvados

1. *S. pneumoniae* kolonizacija buvo dažna (40,8 proc.) ūminėmis kvėpavimo takų infek-

cijomis sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje.

2. Lietuvoje ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje vyravo tie patys *S. pneumoniae* serotipai (6A, 6B, 14, 15, 19F ir 23F), kurie dominavo kitose Europos šalyse iki pneumokokinių vakcinų įtraukimo į nacionalinę imunizacijos programą.
3. Dauguma *S. pneumoniae* buvo jautrūs dažnai vartojamiems antibakteriniams preparatams (penicilinams, makrolidams).
4. Šiuo metu rinkoje esančios konjuguotosios pneumokokinės vakcinos galėtų būti veiksmingos skiepijant Lietuvos vaikus.

Praktinės rekomendacijos

S. pneumoniae dažnai randamas ŪKTI sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje. Įtarus bakterinę viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekciją, svarbu nepamiršti ir galimos pneumokokinės infekcijos.

Empiriniam pneumokokinės infekcijos gydymui pirmojo pasirinkimo antibakteriniai preparatai turėtų būti penicilinų grupės, tik esant alergijai penicilinui – makrolidų grupės antibakteriniai preparatai. Pneumokokų atsparumas didėja, todėl labai svarbu vengti nereikalingo antibakterinių preparatų vartojimo.

Svarbu informuoti gydytojus ir tėvus apie dažną *S. pneumoniae* nešiojimą nosiaryklėje, vyraujančius serotipus ir teorinį vakcinų veiksmingumą Lietuvoje, tokiu būdu pagrįstai motyvuoti skiepyti vaikus konjuguotąją pneumokokinę vakciną. Šiuo metu tai yra veiksmingiausia profilaktikos priemonė.

Būtų vertinga sukurti ir nuolat atnaujinti Lietuvos bei Europos duomenų bazę ne tik apie invazines *S. pneumoniae* ligas, kurios yra tik ledkalnio viršūnė, bet ir pateikti duomenų apie kitas pneumokokų sukeltas ligas ir kolonizaciją, nešiojamų *S. pneumoniae* serotipų pasiskirstymą ir atsparumą antibakteriniams preparatams. Tada būtų galima efektyviau stebėti kitimų dinamiką bei gerinti vakcinacijos ir antibakterinių vaistų vartojimo politiką.

Padėka. Autoriai dėkoja Vilniaus, Kauno, Klaipėdos, Panevėžio, Alytaus PSPC gydytojams, Vaikų ligoninės Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos filialo Priėmimo skyriaus gydytojams, įtrau-

kusiems į šį tyrimą pacientus, bei Vaikų ligoninės Mikrobiologijos laboratorijos darbuotojams. Nuoširdžiai ačiū vaikams ir jų tėvams, sutikusiems dalyvauti tyrime.

SEROTYPES AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ISOLATED FROM NASOPHARYNX OF PRESCHOOL CHILDREN IN LITHUANIA

Indrė Stacevičienė¹, Sigita Petraitiienė^{1,2}, Tomas Alasevičius¹, Daiva Vaičiūnienė², Vytautas Usonis^{1,2}

¹ Vilnius University Medical Faculty Clinic of Children's Diseases, ² Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital Santariškių klinikos, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Streptococcus pneumoniae* infection is a serious public health concern in the world, especially among infants and young children. Data on *S. pneumoniae* carriage rate, incidence of pneumococcal disease, *S. pneumoniae* serotype distribution and resistance to antimicrobials in Lithuania are limited. The aim of the research was to evaluate the nasopharyngeal colonisation of *Streptococcus pneumoniae*, serotype distribution and resistance to antimicrobials in preschool children with acute respiratory tract infections. Children under six years old, who visited a primary care physician because of acute respiratory tract symptoms were enrolled into the study. Children were excluded if they had been vaccinated with any pneumococcal vaccine, had taken antibiotics during the previous month or another cause of fever was identified. The prospective study was carried out from February 2012 to March 2013. A total of 900 children from five geographically important cities of Lithuania were included in the study. Upper respiratory tract infections were diagnosed most often (69.8%), less frequently acute otitis media (8.4%) bronchitis (12.6%), pneumonia (2.7%) were diagnosed. *S. pneumoniae* nasopharyngeal colonisation rate was high (40.8%). The most prevalent *S. pneumoniae* serotypes (6A, 6B, 14, 15, 19F and 23F) in Lithuania were the same ones that had been predominant in other European countries before the introduction of pneumococcal vaccines into the national immunization programme. Most *S. pneumoniae* strains were sensitive to commonly used antimicrobials (84.2% were sensitive to penicillin, 78.7% to erythromycin, 83.1% to clindamycin and 72.7% to trimethoprim-sulphamethoxazole). Currently commercially available pneumococcal conjugate vaccines could be effective for children in Lithuania (the theoretical coverage of PCV-10 and PCV-13 was 58.3 and 72.8%, respectively).

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, colonisation, serotypes, resistance, children.

LITERATŪRA

1. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(3): 144–154.
2. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7).
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007; 82(12): 93–104.
4. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 194.
5. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009; 27(29): 3802–3810.
6. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86(5): 408–416.
7. Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. *Am Fam Physician.* 2010; 82(12): 1491–1498.
8. Ryan KJ, Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical, 2014.
9. Song JH. Advances in pneumococcal antibiotic resistance. *Expert Rev Respir Med.* 2013; 7(5): 491–498.
10. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Review of Vaccines.* 2012; 11(7): 841–855.
11. Niedzielski A, Korona-Glowniak I, Malm A, Mielnik-Niedzielska G. Distribution of vaccine serotypes among *Streptococcus pneumoniae* colonizing the upper respiratory tract in healthy pre-school children in south-east Poland. *Otolaryngol Pol.* 2012; 66(6): 403–406.
12. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC, et al. Capsular serotype-specific attack rates

and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis.* 2006; 194(5): 682–688.

13. Tamm E, Naaber P, Maimets M, Oona M, Koljalg S, Lutsar I. Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Estonian children in 1999–2003. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(8): 824–826.

14. Dunais B, Bruno P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Dellamonica P, Pradier C. Trends in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(11): 1033–1035.

15. Tothpal A, Kardos S, Hajdu E, Nagy K, Linden M, Dobay O. Nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Hungarian children before the wide use of the conjugate vaccine. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2012; 59(1): 107–118.

16. Petrosillo N, Pantosti A, Bordi E, Spano A, Del Grosso M, Tallarida B, et al. Prevalence, determinants, and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolates colonizing the nasopharynx of healthy children in Rome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21(3): 181–188.

17. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJM, Elzenaar KP, Peerbooms PGH, Coutinho RA, et al. Pneumococcal Carriage in Children in The Netherlands: a Molecular Epidemiological Study. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(9): 3316–3320.

18. Falup-Pecurariu O, Bleotu L, Zavarache C, Peled N, Anton O, Robu M, et al. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization in children in Brasov, Central Romania: high antibiotic resistance and coverage by conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(1): 76–78.

19. Bogaert D, van Belkum A, Sluiter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* 2004; 363(9424): 1871–1872.

20. Petraitiienė S, Bernatoniienė G, Murauskaitė G, Erlendsdottir H, Bernatoniienė J, Usonis V. *S.pneumoniae* nešiojimas 2–7 metų Vilniaus vaikų nosiaryklėje. Vaikų pulmonologija ir alergologija. 2009; 12(1): 4119–4130.

21. Petraitiienė S, Usonis V, Bernatoniienė G, Murauskaitė G, Erlendsdottir H, Bernatoniienė J. Įvairių tipų streptokokų paplitimas vaikų, lankančių ikimokyklinio ugdymo įstaigas, viršutiniuose kvėpavimo takuose. Medicinos teorija ir praktika. 2008; 14(1): 87–92.

22. Mauricas M, Petraitiienė S, Kvietauskaitė R, Tamošiūnas V, Girkontaitė I, Usonis V. *Streptococcus pneumoniae* carriage and salivary antibodies induced by pneumococcus in Vilnius preschool children. *Acta Medica Lithuanica.* 2009; 16(3–4): 111–118.

23. Petraitiienė S. *Streptococcus pneumoniae* padermės vaikų, lankančių Vilniaus ikimokyklinio ugdymo įstaigas, nosiaryklėje. Vilniaus universitetas, daktaro disertacija, biomedicinos mokslai: medicina (06B), 2009.

24. Marengolcienė M. *Streptococcus pneumoniae* kolonizacijos ir respiracinių infekcijų paplitimas bei jų profilaktika Kauno miesto vaikų ir jaunimo globos įstaigose. Kauno medicinos universitetas, daktaro disertacija, biomedicinos mokslai: medicina (06B), 2008.

25. O'Brien KL, Nohynek H, World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working G. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(2): e1–11.

26. Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, Adrian PV, Antonio M, Hare KM, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine.* 2013; 32(1): 165–179.

27. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints, 2012. [Accessed 20 March 2017]. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/.

28. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Beekmann SE, Doern GV. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004–2005. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(3): e23–33.

29. Lee S, Kim JH, Kim SH, Park M, Bae S. Prevalent Multi-drug-resistant Nonvaccine Serotypes in Pneumococcal Carriage of Healthy Korean Children Associated with the Low Coverage of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Osong Public Health Res Perspect.* 2013; 4(6): 316–322.

30. Bae S, Yu JY, Lee K, Lee S, Park B, Kang Y. Nasal colonization by four potential respiratory bacteria in healthy children attending kindergarten or elementary school in Seoul, Korea. *J Med Microbiol.* 2012; 61(Pt 5): 678–685.

31. Levine S, Dejsirilert S, Sangsuk L, Chantra S, Feikin DR, Dowell SF, et al. Serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Thailand 2002–2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(2): 176–178.

32. Chen CJ, Huang YC, Su LH, Lin TY. Nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children and adults in northern Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59(3): 265–269.

33. Turner P, Turner C, Suy K, Soeng S, Ly S, Miliya T, et al. Pneumococcal Infection among Children before Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Cambodia. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(11): 2080–2083.

34. Reis JN, Palma T, Ribeiro GS, Pinheiro RM, Ribeiro CT, Cordeiro SM, et al. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in an urban slum community. *J Infect.* 2008; 57(3): 204–213.

35. Wattal C, Oberoi JK, Pruthi PK, Gupta S. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(10): 905–907.

36. Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(6): 673–679.

37. Luminos M, Dorobat O, Jugulete G, Popescu GA, Florea D, Draganescu A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Romanian children before the introduction of the pneumococcal conjugated vaccination into the national immunization programme: a national, multi-centre, cross-sectional observational study. *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 169–173.

38. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains colonizing children attending day-care centers in Norway. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(8): 2508–2518.

39. Zemlickova H, Urbaskova P, Adamkova V, Motlova J, Lebedova V, Prochazka B. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(6): 1179–1187.

40. Skovbjerg S, Soderstrom A, Hynsjo L, Normark BH, Ekdahl K, Ahren C. Low rate of pneumococci non-susceptible to penicillin in healthy Swedish toddlers. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(4): 279–284.

41. Roche A, Heath PT, Sharland M, Strachan D, Breathnach A, Haigh J, et al. Prevalence of nasopharyngeal carriage of pneumococcus in preschool children attending day care in London. *Arch Dis Child.* 2007; 92(12): 1073–1076.

42. Levidiotou S, Vrioni G, Tzanakaki G, Pappa C, Gesouli H, Gartzonika C, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in north-western Greece and implications for a vaccination programme. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 48(2): 179–182.

43. Bogaert D, Sluifjter M, Toom NL, Mitchell TJ, Goessens WH, Clarke SC, et al. Dynamics of pneumococcal colonization in healthy Dutch children. *Microbiology.* 2006; 152(Pt 2): 377–385.

44. Tothpal A, Ordas A, Hajdu E, Kardos S, Nagy E, Nagy K, et al. A marked shift in the serotypes of pneumococci isolated from healthy children in Szeged, Hungary, over a 6-year period. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011; 58(3): 239–246.

45. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolates to Penicillins in Lithuania, 2006–2014. [Accessed 20 March 2017]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/database/pages/table_reports.aspx.

46. Volonakis K, Souli M, Kapaskelis A, Baziaka F, Grammelis V, Ziakas PD, et al. Evolution of resistance patterns and identification of risk factors for *Streptococcus pneumoniae* colonisation in day care centre attendees in Athens, Greece. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28(4): 297–301.

47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolates to Macrolides in Lithuania, 2006–2014. [Accessed 20 March 2017]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/database/pages/table_reports.aspx

48. Katz A, Leibovitz E, Timchenko VN, Greenberg D, Porat N, Peled N, et al. Antibiotic susceptibility, serotype distribution and vaccine coverage of nasopharyngeal and oropharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in a day-care centre in St. Petersburg, Russia. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(4): 293–298.

49. Sa-Leao R, Nunes S, Brito-Avo A, Alves CR, Carrico JA, Saldanha J, et al. High rates of transmission of and colonization by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* within a day care center revealed in a longitudinal study. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(1): 225–234.

50. Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija. [Accessed 20 March 2017]. Available from: <http://www.nvsvpl.lt/index.php?3316021827>.

51. Korona-Glowniak I, Niedzielski A, Malm A. Upper respiratory colonization by *Streptococcus pneumoniae* in healthy pre-school children in south-east Poland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75(12): 1529–1534.

52. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(3): 325–334.

53. Daana M, Rahav G, Hamdan A, Thalji A, Jaar F, Abdeen Z, et al. Measuring the effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on *Streptococcus pneumoniae* carriage and antibiotic resistance: the Palestinian-Israeli Collaborative Research (PICR). *Vaccine.* 2015; 33(8): 1021–1026.

54. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, Sultan N, Ozkan S, Sahin F. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect.* 2008; 56(5): 332–339.

55. Harboe ZB, Slotved HC, Konradsen HB, Kalsoft MS. A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. *Open Microbiol J.* 2012; 6: 40–44.

Adresas:

Doc. dr. Sigita Petraitiienė

Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės

Santariškių klinikų filialas, Santariškių g. 4, Vilnius

Tel. mob. +370 685 66321

El. paštas: siga.petraitiene@gmail.com

Gautas: 2017-01-09

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Įšorinių veiksmų įtaka 1–6 metų vaikų sergamumui ūminėmis kvėpavimo ligomis

Sigita Petraitiienė^{1,2}, Barbora Sakalauskaitė¹, Akvilė Rudėnaitė¹,
Joana Sinkevič¹, Miglė Leonavičiūtė Klimantavičienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas, Vilnius

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti ikimokyklinio amžiaus vaikų sergamumo kvėpavimo organų ligomis dažnį (kartai per metus, k./m.), vaikų sergamumo rizikos veiksnius ir tėvų požiūrį į vaiko priežiūrą namuose. Tyrimo metodai. Anoniminės anketinės apklausos būdu apklausti 225 vaikų tėvai ar globėjai. Tyrime naudota autorių sukurta 21 klausimo anketa, apimanti demografinius ir socialinius aspektus bei vaikų sergamumo ypatumus. Į tolesnę analizę įtraukti 1–6 metų (180) vaikai. Duomenys apdoroti SPSS 20.0 Windows programa. Rezultatai. Vaikai vidutiniškai sirgo iš viso $6,23 \pm 4,51$ k./m., viršutinių kvėpavimo takų (VKT) ligomis – $4,26 \pm 3,66$ k./m., apatinių kvėpavimo takų (AKT) ligomis – $0,88 \pm 1,61$ k./m. Apatinių kvėpavimo takų ligomis berniukai sirgo dažniau nei mergaitės (atitinkamai 1,11 ir 0,65 k./m., $p < 0,05$). Vaikai, prižiūrimi namuose ir neturintys kontakto su kitais vaikais, sirgo statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) rečiau ($4,22$ k./m.) nei vaikai, lankantys kolektyvą ($6,66$ k./m.) ar turintys kontaktą su kitais vaikais ($6,25$ k./m.). Vaikai, praleidžiantys darželyje daugiau nei 33 val./sav., sirgo dažniau (iš viso $7,38$ k./m.; VKT ligomis $5,16$ k./m.) negu vaikai, darželyje praleidžiantys mažiau nei 33 val./sav. (iš viso $5,43$ k./m.; VKT ligomis $3,48$ k./m., $p < 0,05$). Vaikai, augantys aplinkoje, kurioje naudojamos ekologiškos buities priemonės, sirgo rečiau (VKT – $3,53$ k./m.) nei vaikai, kurių tėvai nenaudojo ekologiškų buities priemonių (VKT – $4,41$ k./m., $p < 0,05$). Išvados. Darželio lankymas – pagrindinis dažno vaikų sergamumo ūminėmis infekcinėmis ligomis rizikos veiksnys. Mažiausiai sirgo vaikai, prižiūrimi namuose ir neturintys kontakto su kitais vaikais. Dažniausiai sirgo vaikai, kurie patys lankė darželį ir praleisdavo vaikų kolektyve daugiau nei pusę dienos. Rečiau sirgo ekologiškas buities valymo priemonės naudojančių tėvų vaikai.

Reikšminiai žodžiai: ūminė kvėpavimo organų infekcija, vaikų sergamumas, vaikų darželis, klausimynas.

Santrumpos: VKT – viršutiniai kvėpavimo takai, AKT – apatiniai kvėpavimo takai.

Ūminės kvėpavimo organų infekcijos – tai nevienalytė ligų, besiskiriančių savo etiologija, lokalizacija ir klinika, grupė. Ūminės viršutinių kvėpavimo takų (VKT) infekcijos – tai dažniausios infekcinės ligos pasaulyje. Lietuvoje kasmet šiomis ligomis suserga apie 500 tūkst. vaikų ir suaugusiųjų [1]. Literatūroje randama duomenų, kad vaikai, jaunesni nei 12 metų, ūminėmis infekcinėmis kvėpavimo organų ligomis serga nuo 4 iki 11 kartų per metus [2]. Nereitai vaikai serga dažniau, todėl kyla klausimas, kada reikėtų sunerimti. Nėra tiksliai apibrėžta, kiek kartų per metus sirgęs vaikas gali būti apibūdinamas kaip dažnai sergantis vaikas. Pasikartojančių kvėpavimo organų ligų gydymas ir prognozės įvertinimas bei vaiko priežiūra namuose tampa iššūkiu kasdienėje šeimos gydytojo ir pediatro praktikoje. Apklausos būdu siekta išsiaiškinti vaikų sergamumo kvėpavimo organų ligomis dažnį, įtraukiant ir ligas, kurios nebuvo užfiksuotos medicininiuose dokumentuo-

se, vaikų sergamumo rizikos veiksnius ir tėvų požiūrį į skiriamą gydymą bei vaiko priežiūrą namuose.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Anketinės apklausos metodu 2015 m. spalio–2016 m. sausio mėnesiais vykdytas populiacijos tyrimas. Apklausa atlikta Vaikų ligoninės, VULSK filialo, Pulmonologijos ir imunologijos bei Vaikų infekcinių ligų skyriuose, apklausiant ligoninėje gydomų vaikų tėvus (arba globėjus). Apklausoje dalyvavo 225 respondentai. Tyrime naudota autorių sukurta 21 klausimo anketa, apimanti demografinius ir socialinius aspektus bei vaikų sergamumo ypatumus. Į tolesnę analizę įtraukta 180 ikimokyklinio amžiaus (1–6 metų) vaikų, nesergančių lėtinėmis, įgimtomis ir alerginėmis ligomis. Klausimais detalizuota, kiek kartų per paskutinius metus vaikas: sirgo iš viso (kosėjo, slogavo, karščiavo, viduriavo, vėmė, skaudėjo

ausį, galvą, ryklę, pilvą, buvo neramus ir kt.); sirgo viršutinių kvėpavimo takų ligomis (rinitu, tonzilitu, faringitu, laringitu, sinusitu, otitu, adenoiditu ir kt.); sirgo apatinių kvėpavimo takų ligomis (tracheitu, bronchitu, bronchiolitu, plaučių uždegimu ir kt.). Apklaustieji nurodė, ar dėl šių ligų kreipėsi pagalbos į šeimos gydytoją, ir kiek kartų teko gydyti vaiką ligoninėje. Taip pat buvo klausiama, ar tėvai (globėjai) pastebėjo sergamumo pokyčius vaikui augant (per paskutinius metus). Respondentai atsakė į klausimus apie vaiko gydymą namuose, jo gyvenimo sąlygas bei kitus aplinkos veiksnius, kurie galėjo turėti įtakos vaiko sergamumui ūminėmis infekcinėmis ligomis. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą *SPSS 20.0 Windows*. Skirtumas tarp grupių vertintas taikant t testą. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Apklaustų tėvų amžiaus vidurkiai: motinų $32,09 \pm 4,9$ metų, tėvų $35,09 \pm 6,3$ metų, vaikų amžiaus vidurkis $2,81 \pm 1,4$ metų. Iš 180 tyrime dalyvavusių vaikų 52,8 proc. sudarė berniukai, 47,2 proc. – mergaitės. Mieste gyveno 88,3 proc. apklaustųjų, kiti – už miesto ribų.

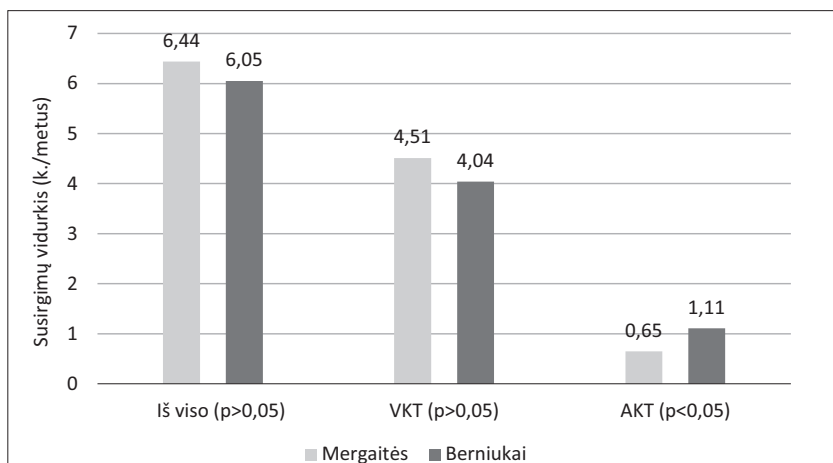
Vidutiniškai 1–6 metų vaikai iš viso sirgo $6,23 \pm 4,51$ k./m., viršutinių kvėpavimo takų ligomis – $4,26 \pm 3,66$ k./m., apatinių kvėpavimo takų ligomis – $0,88 \pm 1,61$ k./m. (žr. lentelę). Dažniausiai

sirgo 4 metų vaikai (iš viso vidutiniškai sirgo 9 k./m., VKT 5,87 k./m., AKT 1,67 k./m., *Anova One-Way* $p < 0,05$). Nebuvo statistiškai reikšmingų skirtumų tarp mergaičių ir berniukų sergamumo tiek visomis, tiek viršutinių kvėpavimo takų ligomis (iš viso sirgo: berniukai – 6,05 k./m., mergaitės – 6,44 k./m., viršutinių kvėpavimo takų ligomis: berniukai – 4,04 k./m., mergaitės – 4,51 k./m., t testo $p > 0,05$), tačiau apatinių kvėpavimo takų ligomis berniukai sirgo dažniau nei mergaitės (atitinkamai 1,11 ir 0,65 k./m., t testo $p < 0,05$) (1 pav.).

Įvairių veiksnių įtaka vaikų sergamumui

Iš visų tyrime dalyvavusių vaikų 75,6 proc. buvo skiepyti pagal Nacionalinę imunoprofilaktikos programą, 20,6 proc. skiepyti pagal šią programą ir papildomais skiepais, 3,8 proc. – visai neskiepyti. Vaikai, skiepyti pagal programą ir papildomai, sirgo rečiau (iš viso 5,86 k./m., VKT 4,14 k./m., AKT 0,56 k./m.) nei vaikai, skiepyti tik pagal programą (iš viso 6,39 k./m., VKT 4,28 k./m., AKT 0,98 k./m.), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių grupių sergamumo nenustatyta ($p > 0,05$).

Vaikai, kurių tėvai teigė, kad šeima valgo tik ekologiškus maisto produktus, sirgo rečiau (visomis ligomis bendrai 5,15 k./m., VKT 3,56 k./m., AKT 1,04 k./m.) nei jų bendraamžiai, valgantys įvairų maistą (visomis ligomis bendrai 6,42 k./m., VKT 4,39 k./m., AKT 0,85 k./m.), ($p > 0,05$). Analogiškas



1 pav. Vaikų susirgimų pasiskirstymas pagal lytį

Lentelė. Įvairių veiksnių įtaka vaikų sergamumo dažniui

	Vaikų skaičius (n)	Visi susirgimai (k./m.)	p reikšmė	VKT (k./m.)	p reikšmė	AKT (k./m.)	p reikšmė
Visi vaikai	N=180	6,23±4,51	-	4,26±3,66	-	0,88±1,61	-
Amžius	1 m. (n=31)	5,52	p<0,05	3,68	p<0,05	0,74	p<0,05
	2 m. (n=56)	5,16		3,45		0,54	
	3 m. (n=43)	6,44		4,79		0,60	
	4 m. (n=24)	9,00		5,87		1,67	
	5 m. (n=16)	7,44		5,19		1,5	
	6 m. (n=10)	5,00		3,00		1,5	
Lytis	Berniukai (n=95)	6,05	p>0,05	4,04	p>0,05	1,11	p<0,05
	Mergaitės (n=85)	6,44		4,51		0,65	
Imunoprofilaktika	P/g programą (n=137)	6,39	p>0,05	4,28	p>0,05	0,98	p>0,05
	P/g programą ir papildomai (n=36)	5,86		4,14		0,56	
	Neskiepyti (n=7)	5,00		4,57		0,57	
Ekologiškas maistas	Valgo (n=30)	5,15	p>0,05	4,56	p>0,05	1,04	p>0,05
	Nevalgo (n=150)	6,42		4,39		0,85	
Ekologiškos buities priemonės	Naudoja (n=30)	4,77	p<0,05	3,53	p>0,05	0,63	p>0,05
	Nenaudoja (n=150)	6,53		4,41		0,93	
Vidaus oro temperatūra	Normali (n=146)	6,42	p>0,05	4,41	p>0,05	0,93	p>0,05
	Per didelė (n=34)	5,56		3,74		0,68	
Laikas, praleistas gryname ore	<1 val. (n=73)	6,88	p>0,05	4,9	p>0,05	1,03	p>0,05
	>1 val. (n=107)	5,79		3,82		0,78	
Kolektyvo lankymas/priežiūra namuose	Prižiūrimi namuose (n=27)	4,22	p<0,05	2,78	p<0,05	0,44	p<0,05
	Prižiūrimi namuose, turintys kontaktą su kitais vaikais (n=28)	6,25		4,43		0,96	
	Lanko kolektyvą (n=125)	6,66		p>0,05		4,54	
Laikas, praleistas darželyje	<33 val./sav. (n=45)	5,47	p<0,05	3,53	p<0,05	0,69	p>0,05
	>33 val./sav. (n=80)	7,34		5,11		1,1	
Lankymo pradžia	1-3 metų (n=113)	6,83	p>0,05	4,65	p>0,05	0,92	
	>3 metų (n=12)	5,08		3,5		1,25	

pasiskirstymas nustatytas analizuojant vaikų, kurių tėvai teigė naudojančys tik ekologiškas buitines priemones, sergamumą: vaikai, augantys aplinkoje, kurioje naudojamos ekologiškos buitines priemonės, sirgo statistiškai reikšmingai rečiau (iš viso 4,77 k./m.) nei vaikai, kurių tėvai jų nenaudoja (iš viso 6,53 k./m.), ($p < 0,05$).

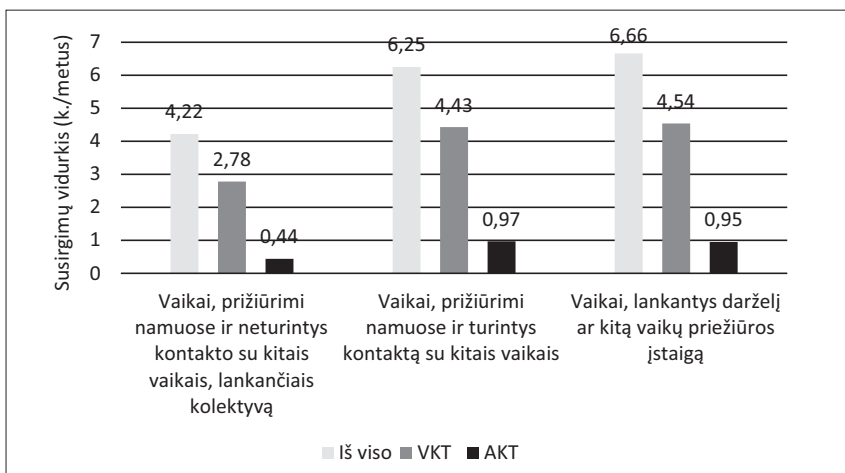
Pagal Lietuvos higienos normą HN 42:2009 *Gyvenamųjų ir visuomeninių pastatų patalpų mikroklimatas*, patvirtintą Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m., oro temperatūra šaltuoju metų laikotarpiu gyvenamosiose patalpose turi būti 18–22 °C [3]. Tiriamieji buvo suskirstyti į grupes, pagal apklausos metu nurodytą vidutinę oro temperatūrą gyvenamosiose patalpose: vaikai, gyvenantys patalpose, kuriose vidutinė temperatūra atitinka normą (81,1 proc.), ir vaikai, gyvenantys patalpose, kuriose vidutinė oro temperatūra esti per didelė (18,9 proc.). Lyginant abiejų grupių sergamumo dažnį statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta.

Vaikai, gryname ore per dieną praleidžiantys daugiau nei 1 val. (59,4 proc.), sirgo rečiau (5,79 k./m.) nei vaikai, praleidžiantys mažiau nei 1 val. (40,6 proc.), (6,88 k./m.), tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp šių grupių nenustatyta ($p > 0,05$).

Vaikų kolektyvas – pagrindinis dažno vaikų sergamumo rizikos veiksnys

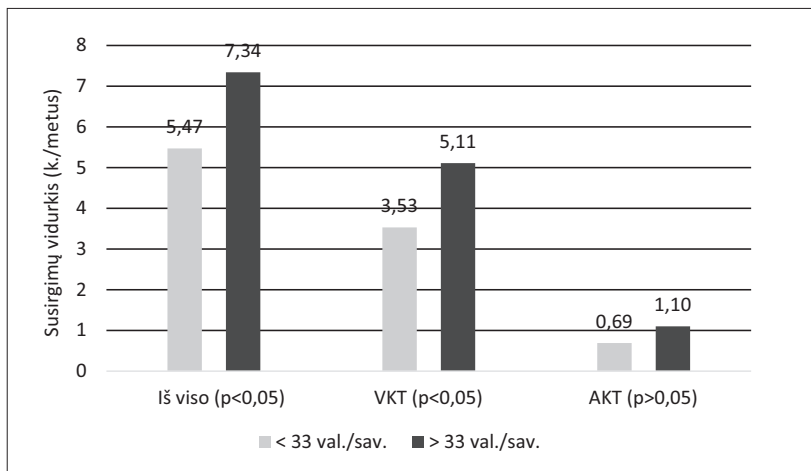
Vaikai buvo suskirstyti į tris grupes: prižiūrimų namuose ir neturinčių kontakto su kitais vaikais (neturintys brolių ir seserų); prižiūrimų namuose ir turinčių kontaktą su kitais vaikais, lankančiais kolektyvą; lankančių darželį ar kitą vaikų priežiūros įstaigą. Vaikai, lankantys priežiūros įstaigą, suskirstyti į dar dvi mažesnes grupes: praleidžiančių darželyje iki 33 val./sav. ir daugiau nei 33 val./sav.

Vaikai, prižiūrimi namuose ir neturintys kontakto su kitais vaikais, sirgo statistiškai reikšmingai rečiau (4,22 k./m.) nei vaikai, lankantys kolektyvą (6,66 k./m.) ar turintys kontaktą su kitais vaikais (6,25 k./m.). Lyginant vaikų, lankančių darželį, ir vaikų, prižiūrimų namuose, bet turinčių kontaktą su kitais vaikais, lankančiais kolektyvą, sergamumą, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$) (2 pav.). Vaikai, praleidžiantys darželyje daugiau nei 33 val./sav., sirgo dažniau (iš viso 7,38 k./m.; VKT ligomis 5,16 k./m.) negu vaikai, darželyje praleidžiantys mažiau nei 33 val./sav. (iš viso 5,43 k./m.; VKT ligomis 3,48 k./m., $p < 0,05$). Statistiškai reikšmingo ryšio tarp kolektyve praleisto laiko ir sergamumo apatinių kvėpavimo takų ligomis nenustatyta ($p > 0,05$) (3 pav.). Vaikai, pradėję



2 pav. **Vaikų sergamumo priklausomybė nuo kolektyvo lankymo ir kontakto su kitais vaikais**

Pastaba: visų susirgimų Anova One-way $p < 0,05$



3 pav. Vaikų sergamumo priklausomybė nuo laiko, praleisto darželyje

lankyti darželį iki 3 metų amžiaus, sirgo vidutiniškai 6,33 k./m., o vaikai, pradėję lankyti darželį vėliau, – 5,35 k./m. Trimečių vaikų tėvai dažniausiai pastebėdavo, kad vaikas pastaraisiais metais (per paskutinius tyrimo metus) pradėjo sirgti dažniau (65,1 proc.), iš jų 74,5 proc. nurodė, kad padidėjęs sergamumo priežastis buvo darželio lankymo pradžia. Dauguma šešiamečių vaikų tėvų (62,5 proc.) nurodė, kad vaikas per paskutinius metus pradėjo sirgti rečiau.

Tėvų įpročiai gydant vaiką namuose

Vaikai, sergantys VKT infekcijomis ir slaugomi namuose, dažniausiai buvo gydomi šiomis priemonėmis: vietiniais nosies gleivinės paburkimą veikiančiais vaistais (dekongestantais) (84,4 proc.), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (76,6 proc.), mukolitikais (64,1 proc.), homeopatiniiais preparatais (50,3 proc.), žoliniais preparatais (47,3 proc.). Beveik pusė vaikų (44,9 proc.), sergančių ūminėmis VKT infekcijomis, buvo gydoma antibiotikais.

AKT ligomis sergantys vaikai namuose dažniausiai buvo gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (76,7 proc.), vietiniais nosies gleivinės paburkimą veikiančiais vaistais (dekongestantais) (68,3 proc.), mukolitikais (64,3 proc.). 56,7 proc.

vaikų, sergančių ūminėmis AKT infekcijomis, buvo gydomi antibiotikais.

Dažniausios priežastys, dėl kurių tėvai vaikui neduodavo gydytojo išrašytų preparatų, buvo šios: bijojo galimų šalutinių poveikių (16,4 proc.), vaistinėje patarė vaiką gydyti kitaip (8,4 proc.), tėvai nujautė, kad vaikui išrašytas vaistas netiks (7,8 proc.). Kitos paminėtos gydytojo nurodymų nesilaikymo priežastys (15,6 proc.): priešiškumas antibiotikams (50 proc.) ir, tėvų nuomone, netikslinga antibiotikų terapija dėl virusinės infekcijos (7 proc.). Gydytojo paskirto antibiotikų kurso dėl įvairių priežasčių nepabaigė net 28,6 proc. tėvų.

Tėvai nurodė, kad dažniausiai informacijos apie vaiko gydymą namuose ieško kreipdamiesi į šeimos gydytoją (87,1 proc.), artimuosius (37,3 proc.) ir internete (52 proc.). 88,4 proc. tėvų teigia, kad skaito vaistų informacinį lapelį. Dažniausiai į gydytoją tėvai kreipiasi dėl vaiko karščiavimo (85,6 proc.), kai vaiko kūno temperatūra viršija 38 °C, kosulio (42,8 proc.), vėmimo (35 proc.), slogos (32,8 proc.) ir dusulio (28,9 proc.). Per paskutinius metus, vaikui susirgus VKT liga, tėvai dažniausiai kreipėsi į šeimos gydytoją (76,4 proc.), stacionaruota buvo 16 proc. vaikų. Vaikui susirgus AKT liga, į šeimos gydytoją kreipėsi 91,1 proc. tėvų, stacionaruota 49,4 proc. vaikų.

Aptarimas

Vaikų sergamumo kvėpavimo organų ligomis tema yra labai aktuali ir vis dar nagrinėjama [4], tačiau didžioji dauguma paskelbtų darbų remiasi tyrimais, atliktais prieš 10–20 metų [5–8,10–13].

Literatūroje randama duomenų, kad vaikai, jaunesni nei 12 metų, ūminėmis infekcinėmis kvėpavimo organų ligomis serga nuo 4 iki 11 kartų per metus [2], taigi mūsų tyrimo rezultatai iš dalies patvirtina užsienio mokslininkų darbus. Nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp mergaičių ir berniukų sergamumo tiek visomis, tiek viršutinėmis kvėpavimo takų ligomis, tačiau apatinių kvėpavimo takų ligomis berniukai sergo dažniau. Kiti autoriai taip pat nurodo, kad berniukai iki 5 metų AKT ligomis serga ir dėl šių ligų hospitalizuojami dažniau negu to paties amžiaus mergaitės [9].

Darželio lankymas – pagrindinis dažno vaikų sergamumo ūminėmis infekcinėmis ligomis rizikos veiksnys. Žinoma, kad vaikai, lankantys darželį ar kitą vaikų kolektyvą, serga dažniau nei jų bendraamžiai, prižiūrimi namuose [5, 14]. Įtakos vaiko sergamumui turi ir tai, kokio amžiaus vaikas pradėjo lankyti darželį, bei darželyje praleistų valandų skaičius. Vaikai, praleidžiantys darželyje daugiau laiko, kvėpavimo takų infekcijomis serga dažniau [15]. Kai kurie autoriai nurodo ligų, persirgtų darželiniam amžiuje, apsauginį poveikį vaiko imunitetui: vaikai, lankę darželį ar kitą vaikų priežiūros įstaigą, anksčiau mokykliniu laikotarpiu serga mažiau nei jų bendraamžiai, niekada nelankę darželio [6, 7]. Nuo tryliktojų gyvenimo metų nebuvo nustatoma statistiškai reikšmingų sergamumo kvėpavimo organų ligomis skirtumų tarp lankusių darželį ir prižiūrėtų namuose vaikų [8].

Mažiausiai sergo vaikai, prižiūrimi namuose ir neturintys kontakto su kitais vaikais, lankančiais darželį ar kitą vaikų kolektyvą. Didesnis sergamumas būdingas vaikams, turintiems kontaktą su darželį ar kitą vaikų priežiūros įstaigą lankančiais vaikais. Dažniausiai sergo vaikai, patys lankantys darželį, nors rizika susirgti didėja tiek vaikams, turintiems kontaktą su kitais vaikais, lankančiais kolektyvą, tiek tiems, kurie patys lanko darželį. Taigi vaikų kolektyvo lankymas padidina tikimybę sirgti

infekcinėmis ligomis, nesusiformavę vaikų higienos įgūdžiai sudaro palankias sąlygas lengvai plisti ligų sukėlėjams, be to, vaiko imuninė sistema susiduria su naujais iššūkiiais: įvairesniais infekciniais agentais, nauju mitybos ir miego režimu.

Vaikai, pradėję lankyti darželį 4 metų ir vyresni, sergo rečiau nei vaikai, pradėję lankyti darželį 1–3 metų. Taigi darželio lankymo pradžios laikas yra reikšmingas veiksnys, turintis įtakos vaiko sergamumui. Kiti autoriai patvirtina šį teiginį nurodant, kad rizika sirgti dažniau padidėja tik vaikams iki 4 metų, vyresni vaikai, lankantys darželį, serga rečiau [10]. Norvegijoje atlikto tyrimo duomenimis, ankstyva darželio lankymo pradžia yra susijusi su didesne rizika susirgti otitu [11]. Vyresnių vaikų tėvai dažniau nurodė, kad per paskutinius metus vaikas pradėjo sirgti rečiau, o jaunesnių vaikų tėvai, atvirkščiai – kad vaikas pradėjo sirgti dažniau, nepriklausomai nuo darželio lankymo. Taigi galima teigti, kad vaikui augant imunitetas stiprėja ir lemia mažesnę sergamumą nepriklausomai nuo jį supančios aplinkos.

Mūsų tyrimas parodė, kad vaikai, praleidžiantys darželyje daugiau nei 33 val./sav., sergo (iš viso ir VKT ligomis) dažniau nei vaikai, darželyje praleidžiantys mažiau nei 33 val./sav. Panašių rezultatų galima rasti kitų autorių moksliniuose darbuose: didesnis skaičius valandų, praleistų vaikų kolektyve, didina riziką sirgti ūminėmis infekcinėmis kvėpavimo organų ligomis nepriklausomai nuo namų aplinkos, brolių ir seserų skaičiaus, amžiaus ar šeimos socialinės būklės [15].

Visuotinai pripažinta, kad skiepai yra veiksmingiausia vaikų infekcinių ligų profilaktikos priemonė. Žinoma, kad siekiant eliminuoti infekcinę ligą, turėtų būti paskiepyta 95 proc. populiacijos [16]. Džiugina tai, kad iš mūsų tirtų vaikų dauguma (96,2 proc.) buvo skiepyti pagal Nacionalinę imunoprofilaktikos programą, net 20,6 proc. visų apklaustųjų skiepyti ir papildomais skiepais ir tik 3,8 proc. – visai neskiepyti. Vaikai, skiepyti pagal programą ir papildomai, sergo rečiau nei vaikai, skiepyti tik pagal programą, bet statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta ($p > 0,05$).

Vaikai, augantys aplinkoje, kurioje naudojamos ekologiškos buities priemonės, serga statistiškai

reikšmingai rečiau nei vaikai, kurių tėvai naudoja įprastas chemines priemones. Tokį sergamumo pasiskirstymą gali paaiškinti skirtinga minėtų priemonių sudėtis: neekologiškos buities priemonės turi daugiau lakiųjų medžiagų (angl. *volatile organic compound*, VOC), kurios pasižymi kvėpavimo takus žalojančiu poveikiu [17, 18]. Mūsų tyrimo metu statistiškai reikšmingo ryšio tarp mažesnio vaikų sergamumo ir ekologiškų maisto produktų vartojimo nenustatyta, tačiau vaikai, kurių namuose valgomas ekologiškas maistas, sirgo rečiau. Kiti autoriai nurodo, kad gydytojai turėtų rekomenduoti vaikams valgyti kuo įvairesnį maistą, tačiau nenustatyta tiesioginės ekologiško maisto įtakos sveikatai [24]. Be to, šeimose, kuriose skatinama ekologiška mityba ir buitis, dažnai skatinamos ir kitos sveikatinimo priemonės – aktyvus gyvenimo būdas, laisvalaikis gryname ore, vaiko psichinei sveikatai naudingos auklėjimo priemonės.

Vokietijoje atliktų apklausų rezultatai parodė, kad didžiąją dalį vaikams išrašomų preparatų sudaro vaistai nuo kosulio ir peršalimo [23]. Taip pat dažnai išrašomi antibiotikai, siekiant išvengti antrinės bakterinės infekcijos ar jaučiant psichologinį spaudimą iš vaiko tėvų [19]. Yra mažai duomenų apie tai, kaip tėvai vykdo gydytojo nurodymus ar gydo vaiką namuose savo nuožiūra. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad vietiniai nosies gleivinės paburkimą veikiantys vaistai (dekongestantai), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, mukolitikai ir homeopatiniai preparatai – dažniausi vaistai, vartojami gydant vaiką savo nuožiūra. Net 41,7 proc. vaikų, sergančių ūminėmis VKT infekcijomis, buvo gydomi antibiotikais. Nustatyta, kad Jungtinės Amerikos Valstijose kiekvienais metais nepagrįstai išrašoma daugiau negu 50 mln. receptų antibiotikams įsigyti [20]. Vaikų VKT infekcijoms gydyti išrašoma 70 proc. visų pediatrijoje vartojamų antibiotikų [21]. Beveik trečdalis VUL SK filialo, Pulmonologijos ir imunologijos bei Vaikų infekcinių ligų skyriuose apklaustų tėvų teigė, kad antibiotikų kurso dėl įvairių priežasčių nepabaigė. Pasaulio

sveikatos organizacijos 2015 m. atliktos apklausos duomenimis, 32 proc. respondentų mano, kad jei gydantis antibiotikais sveikatos būklė pagerėja, antibiotikų vartojimą galima nutraukti nebaigus viso gydymo kurso. [22]

Tyrime paaiškėjo, kad dažnai tėvai nesilaiko gydytojo rekomendacijų gydant vaiką namuose dėl vaistų šalutinių poveikių baimės ar nepagrįsto priešiško antibiotikams, tačiau, didėjant informacijos prieinamumui, didėja tėvų sąmoningumas ir žinios apie jų vaikų sveikatą. Bendraudami su tyrimo autoriais tėvai nurodė ir keletą pagrįstų priežasčių, kodėl nesilaikė gydytojų nurodymų, pavyzdžiui, nedavė vaikui vaistų, nes buvo paskirti keli tos pačios rūšies preparatai, buvo išrašytas antibiotikas, nors vaikui buvo tik virusinės infekcijos požymiai, ar pasireiškė šalutinių reiškinių.

Išvados

1. Darželio lankymas – pagrindinis vaikų sergamumo ūminėmis infekcinėmis ligomis rizikos veiksnys. Mažiausiai sirgo vaikai, prižiūrimi namuose ir neturintys kontakto su kitais vaikais, lankančiais darželį ar kitą vaikų kolektyvą. Dažniausiai sirgo vaikai, kurie lankė darželį.
2. Darželio lankymo pradžios laikas – taip pat reikšmingas veiksnys, turintis įtakos vaiko sergamumui. Vaikai, pradėję lankyti darželį 4 metų ir vyresni, sirgo rečiau nei vaikai, pradėję lankyti darželį 1–3 metų.
3. Vaikai, praleidžiantys darželyje daugiau nei 33 val./sav., sirgo (iš viso ir VKT ligomis) dažniau nei vaikai, darželyje praleidžiantys mažiau nei 33 val./sav.
4. Berniukai AKT ligomis sirgo statistiškai reikšmingai dažniau nei bendraamžės mergaitės.
5. Vaikai, augantys aplinkoje, kurioje naudojamos ekologiškos buities priemonės, sirgo rečiau (VKT – 3,53 k./m.) nei vaikai, kurių tėvai tokių priemonių nenaudoja (VKT – 4,41 k./m., $p < 0,05$).

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON INCIDENCE OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG 1–6 YEARS OLD CHILDREN

Sigita Petraitiienė^{1,2}, Barbora Sakalauskaitė¹, Akvilė Rudėnaitė¹, Joana Sinkevič¹, Miglė Leonavičiūtė Klimantavičienė^{1,2}

¹ Vilnius University Medical Faculty, ² Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Objectives.* To evaluate the frequency and the risk factors of acute respiratory tract infections in young children under 6 years old. *Methods.* The parents of 225 children completed questionnaires related to their child's yearlong respiratory health status, demographic and social aspects (21 question in total). The final study sample consisted of 180 children of 1–6 years old. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0. *Results.* The estimated mean of all children acute infections was 6.23 ± 4.51 times/year; upper respiratory tract infections (URTI) – 4.26 ± 3.66 times/year; lower respiratory tract infections (LRTI) – 0.88 ± 1.61 times/year. Children, not attending any daycare and having no contacts with siblings who attended daycare or school had significantly ($p < 0.05$) less infections (4.22 times/year) than children, who attended daycare (6.66 times/year) or had contacts with other siblings who attended daycare or school (6.25 times/year). Significant differences in all infections were found between the children who spent less time (< 33 h/week) and children who spent more time (> 33 h/week) in the daycare (all infections – 7.38 times/year vs. 5.43 times/year respectively; URTI – 5.16 times/year vs. 3.48 times/year respectively; $p < 0.05$). Children, whose parents used organic home cleaning products, have less colds per year (URTI – 3.53 times/year) than children, whose parents did use common home cleaning products (URTI – 4.41 times/year, $p < 0.05$). *Conclusions.* Time spent in daycare center correlated with frequency of respiratory infections in children. Children, not attending daycare and having no contacts with siblings who attended daycare or school had significantly less respiratory infections per year. Children, whose parents used regular organic home cleaning had less colds per year.

Key words: upper respiratory tract infections, lower respiratory tract infections, viruses, environmental factors, daycare center, questionnaire, preschool children.

LITERATŪRA

1. Ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (ŪVKTI) [žiūrėta 2016-09-14]. Prieiga internetu: www.ulac.lt

2. Horwood J, Cabral C, Hay AD, and Ingram J. Primary care clinician antibiotic prescribing decisions in consultations for children with RTIs: a qualitative interview study. *British Journal of General Practice*, Online First 2016.

3. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas dėl Lietuvos higienos normos HN 42:2009 „Gyvenamųjų ir visuomeninių pastatų patalpų mikroklimatas“ patvirtinimo; 2009 m. gruodžio 29 d. Nr. V-1081 Vilnius.

4. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. *Fam Pract*. 2016; 33(2): 161–6.

5. Forssell G, Anders Håkansson A and Malnsson N-O. Risk factors for respiratory tract infections in children aged 2–5 years. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 122–5. ISSN 0281-3432.

6. Haskins R, et al. Day care and illness: evidence, cost, and public policy. *Pediatrics* 1986; 77 (6 Pt 2): 951–82.

7. Denny FW, et al. Acute respiratory infections in day care. *Rev Infect Dis* 1986; 8(4): 527–32.

8. Ball TM, et al. Influence of Attendance at Day Care on the Common Cold From Birth Through 13 Years of Age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(2): 121–6.

9. Krishnan A. et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children - preliminary results of a cohort

in a rural north Indian community. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 462.

10. Kvaerner KJ et al. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(10): 1201–6.

11. Nafstad P. et al. Day care centers and respiratory health *Pediatrics* 1999; 103(4 Pt 1): 753–8.

12. Fleming DW et al. Childhood upper respiratory tract infections: to what degree is incidence affected by day-care attendance? *Pediatrics* 1987; 79(1): 55–60.

13. Kvaerner KJ, et al. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(10): 1201–6.

14. Zutavern A, et al. Day-care in relation to respiratory-tract and gastrointestinal infections in a German birth cohort study. *Acta Pædiatr* 2007 Oct; 96(10): 1494–9.

15. Costa Fuchs S, de Cássia Maynard R, Ferreira da Costa L, Cardozo A, Schierholt R. Duration of day-care attendance and acute respiratory infection. *Cad. Saúde Públ.* 1996; 12(3): 291–6.

16. Muller CP, Kremer JR, Best JM, Dourado I, Triki H, Reef S. WHO Steering Committee for Measles and Rubella. Reducing global disease burden of measles and rubella: report of the WHO Steering Committee on research related to measles and rubella vaccines and vaccination, 2005, *Vaccine* 2007. 25: 1–9.

17. Cakmak S, Dales RE, Liu L, Kauri LM, Lemieux CL, Hebbert C, Zhu J. Residential exposure to volatile organic compounds and lung function: Results from a population-based cross-sectional survey; *Environmental Pollution*. 2014.
18. Elliott L, Longnecker MP, Kissling GE, London SJ. Volatile organic compounds and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Environ Health Perspect* 2006; 114(8): 1210–4.
19. Lucas PJ, Cabral C, Hay AD, Horwood J. A systematic review of parent and clinician views and perceptions that influence prescribing decisions in relation to acute childhood infections in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2015; 33(1): 11–20.
20. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA & the American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics* 2013; 132: 1146–54. doi:10.1542/peds.2013-3260.
21. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT & Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: 1–9. doi:10.1542/peds.2011-1337.
22. World Health Organization. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150981 7.
23. Jahnsen K. Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter [in German]. *GEK-Arzneimittelreport* 2008; 61: 98–111.
24. Forman J, Silverstein J. Organic Foods: Health and Environmental Advantages and Disadvantages American Academy of Pediatrics, 2012. doi:10.1542/peds.2012-2579.

Adresas:

Doc. dr. Sigita Petraitienė
Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikos filialas,
Santariškių g. 4, Vilnius
Tel. mob. +370 685 66321
El. paštas: siga.petraitiene@gmail.com

Gautas: 2016-07-12

Pataisytas: 2017-01-22

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Lietuvos mažųjų miestų mokyklų mokinių tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese

Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Visuomenės sveikatos institutas

Santrauka. Tyrimo tikslas – įvertinti Lietuvos mažųjų miestų mokyklų tėvų dalyvavimą vaikų sveikatos stiprinimo procese. Tyrimo medžiaga ir metodai. Anoniminės anketinės apklausos būdu apklausti 653 Joniškio, Jonaivos, Lazdijų, Visagino, Švenčionių miestų bei Panevėžio rajono mokyklų aštuntokų ir dešimtokų tėvai. Duomenų analizei naudotos SPSS, WinPepi programos. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p \leq 0,05$. Tyrimo rezultatai. Vaikų sveikatos stiprinimo procese dalyvauja daugiau kaip trečdalis tėvų (35,2 proc.). Šiame procese dalyvaujančių kaimo gyventojų buvo daugiau negu miesto (atitinkamai 40,2 proc. ir 30,4 proc.). Labiausiai paplitę tėvų dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese būdai yra dalyvavimas renginiuose (64,8 proc.), pagalba organizuojant renginius (31,7 proc.), sveikatos stiprinimo temų ir renginių siūlymas (24,3 proc.). Daugiau nei pusė (56,1 proc.) apklaustų tėvų savo dalyvavimą vaikų sveikatos stiprinimo procese vertina labai gerai arba gerai, o blogai arba labai blogai – 7,4 proc. apklaustųjų. Labai blogai arba blogai savo dalyvavimą vertinusių tėvų, kurių vaikai mokosi sveikatą stiprinančioje mokykloje, buvo reikšmingai daugiau nei tėvų, kurių vaikas nelanko tokios mokyklos (atitinkamai 10,9 proc. ir 3,0 proc.). Nustatyta tendencija, kad jaunesnių tėvų, vertinančių savo dalyvavimą šiame procese gerai arba labai gerai (60 proc.), yra daugiau negu vyresnių (53,2 proc.). Didesnioji dalis apklaustųjų (78,7 proc.) teigė, kad jiems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos ugdymo ir stiprinimo veiklą. Tarp besidominčių sveikatos stiprinimo veikla reikšmingai daugiau buvo moterų (81,1 proc.) negu vyrų (66,0 proc.). Išvada. Reikšmingų tėvų domėjimosi sveikatos ugdymo ir stiprinimo veikla skirtumų atsižvelgiant į gyvenamąją vietą, išsilavinimą, amžių, vaiko mokyklos statusą nenustatyta.

Reikšminiai žodžiai: vaikai, mokinių tėvai, sveikatos stiprinimas, sveikatą stiprinančios mokyklos.

Vaikų sveikata turėtų būti kiekvienos valstybės dėmesio centre, nes šiuolaikinių vaikų sveikata, gyvenimo būdas, kurį jiems perduoda suaugusieji, per ateinančius dešimtmečius paveiks valstybių stabilumą ir gerovę. Gera vaikų sveikata užtikrina valstybės socialinę ir ekonominę plėtrą [1].

Vaikai yra pažeidžiamiausia visuomenės grupė. Dėl greito augimo ir vystymosi jų organizmas išsiskiria jautrumu ir trapumu. Dar 2004 m. Pasaulio sveikatos organizacija pabrėžė, kad vaikai negali valdyti juos supančios aplinkos, tad nuo suaugusiųjų priklauso, kokioje aplinkoje vaikai gyvena, mokosi, dirba ir žaidžia. Aplinka, kurioje vaikai būna, lemia 20 proc. jų sveikatos. Gyvensenos įtaka dar didesnė – ji lemia 50 proc. sveikatos [2]. Didelę dalį laiko vaikai praleidžia mokykloje, kuri yra tinkamiausia vieta ugdyti vaikų ir jaunuolių sveikatos kompetencijas bei sveiką gyvenseną, mokykla yra itin tinkama vieta stiprinti sveikatą – procesą, suteikiantį daugiau galimybių rūpintis savo sveikata ir ją gerinti [3, 4]. Sveikatos stiprinimo procesas moky-

kloje gerina vaikų gebėjimus imtis veiksmų ir daryti pokyčius. Ši veikla suteikia mokiniams galimybių kurti aplinką, kurioje galima įprasminti savo siekius ir laimėjimus, patiems tvarkyti savo gyvenimą [5].

Sveikatos stiprinimui turi būti skiriamas dėmesys visose Lietuvos mokyklose. Lietuvos Respublikos švietimo ir mokslo ministro patvirtintuose 2015–2016 ir 2016–2017 mokslo metų pagrindinio ir vidurinio ugdymo programų bendruosiuose ugdymo planuose nurodyta, kad mokykla turi planuoti ir organizuoti kryptingus sveikatos saugojimo ir stiprinimo, sveikos gyvensenos renginius. Minėtuose planuose taip pat pabrėžiama, kad į mokyklos ugdymą yra integruojama sveikatos ugdymo bendroji programa, kuri siekia padėti mokiniams išsiugdyti sveikatai naudingus gebėjimus, atsakomybę už savo ir kitų sveikatą, paskatinti juos rinktis sveiką gyvenseną [6, 7]. Sveikatos stiprinimas turėtų būti neatsiejamas nuo kiekvienos Lietuvos mokyklos veiklos, tačiau jis ypač akcentuojamas sveikatą stiprinančiose mokyklose. Pasak Pasaulio

sveikatos organizacijos, tai mokyklos, kurios nuolat stiprina savo gebėjimą kurti sveiko gyvenimo, mokymosi bei darbo pagrindą [8]. Šių mokyklų tinklo idėja buvo iškelta 1992 m., kai buvo įkurtas Europos sveikatos stiprinimo mokyklų tinklas, į kurį Lietuva buvo priimta 1993 metais. Jau 1997 metais buvo pradėtas kurti Lietuvos sveikatos stiprinimo mokyklų tinklas, kuriame šiuo metu yra 395 šalies mokymo įstaigos [9].

Sveikatos stiprinimo mokyklose visa mokyklos bendruomenė (vaikai, tėvai ir mokytojai) yra partneriai, formuojantys pagrindinius jų sveikatos pagrindus ir gyvenimo įgūdžius, skatinančius sveiką gyvenimą [10]. Taigi norint, kad sveikatos stiprinimas būtų veiksmingas, būtina į šį procesą įtraukti ir tėvus. Vien tėvų dalyvavimas susirinkime yra nepakankama vaikų sveikatos stiprinimo priemonė. Labai svarbu, kad tėvai pareikštų savo nuomonę, pasidalytų idėjomis, jiems svarbiais dalykais vaikų sveikatos klausimais. Tėvai turi būti supažindinti su mokyklos siekiais stiprinti mokinių sveikatą ir tada mokykla gali įgyti tėvų pritarimą ir paramą [11]. Nors tėvų įtrauktis į vaikų sveikatos stiprinimo procesą yra labai svarbi, tačiau tyrimų, kurie parodytų esamą situaciją Lietuvos mokyklose, nebuvo atlikta. Būtent tai lėmė mūsų tyrimo tikslą – įvertinti Lietuvos mažųjų miestų mokyklų tėvų dalyvavimą vaikų sveikatos stiprinimo procese.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas buvo atliktas anoniminės anketinės apklausos būdu. Anketa tėvams buvo sudaryta naudojantis Valstybinio aplinkos sveikatos centro parengtame sveikatą stiprinančių mokyklų veiklos vertinimo vadove pateiktais klausimais [12]. Atsižvelgiant į bandomojo tyrimo rezultatus, anketa buvo pako-reguota. Galutinėje tyrimo anketoje buvo pateikta 18 klausimų.

Tyrimė pasiūlyta dalyvauti visų Lietuvos mažųjų miestų savivaldybių visuomenės sveikatos biurams. Iš sutikusių dalyvauti biurų buvo atrinkti tie, kurių savivaldybėse buvo sveikatą stiprinančių mokyklų, neseniai atnaujintų sveikatos stiprinimo programų. Pirmame etape iš savivaldybių mokyklų buvo atrinktos sveikatą stiprinančios mokyklos statusą

turinčios mokyklos. Toliau, atsižvelgiant į sveikatą stiprinančių mokyklų bendrą mokinių skaičių bei mokyklų tipą (gimnazija, progimnazija, vidurinė, pagrindinė mokykla), iš kiekvienos savivaldybės situacijai palyginti buvo atrinktos mokyklos, kurios nepriklauso sveikatą stiprinančių mokyklų tinklui.

Apklausa buvo vykdoma 2015 metų balandžio, gegužės ir rugsėjo mėnesiais. Tyrimė dalyvavo Jonišio, Jonavos, Lazdijų, Visagino, Švenčionių miestų bei Panevėžio rajono 19 mokyklų aštuntokų ir dešimtokų tėvai.

Buvo išdalytos 852 anketos. Iš jų buvo gražinta užpildytų 690 anketų (atsako dažnis – 80,98 proc.). Iš gražintų anketų 37 anketos buvo sugadintos (buvo pažymėti keli atsakymo variantai, nors buvo prašoma pažymėti tik vieną, užpildyta tik pusė anketos klausimų). Taigi galutinė tyrimo imtį sudarė 653 tinkamai užpildytos anketos.

Atliekant statistinį duomenų apdorojimą, skirtumo tarp kategorinių nominalių požymių statistiniam reikšmingumui įvertinti naudotas Pirsono chi kvadrato testas (χ^2), Fišerio tikslusis testas buvo naudojamas esant mažiau nei 5 tikėties dažniams vienam langeliui. Skirtumas buvo laikomas statistiškai reikšmingu, kai $p \leq 0,05$. Duomenų statistiniam apdorojimui buvo naudotos statistinės programos „SPSS Statistics“ ir „WinPepi“. Paplitimo įverčiams buvo skaičiuojami 95 procentų pasikliautinieji intervalai.

Iš visų 653 mažųjų Lietuvos miestų mokyklų mokinių tėvų, kurie tinkamai užpildė tyrimo anketą, didžiąją dalį – 84,2 proc. (95 proc. PI: 81,2; 86,8) – sudarė moterys, o 15,8 proc. (95 proc. PI: 13,2; 18,8) apklaustųjų buvo vyrai. Vidutinis tėvų amžius buvo 48,9 metai (SD 7,0). Jauniausiam tiriamajai buvo 23 metai, vyriausiam – 63 metai. Beveik pusė respondentų, t. y. 49,8 proc. (95 proc. PI: 46,0; 53,6), yra įgiję aukštąjį arba aukštesnįjį išsilavinimą, panaši dalis (47,1 proc. (95 proc. PI: 44,1; 51,8)) teigė turintys pagrindinį arba vidurinį išsilavinimą (2,3 proc. apklaustųjų neatsakė, koks jų išsilavinimas). Respondentai pagal gyvenamąją vietą pasiskirstė tolygiai: 50,8 proc. (95 proc. PI: 47,0; 54,7) nurodė gyvenantys mieste, o 49,2 proc. (95 proc. PI: 45,3; 53,0) – kaime. Panašiai tiriamieji paskirstė ir pagal jų vaikų mokyklos statusą: 54,1 proc. (95 proc. PI:

50,2; 57,9) tėvų vaikų lankė sveikatą stiprinančių mokyklų tinklui priklausančią mokymo įstaigą, o 45,9 proc. (95 proc. PI: 42,2; 49,8) tėvų vaikai ėjo į mokyklą, nepriklausančią minėtam tinklui.

Rezultatai

Dalyvavimas vaikų sveikatą stiprinančiame procese

Vaikų sveikatos stiprinimo procese dalyvauja 35,2 proc. apklaustų tėvų (95 proc. PI: 31,7; 39,0). Nustatyta, kad šiame procese vyrų dalyvavo dau-

giau nei moterų (atitinkamai 42,7 proc. ir 33,8 proc.) ($p=0,083$) (1 lentelė).

Sveikatos stiprinimo procese vyresnio amžiaus tėvų dalyvavo daugiau (37,9 proc.) nei jaunesnio amžiaus tėvų (31,2 proc.) ($p=0,083$) (2 lentelė).

Tėvų, kurie teigė, jog dalyvauja vaikų sveikatos stiprinimo veikloje, buvo daugiau tarp tų, kurie yra įgiję aukštąjį arba aukštesnįjį išsilavinimą (36,4 proc.) nei tarp pagrindinio arba vidurinio išsilavinimo tėvų (33,8 proc.) ($p=0,496$) (3 lentelė).

Sveikatos stiprinimo veikloje dalyvaujančių kaimo gyventojų buvo statistiškai reikšmingai daugiau

1 lentelė. **Tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese atsižvelgiant į jų lytį (n=653)**

Lytis	Dalyvaujantys vaikų sveikatos stiprinimo procese	
	n	proc.
Vyrai (n=103)	44	42,7
Moterys (n=550)	186	33,8

$\chi^2=3,012$, IIs=1, $p=0,083$

2 lentelė. **Tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese atsižvelgiant į jų amžių (n=639)**

Amžiaus grupė	Dalyvaujantys vaikų sveikatos stiprinimo procese	
	n	proc.
20–40 metų amžiaus tėvai (n=272)	85	31,3
41–70 metų amžiaus tėvai (n=367)	139	37,9

$\chi^2=3,011$, IIs=1, $p=0,083$

Pastaba: 2,1 proc. (14) apklaustųjų neatsakė, kiek jiems metų

3 lentelė. **Tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese atsižvelgiant į jų išsilavinimą (n=638)**

Išsilavinimas	Dalyvaujantys vaikų sveikatos stiprinimo procese	
	n	proc.
Pagrindinis / vidurinis (n=313)	114	36,4
Aukštesnysis / aukštasis (n=325)	110	33,8

$\chi^2=0,464$, IIs=1, $p=0,496$

Pastaba: 2,3 proc. (15) apklaustųjų neatsakė, koks yra jų išsilavinimas.

4 lentelė. **Tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese atsižvelgiant į jų gyvenamąją vietą (n=653)**

Gyvenamoji vieta	Dalyvaujantys vaikų sveikatos stiprinimo procese	
	n	proc.
Miestas (n=332)	101	30,4
Kaimas (n=321)	129	40,2

$\chi^2=6,821$, IIs=1, $p=0,009$

Pastaba: 0,2 proc. (2) apklaustųjų neatsakė, kokia yra jų gyvenamoji vieta.

negu miestiečių (atitinkamai 40,2 proc. ir 30,4 proc.) ($p=0,009$) (4 lentelė).

Analizuojant apklausos rezultatus, buvo nustatyta, kad panaši dalis tiek sveikatą stiprinančių mokyklų vaikų tėvų (36,5 proc.), tiek sveikatą stiprinančių mokyklų tinklui nepriklausančių mokyklų mokinių tėvų (33,7 proc.) dalyvauja savo vaiko sveikatos stiprinimo procese ($p=0,443$) (5 lentelė).

Dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese būdai

Du trečdaliai (64,8 proc.) sveikatos stiprinimo procese dalyvaujančių tėvų nurodė, kad jie buvo renginių dalyviai, trečdalis (31,7 proc.) teigė, kad padėjo organizuoti renginius, o ketvirtadalis (24,3 proc.) siūlė sveikatos stiprinimo temas ir renginius (6 lentelė).

Savo dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese vertinimas

Savo dalyvavimą sveikatos stiprinimo ir ugdymo veikloje labai gerai arba gerai vertina 56,1 proc. (95 proc. PI: 49,6; 62,4) sveikatos stiprinimo veikloje dalyvaujančių tėvų, vidutiniškai – 36,5 proc. (95 proc. PI: 30,6; 42,9), blogai arba labai blogai – 7,4 proc. (42) (95 proc. PI: 4,7; 11,5) vaikų sveikatos stiprinimo veiklos dalyvių.

Analizuojant tėvų dalyvavimo savo vaikų sveikatos stiprinimo procese vertinimą, reikšmingų skirtumų nenustatyta, tačiau matoma tendencija, kad labai blogai ir blogai savo dalyvavimą įvertinusiųjų buvo daugiau vyrų (11,4 proc.) negu moterų (6,5 proc.) ($p=0,332$) (7 lentelė).

Gerai ir labai gerai savo dalyvavimą sveikatos stiprinimo procese įvertinusių jaunesniųjų tėvų buvo 60,0 proc., o vyresnio amžiaus tėvų – 53,2 proc. ($p=0,301$) (8 lentelė).

5 lentelė. Tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese atsižvelgiant į vaiko mokyklos statusą (n=653)

Mokyklos statusas	Dalyvaujantys vaikų sveikatos stiprinimo procese	
	n	proc.
SSM (n=353)	129	36,5
Ne SSM (n=300)	101	33,7

$\chi^2=0,588$, IIs=1, $p=0,443$

6 lentelė. Dažniausi tėvų dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese būdai (n=230)

Dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese būdai	n	proc.	95 proc. PI
Dalyvavo renginiuose	149	64,8	58,4; 70,7
Padėjo organizuoti renginius	73	31,7	26,1; 38,0
Siūlė sveikatos stiprinimo temas ir renginius	56	24,3	19,3; 30,3
Siūlė sveikatos stiprinimo priemones	42	18,3	13,8; 23,8
Organizavo materialinę paramą	31	13,5	9,7; 18,5

7 lentelė. Tėvų savo dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese vertinimas atsižvelgiant į lytį (n=230)

Lytis	Dalyvavimo vertinimas					
	Labai blogai / blogai		Vidutiniškai		Gerai / labai gerai	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Vyrai (n=44)	5	11,4	18	40,9	21	47,7
Moterys (n=186)	12	6,5	66	35,5	108	58,1

Fišerio tiksliojo testo reikšmė = 2,326, $p=0,292$

8 lentelė. Tėvų savo dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese vertinimas atsižvelgiant į jų amžių (n=224)

Amžiaus grupė	Dalyvavimo vertinimas					
	Labai blogai / blogai		Vidutiniškai		Gerai / labai gerai	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
20–40 metų amžiaus tėvai (n=85)	6	7,1	28	32,9	51	60,0
41–70 metų amžiaus tėvai (n=139)	11	7,9	54	38,8	74	53,2

$\chi^2=0,986$, lls=2, p=0,611

Pastaba: 2,6 proc. (6) sveikatos stiprinimo procese dalyvavusių tėvų neatsakė, kiek jiems metų.

9 lentelė. Tėvų dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese vertinimas atsižvelgiant į jų išsilavinimą (n=224)

Išsilavinimas	Dalyvavimo vertinimas					
	Labai blogai / blogai		Vidutiniškai		Gerai / labai gerai	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Pagrindinis / vidurinis (n=114)	11	9,6	40	35,1	63	55,3
Aukštesnysis / aukštasis (n=110)	6	5,5	40	36,4	64	58,2

$\chi^2=1,407$, lls=2, p=0,495

Pastaba: 2,6 proc. (6) sveikatos stiprinimo procese dalyvavusių tėvų neatsakė, koks yra jų išsilavinimas.

Nustatyta, kad aukštąjį arba aukštesnįjį išsilavinimą įgijusių tėvų, įvertinusių savo dalyvavimą gerai arba labai gerai, buvo daugiau (58,2 proc.) negu pagrindinį arba vidurinį išsilavinimą turinčių tėvų (55,3 proc.) (p=0,639) (9 lentelė).

Mieste ir kaime gyvenančių tėvų vertinimas beveik nesiskyrė: gerai arba labai gerai savo daly-

vavimą vaikų sveikatos stiprinimo procese įvertino 55,4 proc. miestiečių ir 56,6 proc. kaimo gyventojų (p=0,842) (10 lentelė).

Labai blogai arba blogai savo dalyvavimą vertinusių tėvų, kurių vaikai mokosi sveikatą stiprinančioje mokykloje, buvo reikšmingai daugiau nei tėvų, kurių vaikas nelanko sveikatą stiprinan-

10 lentelė. Tėvų savo dalyvavimo vaikų sveikatą stiprinančiame procese vertinimas atsižvelgiant į jų gyvenamąją vietą (n=230)

Gyvenamoji vieta	Dalyvavimo vertinimas					
	Labai blogai / blogai		Vidutiniškai		Gerai / labai gerai	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Miestas (n=101)	7	6,9	38	37,6	56	55,4
Kaimas (n=129)	10	7,8	46	35,7	73	56,6

$\chi^2=0,125$, lls=2, p=0,940

11 lentelė. Tėvų savo dalyvavimo vaikų sveikatą stiprinančiame procese vertinimas atsižvelgiant į vaiko mokyklos statusą (n=230)

Vaiko mokyklos statusas	Dalyvavimo vertinimas					
	Labai blogai / blogai		Vidutiniškai		Gerai / labai gerai	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
SSM (n=129)	14	10,9	42	32,6	73	56,6
Ne SSM (n=101)	3	3,0	42	41,6	56	55,4

$\chi^2=6,039$, lls=2, p=0,049

čios mokyklos (atitinkamai 10,9 proc. ir 3,0 proc.) ($p=0,024$) (11 lentelė).

Domėjimasis sveikatos stiprinimo ir ugdymo veikla

Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, buvo 78,7 proc. (95 proc. PI: 75,4; 81,7).

Tarp besidominčiųjų sveikatos stiprinimo veikla buvo reikšmingai daugiau moterų (81,1 proc.) negu vyrų (66,0 proc.) ($p=0,001$) (12 lentelė).

Skirtingo amžiaus tėvų domėjimasis vaikų sveikatos ugdymo ir stiprinimo veikla reikšmingai nesiskyrė: 78,3 proc. 20–40 metų amžiaus tėvų ir 79,0 proc. 41–70 metų amžiaus tėvų teigė, kad jiems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimą ($p=0,828$) (13 lentelė).

Reikšmingų domėjimosi sveikatos stiprinimo veikla skirtumų nebuvo nustatyta ir pagal tėvų išsilavinimą, tačiau paaiškėjo tendencija, kad pareiškusių susidomėjimą tėvų yra daugiau tarp aukštesniojo arba aukštojo išsilavinimo nei tarp pagrindinio

12 lentelė. Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, pasiskirstymas atsižvelgiant į jų lytį (n=653)

Lytis	Tėvai, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą	
	n	proc.
Vyrai (n=103)	68	66,0
Moterys (n=550)	446	81,1

$\chi^2=11,761$, IIs=1, $p=0,001$

13 lentelė. Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, pasiskirstymas atsižvelgiant į jų amžių (n=639)

Amžiaus grupė	Tėvai, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą	
	n	proc.
20–40 metų amžiaus tėvai (n=272)	213	78,3
41–70 metų amžiaus tėvai (n=367)	290	79,0

$\chi^2=0,047$, IIs=1, $p=0,828$

Pastaba: 2,1 proc. (14) apklaustųjų neatsakė, kiek jiems metų.

14 lentelė. Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, pasiskirstymas atsižvelgiant į jų išsilavinimą (n=638)

Išsilavinimas	Tėvai, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą	
	n	proc.
Pagrindinis / vidurinis (n=313)	241	77,0
Aukštesnysis / aukštasis (n=325)	262	80,6

$\chi^2=1,251$, IIs=1, $p=0,263$

Pastaba: 2,3 proc. (15) apklaustųjų neatsakė, koks yra jų išsilavinimas.

15 lentelė. Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, pasiskirstymas atsižvelgiant į jų gyvenamąją vietą (n=653)

Gyvenamoji vieta	Tėvai, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą	
	n	proc.
Miestas (n=332)	258	77,7
Kaimas (n=321)	256	79,8

$\chi^2=0,405$, IIs=1, $p=0,524$

16 lentelė. Tėvų, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą, pasiskirstymas atsižvelgiant į mokyklos statusą (n=653)

Mokyklos statusas	Tėvai, kuriems būtų įdomu sužinoti apie sveikatos stiprinimo veiklą	
	n	proc.
SSM (n=353)	282	79,9
Ne SSM (n=300)	232	77,3

$\chi^2=0,631$, $l/s=1$, $p=0,427$

arba vidurinio išsilavinimo respondentų (atitinkamai 80,6 proc. ir 77,0 proc.) ($p=0,263$) (14 lentelė).

Besidominčių sveikatos stiprinimo veikla kaimo gyvenančių tėvų (79,8 proc.) buvo daugiau nei mieste (77,7 proc.) ($p=0,524$) (15 lentelė).

Susidomėjimą vaikų sveikatos stiprinimo veikla daugiau pareiškė tie tėvai, kurių vaikų mokykla priklauso sveikatą stiprinančių mokyklų tinklui (atitinkamai 79,9 proc. ir 77,3 proc.), tačiau šie skirtumai statistiškai nereikšmingi ($p=0,427$) (16 lentelė).

Aptarimas

Dėl mokslinės literatūros stokos sunku aptarti mūsų tyrimo rezultatus. Dauguma tyrėjų akcentuoja tėvų dalyvavimo mokinių sveikatos stiprinimo procese svarbą. Dar 1988 metais Jungtinių Amerikos Valstijų mokslininkai Minesotos valstijoje atlikę tyrimą, kuriuo lygino dviejų vaikų sveikatos ugdymo programų, kuriose dalyvauja tėvai, efektyvumą, padarė išvadą, kad pagrindinis uždavinys stiprinant vaikų sveikatą yra tėvų įtraukimas į šį procesą, nes tėvai atlieka itin svarbų vaidmenį. Tėvai tampa elgesio pavyzdžiu, kurį vaikai perima ir ateityje perduos savo vaikams [13]. Deja, tyrimų, kurie padėtų sužinoti, ar tėvai yra sėkmingai įtraukiami į vaikų sveikatos stiprinimo procesą, kokie yra dažniausi tėvų dalyvavimo šiame procese motyvai ir kaip apskritai jie vertina savo dalyvimą, tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje stokojama. Daugeliu tyrimu siekiama išsiaiškinti ne tėvų įtraukimą į vaikų sveikatos stiprinimo procesą, o tėvų supratingumą šiuo klausimu, jų įsitraukimo įtaką vaiko sveikatai.

2014 m. Olandijoje atlikto tyrimo duomenimis, tiek tėvai, tiek mokyklos personalas supranta ir pripažįsta, kad mokinių sveikatos stiprinimo procesas

būtų daug veiksmingesnis, jeigu jį remtų tėvai, o tėvų iniciatyva būtų palaikoma mokytojų [14]. Tais pačiais metais Švedijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad tėvų įsitraukimas į vaiko sveikatos stiprinimo procesą gali padėti kovoti su tokiomis vaikų ligomis kaip pirmo tipo cukrinis diabetas [15]. Maltoje atlikti tyrimai parodė, kad motinų dalyvavimas sveikatos stiprinimo veikloje sumažina tiek pačių motinų, tiek jų vaikų antsvorio ir nutukimo riziką [16].

Išvados

1. Vaikų sveikatos stiprinimo procese dalyvauja apie trečdalis tėvų, reikšmingai daugiau kaimo gyventojų negu miestiečių. Reikšmingų skirtumų tarp tėvų dalyvavimo mokinių sveikatos stiprinimo procese ir respondentus charakterizuojančių veiksnių nenustatyta.
2. Labiausiai paplitę tėvų dalyvavimo vaikų sveikatos stiprinimo procese būdai yra dalyvavimas renginiuose, pagalba organizuojant renginius, sveikatos stiprinimo temų ir renginių siūlymas.
3. Daugiau nei pusė apklaustų tėvų savo dalyvavimą vaikų sveikatos stiprinimo procese vertina labai gerai arba gerai, o blogai arba labai blogai – mažiau nei dešimtadalis. Labai blogai arba blogai savo dalyvavimą vertinusių tėvų, kurių vaikai mokosi sveikatą stiprinančioje mokykloje, buvo reikšmingai daugiau nei tėvų, kurių vaikas lanko įprastą mokyklą.
4. Iš visų tirtų veiksnių su domėjimusi sveikatos stiprinimo ir ugdymo veika reikšmingai susijusi respondentų lytis – minėta veikla besidominčių moterų buvo daugiau. Kiti tirti veiksniai nebuvo statistiškai reikšmingai susiję su domėjimusi sveikatos stiprinimo ir ugdymo veikla.

THE INVOLVEMENT OF PARENTS OF SCHOOL CHILDREN OF SMALL LITHUANIAN TOWNS IN HEALTH PROMOTION PROCESS

Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė

Vilnius University Medical Faculty Institute of Public Health, Vilnius, Lithuania

Abstract. *The aim of the study – to assess the participation of parents from Lithuanian small towns schools in children health promotion process. Material and methods. The sample size of the study was 653 parents of children from 8th and 10th grades from Joniškis, Jonava, Lazdijai, Visaginas, Švenčoinys and Panevėžys district. An anonymous questionnaire was applied in the study. For data analysis SPSS, WinPepi and Microsoft Excel 2010 programs were used. Statistical significance level was $p \leq 0.05$. Results. More than one-third of parents were participating in health promotion process (35.2%). Parents from the village were more likely to participate in health promotion process than parents from town (40.2% and 30.4% accordingly). Participation in events (64.8%), assistance in events organization (31.7%), offering of health promotion topics and events (24.3%) are the most common ways of parents participation. More than half of parents (56,1%) estimated their participation in children health promotion process as good and very good. 7.4% of parents estimated their participation as bad or very bad. The survey shows that parents whose children were studying in health promoting schools were more likely to estimate their participation in health promotion process as bad or very bad (10.9% or 3.0% accordingly). There are more younger parents than older parents who estimated their participations as good or very good (60.0% vs 53.2%). Majority of respondents (78.7%) were interested in health education and health promotion process. Mothers were more likely to be interested in health education and health promotion process than fathers (81.1% vs 66.0%). Conclusion. Statistically significant result between interest in health education, health promotion process and place of residence, educational level, age and school status has not been determined.*

Key words: school children, parents, health promotion, health promoting schools.

LITERATŪRA

1. World Health Organisation. European strategy for child and adolescent health and development. 2005, p. 1–3. Internetinė prieiga: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/79400/E87710.pdf.
2. Paulauskienė N. Nuo ko priklauso mokinio sveikata? Internetinė prieiga: http://smlpc.lt/media/file/Skyriu_info/Naudingi_patarimai/Nuo_ko_priklauso_mokinio_sveikata.pdf.
3. The Odense Statement: Our ABC for equity, education and health. 2013. Internetinė prieiga: http://www.schools-for-health.eu/uploads/files/English_Odense%20statement--Equity_Education_Health.pdf.
4. World Health Organisation. The Ottawa Charter for Health Promotion. Internetinė prieiga: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>.
5. Young Y. Conference Report: Education & Health in Partnership: a European Conference on linking education with the promotion of health in schools. 2002, 69 p. Internetinė prieiga: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/promotion/fp_promotion_2001_frep_01_en.pdf.
6. 2015–2016 ir 2016–2017 mokslo metų pagrindinio ir vidurinio ugdymo programų bendrieji ugdymo planai. Internetinė prieiga: <http://www.smm.lt/uploads/documents/svietimas/Bendrieji%20ugdymo%20planai.pdf>.
7. Sveikatos ugdymo bendroji ugdymo programa. Internetinė prieiga: [ments/svietimas/ugdymo-programos/vidurinis-ugdymas/SVEIKATOS%20UGDYMO%20BENDROJI%20PROGRAMA.pdf](http://www.smm.lt/uploads/docu-ments/svietimas/ugdymo-programos/vidurinis-ugdymas/SVEIKATOS%20UGDYMO%20BENDROJI%20PROGRAMA.pdf).
8. World Health Organisation. What is health promoting school. Internetinė prieiga: http://www.who.int/school_youth_health/gshi/hps/en/.
9. Sveikatos mokymo ir ligų prevencijos centras. Svarbiausi faktai apie sveikatą stiprinančių mokyklų tinklą Europoje ir Lietuvoje. Internetinė prieiga: http://www.smlpc.lt/media/file/Skyriu_info/Vaiku_sveikata/SSM/SVARBIAUSI-FAKTAI-IKI-2014.pdf.
10. Pasaulio sveikatos organizacija. Sveikata visiems XXI amžiuje. Pagrindiniai PSO visuomenės sveikatos priežiūros principai Europos regione, p. 101–103.
11. Valstybinis aplinkos sveikatos centras. Sveikatos stiprinimas mokyklose: Metodinės rekomendacijos. Vilnius, 2008. Internetinė prieiga: http://www.kaunovsb.lt/tl_files/Failai/SSM/Sveikatos_stiprinimas_mokyklos-metodines_rekomendacijos.pdf?phpMyAdmin=HSmZDYqIRjKQE7E23wy9Wq0Abo0.
12. Valstybinis aplinkos sveikatos centras. Sveikatą stiprinančių mokyklų veiklos vertinimo praktinis vadovas. Vilnius, 2009. Internetinė prieiga: http://www.smlpc.lt/media/file/Skyriu_info/Vaiku_sveikata/SSM/Publikacijos_leidiniai/Veikslos_vertinimo_praktinis_vadovas.pdf.
13. Perry C, Luepker R, Murray D, Kurth C, Mullis R et al. Parent Involvement with Children's Health Promo-

tion: The Minnesota Home Tea. *American Journal of Public Health* 2010; 88; 78 (9): 1156–60. Internetinė prieiga: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=16&sid=0db34a1d-8216-4b58-bb1c-231a22d184f0%40sessionmgr4002&hid=4107&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#db=a9h&AN=4685865>.

14. Ridder M, Visscher T, Hirasig R, Seidell J, Renders C. Dutch teachers and parents about overweight prevention in pre-vocational schools. *Health Promotion International* 2014; 29 (1): 15–25. Internetinė prieiga: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=9&sid=0db34a1d-8216-4b58-bb1c-231a22d184f0%40sessionmgr4002&hid=4107&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=94515980&db=a9h>.

15. Boman Å, Povlsen L, Dahlborg-Lyckhage E, Ha-

nas R, Borup I. Fathers of Children With Type 1 Diabetes: Perceptions of a Father's Involvement From a Health Promotion Perspective. *Journal of Family Nursing* 2014; 20 (3): 337–354. Internetinė prieiga: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=4&sid=28ccc496-eb09-4dcb-86f0-941da30095f5%40sessionmgr4005&hid=4204&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=97249396&db=a9h>

16. Buttigieg S, Rocchiccioli J, Ellul M. Maternal awareness of health promotion, parental and preschool childhood obesity. *Malta Medical Journal* 2012; 24 (1): 9–15. Internetinė prieiga: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=7&sid=28ccc496-eb09-4dcb-86f0-941da30095f5%40sessionmgr4005&hid=4204&bdata=JnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=90537845&db=a9h>.

Adresas:

Rūta Maceinaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Visuomenės sveikatos institutas

M. K. Čiurlionio g. 21/27, Vilnius

Tel. mob. +370 645 56768

El. paštas: ruta.maceinaite@gmail.com

Gautas: 2016-05-11

Pataisytas: 2017-01-07

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Alerginio rinitu sergančių vaikų poliežuvinės specifinės imunoterapijos efektyvumas po dviejų gydymo sezonų

Rūta Povilauskaitė¹, Neringa Buterlevičiūtė^{1,2,3},
Vilma Marčiukaitienė², Odilija Rudzevičienė^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vaikų liginė, Vilniaus universiteto liginės Santariškių klinikos filialas, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

Santrauka. Poliežuvinė alergenui specifinė imunoterapija (PASIT) – vienas perspektyviausių alerginio rinito gydymo būdų. Šio gydymo tikslas – išugdyti toleranciją alergenui ir panaikinti alergijos simptomus. Gydymas trunka 3–5 metus. Vaikams pradedamas taikyti nuo 5 metų amžiaus. Gydymo poliežuvine imunoterapija efektyvumas priklauso nuo gydymo trukmės. Mūsų darbo tikslas buvo įvertinti poliežuvinės imunoterapijos efektyvumą alerginiu rinitu sergantiems vaikams po dviejų gydymo sezonų. Atlikome telefoninę anketinę apklausą mūsų liginės konsultacinės poliklinikos 26 pacientų, sergančių alerginiu rinitu ir gydytų poliežuvine imunoterapija „Staloral“ tirpalu. Apklausai naudojome Specifinės imunoterapijos klausimyną, patvirtintą liginėje. Apklausą vykdėme prieš PASIT, po vieno ir po dviejų gydymo sezonų. 38 proc. pacientų buvo gydomi namų dulkių erkių alergenų mišiniu, 31 proc. – 5 žolių žiedadulkių, 31 proc. – beržinių medžių žiedadulkių alergenų mišiniu. Vaistų nuo alergijos poreikis daugeliui pacientų mažėjo ir po pirmo, ir po antro PASIT sezono. Po dviejų gydymo sezonų statistiškai reikšmingai sumažėjo visi alerginių ligų simptomai. Poliežuvinė imunoterapija buvo efektyvi, bet maksimaliam gydymo efektui pasiekti ir iširti reikia tęsti gydymą ir toliau stebėti.

Reikšminiai žodžiai: poliežuvinė alergenui specifinė imunoterapija, vaikai, alerginis rinitas.

Santrumpos: PASIT – poliežuvinė alergenui specifinė imunoterapija, kSB – kasdienis simptomų balas, Th1 – limfocitas T pagalbininkas 1, Th2 – limfocitas T pagalbininkas 2, Treg – T reguliacinis limfocitas.

Poliežuvinė alergenui specifinė imunoterapija (PASIT) – vienas perspektyviausių alerginio rinito gydymo būdų. PASIT – nuo imunoglobulino E priklausomų alerginių ligų gydymo metodas, kai specifiniai alergenų ekstraktai yra lašinami pacientui po liežuviu. Šio gydymo tikslas yra sukelti toleranciją alergenui bei sumažinti alerginių ligų simptomus, tokiu būdu išgydant alerginį rinitą [1].

Paskyrus PASIT alergeno ekstraktą ir gydymo metu didinant jo dozę iki palaikomosios dozės, mieloidinės dendritinės ląstelės, Langerhanso ląstelės ir makrofagai, esantys burnos gleivinėje, migduluose (tonzilėse), kaklo limfmazgiuose, sukelia Th1 limfocitų bei CD4 limfocitus gaminančių T reguliacinių (Treg) limfocitų veikimą. Slopinamas Th2 limfocitų veikimas. Treg limfocitai ir tolerogeninės dendritinės ląstelės slopina alergenui specifinį uždegimo sukeltą T limfocitų atsaką. Taip pat mažėja imunoglobulino E (IgE), daugėja imunoglobulino A (IgA) ir imunoglobulino G (IgG). Todėl ilgaiui di-

dėja tolerancija alergenui ir mažėja alerginis uždegimo atsakas [2, 3].

PASIT yra efektyviausia gydant alerginį rinokonjunktyvitą ir astmą, kuriuos sukelia namų dulkių erkių, medžių bei žolių žiedadulkių alergenai. Priklausomai nuo alergeno, skiriasi alergenų ekstraktų vartojimo laikotarpiai – imunoterapija su namų dulkių erkių alergenais trunka visus metus, o su žiedadulkių alergenų ekstraktais yra pradėdama prieš 3–4 mėnesius iki augalų žydėjimo pradžios ir tęsiama 2–3 mėnesius jų žydėjimo laikotarpiu. Vienas toks gydymo periodas vadinamas imunoterapijos sezonu. Iš viso imunoterapija trunka nuo 3 iki 5 metų, tačiau jei gydant paskutinius dvejus metus alerginių simptomų nepasireiškia, imunoterapiją galima nutraukti [1].

Mūsų šalyje PASIT gali skirti gydytojas vaikų alergologas arba alergologas ir klinikinis imunologas. Šiuo metodu gydomi pacientai, kuriems alerginio rinito simptomai atsiranda po kontakto su aler-

genų, kai simptomai išlieka visą alergijos sezoną arba atsiranda per augalų žydėjimo sezoną kelerius metus iš eilės. Taip pat PASIT skiriama, kai alergijos simptomų nepavyksta suvaldyti vaistais nuo alergijos arba kai šie vaistai sukelia nepageidaujamų reakcijų. Šis gydymas taip pat tinkamas, kai pacientas tiesiog nenori vartoti vaistų nuo alergijos [1].

PASIT efektyviausia, kai pacientai serga vieno tipo inhaliuojamųjų alergenų sukelta alergija – yra monosensibilizuoti. Esant polisensibilizacijai efektyvumas mažesnis [4].

Įrodyta, jog inhaliacinių alergenų sukeltam alerginiam rinokonjunktyvitui gydyti PASIT yra tokia pat efektyvi kaip poodinė. Todėl pasirinkimas, kurią formą skirti, priklauso nuo gydytojo, paciento norų ir alergenų ekstraktų kainos bei prieinamumo šalyje [5].

Šiuo metu PASIT naudojama tik inhaliuojamųjų alergenų sukeltoms alerginėms ligoms gydyti. Tačiau yra duomenų, jog ateityje šis gydymas gali būti veiksmingas gydant ir kitas alergijas. Jau tyrinėjamas PASIT efektyvumas gydant alergiją kiaušinio baltymui [6], karvės pienui [7], riešutams [8], *Alternaria* rūšies pelėsiui [9]. Taip pat tiriamas PASIT efektyvumas gydant namų dulkių erkių sukeltą atopinį dermatitą [10]. Tačiau kol kas imunoterapijos su šiais alergenais efektyvumas dar neįrodytas ir kasdienėje klinikinėje praktikoje nerekomenduojamas.

PASIT sėkmė priklauso nuo skiriamo alergeno dozės. Per mažos alergeno dozės nesukelia efekto, o per didelės – gali sukelti šalutinį poveikį [11]. Todėl labai svarbu išmokyti pacientus tinkamai vartoti alergenų ekstraktus, nes dėl dozavimo ar vartojimo klaidų PASIT gali būti neveiksminga.

Vaikams PASIT rekomenduojama skirti nuo 5 metų amžiaus. Šiai pacientų grupei PASIT yra saugi ir tinkama, nes labai retai sukelia nepageidaujamų reakcijų. Kartais kaip nepageidaujama reakcija į imunoterapiją gali atsirasti burnos gleivinės niežėjimas ar tinimas, virškinamojo trakto sutrikimų. Sisteminės reakcijos – astma, rinitas, urtikarija, anafilaksinis šokas – yra labai retos. Šis gydymo metodas vaikams tinkamas dar ir todėl, kad neatliekamos injekcijos, kaip poodinės imunoterapijos atveju, o gydymasi po liežuvio lašinant ar purškiant alerge-

nų ekstraktą. Todėl vaikai nesibaimina ir gydymo eiga tampa sklandesnė. Gydymasi ambulatoriškai, tad pacientams rečiau tenka lankytis gydymo įstaigoje [12].

Mūsų darbo tikslas buvo įvertinti alerginiu rinitu sergančių vaikų specifinės poliežuvinės imunoterapijos efektyvumą po dviejų gydymo sezonų.

Tyrimo medžiaga ir metodai

2015–2016 metais Vaikų ligininės, Vilniaus universiteto ligininės Santariškių klinikų filialo konsultacinėje poliklinikoje atlikome telefonines anketines apklausas alerginiu rinitu sergančių pacientų, kurie buvo gydomi PASIT „Staloral“ (Stallergenes®, Prancūzija) tirpalu. Tyrimui buvo atrinkta Vaikų pulmonologijos ir alergologijos centro 30 pacientų, tačiau tyrimo metu 2 pacientai atkritę dėl trūkstamų duomenų, 2 – dėl nutraukto vaisto vartojimo. Galutinei analizei buvo vertinami 26 pacientų duomenys. Tiriamųjų grupę sudarė 11 mergaičių ir 15 berniukų. Pacientų amžiaus vidurkis po dviejų gydymo sezonų buvo $10,5 \pm 2,9$ metų. 38 proc. pacientų buvo gydyti namų dulkių erkių (*dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*), 31 proc. – penkių žolių žiedadulkių (šunažolės, kvapiosios gardūnytės, svidrės, miglės, motiejuko), 31 proc. – beržinių medžių žiedadulkių (juodalksnio, beržo, lazdyno) alergenų ekstraktais.

Apklausoje metu pildėme Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos rekomenduotą Specifinės imunoterapijos klausimyną, patvirtintą mūsų ligininėje (1 pav.). Pacientų prašėme balais įvertinti alerginių simptomų – nosies niežėjimo, čiaudulio, nosies užburkimo, išskyrų iš nosies, akių paraudimo arba niežėjimo, ašarojimo sunkumą. Apskaičiavome simptomų balų sumas bei kasdienių simptomų balus (kSB). Taip pat pacientų prašėme įvertinti vaistų nuo alergijos poreikio pokytį. Jis buvo apibūdinamas kaip padidėjęs, toks pat arba sumažėjęs. Apklausas vykdėme prieš PASIT, po pirmo bei po antro PASIT sezonų.

Tyrimų duomenys buvo analizuoti naudojant kompiuterinės SPSS 22.0 versijos statistinį duomenų analizės paketą bei „Excel“ duomenų analizės paketą. Kiekybiniai duomenys aprašyti vidurkiu bei

standartiniu nuokrypiu. Kokybiniai duomenys – dažniu absoliučiais skaičiais ir procentine išraiška. Statistinis skaitmeninių duomenų reikšmingumas tikrintas pagal t testą. Skirtumai tarp grupių laikyti statistiškai reikšmingais, kai reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai

Vaistų nuo alergijos vartojimo pokyčiai

Po pirmo ir po antro PASIT sezonų daugumai pacientų vaistų nuo alergijos poreikis sumažėjo. Po pirmo sezono vaistų poreikis sumažėjo 21 (80,8 proc.) pacientui, išliko toks pat kaip iki PASIT – 4 (15,4 proc.) pacientams, padidėjo – 1 (3,8 proc.) pacientui. Po antro PASIT sezono, palyginti su pirmuoju, vaistų nuo alergijos poreikis dar labiau sumažėjo – 21 (80,8 proc.) pacientui, išliko toks pats kaip pirmo gydymo sezono metu – 5 (19,2 proc.) pacientams, bet nė vienam nepadidėjo (2 pav.).

Alerginių simptomų balų pokyčiai

Per du PASIT sezonus visų alerginių simptomų balų vidurkiai sumažėjo statistiškai reikšmingai (žr. lentelę).

skyrėsi tik vertinant nosies užburkimo ir išskyrų iš nosies balų vidurkių pokyčius (3 pav.).

Simptomų balų sumos pokyčiai

Po kiekvieno gydymo sezono statistiškai reikšmingai sumažėjo pacientų visų simptomų balų sumos vidurkis. Iš viso per du PASIT sezonus simptomų balų sumos vidurkis statistiškai reikšmingai sumažėjo 7,7 balo (4 pav.).

Kasdienių simptomų balų pokyčiai

Kasdienio simptomų balo (kSB) vidurkis statistiškai reikšmingai sumažėjo jau po pirmo PASIT sezono – 1,04 balo. Lyginant kSB pokytį tarp pirmo ir antro PASIT sezono, po dviejų gydymo sezonų, kSB sumažėjo iki $1,15 \pm 0,61$ balo, tačiau šis pokytis buvo per mažas, kad būtų statistiškai reikšmingas (5 pav.).

Ilgėjant gydymo laikotarpiui, dažnėjo mažesni kasdienių simptomų balai. Daugumai pacientų (23 pacientams – 88,5 proc.) iki PASIT kSB siekė 2 ir 3 balus. Po pirmo PASIT sezono daugumai pacientų (18 pacientų – 69,2 proc.) kSB siekė 1 balą. Po dviejų PASIT sezonų daugumai pacientų (21 pacientui – 80,8 proc.) kSB buvo 1 ir 0 balų.

Lentelė. Simptomų balų vidurkių pokyčiai per du PASIT sezonus

Simptomas	Simptomo balo vidurkio pokytis po dviejų PASIT sezonų	
Nosies niežėjimas	↓ per 1,03 balus	$p < 0,01$
Čiaudulys	↓ per 1,23 balus	$p < 0,01$
Nosies užburkimas	↓ per 1,69 balus	$p < 0,01$
Nosies išskyros	↓ per 1,43 balus	$p < 0,01$
Akių paraudimas / niežėjimas	↓ per 1,23 balus	$p < 0,01$
Ašarojimas	↓ per 1,15 balus	$p < 0,01$

Alerginių simptomų balų vidurkiai po pirmo PASIT sezono, lyginant su balų vidurkais, buvusiais iki gydymo, sumažėjo statistiškai reikšmingai. Alerginių simptomų balų vidurkiai po antro PASIT sezono toliau mažėjo, tačiau skirtumas tarp pirmo ir antro sezonų balų vidurkių statistiškai reikšmingai

Rezultatų aptarimas

PASIT su žiedadulkių ir namų dulkių erkių alergenais yra efektyvus alerginio rinito gydymo būdas. 2014 metais atliktos metaanalizės rezultatai parodė, kad PASIT su žiedadulkių alergenais buvo efektyves-

Specifinės imunoterapijos (SIT) klausimynas

Pacientas Gimimo data/amžius
SIT pradžios data / Paciento amžius
Anketos pildymo data
SIT (poliežuvinė/poodinė) taikoma su (alergenų (-ais))

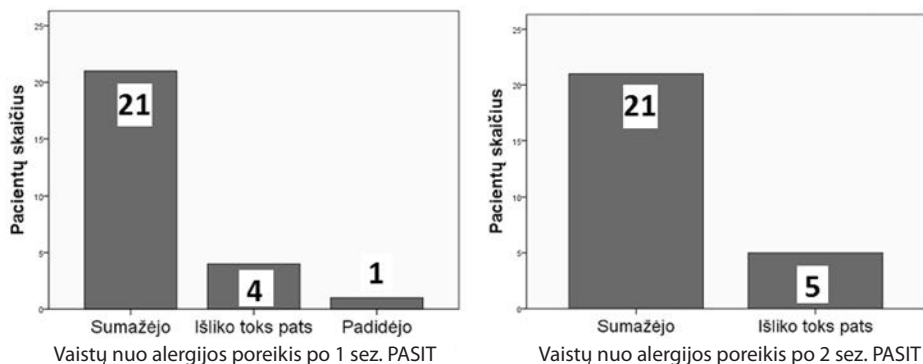
I. Simptomai	Prieš imu- noterapiją	1 sezono metu	2 sezono metu	3 sezono metu	4 sezono metu	5 sezono metu
Nosies niežėjimas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Čiaudulys	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Išskyrų gausumas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Nosies gleivinės užburkimas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Akių paraudimas / niežėjimas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Akių ašarojimas	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<i>Balų suma</i>						
<i>Kasdienių simptomų balas (kSB) – nuo 0 iki 3*</i>						
II. Gydymas						
Vaistų poreikis (toks pat, ↑, ↓)						
Antihistamininiai vaistai (H1A): geriami/į nosį/į akis (1 balas)						
Nosies GK (NGK) su/be H1A (2 balai)						
Geriami GK su/be NGK, su/be H1A (3 balai)						
<i>Kasdienių medikamentų balas (kMB) (0–3)</i>						
I+II. Simptomai ir gydymas						
kSB + kMB (0–6)						

Simptomų vertinimas (kiekvienas simptomas vertinamas nuo 0 iki 3 balų)

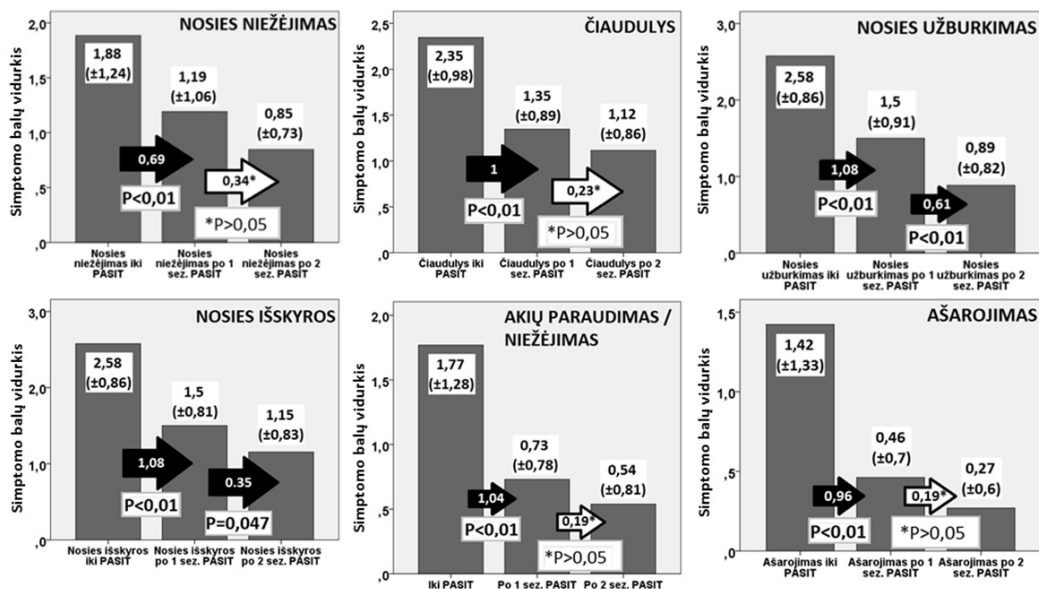
0 balų – nėra simptomų, 1 balas – lengvi simptomai, lengvai toleruojami; 2 balai – simptomai labiau varginantys, bet dar toleruojami; 3 balai – sunkūs simptomai, sunkiai toleruojami, sutrikdo įprastinę dienos veiklą ir/ar miegą.

*kSB maksimali reikšmė – 3 balai, t. y. max 18 balų/padalinta iš 6 simptomų – sezoniniam rinitui, nuolatiniam rinitui, kai nėra akių simptomų – max 12 balų/padalinta iš 4 simptomų

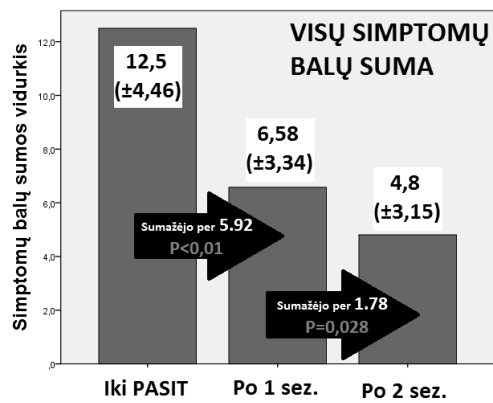
1 pav. **Specifinės imunoterapijos klausimynas**



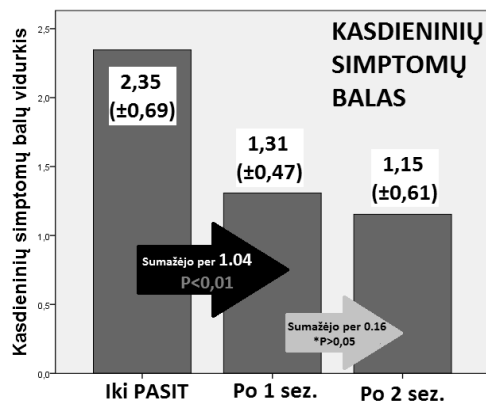
2 pav. **Vaistų nuo alergijos poreikio pokyčiai per pirmą ir antrą PASIT sezonus**



3 pav. Simptomų balų pokyčiai per du PASIT sezonus



4 pav. Visų simptomų balų sumos vidurkio pokyčiai per du PASIT sezonus



5 pav. Kasdieninių simptomų balų pokyčiai per du PASIT sezonus

nė nei antros kartos antihistamininiai vaistai ir montelukastas bei tokia pat efektyvi kaip vietiniai gliukokortikoidai [13]. 2014 metais Prancūzijoje atliktas daugiacentris retrospektyvusis tyrimas parodė, kad PASIT su namų dulkių erkių alergenais 5–17 metų amžiaus vaikams buvo efektyvi 83,8 proc. [14]. 2013 metais skelbtos metaanalizės duomenimis, simptomų balai ir vaistų nuo alergijos poreikis vartojant

poliežuvinę imunoterapiją visuomet sumažėja bent 20 proc. daugiau nei vartojant placebą [15]. Mūsų tyrimo daugeliui pacientų po dviejų sezonų PASIT buvo efektyvi: sumažėjo visi alerginio rinito simptomai bei vaistų nuo alergijos poreikis.

Nagrinėjant poliežuvinės ir poodinės imunoterapijos vartojimo ypatumus, siekta išsiaiškinti, kiek ir kokie pacientai pasirenka tam tikrą imunoterapi-

jos formą ir kaip tęsia gydymą. Iš 8 790 pacientų, kuriems buvo patarta pradėti imunoterapiją, ją pradėjo 36,2 proc., iš jų 43 proc. buvo vaikai [16]. 78 proc. visų pacientų pasirinko poodinę imunoterapiją, kiti – PASIT. Poodinę imunoterapiją dažniau rinkosi vyresni, moteriškosios lyties pacientai, sergantys ir kitomis ligomis, vartojantys daugiau vaistų nuo alergijos. Suaugusiųjų grupėje 3 metų gydymą baigė 30,2 proc., o poodinė imunoterapija buvo vartota ilgiau nei PASIT. Vaikų grupėje 35,4 proc. pacientų baigė gydymą ir taip pat ilgiau gydėsi tie, kuriems buvo skirta poodinė imunoterapija. Priežastys, dėl kurių pacientai nutraukė gydymą, nebuvo minėtos. Iš mūsų tirtų 30 pacientų du PASIT sezonus baigė 26 vaikai, o po pirmo PASIT sezono imunoterapiją nusprendė nutraukti du. Šie pacientai nebuvo įtraukti į galutinę analizę.

Nors PASIT vaikams rekomenduojama nuo 5 metų amžiaus, yra duomenų, kad ji gali būti veiksminga ir jaunesniems vaikams. 12 mėnesių stebint PASIT gydomus namų dulkių erkėms *Dermatophagoides farinae* alergiškus 264 pacientus nuo 3 iki 13 metų amžiaus, iš kurių 133 buvo 3–5 metų amžiaus vaikai, nustatyta, kad PASIT buvo efektyvi ir saugi abiejose amžiaus grupėse [17]. Statistiškai patikimo skirtumo tarp vaikų iki 5 metų ir vyresnių kaip 5 metų amžiaus rezultatų nerasta. Mūsų tyrime dalyvavo pacientai nuo 5 metų amžiaus.

PASIT efektyvumas priklauso nuo alergeno kiekio aplinkoje. Nustatyta, kad kuo daugiau aplinkoje alergeno, tuo imunoterapija yra veiksmingesnė [18].

PASIT gali būti skiriama keliais būdais – tik alerginio sezono metu arba ištisus metus. Atlikus randomizuotą, abipusiškai slaptą, placebo kontroliuojamą tyrimą, nustatyta, kad, palyginti su placebo grupe, abu imunoterapijos protokolai buvo veiksmingi. Sezoninės ir nuolatinės imunoterapijos poveikis buvo panašus, tačiau sezoninė imunoterapija labiau nei nuolatinė mažino nosies alerginius simptomus [19]. Kito tyrimo autoriai nustatė, kad po pirmo gydymo sezono nuolatinis imunoterapijos režimas sukelia didesnę efektą nei sezoninis, tačiau vėlesniais gydymo sezonais nuolatinio ir sezoninio imunoterapijos režimo efektyvumas nesiskiria [20]. Mūsų tyrime poliežuvinė imunoterapija pacientams, kurie buvo alergiški žiedadulkių alergenams, buvo skirta alerginio sezono metu. Reikšmingas

poveikis pastebėtas jau po pirmo ir antro gydymo sezonų. Imunoterapija su namų dulkių erkių alergenais vykdyta visus metus – ji taip pat buvo veiksminga ir po pirmų, ir po antrų gydymo metų.

PASIT yra vienintelis alerginio rinito gydymo metodas, kuris slopina alergiją ne tik imunoterapijos metu, bet ir ją nutraukus [21]. Kinijoje atlikto tyrimo duomenimis, praėjus vieneriems metams po imunoterapijos nutraukimo, visi simptomai buvo silpnesni imunoterapijos grupės pacientams nei kontrolinės grupės [22]. 2010 metais paskelbti Italijoje atlikto 15 metų trukmės prospektyviojo tyrimo rezultatai: ištyrus ilgalaikį 3, 4 bei 5 metų trukmės imunoterapijos poveikį, nustatyta, kad tiems pacientams, kurie imunoterapiją vartojo 3 metus, poveikis išliko dar 7 metus po jos nutraukimo; tiems, kurie vartojo 4 metus, ir tiems, kurie vartojo 5 metus, poveikis išliko dar 8 metus. Šios studijos duomenimis, 4 metų trukmės poliežuvinė imunoterapija pasižymi geriausiu poveikiu [23]. Mūsų tyrime PASIT efektyvumas vertintas po dviejų gydymo sezonų.

Nėra aišku, kada pacientai pradeda jausti teigiamą PASIT poveikį. Klinikinių tyrimų duomenimis, imunoterapija su namų dulkių erkėmis gali būti efektyvi praėjus 8 savaitėms, kitais duomenimis – praėjus 4 mėnesiams nuo gydymo pradžios [24, 25]. Kitų tyrimų duomenimis, imunoterapijos efektas buvo pastebėtas po 14 gydymo savaitių [26], po 4 gydymo savaitių [27, 28]. Mūsų tyrime pirmasis alerginio rinito simptomų pokyčio vertinimas buvo atliktas praėjus pirmam PASIT sezonui. Jau tuomet alerginio rinito simptomai statistiškai patikimai sumažėjo pacientams, gydytiems namų dulkių erkių, penkių žolių žiedadulkių ir beržinių medžių žiedadulkių ekstraktais. Reikšmingai sumažėjo visi alerginiai simptomai, o 80,8 proc. pacientų sumažėjo ir vaistų nuo alergijos poreikis.

Išvados

Du sezonus trukusi poliežuvinė alergeniui specifinė alerginiu rinitu sergančių vaikų imunoterapija buvo veiksminga. Reikšmingai sumažėjo visi alerginių ligų simptomai. Vaistų nuo alergijos poreikis mažėjo abiejų sezonų metu. Kadangi alerginio rinito simptomai neišnyko, maksimaliam gydymo efektui pasiekti ir ištirti reikia tęsti gydymą ir toliau stebėti.

EFFICACY OF SPECIFIC SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TREATMENT AFTER TWO SEASONS IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

Rūta Povilauskaitė¹, Neringa Buterlevičiūtė^{1,2,3}, Vilma Marčiukaitienė², Odilija Rudzevičienė^{2,3}

¹Vilnius University Medical Faculty, ²Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, ³Vilnius University Medical Faculty Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Sublingual allergen-specific immunotherapy is one of the most perspective treatments of allergic rhinitis in children who are sensitised to inhalant allergens. The goal of sublingual immunotherapy is to develop tolerance for allergen and to eliminate allergy symptoms. Sublingual immunotherapy should be continued for 3–5 years. Children can begin the treatment from the age of five. The aim of our study was to evaluate the efficacy of sublingual immunotherapy after two seasons of treatment in children with allergic rhinitis. A telephone survey was conducted for 26 allergic rhinitis patients undergoing treatment with sublingual immunotherapy for two seasons in our hospital. 31% of patients were treated with 5 grass pollen, 31% – with birch pollen, 38% – with dust mite allergens. The efficacy was assessed by „The Efficacy of sublingual immunotherapy“ questionnaire, approved in our hospital. The survey was conducted before immunotherapy, after one and after two seasons of treatment. We assessed the changes of symptom scores, daily symptom score, need for anti-allergy medication. The need of anti-allergy medication decreased after the first and the second season of sublingual immunotherapy. After two years of treatment, nose and conjunctival symptoms significantly decreased. Sublingual immunotherapy was effective, but in order to reach the maximum effect, it should be continued and monitored.*

Key words: *sublingual allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, children.*

LITERATŪRA

1. Blažienė A, Chomičienė A, Černiauskas K, et al. Alergenų specifinės imunoterapijos praktinės rekomendacijos: metodinė priemonė, skirta gydytojams alergologams ir klinikiniams imunologams, vaikų alergologams; Vilniaus universitetas, Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija; UAB Efrata; 2012. 27 p.
2. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (3): 228–41.
3. Jay DC, Nadeau KC. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014 Nov; 14 (11): 473.
4. Multiallergen-Specific Immunotherapy in Polysensitized Patients [Internet]. Medscape [žiūrėta 2017 m. balandžio 14 d.]. Internetinė prieda: <http://www.medscape.com/viewarticle/781207>
5. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (2): 339–49.
6. Romantsik O, Bruschetini M, Tosca MA, et al. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD010638.
7. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (2): 448–55.
8. Sun J, Hui X, Ying W, Liu D, Wang X. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc Off J Res State Allergy Soc* 2014; 35 (2): 171–77.
9. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, Fabbri E, Santucci A, et al. Sublingual immunotherapy for Alternaria-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2010; 105 (5): 382–86.
10. Choi J-S, Ryu H-R, Yoon C-H, et al. Treatment of patients with refractory atopic dermatitis sensitized to house dust mites by using sublingual allergen immunotherapy. *Ann Dermatol* 2015; 27 (1): 82–86.
11. Demoly P, Passalacqua G, Calderon MA, Yalaoui T. Choosing the optimal dose in sublingual immunotherapy: Rationale for the 300 index of reactivity dose. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 44.
12. Marseglia G, Incorvaia C, La Rosa M, Frati F, Marucci F. Sublingual immunotherapy in children: facts and needs. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 31.
13. Devillier P, Dreyfus J-F, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014; 12: 71.
14. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 15.
15. Passalacqua G, Garelli V, Sclifò F, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and conjunctivitis. *Immunotherapy* 2013; 5 (3): 257–64.
16. Anolik R, Schwartz AM, Sajjan S, Allen-Ramey F. Patient initiation and persistence with allergen immuno-

therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (1): 101–107.

17. Shao J, Cui Y, Zheng Y, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3–13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28 (2): 131–39.

18. Durham SR, Nelson HS, Nolte H, et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy* 2014; 69 (5): 617–23.

19. Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, et al. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012; 67 (3): 312–20.

20. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (8): 803–807.

21. Long-Term Efficacy of Allergen Immunotherapy [Internet]. Medscape [žiūrėta 2017 m. balandžio 24 d.]. Internetinė prieiga: <http://www.medscape.com/viewarticle/781208>.

22. Huang Z, Zhou A. [Long-term clinical efficacy of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2014; 28 (14): 1011–14.

23. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (5): 969–75.

24. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (6): 1494–501.

25. Bergmann K-C, Demoly P, Worm M et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (6): 1608–14.

26. Wang D-H, Chen L, Cheng L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope*. 2013; 123 (6): 1334–40.

27. Huang Z, Liu Y, Luo H. [Fast onset of action of sublingual immunotherapy in dust mite caused allergic rhinoconjunctivitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 27 (11): 579–81.

28. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): 471–77, 477e1.

Adresas:

Prof. dr. Odilija Rudzevičienė
Vaikų ligojinė, Vilniaus universiteto ligojinės
Santariškių klinikos filialas,
Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius
Tel. mob. +370 608 20243
El. paštas: odilija.rudzeviciene@vuvl.lt

Gautas: 2016-11-12

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Suaugusiųjų bronchų astma sergančių pacientų įkvėpimo srovės greičio reikšmė parenkant tinkamą inhaliatorių

Gintarė Grincevičienė², Neringa Stirbienė^{3,4}, Viktorija Paltarackienė⁵,
Roma Purnaitė^{4,6}, Violeta Kvedarienė^{1,4}

¹Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* Pulmonologijos ir alergologijos centras,

²Respublikinė Panevėžio ligoninė, ³Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* filialas,

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ⁵Klaipėdos universitetinė ligoninė, ⁶Informatikos ir plėtros centras, Vilniaus Universiteto ligoninė *Santariškių klinikos*

Santrauka. Gydant bronchų astmą pagrindinį vaidmenį atlieka inhaliaciniu būdu vartojami vaistai. Tinkamam jų vartojimui reikalingas minimalus įkvėpimo srovės greitis ir tai gali sukelti sunkumų kai kuriems pacientams. Tikslas. Nustatyti įkvėpamos oro srovės priklausomybę nuo bronchų astmos sunkumo ir įvertinti įkvėpamos oro srovės reikšmę, naudojant įvairius Lietuvoje paplitusius šios ligos gydymui skirtus inhaliatorius. Tiriamieji ir metodai. Tirti suaugusieji, sergantys bronchų astma, naudojant anoniminę anketą, sudarytą remiantis astmos kontrolės klausimynu ir papildytą originaliais klausimais. Apklausus matuotas įkvėpimo srovės greitis, naudojant įkvėpimo srovės matuoklį „In-Check Dial“. Įkvėpimo srovė matuota prieš atliekant standartinį diagnostinį tyrimą su broncholitiku, kiekvieną kartą atitinkamai nustatant prietaisą, tarsi pacientas vartotų skirtingo tipo inhaliatorius: 1) Diskus, 2) Turbuhaler, 3) DAI (dozuotas aerosolinis inhaliatorius). Po įkvėpimo srovės matavimo pacientui buvo atliekama spirometrija. Rezultatai. Tyrime dalyvavo 100 astma sergančių pacientų. 24 pacientams nustatyta kontroliuojama astma, likusiems 76 pacientams – iš dalies kontroliuojama arba nekontroliuojama astma. 22 pacientai sirgo lengva, 45 – vidutinio sunkumo ir 33 – sunkia astma. 20 pacientų bronchų astmai gydyti nuolat vartojo Diskus inhaliatorių, 36 – Turbuhaler, 63 – DAI, 17 – kitokius inhaliatorius. PEF vidurkis buvo 406,99 (±139,84) l/min, FEV1% – 87,53 (±19,91) proc. Įkvėpimo srovės greičio vidurkis per DAI – 112 (±15,63) l/min, per Diskus inhaliatorių – 88,72 (±22,07) l/min, per Turbuhaler – 75,86 (±20,45) l/min. Visi pacientai, išskyrus vieną (99 proc.), pasiekė minimalų JSG (30 l/min) per visų trijų tipų inhaliatorius. 27 proc. visų tiriamųjų, tarp jų 11 proc. naudojusį Turbuhaler, nepasiekė optimalaus JSG (>60 l/min) per Turbuhaler inhaliatorių. JSG buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nekontroliuojamos ir sunkios astmos grupėse. Nustatyta tiesioginė JSG priklausomybė nuo FEV1, PEF, atvirkštinė – nuo amžiaus. Išvados. Dalis astma sergančių suaugusių pacientų negali pasiekti optimalaus įkvėpimo oro srovės greičio ir tai gali lemti nepakankamai efektyvų astmos gydymą.

Reikšminiai žodžiai: bronchų astma, įkvėpimo srovės greitis, astmos sunkumas, astmos kontrolė, inhaliaciniai vaistai.

Santrumpos: BA – bronchų astma, JSG – didžiausias įkvėpimo srovės greitis (angl. peak inspiratory flow – PIF), GINA – Globalinė astmos iniciatyva (angl. Global Initiative for Asthma), DAI – dozuotas aerosolinis inhaliatorius, KA – kontroliuojama astma, NKA – nekontroliuojama astma, PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis (angl. peak expiratory flow), FEV1 – stanginto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. forced expiratory flow volume in first second of expiration), MIP – maksimalus įkvėpimo slėgis (angl. maximal inspiratory pressure), MEF – maksimalus iškvėpimo greitis (angl. maximal expiratory flow rate), VC – gyvybinė plaučių talpa (angl. vital capacity), KMI – kūno masės indeksas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Bronchų astma (BA) yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Uždegimui padidinus bronchų reaktyvumą įvairiems dirgikliams, atsiranda bronchų obstrukcija, paprastai išnykstanti, pasireiškianti pasikartojančiais švokštimo, dusulio, krūtinės veržimo

ar kosulio simptomais, ypač naktį ar paryčiais, praeinančiais savaime arba gydant. Negydyta BA pagal sunkumą (pagal GINA) klasifikuojama į intermituojančią ir persistuojančią lengvo, vidutinio sunkumo bei sunkią. Gydoma astma klasifikuojama pagal

kontrolės lygį į kontroliuojamą, iš dalies kontroliuojamą bei nekontroliuojamą [1]. Kadangi liga yra lėtinė, jos gydymo tikslas – kontroliuoti ligos eigą, tinkamai skirti vaistus, kurie slopindami uždegimą bronchų gleivinėje užkertą kelią bronchų audinio fibrozei, kartu sulaiko bronchų spindžio siaurėjimą. Ilgainiui negydant arba neadekvačiai gydant šią ligą, formuojasi pokyčiai, kurie ją daro panašią į lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), susiaurėjus bronchams dėl fibrozės, ligos eigos ir amžinių žmogaus ypatumų, pacientui sunku tiek įkvėpti, tiek iškvėpti.

Gydant bronchų astmą pagrindinis vaidmuo tenka inhaliaciniu būdu vartojamiems vaistams. Šio skyrimo būdo privalumas yra tas, kad vaistai patenka tiesiai į kvėpavimo takus, gaunama didesnė vaisto koncentracija veikimo vietoje, esant reikšmingai mažesnei sisteminio nepageidaujamo poveikio rizikai. Lietuvoje inhaliaciniai vaistai yra kelių tipų inhaliatoriuose: dozuoti aeroliniai inhaliatoriai (naudojami su tarpine arba be jos), sausų miltelių inhaliatoriai (Diskus, Turbuhaler, Easyhaler, Aeroliser, Elipta), žinomi ir tirpalai nebulėmis – inhaliuojami specialiais aparatais, tačiau vartojami išskirtiniais atvejais, kai pacientas nesugeba savarankiškai įkvėpti. Inhaliatoriai vienas nuo kito skiriasi vaisto patekimu iki apatinių kvėpavimo takų, vaisto sudėtimi, inhaliuojamų dalelių dydžiu, įkvėpimo aerozolio debesėlio greičiu bei vartojimo ypatybėmis (sudėtingumu ar paprastumu didžiąjai daliai pacientų).

Pacientus reikia išmokyti, kaip naudotis dozuotais aeroliniais inhaliatoriais, ir patys pacientai turi įgusti koordinuoti įkvėpimą ir inhaliatoriaus įpurškimą. Sausų miltelių inhaliatorius paprastai lengviau naudoti, tačiau reikalingas minimalus įkvėpimo srovės greitis ir tai gali sukelti sunkumų kai kuriems pacientams [2]. Nuo įkvėpimo srovės greičio pro inhaliatorių priklauso optimalios terapinės dozės patekimas ir ypač – tinkamas inhaliatoriaus dalelių pasiskirstymas apatiniuose kvėpavimo takuose [3, 4]. Pavyzdžiui, minimalus įkvėpimo srovės greitis Diskus tipo inhaliatoriui yra 30 l/min, Turbuhaler – taip pat >30 l/min [5], tačiau pageidaujamas 60 l/min [3, 6]. Literatūros duomenimis, 12 proc. pacientų, sergančių bronchine astma ar

lėtine obstrukcine plaučių liga, negali pasiekti optimalaus įkvėpimo srovės greičio, reikalingo sausiems inhaliatoriaus milteliams įkvėpti [7]. Pranešama, jog įkvėpimo srovės matavimas yra naudingas vertinant, ar vaikai ir suaugusieji galėtų naudoti sausų miltelių inhaliatorius [8, 9, 10, 11].

Tyrimo tikslas

Mūsų tyrimo tikslas – nustatyti įkvėpamosios oro srovės priklausomybę nuo bronchų astmos sunkumo ir įvertinti įkvėpamosios oro srovės reikšmę naudojant įvairius Lietuvoje paplitusius šios ligos gydymui skirtus inhaliatorius.

Tiriamoji medžiaga ir metodai

Per metus atliktas Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* konsultacinės poliklinikos pacientų, sergančių bronchų astma, konsultuotų pulmonologo arba alergologo, prospektyvusis tyrimas. Bronchų astmos sunkumo laipsnis ir forma buvo nustatyti standartinės diagnostikos metu, remiantis GINA kriterijais. Visi pacientai apklausti naudojant anoniminę anketą, sudarytą remiantis Astmos kontrolės klausimynu ir papildytą originaliais klausimais. Anketoje buvo prašoma nurodyti amžių, lytį, ūgį, svorį, rūkymą, bronchų astmos diagnozės nustatymo laiką, klausiama apie gretutines alergines ligas, gydymą medikamentais ir specifine imunoterapija bei užpildomas astmos kontrolės klausimynas, kuriuo įvertinamas BA kontrolės lygis. Tiriamieji taip pat buvo prašomi nurodyti visus vaistus, vartotus BA gydyti per pastaruosius 3 mėn., bei pažymimas tyrimo metu paciento vartojamo inhaliatoriaus tipas. Apklausus matuotas įkvėpimo srovės greitis, naudojant įkvėpimo srovės matuoklį „In-Check Dial“ (Clement Clark International Ltd, Harlow, Jungtinė Karalystė) (1 pav.). Įkvėpimo srovės matuoklyje galima pasirinkti pasipriešinimą, sukalibruotą taip, kad būtų galima išmatuoti oro srautą, tarsi pacientas vartotų Diskus arba Turbuhaler tipo inhaliatorių. Prietaiso paklaida yra apie 10 proc., arba 10 l/min, pakartojamumas ± 5 l/min [9].



1 pav. Įkvėpimo srovės matuoklis „In-Check Dial“, kuriuo matuojamas didžiausias (pikinis) įkvėpimo srovės greitis

Įkvėpimo srovė matuota prieš atliekant standartinę diagnostinį tyrimą su broncholitiku tris kartus, kiekvieną kartą atitinkamai nustatant prietaisą, tarsi pacientas vartotų skirtingo tipo inhaliatorius: 1) Diskus, 2) Turbuhaler, 3) DAI (dozuotas aerozolinis inhaliatorius). Visiems pacientams duotos standartinės instrukcijos apie įkvėpimo srovės matuoklio funkcijas, rezultatų reikšmę bei kaip atlikti įkvėpimo srovės matavimą, naudojant įkvėpimo srovės matuoklį. Pacientai buvo prašomi įkvėpti taip, tarsi įkvėptų pro savo inhaliatorių. Jei įkvėpimo technika netaisyklinga, buvo prašoma lėtai ir visiškai iškvėpus staigiai ir stipriai įkvėpti pro įkvėpimo srovės matuoklį. Išmatavus įkvėpimo srovės greitį, pacientui buvo atliekamas kvėpavimo funkcijų tyrimas (spirometrija).

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant kompiuterinės SPSS 17.0 versijos statistinį duomenų analizės paketą bei „Microsoft Excel 2010“. Duomenų pasiskirstymo pagal normalųjį skirstinį prielaidai tikrinti naudotas Šapiro–Vilko kriterijus. Statistinis reikšmingumas kategoriniams duomenims grupėse palyginti tikrintas naudojant χ^2 arba Fišerio tikslųjį kriterijų, tolydiesiems duomenims taikytas Stjudento kriterijus nepriklausomoms imtims arba Mano–Vitnio–Vilkoksono rangų sumų kriterijus nepriklausomoms imtims, jei lyginamos dvi grupės, ANOVA arba Kruskalo–Voliso ranginis kriterijus nepriklausomoms imtims, jei lyginamos

daugiau nei dvi grupės. Koreliacijai tarp kintamųjų įvertinti taikytas Pirsono arba Spirmeno koreliacijos koeficientas (žr. 1 lentelę). Pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05.

Rezultatai

Tyrime dalyvavo 100 pacientų – 65 moterys ir 35 vyrai. Pacientų amžiaus vidurkis – 48,28 ($\pm 17,45$) metai. Astmos trukmės vidurkis – 11,73 ($\pm 10,84$) metai (žr. 2 lentelę). 24 pacientams nustatyta kontroliuojama astma (KA), likusiems 76 pacientams – iš dalies kontroliuojama arba nekontroliuojama astma (NKA) (žr. 2 lentelę). 22 pacientai sirgo lengva, 45 vidutinio sunkumo ir 33 sunkia astma (žr. 6 lentelę). 20 pacientų vartojo Diskus inhaliatorių, 36 – Turbuhaler, 63 – DAI, 17 – kitokius inhaliatorius (žr. 3 lentelę).

Nekontroliuojama astma sergantys pacientai buvo statistiškai reikšmingai vyresnio amžiaus, didesnio kūno masės indekso ir blogesnių plaučių funkcijos rodiklių (žr. 2 lentelę).

PEF (maksimalus iškvėpimo srovės greitis, angl. *peak expiratory flow*) (nustatytas 71 pacientui) vidurkis buvo 406,99 ($\pm 139,84$) l/min, FEV1% (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, angl. *forced expiratory volume in one second*) (nustatytas 40 pacientų) – 87,53 ($\pm 19,91$) proc., FEV1 – 2,44 ($\pm 1,69$) l/s. Įkvėpimo srovės greičio (ISG) vidurkis per Diskus inhaliatorių buvo daug didesnis (88,72 $\pm 22,07$) l/min nei per Turbuhaler – 75,86 ($\pm 20,45$) l/min, per DAI – 112 ($\pm 15,63$) l/min (žr. 2 lentelę).

Visi pacientai, išskyrus vieną (99 proc.), pasiekė minimalų ISG (30 l/min) per visų trijų tipų inhaliatorius. 27 (27 proc.) pacientų ISG per Turbuhaler inhaliatorių buvo nepakankamas (<60 l/min) (žr. 4 lentelę). 11 proc. pacientų, naudojusį Turbuhaler inhaliatorių, negalėjo pasiekti optimalaus ISG ma-

1 lentelė. Koreliacijos koeficiento reikšmių skalė

Labai stipri	Stipri	Vidutinė	Silpna	Labai silpna	Nėra ryšio	Labai silpna	Silpna	Vidutinė	Stipri	Labai stipri
-1	nuo -1 iki -0,7	nuo -0,7 iki -0,5	nuo -0,5 iki -0,2	nuo -0,2 iki 0	0	nuo 0 iki 0,2	nuo 0,2 iki 0,5	nuo 0,5 iki 0,7	nuo 0,7 iki 1	+1

2 lentelė. **Pacientų demografiniai duomenys, ligos trukmė, plaučių funkcijos rodikliai, įkvėpimo srovės greitis per trijų tipų inhaliatorius**

Rodiklis	Visi pacientai	NKA	KA	p	N
	n=100	n=76	n=24		
Lytis				0,589	100
moterys	65 (65)	51 (67,11)	14 (58,33)		
vyrų	35 (35)	25 (32,89)	10 (41,67)		
Amžius, metai	48,28 ± 17,45	50,95 ± 17,03	39,83 ± 16,35	0,005	100
Svoris, kg	77,53 ± 15,33	78,43 ± 15,18	74,67 ± 14,92	0,289	100
KMI	27,43 ± 5,74	28,14 ± 5,45	25,16 ± 6,14	0,006	100
Astmos trukmė, metai	11,73 ± 10,84	12,24 ± 11,02	10,13 ± 10,31	0,410	100
PEF, l/min	406,99 ± 139,84	376,82 ± 124,67	474,18 ± 151,02	0,012	71
FEV1, %	87,53 ± 19,91	83,87 ± 20,56	100,11 ± 10,84	0,004	40
Diskus, l/min	88,72 ± 22,07	85,86 ± 22,01	97,81 ± 20,07	0,027	100
Turbuhaler, l/min	75,86 ± 20,45	73,37 ± 19,87	83,75 ± 20,66	0,037	100
DAI, l/min	112 ± 15,63	109,78 ± 17,26	119,79 ± 1,02	0,002	100

Visd ± SN arba n (%); Sutrumpinimai: NKA – nekontroliuojama astma, KA – kontroliuojama astma, p – reikšmingumo lygmuo, N – pacientų skaičius, KMI – kūno masės indeksas, PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis, FEV1% – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, DAI – dozuotas aerosolinis inhaliatorius

3 lentelė. **Pacientų naudojami inhaliatoriai pagal astmos kontrolę**

Naudojamas inhaliatorius	Visi pacientai	NKA	KA	p
	n=100	n=76	n=24	
Diskus	20 (20)	16 (21,05)	4 (16,67)	0,775
Turbuhaler	36 (36)	32 (42,11)	4 (16,67)	0,025
DAI	63 (63)	50 (65,79)	13 (54,17)	0,304
Kita	17 (17)	13 (17,11)	4 (16,67)	1

n (%); sutrumpinimai: NKA – nekontroliuojama astma, KA – kontroliuojama astma, p – reikšmingumo lygmuo, DAI – dozuotas aerosolinis inhaliatorius

4 lentelė. **Įkvėpimo srovės greitis per trijų tipų inhaliatorius pagal astmos kontrolę**

Inhaliatorius	Visi pacientai	NKA	KA	p
	n=100	n=76	n=24	
Diskus				0,185
<30 l/min	1 (1)	1 (1,32)	0 (0)	
30–60 l/min	9 (9)	9 (11,84)	0 (0)	
>60 l/min	90 (90)	66 (86,84)	14 (100)	
Turbuhaler				0,066
30–60 l/min	27 (27)	24 (31,58)	3 (12,5)	
>60 l/min	73 (73)	52 (68,52)	21 (87,5)	
DAI				1
30–60 l/min	2 (2)	2 (2,63)	0 (0)	
>60 l/min	98 (98)	74 (97,37)	24 (100)	

n (%); sutrumpinimai: NKA – nekontroliuojama astma, KA – kontroliuojama astma, p – reikšmingumo lygmuo, DAI – dozuotas aerosolinis inhaliatorius

tuojant įkvėpimo srovės matuokliu per Turbuhaler inhaliatorių (>60 l/min). Per Turbuhaler blogai įkvėpė 40 proc. naudojusiujų Diskus ir 30 proc. naudojusiujų DAI. Visi Diskus naudoję pacientai įkvėpimo srovės greičio matuokliu pasiekė optimalų įSG per Diskus tipo inhaliatorių (žr. 5 lentelę).

ĮSG per visų tipų inhaliatorius buvo statistiškai reikšmingai didesnis kontroliuojamos astmos gru-

pėje nei nekontroliuojamos (žr. 2 lentelę). Sunkia astma sergančių pacientų įSG per visų tipų inhaliatorius buvo statistiškai reikšmingai mažesnis negu lengva ir vidutine astma sergančių pacientų įSG. Šis skirtumas neišryškėjo tarp lengva ir vidutinio sunkumo astma sergančių pacientų įSG per Diskus ir Turbuhaler inhaliatorius, matuojant įkvėpimo srovės matuokliu (žr. 6 lentelę).

5 lentelė. Įkvėpimo srovės greitis pagal inhaliatoriaus tipą

Inhaliatorius	Naudoja Diskus		
	ne n=80	taip n=20	p
Diskus			0,002
<30 l/min	1 (1,25)	0 (0)	
30–60 l/min	3 (3,75)	6 (30)	
>60 l/min	76 (95)	14 (70)	
Turbuhaler			0,143
30–60 l/min	19 (23,75)	8 (40)	
>60 l/min	61 (76,25)	12 (60)	
DAI			0,362
30–60 l/min	1 (1,25)	1 (5)	
>60 l/min	79 (98,75)	19 (95)	
Inhaliatorius	Naudoja Turbuhaler		
	ne n=64	taip n=36	p
Diskus			0,668
<30 l/min	1 (1,56)	0 (0)	
30–60 l/min	7 (10,94)	2 (5,56)	
>60 l/min	56 (87,5)	34 (94,44)	
Turbuhaler			0,007
30–60 l/min	23 (35,94)	4 (11,11)	
>60 l/min	41 (64,06)	32 (88,89)	
DAI			0,535
30–60 l/min	2 (3,13)	0 (0)	
>60 l/min	62 (96,88)	36 (100)	
Inhaliatorius	Naudoja MDI		
	ne n=37	taip n=63	p
Diskus			0,671
<30 l/min	0 (0)	1 (1,59)	
30–60 l/min	2 (5,41)	7 (11,11)	
>60 l/min	35 (94,59)	55 (87,3)	
Turbuhaler			0,353
30–60 l/min	8 (21,62)	19 (30,16)	
>60 l/min	29 (78,38)	44 (69,84)	
DAI			0,529
30–60 l/min	0 (0)	2 (3,17)	
>60 l/min	37 (100)	61 (96,83)	

n (%); Sutrumpinimai: p – reikšmingumo lygmuo, DAI – dozuotas aerosolinis inhaliatorius.

6 lentelė. Įkvėpimo srovės greitis pagal astmos sunkumą (GINA, 2015)

Inhaliatorius	Lengva astma	Vidutinio sunkumo astma	Sunki astma	p
	n=22	n=45	n=33	
Diskus, l/min	94,2 ± 19,96	94,22 ± 22,61	77,58 ± 18,73	0,002
Turbuhaler, l/min	79,43 ± 18,48	80,92 ± 22,46	66,58 ± 15,57	0,011
DAI, l/min	118,86 ± 4,35	112,78 ± 16,5	106,91 ± 17,6	0,002

Sutrumpinimai: p – reikšmingumo lygmuo, DAI – dozuotas aerozolinis inhaliatorius.

Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp astmos trukmės bei amžiaus (silpna teigiama koreliacija, $r=0,39$, $p<0,001$), tarp astmos trukmės ir svorio (silpna teigiama koreliacija, $r=0,29$, $p<0,01$), tarp FEV1 ir PEF (vidutinė teigiama koreliacija, $r=0,70$, $p<0,001$). Taip pat nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp JSG per Turbuhaler, Diskus ir MDI inhaliatorių bei FEV1 (silpna koreliacija, atitinkamai $r=0,46$, $p<0,001$, $r=0,37$, $p<0,01$ ir $r=0,35$, $p<0,01$) ir PEF (vidutinė koreliacija atitinkamai, $r=0,51$, $p<0,001$, $r=0,45$, $p<0,001$ ir $r=0,43$, $p<0,001$).

Atvirkštinė priklausomybė buvo tarp PEF, FEV1%, FEV1 ir astmos trukmės (silpnos koreliacijos, atitinkamai $r=-0,27$, $p<0,05$, $r=-0,33$, $p<0,05$, $r=-0,26$, $p<0,05$), tarp FEV1% ir svorio ($r=-0,32$, $p<0,05$), tarp JSG per Diskus, Turbuhaler ir MDI inhaliatorių bei amžiaus (atitinkamai $r=0,40$, $p<0,001$, $r=0,42$, $p<0,001$ ir $r=0,34$, $p<0,001$), tarp KMI ir PEF, FEV1 ($r=-0,33$, $p<0,01$, $r=-0,29$, $p<0,05$). Be to, nustatyta atvirkštinė priklausomybė tarp PEF ir amžiaus (vidutinė koreliacija, $r=-0,54$, $p<0,001$)

bei tarp FEV1 ir amžiaus (stipri koreliacija, $r=-0,77$, $p<0,001$) (žr. 7 lentelę).

Diskusija

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad ne visų pacientų įkvėpimo oro srovė yra pakankama naudojant astmai gydyti skirtus inhaliatorius – beveik 30 proc. visų tiriamųjų, tarp jų 11 proc. naudojusį Turbuhaler, nepasiekė optimalaus JSG per Turbuhaler tipo inhaliatorių įkvėpimo srovės matuoklyje. JSG tiesiogiai priklauso nuo FEV1, PEF ir atvirkščiai – nuo amžiaus. Nustatėme statistiškai reikšmingai mažesnę JSG nekontroliuojamos ir sunkios astmos grupėse.

J. Van der Palen atliktame tyrime dalyvavo 50 astma (54 proc.) ir lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergančių suaugusių pacientų (30 vyrų), kurie vartojo įvairius inhaliacinius ligos gydymui skirtus vaistus. Visų pacientų JSG buvo didesnis nei 30 l/min, o 12 proc. pacientų nepasiekė optimalaus JSG per Turbuhaler (<60 l/min). JSG stipriai koreliavo su

7 lentelė. Tiesiniai koreliaciniai ryšiai tarp atskirai vertinamų parametų

	Amžius	Svoris	Astmos trukmė	PEF	FEV1%	FEV1	Diskus	Turbuhaler	DAI
Amžius									
Svoris	0,19								
Astmos trukmė	0,39***	0,29**							
PEF	-0,54***	0,03	-0,27*						
FEV1%	-0,25	-0,32*	-0,33*	0,36*					
FEV1	-0,77***	0,01	-0,26*	0,70***	0,49**				
Diskus	-0,40***	-0,05	-0,03	0,45***	0,18	0,37**			
Turbuhaler	-0,42***	0,02	-0,07	0,51***	0,04	0,46***	0,86***		
DAI	-0,34***	0,03	-0,12	0,43***	0,12	0,35**	0,57***	0,50***	
KMI	0,45***	0,84***	0,30**	-0,33**	-0,24	-0,29*	-0,23*	-0,19	-0,17

Pastaba: $p < .001$, "****", $p < .01$, "***", $p < .05$, "**"; sutrumpinimai: PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis, FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, DAI – dozuotas aerozolinis inhaliatorius, KMI – kūno masės indeksas

maksimaliu įkvėpimo slėgiu (MIP, angl. *maximal inspiratory pressure*), PEF, VC (gyvybinė plaučių talpa, angl. *volume capacity*), vidutiniškai – su FEV1. MIP nustatytas kaip nepriklausomas prognostinis veiksnys optimalaus ĮSG per Turbuhaler. Taip pat šioje studijoje palygintas ĮSG tarp lyčių. Vyrų ĮSG per abu inhaliatorius buvo statistiškai reikšmingai didesnis, ir daugumą pakankamai neįkvėpusių per Turbuhaler inhaliatorių sudarė moterys (5 iš 6) (25 proc. visų moterų), be to, keturiems pacientams buvo nustatytas ligos paūmėjimas. Moteriškoji lytis ir ligos paūmėjimas nustatyti kaip nepriklausomi veiksniai, nulėmę nepakankamą ĮSG per Turbuhaler [7]. Mūsų atliktame tyrime ĮSG buvo statistiškai reikšmingai didesnis kontroliuojamos astmos grupėje nei nekontroliuojamos per visų tipų inhaliatorius ir 27 proc. pacientų nepasiekė optimalaus ĮSG per Turbuhaler inhaliatorių įkvėpimo srovės matuoklyje, lyties įtaka rezultatams nebuvo tirta.

Melani atliktame tyrime dalyvavo 644 pacientai, sergantys astma (35 proc.), LOPL ir kitomis plaučių ligomis (3 proc.), naudojantys Diskus arba Turbuhaler inhaliatorius. 34 pacientų, naudojusių Turbuhaler inhaliatorių, ĮSG per Turbuhaler įkvėpimo srovės matuoklyje buvo per mažas (<30 l/min), o 10-ies pacientų nepakankamas – 30–60 l/min. Iš naudojusių Diskus 37 pacientų ĮSG buvo per mažas (<30 l/min.). Paprašius įkvėpti stipriau, tik 4 pacientai, naudojantys Turbuhaler, nepasiekė minimalaus srovės greičio, o visi Diskus pacientai pasiekė. Mažą ĮSG (<30 l/min) lėmė amžius, paciento nepamokymas, kaip vartoti vaistą išrašant inhaliatorių pirmą kartą, bei inhaliavimo naudojimo technikos nepatikrinimas per kitus apsilankymus. Lytis, išsilavinimas, FEV1 ir inhaliatoriaus naudojimo trukmė įtakos mažam ĮSG neturėjo [12]. Mūsų tyrimo duomenimis, ĮSG tiesiogiai priklauso nuo FEV1 ir atvirkščiai – nuo amžiaus, nes bronchinės astmos diagnozė mūsų pacientams buvo nustatyta vidutiniškai daugiau nei prieš 10 metų, nenagrinėjome, kaip pacientai buvo mokomi išrašant vaistą.

Mūsų atliktame tyrime išsiaiškinome, kad ĮSG yra statistiškai reikšmingai mažesnis nekontroliuojamos ir sunkios astmos grupėse. Panašūs rezultatai ir Baba ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 100 astma sergančių pacientų: optimalaus ĮSG Tur-

buhaler grupėje (n=50) nepasiekė 44 proc., Diskus grupėje (n=50) – 0 proc. Turbuhaler grupėje buvo gerokai daugiau blogai kontroliuojamos astmos atvejų (<20 balų pagal astmos kontrolės testą, angl. *asthma control test*, ACT). Nustatyta priklausomybė tarp mažo ĮSG ir blogos astmos kontrolės Turbuhaler grupėje, tarp mažo ĮSG ir gyvenimo kokybės Turbuhaler grupėje bei tarp ĮSG ir amžiaus Turbuhaler grupėje [13].

Mūsų tyrimas patvirtino, kad ĮSG matavimas yra naudingas parenkant inhaliatoriaus tipą astmai gydyti. Banno atliktame tyrime buvo nustatytas ryškus plaučių funkcijos rodiklių pagerėjimas dėl ĮSG matavimo. Tyrime dalyvavo 135 įvairaus amžiaus suaugę astma sergantys pacientai, gydymui naudojantys Diskus arba Turbuhaler inhaliatorius. Pacientai, kurių ĮSG nesiekė 50 l/min, buvo išmokomi taisyklingai įkvėpti per naudojamą inhaliatorių. Jeigu ĮSG pagerėdavo (viršydavo 50 l/min), jų plaučių funkcija pakartotinai būdavo vertinama po 3 mėn., paliekant tą patį gydymą. Jeigu po mokymo ĮSG išlikdavo mažesnis nei 50 l/min, pacientams būdavo pakeičiamas inhaliatorius į aerozolinį labai smulkių dalelių inhaliatorių ir po 3 mėn. pakartotinai vertinama plaučių funkcija. Iš 24 pacientų, kurių ĮSG buvo mažesnis nei 50 l/min, trečdaliui (n=8) po mokymo ĮSG pagerėjo ir po 3 mėn. išmatuoti plaučių funkcijos rodikliai buvo geresni, nors statistiškai nereikšmingai. Kitai daliai pacientų (n=10), pakeitus inhaliatorių į labai smulkių dalelių, po 3 mėn. nustatyti labai pagerėję (statistiškai reikšmingai) plaučių funkcijos rodikliai – PEF, FEV1, MEF 50 % ir 25 % (maksimalus iškvėpimo greitis, angl. *maximum expiratory flow rates*). Pacientų (n=84), kurių ĮSG buvo didesnis nei 50 l/min, plaučių funkcijos rodikliai po 3 trijų mėnesių statistiškai reikšmingai nepakito [11]. Mes netyrėme gydymo įvairiais inhaliatoriais efektyvumo bėgant laikui, tačiau vertinant rezultatų panašumą tikėtinos panašios tendencijos. Banno tyrime pastebėta tiesioginė priklausomybė (stipri teigiama koreliacija) tarp ĮSG per abiejų tipų inhaliatorius ir PEF bei su FEV1 (silpnesnė koreliacija), tačiau, priešingai nei mūsų tyrime, ryšys tarp ĮSG ir amžiaus nenustatytas [11].

Dalis vyresnio amžiaus pacientų nėra pakankamai pajėgūs gerai įkvėpti inhaliacinius vaistus,

kas gali lemti neveiksmingą astmos gydymą. Mūsų tyrime aiškiai atsispindėjo amžiaus, astmos trukmės ir įkvėpimo greičio koreliacijos. Kadangi ilgą laiką nepakankamai gydant bronchų astmą vystosi bronchų audinio fibroziniai pokyčiai, ši liga supanašėja su lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Tiriant 26 LOPL sergančius pacientus (amžiaus vidurkis $76 \pm 4,5$ m.), optimalaus JSG (>45 l/min) per Aeroliser, Diskus ir Turbuhaler tipo inhaliatorius nepasiekė atitinkamai 12,5 proc., 20 proc. ir 30 proc. tiriamųjų. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp LOPL ligonių ir kontrolinės grupės neišryškėjo. Nustatyta atvirkštinė priklausomybė (stipri neigiama koreliacija) tarp JSG ir amžiaus, o tiesioginė priklausomybė tarp JSG ir FVC, MIP, MEP, PEF ir ūgio. Nepriklausomais JSG veiksniais nustatytas įkvėpimo srovės greitis per spirometrą bei amžius [14]. Mūsų tyrime buvo nagrinėti tik bronchine astma sergantys pacientai, tačiau rezultatai panašūs. JSG svarbus ir LOPL pacientams skiriant inhaliatorių.

Apibendrinimas

Mūsų tyrimas rodo, kad dalis astma sergančių suaugusių pacientų negali pasiekti optimalaus įkvėpimos oro srovės greičio ir tai gali lemti nepakankamai efektyvų astmos gydymą. Įkvėpimo srovės greitis tiesiogiai priklauso nuo FEV1, PEF ir atvirkščiai – nuo amžiaus. Sunkia astma sergančių pacientų grupėje įkvėpimo srovės greitis buvo daug mažesnis. Įkvėpimo srovės greičio matavimas yra nesudėtingai atliekamas kasdienėje praktikoje, jis padeda įvertinti pacientų pajėgumą įkvėpti pro inhaliatorių ir taip palengvinti tinkamo inhaliatoriaus parinkimą bei gydymo efektyvumą. Skiriant inhaliatorius kvėpavimo ligoms gydyti, rekomenduojame įvertinti pacientų amžių, bronchinės astmos sunkumą, nes tai tiesiogiai susiję su įkvėpimos srovės greičiu ir įkvėpimo sugebėjimais bei turi tiesioginę įtaką astmos gydymo efektyvumui ir ligos kontrolei.

IMPORTANCE OF INSPIRATORY FLOW RATE FOR SELECTION OF DEVICE OF ADULTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Gintarė Grincevičienė², Neringa Stirbienė^{3,4}, Viktorija Paltarackienė⁵, Roma Puronaitė^{4,6}, Violeta Kvedarienė^{1,4}

¹ Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos* Center of Pulmonology and Allergology, ² District Hospital of Panevėžys, ³ Vilnius University Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, ⁴ Vilnius University Faculty of Medicine, ⁵ University Hospital of Klaipėda, ⁶ Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos* Center of Informatics and Development, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Inhalation therapy plays an important role in the management of asthma. However, inhalors require a sufficient peak inspiratory flow rate (PIF). The aim of the study was to determine the correlation between inspiratory flow rates and asthma severity and to assess inspiratory flow rates in lithuanian asthmatic patients with different inhalers. Methods. One hundred of adults were asked using anonymous questionnaire structured along the Asthma control test and original questions. Then the peak inspiratory flow was measured by the In-Check Dial device via an appropriate dry powder inhaler adapter (Turbuhaler, Diskus) and via metered dose inhaler (MDI) adapter. Lung function was assessed using a spirometer. Results. Asthma was well-controlled for 24 patients, the remaining 76 patients had partly controlled or uncontrolled asthma. 22, 45 and 33 patients were identified having mild, moderate and severe asthma respectively. 20 patients for daily asthma treatment were using Diskus, 36 – Turbuhaler, 63 – MDI, 17 – other devices. Medium peak inspiratory flow in all patients was $406.99 (\pm 139.84)$ l/min, forced expiratory volume in one second (FEV1%) – $87.53\% (\pm 19.91)$. Mean peak inspiratory flow in MDI users was $112 (\pm 15.63)$ l/min and greater in Diskus users $88.72 (\pm 22.07)$ l/min than in Turbuhaler users $75.86 (\pm 20.45)$ l/min. 99 percent of experienced patients generated minimal PIF (30 l/min) through all three resistances, but even 27 percent (11% for Turbuhaler users) did not achieve optimal flow rate (>60 l/min) via Turbuhaler resistance. The peak inspiratory flow was statistically significant less in patients with severe and uncontrolled asthma. The peak inspiratory flow positively correlated with FEV1, PEF, adversely – with age. Conclusions. Using a simple PIF meter we demonstrated that some asthmatic patients may not apply sufficient inspiratory effort to use DPI optimally. Measurement of PIF may be a useful aid in order to obtain the best efficacy of individual asthma treatment.*

Key words: *asthma, peak inspiratory flow, asthma severity, asthma control, inhalation therapy, device, adults.*

LITERATŪRA

1. Sakalauskas R., Danila E., Malakauskas K. ir kt. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas; 2015, 55 p.
2. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Internetinė prieiga: <http://ginasthma.com>
3. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. Arch Dis Child. 1990; 65: 308–10.
4. Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T et al. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler in asthmatic children. Eur J Pediatr. 1998; 157: 1017–22.
5. Tanaka H, Haschimoto M, Sahara S, Ohnishi T, Fujii M. Pathological and radiological approach to the small airway disease in asthma: limitation of current inhaled corticosteroid therapy. Allergol Int. 2004; 53: 1–6.
6. Prime D, Grant AC, Slater AL, Woodhouse RN. A critical comparison of the dose delivery characteristics of four alternative inhalation devices delivering salbutamol: pressurized metered dose inhaler, Discus inhaler, Diskhaler inhaler, and Turbuhaler inhaler. J Aerosol Med. 1999; 12: 75–84.
7. Van der Palen J. Peak inspiratory flow through Discus and Turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (by In-Check DIAL). Respir Med. 2003; 97: 285–89.
8. Adachi YS, Adachi Y, Itazawa T, Yamamoto J, Murakami G, Miyawaki T. Ability, of preschool children to use dry powder inhalers as evaluated by In-Check Meter. Pediatr Int. 2006; 48: 62–65.
9. Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Discus) and high-resistance (Turbuhaler) dry powder inhalers in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 447–51.
10. Fiato KL, Iwamoto GK, Harkins MS, Morelos J. Monitoring flow rates and retention of inhalation techniques using the in-check dial device in adult asthmatics. J Asthma. 2007; 44: 209–12.
11. Banno M, Iбата H, Niimi T, Sato S, Matsushita R. The usefulness of inspiratory flow rate during inhalation corticosteroid therapy in asthma. Respiration. 2009; 78: 387–92.
12. Melani AS, Bracci LS, Rossi M. Reduced Peak Inspiratory Effort through the Diskus and the Turbuhaler due to Mishandling is Common in Clinical Practice. Clin Drug Investig. 2005; 25 (8): 543–49.
13. Baba K, Tanaka H, Nishimura M ir kt. Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (Diskus and Turbuhaler) and relationships with asthma control. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2011; 24 (6): 293–301.
14. Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E ir kt. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. Eur Respir J. 2008; 31 (1): 78–83.

Adresas:

Gintarė Grincevičienė
Respublikinė Panevėžio ligoninė
Jakšto g. 6, LT-35144 Panevėžys
Tel. mob. +370 693 33048
El. paštas: gintare.nakrosyte@gmail.com

Gautas: 2016-09-20

Pataisytas: 2017-02-11

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybės ir supratimo apie ligą įvertinimas

Domantas Galkauskas¹, Silvija Zemnickienė^{1,2}, Vaida Gedvilaitė^{1,2}, Rūta Kibarskytė^{1,2}, Rasa Gauronskaitė^{2,3}, Irina Liustrickytė^{1,2}, Rolandas Zablockis^{2,3}, Edvardas Danila^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, plaučių vėžys yra penkta dažniausia mirties priežastis. Plaučių vėžiu sergantys ligoniai patiria daugybę neigiamų emocijų, kurios paveikia žmogaus fizinę, psichologinę, socialinę būklę ir sykiu gyvenimo kokybę. Mūsų žiniomis, Lietuvoje nėra paskelbta tyrimų apie plaučių vėžio įtaką ligonių psichologinei ir socialinei būklei. Šio darbo tikslas buvo įvertinti tiriamųjų supratimą apie ligą, jos gydymą ir rizikos veiksnius; ištirti plaučių vėžio poveikį ligonio emocinei ir fizinei būklei, jo socialiniam gyvenimui, ateities lūkesčiams, religiniams įsitikinimams. **Tiriamieji ir tyrimo metodai.** Nuo 2014 m. kovo mėn. iki 2016 m. sausio mėn. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre atliktas prospektyvusis plaučių vėžiu sergančių ligonių tyrimas. Kiekvienas tiriamasis buvo apklaustas iš anksto parengta originalia 40-ies klausimų anketa. Tiriamųjų grupę sudarė 95 ligoniai (81 proc. vyrai, 19 proc. moterys, rūkančių asmenų – 58 proc., amžiaus vidurkis 63±8,5 m., vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės patvirtinimo – 11,6 mėn.). **Rezultatai.** 35 proc. apklaustųjų ligonių negalėjo atsakyti į klausimą, kaip veikia chemoterapiniai vaistai. 54 proc. ilgalaikių emocijų pakitimų dėl plaučių vėžio nepatyrė. 77 proc. apklaustųjų fizinis aktyvumas nuo ligos pradžios sumažėjo. 33 proc. tiriamųjų, sužinoję plaučių vėžio diagnozę, metė rūkyti. 45 proc. vartojo papildomus, jų manymu, sveikatą gerinančius preparatus. 78 proc. mūsų tiriamųjų religiniai įsitikinimai, sužinojus plaučių vėžio diagnozę, nepasikeitė. 41 proc. apklaustųjų vengė prognozuoti ligos eigą ir 72 proc. gyvenimo trukmę. 68 proc. pritarė eutanazijai. Išva dos. Dauguma ligonių neigia patyrę ilgalaikių emocijų pakitimų arba nedrįsta jų įvardyti ir vengia prognozuoti ligos baigtį. Visgi dauguma jų pripažįsta, jog plaučių vėžio diagnozė turėjo reikšmingą įtaką fizinei būklei. Didelė dalis ligonių nesupranta jiems skiriamą gydymo veiksmingumą, todėl dauguma vartoja papildomas priemones ir nekeičia rūkymo įpročių. Ligoniams suteikiama informacija apie jų ligą ir gydymą yra nepakankamai suprantama arba greitai užmirštama, todėl, siekiant geresnių gydymo rezultatų, gydantis gydytojas turėtų ją pateikti kuo išsamiau ir suprantamiau.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, gyvenimo kokybė, ligos prognozė, rūkymas.

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, plaučių vėžys yra penkta dažniausia mirties priežastis. Plaučių vėžiu sergantys ligoniai patiria daugybę neigiamų emocijų ne tik sužinodami diagnozę, tačiau ir gydymo metu. Visa tai paveikia žmogaus fizinę, psichologinę, socialinę būklę ir kartu gyvenimo kokybę [1, 2]. Turint omenyje, kad plaučių vėžio gydymas yra toksiškas, dažnai blogai toleruojamas, siekiant geresnių gydymo rezultatų, labai svarbus yra ligonio ir medicinos personalo bendradarbiavimas, gydymo režimo laikymasis. Mūsų žiniomis, Lietuvoje nėra paskelbta tyrimų apie plaučių vėžio įtaką psichologinei ir socialinei būklei. Darbo tikslas buvo įvertinti ligonių supratimą apie ligą, jos gydymą ir rizikos veiksnius; ištirti

plaučių vėžio poveikį emocinei ir fizinei būklei, ligonio socialiniam gyvenimui, ateities lūkesčiams, religiniams įsitikinimams.

Tiriamieji ir tyrimo metodai

Tyrimo metodai

Nuo 2014 m. kovo mėn. iki 2016 m. sausio mėn. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre atliktas prospektyvusis plaučių vėžiu sergančių ligonių tyrimas. Tyrimo metu siekta įvertinti šių ligonių supratimą apie ligos rizikos veiksnius, chemoterapinių preparatų poveikį; nustatyti plaučių vėžiu sergančių ligonių rūkymo dažnį ir kaip jis pasikeitė sužinojus

diagnozę; išsiaiškinti, kaip pasikeitė emocinė, fizinė būklė, socialinis bei šeiminiis gyvenimas, religiniai įsitikinimai ir požiūris į ateitį susirgus plaučių vėžiu.

Kiekvienas tiriamasis buvo apklaustas iš anksto parengta originalia anketa (žr. priedą). Ją sudarė 40 klausimų apie plaučių vėžiu sergančių ligonių rizikos veiksnių supratimą; suvokimą apie chemoterapijos poveikį, alternatyvius gydymo metodus, rūkymo įpročius; emocinės ir fizinės būklės įvertinimą; socialinio ir šeiminiis gyvenimo, religinių įsitikinimų pokyčius susirgus vėžiu, ligos prognozę. Duomenys apdoroti „MS Excel 2013“ programa.

Tiriamieji

Tiriamųjų grupę sudarė 95 ligoniai. Dauguma jų buvo vyrai. Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. **Ligonių, sergančių plaučių vėžiu, demografiniai duomenys**

Tiriamųjų demografiniai duomenys (n=95)	Reikšmė
Amžius (metai)	63±8,5 (43-84)
Lytis (procentai)	Vyrai 81 Moterys 19
Vidutinė ligos trukmė (mėnesiai): Nuo diagnozės patvirtinimo	11,6
Nuo simptomų pasireiškimo pradžios	16,5
Rūkymas (procentai)	58

Rezultatai

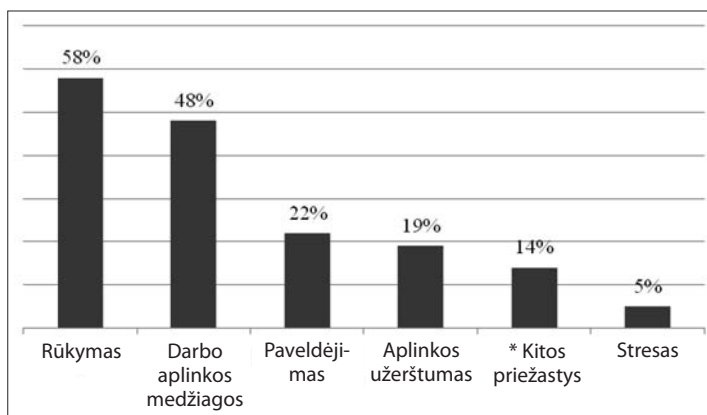
Klausiant apie plaučių vėžio atsiradimo priežastis, ligoniai galėjo pasirinkti kelis, jų manymu, tinkamus variantus. Įdomu, jog 13 proc. rūkorių nemanė, kad plaučių vėžio atsiradimui įtakos turėjo rūkymas. Kaip ligoniai supranta ligos atsiradimo rizikos veiksnius, rodo 1 paveikslas.

Teiraujantis apie skiriamą gydymą, 91 proc. ligonių teigė, kad jiems buvo suprantamai paaiškinta apie plaučių vėžio gydymą. Paklaustus, kaip veikia chemoterapiniai vaistai (buvo galimas daugiau nei 1 atsakymo variantas), 2 proc. apklaustųjų teigė, kad chemoterapija išgydo vėžį, 37 proc. – sulėtina augimą, 38 proc. – sustabdo augimą ir 35 proc. negalėjo atsakyti į šį klausimą.

Analizuojant duomenis paaiškėjo, kad 82 proc. mūsų tiriamųjų iš ligoninės gautą išrašą perskaitė. Visgi 18 proc. išrašo neskaitė dėl, jų teigimu, mediciniinių terminų sudėtingumo ar kalbos barjero.

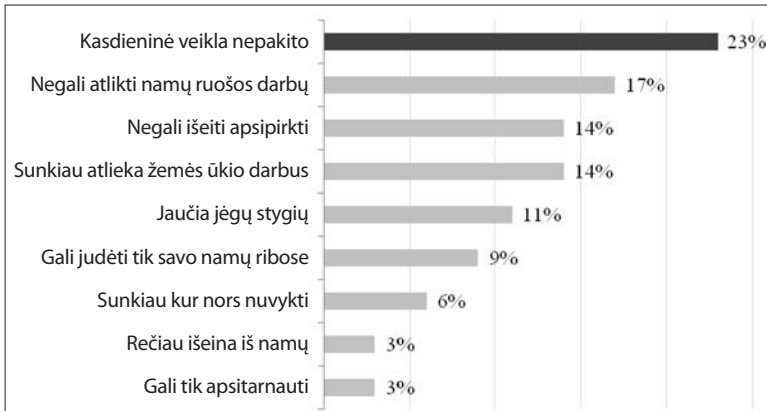
Remiantis atsakymais į anketos klausimus, ligoniai dabartinę savo gyvenimo kokybę įvertino vidutiniškai 6,1 iš 10 balų. 77 proc. ligonių fizinis aktyvumas nuo ligos pradžios sumažėjo, o 23 proc. nepakito (2 pav.). Savo gyvenimo kokybės pablogėjimą bei mažesnę fizinę ištvermę ligoniai siejo su nepageidaujamais chemoterapijos reiškiniais, plaučių naviko sukeltais simptomais (dusuliu, kosuliu).

Vertinant plaučių vėžiu susirgusiųjų socialinio gyvenimo pokyčius, paaiškėjo, kad pusei tiriamųjų socialinis gyvenimas nepasikeitė (3 pav.).

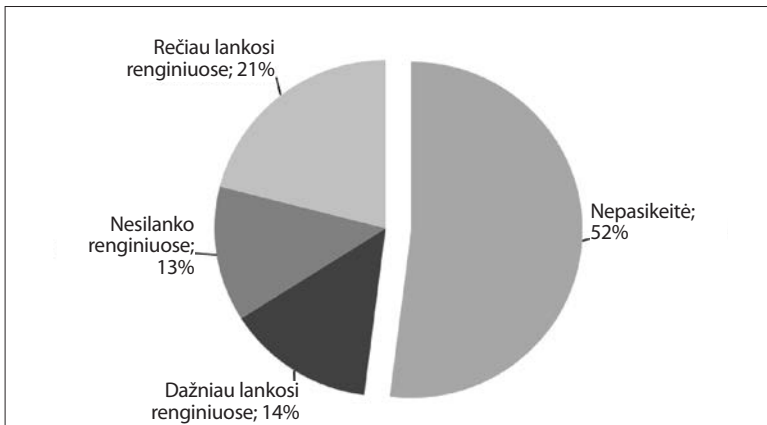


1 pav. **Plaučių vėžio atsiradimo priežastys pagal tiriamųjų anketinės apklausos duomenis**

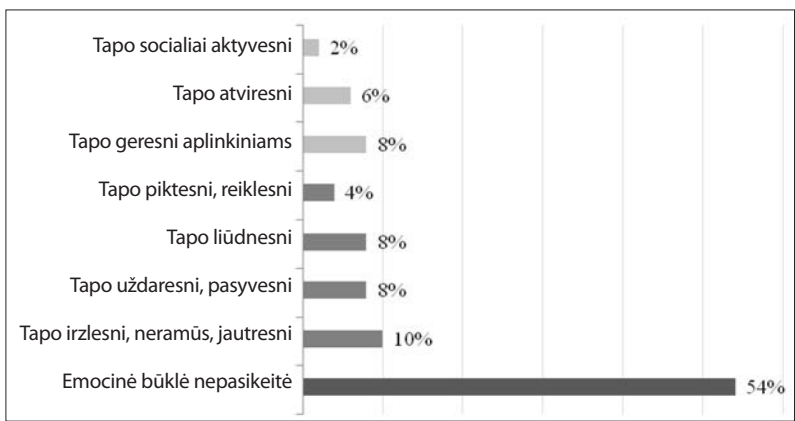
*Dalyvavimas Černobylio atominės elektrinės avarijos likvidavimo darbuose, kontracetinių tablečių vartojimas, prostatos vėžys, skydliaukės vėžys, balso stygų navikas, trauma, gripo virusas, astma nuo jaunystės.



2 pav. **Plaučių vėžiu sergančių ligonių kasdienės veiklos pokyčiai**



3 pav. **Plaučių vėžiu sergančių ligonių socialinio gyvenimo pokyčiai**



4 pav. **Emocinės būklės pokytis susirgus plaučių vėžiu**

Nagrinęjant ilgalaikės emocinės būklės pasikeitimus, daugiau nei pusė apklaustųjų akivaizdžiai pokyčių nepastebėjo (4 pav.). Neigiamų emocijų priežastimi įvardijamas nepageidaujamas chemoterapijos poveikis (dėl jo po hospitalizacijos grįžę namo nerimauja 39 proc. ligonių), sumažėjusi fizinė ištvermė, ligos sunkumo suvokimas. Klausiant apie santykių šeimoje pokyčius, 77 proc. ligonių santykiai nepasikeitė, 20 proc. tapo artimesni, 3 proc. nutolo ir mažiau bendrauja su artimaisiais.

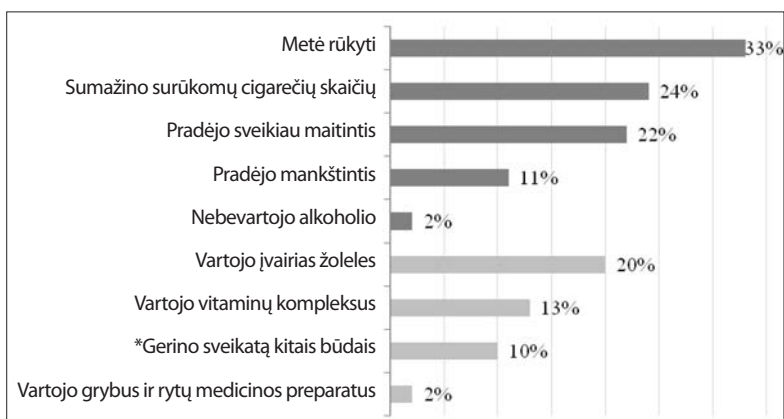
Sužinoję plaučių vėžio diagnozę, vienaip ar kitaip savo gyvenimą pakeitė 92 proc. apklaustųjų (buvo galima pasirinkti kelis variantus). Teiraujantis apie papildomų preparatų vartojimą, didelė dalis apklaustųjų (45 proc.) teigė vartojantys vitaminų kompleksus, įvairias žoleles (namų gamybos ar rekomenduotas kitų gydytojų ir vaistininkų), grybus ir Rytų medicinos preparatus (5 pav.).

Anketų atsakymai parodė, kad 86 proc. ligonių tiki Dievą, 17 proc. jų tikėjimas susirgus plaučių vėžiu sustiprėjo, 2 proc. – susilpnėjo. Visgi daugumos (78 proc.) religingumas nepasikeitė. Klausiant apie gyvenimo ir ligos prognozę, vengė prognozuoti ligos eigą 41 proc. apklaustųjų, gyvenimo trukmę – 72 proc. Net 44 proc. tiriamųjų teigė tikintys, kad navikas sumažės ar visiškai išnyks. Mūsų tyrimas parodė, kad tik labai maža dalis (1 proc.) galvojo apie savižudybę ir apie mirtį (33 proc.), tačiau didžioji dalis (68 proc.) mūsų ligonių teigė pritariantys eutanazijai.

Rezultatų aptarimas

Lietuvoje sergančių plaučių vėžiu ligonių penkerių metų išgyvenamumo rodiklis yra mažesnis nei 10 proc. [3–5]. Todėl nenuostabu, kad sužinoję vėžio diagnozę dauguma ligonių pradeda jaustis vieniši, gėdijasi ligos dėl stigmatizavimo, kaltina save dėl jos atsiradimo ar tiesiogiai sieja šią diagnozę su mirtimi. Ligonio požiūris į ligą, nusiteikimas, supratimas apie gydymą yra neabejotinai svarbūs veiksniai siekiant susidoroti su liga ir pagerinti gyvenimo kokybę [6]. Mūsų tyrimo tikslas buvo įvertinti ligonių supratimą apie ligą, jos gydymą ir rizikos veiksnius, plaučių vėžio poveikį socialiniam gyvenimui, emocinei ir fizinę būklei bei religiniams įsitikinimams.

Absoliuti dauguma plaučių vėžio atvejų yra nulemti tabako rūkymo [7]. Taip pat nurodoma, jog rūkant gydymo efektyvumas yra mažesnis ir pakmėčių skaičius tiesiogiai siejamas su blogesne plaučių vėžio ligonių išgyvenamumo prognoze [8]. Mūsų tyrime tik trečdalis tiriamųjų, sužinoję plaučių vėžio diagnozę, metė rūkyti, nors ne kartą buvo skatinti tai padaryti gydančio gydytojo. Priešingi duomenys gauti R. Gritz ir bendraautorijų atliktame tyrime, kur 88 proc. ligonių, sužinoję diagnozę, metė šį įprotį [9]. Priežastis, kodėl didelė dalis mūsų apklaustųjų nemetė rūkyti, galbūt yra ta, kad jie buvo vyresnio amžiaus, žemesnio išsilavinimo ir nepakankamai informuoti apie neigiamą rūkymo įtaką gydymui, gyvenimo prognozei.



5 pav. Priemonės, kurių plaučių vėžiu sergantys ligoniai ėmėsi siekdami pagerinti sveikatą.

*Vartojo antioksidantų papildus ir užpilus su įvairiais ingredientais (pavyzdžiui, „beržų šaknų taukais“, varliagyviais).

Nors dauguma apklaustųjų teigė, kad jiems buvo suprantamai paaiškinta apie plaučių vėžio gydymą, tačiau daugiau nei trečdalis negalėjo atsakyti į klausimą, kaip veikia chemoterapiniai vaistai, o 44 proc. teigė tikintis, kad navikas sumažės ar išnyks. J. C. Weeks atliktame tyrime, kuriame buvo vertinamas ligonių supratimas apie chemoterapijos poveikį, 69 proc. apklaustųjų manė, kad chemoterapija neišgydys plaučių vėžio [10]. Kiti autoriai teigia, kad net ir išsamiai supažindinti su skiriamu gydymu ne visi supranta pateiktą informaciją. Įtakos tam galėtų turėti ligonių įsitikinimai, nepasitikėjimas gydančiu gydytoju ir jų vartojamos medicinos sąvokos [10, 11].

Analizuodami rezultatus pastebėjome, kad beveik pusė (45 proc.) apklaustųjų vartojo papildomus, gydančio gydytojo nerekomenduotus, jų manymu, sveikatą gerinančius preparatus. Keliose Europos valstybėse atlikto tyrimo duomenimis, tik ketvirtadalis (23,6 proc.) plaučių vėžiu sergančių ligonių taikė alternatyvias gydymo priemones [12]. Palyginus su pirmiau minėtu tyrimu, mūsų tiriamųjų populiacijoje beveik dvigubai daugiau ligonių vartojo papildomus preparatus. Šiuos skirtumus galėtų paaiškinti kultūrų ir papročių skirtumai. Mūsų tyrimas parodė, kad daugumos ligonių vartotos alternatyvios priemonės nebuvo rekomenduotos gydytojo ar kito specialisto. Tyrimo, atlikto Jungtinėse Amerikos Valstijose, rezultatai panašūs – 60,6 proc. tiriamųjų vartojo alternatyvias gydymo priemones nepasitarę su gydytoju ir jų vartojimą siejo su didesne viltimi išgyti [13]. Mūsų tyrimas taip pat parodė, kad su gydytoju nepasitarę ligoniai vartojo alternatyvias priemones ne simptomams palengvinti, o tikėdamiesi pasveikti. Kaip jau buvo aptarta, dauguma nežino chemoterapinių preparatų poveikio. Galima daryti prielaidą, kad labai dažnai alternatyvios gydymo priemonės vartojamos dėl to, kad ligoniams stinga žinių apie chemoterapinį gydymą ir jo potencialų poveikį.

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad daugiau nei pusė apklaustųjų ilgalaikių emocinių pakitimų dėl plaučių vėžio nepatyrė ir tik nedidelė dalis ligonių tapo nerimastingi, irzlesni ar uždaresni. Tyrimuose, nagrinėjančiuose plaučių vėžio ligonių nuotaikas pokyčius, nustatyta, kad daugiau nei pusei šių li-

gonių pasireiškia nerimas ir depresijos simptomai [12, 14]. Visgi, palyginus su kitų lokalizacijų vėžinėmis ligomis, būtent plaučių vėžiu sergantys ligoniai dažniausiai realistiškai reaguoja į ligą ir jos natūralią eigą [15]. Tai, kad dauguma mūsų apklaustųjų teigė dėl plaučių vėžio nejučiantys ilgalaikių emocinių pasikeitimų, galbūt yra susiję ir su tuo, jog dalis jų bijo parodyti neigiamas emocijas, dažniausiai užsisklendžia nenorėdami parodyti silpnumo ar bejėgiškumo.

Neigiamos emocijos turi įtakos ne tik žmogaus psichologinei būklei, bet ir fizinei veiklai. Daugumos mūsų apklaustųjų fizinis aktyvumas nuo ligos pradžios sumažėjo. Būtent šį simptomą jie įvardijo kaip labiausiai varginantį ir turintį neigiamą poveikį gyvenimo kokybei. Kitų autorių duomenimis, energijos trūkumas yra svarbiausias ar vienas iš svarbiausių vėžiu sergančių ligonius varginančių simptomų [16, 17]. Dar kituose tyrimuose išsiaiškinta, kad energijos trūkumas yra tiesiogiai susijęs su onkologine liga ir turi neigiamą įtaką profesiniam, kognityviniam, socialiniam gyvenimui ir gyvenimo kokybei [18]. Dėl energijos stokos ligoniai tampa mažiau fiziškai aktyvūs, negali atlikti anksčiau įprastų darbų, padėti artimiesiems, jaučiasi nereikalingi. D. Braun ir kolegų atliktas tyrimas parodė, jog funkcinis ligonio pajėgumas ir gyvenimo kokybė tiesiogiai siejasi su išgyvenamumu [8]. Taigi tinkamas ligonio ir gydytojo bendradarbiavimas, ligonio funkcinės būklės pokyčių atpažinimas yra būtini veiksniai siekiant geriau suprasti ligos eigą ir laiku imtis tinkamų veiksmų.

Religija ir tikėjimas yra neatsiejami kalbant apie visas vėžines ligas. Didžiajai daliai mūsų tiriamųjų religiniai įsitikinimai, sužinojus plaučių vėžio diagnozę, nepasikeitė. Onkologinės ligos diagnozė gali turėti poveikį ligonio tikėjimui – vieni ligoniai ieško pagalbos tikėjime, semiasi jėgų jį sustiprindami, kiti nusišuka nuo Dievo, pyksta, klausia, kodėl būtent jiems taip atsitiko, arba nusivilia ir jų tikėjimas sumenksta. Nurodoma, kad ligoniams, kurių tikėjimas sumažėja, gali būti sunkiau susidoroti su vėžio diagnoze ir gydymu susijusiomis emocijomis [19].

Analizuodami ligonių atsakymus apie gyvenimo ir ligos prognozę sužinojome, kad 41 proc. apklaustųjų vengė prognozuoti ligos eigą ir

72 proc. – gyvenimo trukmę. Šį klausimą nagrinėję kiti mokslininkai nurodo, kad tokiems ligoniams yra būdingas „stručio fenomenas“ – kai atsidūrus gyvybei pavojingoje situacijoje nenorima žinoti apie blogą gyvenimo prognozę. Panašius duomenis paskelbė ir kiti autoriai [11] – 50 proc. ligonių norėjo žinoti savo ligos prognozę. Įvairiose kultūrose galima atrasti tris požiūrius į mirtį: mirties priėmimą, mirties ignoravimą ir mirties neigimą. Didėjant urbanizacijai, silpnėjant šeimos ryšiams, pastaruoju metu plintant sekuliarizmui ir vartojimo kultūros nuostatoms, Lietuvoje pradeda vyrėti mirties neigimas [20]. Galbūt ir dėl to mūsų ligoniai vengė prognozuoti ligos eigą ir baigtį.

Plaučių vėžys daugeliu atvejų diagnozuojamas jau vėlyvų stadijų, kuomet klinikiniai simptomai būna akivaizdūs, gydymo galimybės minimalios ir reikalinga ligonio priežiūra bei slauga. Taigi paliatyvaus gydymo ir gyvenimo baigties, eutanazijos klausimai yra neatsiejami nuo plaučių vėžio diagnozės. Didžioji dalis mūsų apklaustųjų pritarė eutanazijai. Švedijoje atliktas tyrimas, kuriame apklausti paliatyvos slaugos ligoniai, parodė, kad tik 29 proc. pritarė eutanazijai, o dauguma iš jų (51 proc.) negalėjo atsakyti, ar pritarėtų eutanazijos atlikimui. Taip pat paaiškėjo, kad esama būklė juos verčia jaustis priklausomus nuo kitų ir svarbūs sprendimai jau

nėra vien tik jų valioje [21]. Panašūs rezultatai gauti ir Belgijoje atliktame tyrime – 20 proc. plaučių vėžiu sirgusių ligonių pritarė eutanazijai [22]. Nors kol kas eutanazija yra įteisinta tik trijose Europos šalyse, Lietuvoje šis klausimas taip pat yra aktualus. Mūsų tyrime gautas didelis skaičius pritariančiųjų eutanazijai galbūt yra susijęs su tuo, kad Lietuvoje eutanazija dar nėra įteisinta. Taigi, galima spėti, kad ligoniai negalvoja apie realią situaciją, kai šią procedūrą būtų galima atlikti būtent jiems, kas leidžia gana drąsiai pritari eutanazijai.

Išvados

Mūsų darbas parodė, kad plaučių vėžio diagnozė turi reikšmingą įtaką fizinei ligonio būklei ir dėl to gyvenimo kokybei. Dauguma šių ligonių neigia patyrę ilgalaikių emocinių pokyčių sužinoję, kad serga plaučių vėžiu, arba nenori jų parodyti ir vengia prognozuoti ligos baigtį. Didelė jų dalis nesupranta gydymo poveikio, todėl vartoja papildomas, jų manymu, sveikatą gerinančias priemones ir nekeičia rūkymo įpročių. Suteikiama ligoniams informacija apie ligą ir gydymą yra nepakankamai suprantama arba greitai užmirštama, todėl, siekiant geresnių gydymo rezultatų, gydantis gydytojas turėtų ją pateikti kuo išsamiau ir suprantamiau.

QUALITY OF LIFE AND PERCEPTION OF DISEASE OF PATIENTS WITH LUNG CANCER

Domantas Galkauskas¹, Silvija Zemnickienė^{1,2}, Vaida Gedvilaitė^{1,2}, Rūta Kibarskytė^{1,2}, Rasa Gauronskaitė^{2,3}, Irina Liustrickytė^{1,2}, Rolandas Zablockis^{2,3}, Edvardas Danila^{2,3}

¹Vilnius University Medical Faculty, ²Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos* Center of Pulmonology and Allergology, ³Vilnius University Medical Faculty Clinic of Infections, Chest Diseases, Dermatovenerology and Allergology, Vilnius, Lithuania

Abstract. According to the World Health Organization (WHO) data, lung cancer is the fifth main reason, causing the death. Lung cancer patients experience a variety of negative emotions, that affects their physical, psychological, social status and herewith – quality of life. According our data no studies are published in Lithuania concerning lung cancer impact on patient's psychological and social condition. The aim of our study was to evaluate the patient's understanding about the disease, it's treatment and risk factors; to research the impact of lung cancer on the emotional, physical status, social life, future expectations and religious beliefs. **Material and methods.** During the period from March 2014 to January 2016, a prospective study with lung cancer patients had been performed in Centre of Pulmonology and Allergology. Each patient was questioned by a pre-compiled original, the 40's questions. The study population consisted of 95 patients (81% men, 19% women; current smoker 58%; mean age 63±8.5 years; the average duration of the disease from the diagnosis confirmation – 11.6 month). **Results.** 35% of the patients could not answer the question, how do chemotherapeutic drugs work. 54% did not suffer the long-term emotional effects of lung cancer. 77% patients' physical activity decreased from the onset of the disease. 33% quit smoking after learning their diagnosis. 45% had taken additional, in their opinion, health enhancing drugs. 78% of the questioned patients'

religious beliefs, after lung cancer was diagnosed, did not change. 41% were reluctant to predict the course of the disease and 72% – the lifespan. 68% supported euthanasia. Conclusions. A majority of patients deny experiencing long-term emotional changes, do not try to name them and avoid anticipating the disease outcome. However, a large number of patients admit that lung cancer diagnosis had a significant influence on their physical condition. A significant amount of patients with lung cancer do not understand treatment effectiveness, so many take additional remedies and do not change their smoking habits. The information about patient's disease and treatment is not sufficiently understood or quickly forgotten, so in order to increase the benefits of the treatment, a doctor should provide information in the most comprehensible and understandable way.

Key words: lung cancer, quality of life, prognosis of the disease, smoking.

LITERATŪRA

1. Tishelman C, Lovgren M, Broberger E et al. Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1942–49.
2. Akin S, Can G, Aydiner A et al. Quality of life, symptom experience and distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 21: 97–104.
3. Ferlay J, Shin R, Bray F et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France. Intern Agency for Research on Cancer, 2010.
4. Vėžys Lietuvoje 2009 metais. Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, 2011, 55 p.
5. Danila E, Cicėnas S, Laurinavičius A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės. Vilnius, 2013.
6. Jonnalagadda S, Lin J et al. Racial and Ethnic Differences in Beliefs about Lung Cancer Care. *Chest* 2012; 142 (5): 1251–58.
7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society, 1990.
8. Braun D, Gupta D et al. Quality assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
9. Gritz ER, Nisenbaum R et al. Smoking behavior following the diagnosis in patients with Stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes and Control* 2011, 105–12.
10. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A et al. Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1616–25.
11. Nowicki A, Woźniak K, Krajnik M. Understanding the purpose of treatment and expectations in patients with inoperable lung cancer treated with palliative chemotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (4): 333–37.
12. Molassiotis A, Panteli V. Complementary and alternative medicine use in lung cancer patients in eight European countries. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2006; 12: 34–39.
13. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2505–14.
14. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology* 2005; 16: 655–63.
15. Pavlovic N, Pavlovic M. INA-Naftaplin, Grupa za Socijalni Rad, Zagreb. *Acta Clin Croat* 1994; 33: 171–80.
16. Pettersson G, Berterö C, Unosson M et al. Symptom prevalence, frequency, severity, and distress during chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22 (5): 1171–79.
17. Yahaya NA, Subramanian P, Bustam AZ et al. Symptom experiences and coping strategies among multi-ethnic solid tumor patients undergoing chemotherapy in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (2): 723–30.
18. Augustine A, Larsen R et al. Personality predictors of the time course for lung cancer onset. *J Res Pers* 2008 December; 42 (6): 1448–55.
19. Heather S, Jim L. Religion, Spirituality, and Physical Health in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Cancer*. 2015, 44: 124–31.
20. Liobikienė N, Večkienė N ir kt. Mirtis, mirimas, nektis ir našlystė. Socialinė gerontologija: ištakos ir perspektyvos: mokomoji knyga / Vytauto Didžiojo universitetas. Socialinio darbo institutas. Kaunas, 2004; 158–75.
21. Karlsson M, Milberg A, Strang P. Dying cancer patients' own opinions on euthanasia: an expression of autonomy? A qualitative study. *Palliat Med* 2012; 26 (1): 34–42.
22. Pardon K, Deschepper R et al. Expressed wishes and incidence of euthanasia in advanced lung cancer patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 949–56.

Adresas:

Prof. dr. Edvardas Danila
Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras
Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos,
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. +370 611 27280
El. paštas: edvardas.danila@santa.lt

Gautas: 2016-10-19

Priimtas spaudai: 2017-05-03

PRIEDAS. Plaučių vėžiu sergančių ligonių socialinio gyvenimo ir supratimo apie ligą įvertinimas

Vardas, Pavardė

Ligos ist. nr.

Kiek gavote chemoterapijos kursų?.....

I DALIS

1. Jūsų amžius?.....
 - gretutinės plaučių ligos
 - paveldimumas
 - nežinau
 - kita
2. Lytis
 - vyras
 - moteris
3. Jūsų išsilavinimas (pasirinkite Jums tinkantį variantą):
 - pradinis
 - nebaigtas vidurinis
 - vidurinis
 - aukštesnysis
 - aukštasis
4. Jūsų socialinė grupė (pasirinkite Jums tinkantį variantą):
 - darbininkas
 - tarnautojas
 - pensininkas
 - specialybė (įrašykite)
3. Prieš kiek laiko pradėjote jaustis blogiau (mėn.)?
.....
4. Prieš kiek laiko diagnozuotas plaučių vėžys (mėn.)?
.....
5. Koks simptomas (-ai) Jus privertė kreiptis į gydytojus?
 - kosulys
 - krūtinės skausmas
 - kraujo iškosėjimas
 - svorio kritimas
 - dusulys
 - karščiavimas
 - balso užkimimas
 - užčiuoptas darinys
 - rijimo sutrikimas
 - silpnumas
 - profilaktinio patikrinimo metu rasti pokyčiai
 - kita
2. Kaip manote, ar Jūsų gyvenimo įpročiai (pvz., rūkymas) galėjo lemti plaučių vėžį?
 - taip
 - ne
 - kita
3. Ar Jūs gailitės, kad sutikote sužinoti savo diagnozę?
 - gailiuosi
 - nesigailiu
 - man nesvarbu
4. Kaip Jūs būtumėte norėjęs sužinoti diagnozę?
 - esant šeimos nariams
 - vienas
 - kita
5. Ar Jums buvo suprantamai paaiškinta apie plaučių vėžį, jo gydymą?
 - taip
 - ne
 - neprisimenu
6. Kaip jautėtės sužinojęs savo diagnozę?
 - jaučiau nevilgtį
 - pyktį
 - baimę
 - liūdesį
 - nerimą
 - stengiausi žinių priimti ramiai
 - buvau žiniai pasirengęs
 - buvo sunku patikėti
 - netikėjau
 - žinia buvo nemaloni
 - nieko nejaučiau
 - kita

II DALIS

1. Kodėl, Jūsų nuomone, susirgote šia liga?
 - kenksmingos darbo sąlygos
 - rūkymas
 - aplinkos užterštumas
 - stresas
7. Nuo ligos pradžios Jūsų savijauta:
 - nekito
 - pablogėjo
 - pagerėjo
 - nežinau

8. Kaip vertinate savo gyvenimo kokybę?
(pažymėkite skalėje nuo 0 (labai blogai) iki 10 (puikiai))
0-----10

9. Kokia šios ligos reikšmė Jūsų gyvenime?
• tai yra svarbiausia mane varginanti problema
• sukelia man daug problemų
• sukelia man nedaug problemų
• nesukelia man jokių problemų

10. Kaip Jūs pasikeitėte susirgęs šia liga?

- tapau atviresnis
- tapau uždaresnis
- tapau aktyvesnis
- tapau pasyvesnis (man vis tiek)
- tapau geresnis aplinkiniams
- tapau reiklesnis
- tapau piktesnis
- tapau irzlesnis
- tapau neramesnis
- nepasikeičiau
- kita

11. Ar bendraujate su kitais šia liga sergančiais žmonėmis?

- taip
- ne

12. Kaip liga pakeitė Jūsų socialinį gyvenimą?

- nesilankau socialiniuose renginiuose
- rečiau lankausi socialiniuose renginiuose
- dažniau lankausi socialiniuose renginiuose
- nepakeitė

13. Kaip ši liga paveikė Jūsų kasdienį gyvenimą?

- negaliu išeiti iš namų apsipirkti
- negaliu daryti namų ruošos darbų (pvz.: plauti indų, gaminti maisto)
- galiu judėti tik savo namuose
- kita (įrašykite)

14. Kaip liga paveikė Jūsų darbą?

- dėl savo ligos visiškai nebegaliu dirbti
- dėl savo ligos turėjau pakeisti darbą į lengvesnį
- ši liga mano darbui įtakos neturėjo

15. Kaip liga pakeitė Jūsų fizinę veiklą?

- fizinės veiklos netoleruoju ir ją neužsiimu
- mažiau judu
- nepakeitė
- daugiau judu
- nežinau

16. Kaip Jūs domitės savo liga?

- skaitau internete
- žiūriu televizijos laidas

- teiraujuosi kitų, kurie serga šia liga
- klausiu savo gydytojo
- skaitau žurnaluose, laikraščiuose
- mano liga domisi artimieji
- konsultuojuosi su slaugytojomis ir kitais gydytojais
- nesidomiu
- kita

III DALIS

1. Ką pradėjote daryti, kai sužinojote diagnozę, kad pagerintumėte savo sveikatos būklę?

- mankštinausi
- mečiau rūkyti
- sumažinau cigarečių skaičių
- ketinu mesti rūkyti
- nebevartoju alkoholio
- sveikai maitinausi
- vartoju:
 - Rytų medicinos preparatus
 - vitaminus
 - žoleles
 - grybus
 - kita
- nieko
- kita

2. Ar nerimaujate dėl ko nors grįžęs (-usi) namo iš ligoninės po chemoterapijos?

- gydymo komplikacijų
- kad nebus, kas man padėtų
- nieko nebijau
- kita

3. Ar Jūsų šeimos gydytojas aktyviai dalyvauja gydyme, kai buvote išrašytas (-a) iš ligoninės?

- taip
- ne
- nesilankau pas šeimos gydytoją, nes
- kita

4. Ar suprantate, kaip veikia chemoterapiniai vaistai?

- išgydo nuo plaučių vėžio
- sulėtina vėžio augimą
- sustabdo vėžio plitimą
- nežinau
- kita

5. Ar kada nors gyvenime rūkėte?

- taip
- ne

6. Jei taip, kada metėte rūkyti?

- prieš metų
- kai sužinojau plaučių vėžio diagnozę

7. Ar šiuo metu rūkote?

- taip
- ne

8. Jei rūkote, ar gydytojas rekomendavo Jums nerūkyti?

Šeimos gydytojas	Pulmonologas		
Taip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nepamenu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

9. Kiek kartų gydytojas rekomendavo Jums nerūkyti?

	Šeimos gydytojas	Pulmonologas
Nė karto		
Vieną kartą		
Kelis kartus		
Per kiekvieną apsilankymą		
Nepamenu		

IV DALIS

1. Kokios ligos eigos tikėtės?

- progresuos (vėžys didės ir išplis)
- niekas nesikeis
- vėžys sumažės
- vėžys išnyks
- liga baigsis mirtimi
- apie tai nenoriu galvoti

V DALIS

1. Ar tikite Dievą (Kūrėją)?

- taip
- ne

2. Kaip pasikeitė Jūsų tikėjimas diagnozavus plaučių vėžį?

- sustiprėjo
- susilpnėjo
- išnyko
- nepasikeitė

3. Ar jaučiatės vienišas (-a)?

- taip
- ne

2. Ar pagalvojate apie savižudybę?

- taip
- ne

3. Ar galvojate apie mirtį?

- taip (ką galvojate?)
- ne.

4. Ar ruošiatės mirčiai?

- taip (kaip ruošiatės?)
- ne

5. Kaip vertinate eutanaziją (procedūra, kai suleidžiami vaistai ir sunkiai sergantis žmogus užmiega ir numiršta)?

- pritariu
- nepritariu

6. Jei Jūs būtumėte žinojęs, kad susirgsite tokia liga, ar būtumėte elgęsis (elgusis) kitaip, pakeitęs (-usi) kai kuriuos savo įpročius, darbą, gyvenimo būdą?

- taip, būčiau
- ne, nieko nebūčiau keitęs, (-usi)

7. Ar yra tokių dalykų gyvenime, kuriuos norėjote kažkada padaryti, bet nepadarėte, ir dabar dėl to gailitės?

- taip
- ne
- apie tai nesu pagalvojęs (-usi)

8. Kaip pasikeitė santykiai Jūsų šeimoje, kai Jums buvo diagnozuotas plaučių vėžys?

- tapome artimesni
- nutolome vieni nuo kitų
- nebendrauju
- nepasikeitė

VI DALIS

1. Kas Jums patinka Pulmonologijos skyriuje?

2. Ką norėtumėte pakeisti arba ko Jums trūksta Pulmonologijos skyriuje?

3. Ar norėtumėte, kad Jus skyriuje gydytų vienas gydytojas?

- taip
- ne
- man nėra jokio skirtumo

4. Kas turi įtakos Jūsų savijautai esant ligoninėje?

- vaizdas pro langą
- sienų spalva
- palatos kaimynai
- man nėra jokio skirtumo
- nežinau
- kita

5. Ar perskaitote iš ligoninės gautą išrašą?

- taip
- ne

6. Kuri gauto išrašo vieta Jums yra svarbiausia?

Provokacinis oralinis mėginys diagnozuojant maisto alergiją klinikinėje praktikoje

Ieva Laukytė-Gaulė^{1,2}, Edita Gavelienė^{2,3}, Rūta Dubakienė¹,
Vilma Marčiukaitienė⁴, Odilija Rudzevičienė^{4,5}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos,

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika,

⁴Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* filialas, ⁵Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

Santrauka. Maisto alergijos diagnozę galutinai patvirtina provokaciniai oraliniai mėginiai (POM). Šio straipsnio tikslas yra aptarti praktines provokacinio oralinio mėginio atlikimo rekomendacijas ir apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėjamas POM standartizavimas, atlikimo metodika, dozavimas, teigiamos placebo reakcijos, maisto įtraukimas po neigiamo POM. Diagnozavus alergiją maistui vaikai turi būti stebimi gydytojo alergologo, kad kuo anksčiau būtų nustatytas išsivystęs toleravimas ir vaikas būtų apsaugotas nuo ilgalaikių nereikalingų eliminacinių dietų. Po neigiamo POM būtina kuo greičiau (geriausia per 1 savaitę) įtraukti maisto produktus į mitybos racioną. Pristatome tris klinikinius atvejus, kai vaikams, kuriems praeityje diagnozuota maisto alergija, po ilgą laiką trukusios eliminacinės dietos buvo atlikti abipusiškai slapti placebo kontroliuojami provokaciniai oraliniai mėginiai.

Reikšminiai žodžiai: atviras provokacinis oralinis mėginys, abipusiškai slaptas placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys, maisto alergija, teigiama placebo reakcija, vaikai.

Santrumpos: POM – provokacinis oralinis mėginys, ASPKPOM – abipusiškai slaptas placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys, ODM – odos dūrio mėginys, VULSK – Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, EAACI – Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija, KP – karvės pienas, LMD – labai mažos dozės, IgE – imunoglobulinas E

Pastaruoju metu alergija maistui tapo viena svarbiausių problemų. Diagnozuoti alergiją maistui padeda anamnezė, odos mėginiai (dūrio, dūrio-dūrio, lopo), specifiniai IgE maisto alergenams kraujo serume, specifinė eliminacinė dieta ir provokaciniai oraliniai mėginiai. Maisto alergijos diagnozę galutinai patvirtina provokaciniai oraliniai mėginiai (POM) [1]. Atliekamas atviras (ir ligonis, ir gydytojas žino bandomojo produkto sudėtį) arba abipusiškai slaptas placebo kontroliuojamas (nei ligonis, nei gydytojas nežino produkto sudėties) provokacinis oralinis mėginys (ASPKPOM), pastarasis laikomas auksiniu standartu diagnozuojant alergiją maistui tiek moksliniuose tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje. POM atliekami tam, kad būtų įrodyta, jog maisto alergenai sukelia klinikinius simptomus, arba būtų paneigta alergija maistui, kad vaikų būtų galima apsaugoti nuo nereikalingų ar net žalingų eliminacinių dietų.

Šio straipsnio tikslas yra aptarti praktines provokacinio oralinio mėginio atlikimo rekomendaci-

jas ir apžvelgti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėjamas POM standartizavimas, atlikimo metodika, dozavimas, teigiamos placebo reakcijos, maisto įtraukimas po neigiamo POM, ir pristatyti tris klinikinius atvejus, kai maisto alergijos diagnostikai buvo atliekamas ASPKPOM.

Literatūros apžvalga buvo rengta remiantis paieška, atlikta PubMed duomenų bazėje: ieškant informacijos apie maisto alergiją ir provokacinius oralinius mėginius, buvo pateikti 193 straipsniai. Įtraukimo kriterijumi pasirinkus tik su vaikais (0–18 m.) susijusius duomenis, liko 121 straipsnis. Atmetimo kriterijai buvo ne žmonių populiacija, neprieinamas visas tekstas ir senesni nei paskutinių 5 metų duomenys.

Provokacinio oralinio mėginio standartizavimas

Nors abipusiškai slaptas placebo kontroliuojamas provokacinis oralinis mėginys jau nuo praeito am-

žiaus devintojo dešimtmečio yra laikomas auksiniu standartu maisto alergijai diagnozuoti [1], iki XXI a. pradžios nebuvo standartizuoto jo atlikimo metodo ir validuotų receptų – kiekvienas centras taikė savo techniką, o rezultatų tarp centrų išvadų nebuvo galima palyginti. Mėginiui naudotos medžiagos pateikimas įvairavo nuo šalčiu išdžiovinto ar koncentruoto maisto, paslėpto kapsulėse [1], iki šviežio maisto, paslėpto kituose patiekaluose. Šalčiu džiovintų, termiškai apdorotų ar koncentruotų alergeniškų maisto produktų vartojimas turi tokį trūkumą kaip alergeniškumo pakeitimo rizika. Kitas kapsuliuoto alergeniško maisto minusas – nedideli diagnostiniai orofaringiniai simptomai, gali būti praleisti ankstyvieji sunkių anafilaksinių reakcijų simptomai, be to, priklausomai nuo maisto gali tekti suvartoti didelį kiekį kapsulių. Daugumos šių problemų pavykdavo išvengti pateikiant alergenišką maistą jo įprastiniu pavidalu, tačiau užmaskuotą kitame patiekale. Visgi toks pateikimas turi tą trūkumą, kad sunku užmaskuoti didelį kiekį alergeno.

2004 m. B. J. Vlieg-Boerstra su savo kolegomis pabandė sukurti ir validuoti receptus, skirtus ASPKPOM alergeniškam maistui paruošti. Autoriai atrinko dažniausiai alergiją sukeliančius maisto produktus: karvės pieną (KP), virtą kiaušinį, žalią (visą) kiaušinį, žalio kiaušinio baltymą, soją, žemės riešutus, lazdynų riešutus ir kviečius. Kiekvienam iš šių produktų buvo sukurtas placebo ir alergeniško (aktyvaus) mėginio receptas. Receptams buvo išskirti reikalavimai: 1) priimtinas skonis, 2) galimybė pateikti pakankamai didelę alergeno dozę, kad būtų galima sukelti reakciją priimtino dydžio mėginio tūryje (autorai rėmėsi savo patirtimi, kad dauguma mažų vaikų maksimaliai galėjo suvartoti apie 200 ml skysto mėginio turinio arba 50–100 g kieto maisto per 15 min.); 3) gera juslinių placebo ir aktyvaus mėginio savybių atitiktis; 4) optimalūs matricos ingredientai, vengiant didelio alergeniškumo produktų vartojimo, nes vaikai gali būti jautrūs keliems alergenams; 5) vengta vartoti dažnai įtariamo maisto, tokio kaip šokoladas; 6) naudota kuo mažiau ingredientų recepte tam, kad būtų galima iki minimumo sumažinti kitų ingredientų sukeltų nežinomų šalutinių poveikių pasireiškimą. Mažiesiems vaikams buvo sukurti kuo artimesni įprastam

kasdieniam maistui receptai, kad padidintų maisto priimtinumą atliekant mėginį, o vyresniesiems sukurti receptai, kurie būtų patrauklūs net išrankiausiems vaikams [2, 3]. Aktyvus mėginys ir placebo mėginys turi būti panašaus skonio, išvaizdos, kvapo ir konsistencijos [4, 5]. Iš viso buvo sukurti 27 receptai, kuriuos išbandė savanoriai dalyviai (ligoninės personalas). Iš jų 17 buvo validuota profesionalių degustuotojų (skonio specialistų) maisto laboratorijoje [2]. Autoriai primygtinai rekomenduoja, kad receptams validuoti būtų pasitelkiami profesionalūs skonio specialistai ne tik dėl pritaikytos maisto laboratorijos aplinkos, iš kurios pašalinami kiti, su maistu nesusiję dirgikliai, bet ir patys specialistai atitinkamai ruošiasi prieš testavimą: testo dieną jiems neleidžiama kvėpintis, naudotis kosmetikos priemonėmis, vartoti alkoholį, kelios valandos prieš bandymą jie prašomi negerti kavos ir nerūkyti. Jei specialistai neatitinka šių reikalavimų, yra alergiški vienam iš testuojamo maisto ingredientų ar patys nurodo, kad dėl kokių nors priežasčių prastai jaučiasi, serga ir t. t., jie neįtraukiami į bandymą [2]. Septyniolika tyrimo metu validuotų receptų galima rasti internete [6].

Vėlesniame savo darbe B. Vlieg-Boerstra su kolegomis pasiryžo validuoti naujus ASPKPOM receptus, tinkamus ir mažiesiems vaikams, kad būtų maksimaliai padidinta didžiausia alergeno dozė, išlaikant priimtina mėginio tūrį. Validuotieji receptai padidino pasirinkimo galimybes atliekant ASPKPOM tiek vaikams, tiek suaugusiesiems [7].

POM standartizacija ir receptai pateikiami ir Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (EAACI) oficialiame puslapyje [8].

Provokacinio oralinio mėginio indikacijos, kontraindikacijos, atlikimo metodika

Atlikdami POM vadovaujamės pagal EAACI rekomendacijas [10] parengtu protokolu (patvirtintu 2010 m., papildytu 2016 m.) [9]. Protokole apibrėžtos atviro POM ir ASPKPOM indikacijos ir kontraindikacijos, tyrimai, atliekami prieš mėginį, eliminacinės dietos svarba, mėginio atlikimo tvarka, saugumo priemonės, vertinimas, dokumentacija ir personalo atsakomybė.

Provokacinį oralinį mėginį indikuojama atlikti, kai norima: 1) patvirtinti arba paneigti maisto alergijos diagnozę; 2) nustatyti mažiausią alergeno dozę, sukeliančią klinikinius simptomus; 3) įvertinti galimą maisto toleravimą įtariant, kad vaikas „išaugo“ buvusią alergiją. Tačiau ne visais atvejais atviras POM yra tinkamas. Tam tikrose situacijose indikuojamas ASPKPOM: 1) patvirtinti arba paneigti maisto alergijos diagnozę, kai iš anamnezės vyrauja lėtosios reakcijos, subjektyvūs simptomai; 2) vyresniam vaikui po teigiamo atviro POM, kai įtariama, jog reakcijos rezultatą galėjo iškreipti psichologinis vaiko nusiteikimas; 3) moksliniuose tyrimuose, kai to reikalaujama pagal tyrimo protokolą [9, 10].

POM atlikti negalima, kai yra kontraindikacijos: 1) iš anamnezės žinoma buvusi anafilaksinė reakcija, atsiradusi per dvi valandas suvalgius tam tikrą maisto alergeną, ir teigiami odos dūrio mėginio ar specifinių IgE kraujo serume tam alergenui nustatymo rezultatai (jei po anafilaksinės reakcijos praėjo daugiau negu metai, apie provokacinio oralinio mėginio reikalingumą galima nuspręsti tik po pakartotinių tyrimų ir gydytojų alergologų konsiliumo); 2) ūminė infekcija, sezoninės alerginės ligos simptomai; 3) vartojant vaistus, kurie gali susilpninti, paslėpti alergijos simptomus ar neleisti jiems atsirasti: H_1 histamino blokatorius, neuroleptikus, geriamuosius gliukokortikoidus (jei dozė didesnė nei 5 mg per parą), nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, β -adrenoblokatorius [9, 10].

Prieš planuojamą POM tyrimą eliminacinė dieta skiriama visais atvejais. Eliminacinės dietos trukmė: jei įtariama, kad tam tikras maisto produktas sukelia greitąją alerginę reakciją, pavyzdžiui, dilgėlinę, produktas eliminuojamas 7 dienas, jei vaikas serga atopiniu dermatitu, eliminacinė dieta turi trukti ne trumpiau kaip 14 dienų, o jei yra atopinio dermatito komplikacijų, mišrių ir lėtųjų virškinimo organų alerginių ligų, – 3–4 savaites.

Prieš atliekant POM įsitikinama, kad vaikas yra sveikas (mažiausiai 3 dienas neturi temperatūros bei kitų galimų infekcijos simptomų), kad nevirtojo H_1 histamino blokatorių 3–7 dienas (priklausomai nuo antihistamininio vaisto kartos). Jei vaikas serga polenoze (šienlige), negalima atlikti POM augalų žydėjimo sezonu, o vaikams, sergantiems bronchų

astma ar atopiniu dermatitu, rekomenduojama atlikti POM tik esant remisijai ir stabiliai būklei.

Prieš atliekant POM apskaičiuojamos ir užrašomos medikamentų, kurie būtų skiriami atsiradus alerginiams simptomams, dozės. Visi reikalingi medikamentai (adrenalino injekcijos ir aerosolis, H_1 histamino blokatorius, gliukokortikoidas, salbutamolio aerosolis, 0,9 % NaCl tirpalas) pasirodant iš anksto, laikomi vienoje vietoje. Skyriuje turi būti visos priemonės skubiai pagalbai teikti, taip pat galimybė skubiai nugabenti ligonį į Vaikų intensyviosios terapijos skyrių, įvykus sunkiai anafilaksinę reakcijai [9, 11].

Jeigu atliekamas ASPKPOM, dietologas nusprendžia, kurią dieną bus atliekamas POM su alergenu, kurią dieną – su placebo. Šios informacijos nežino nei ligonis, nei tėvai, nei gydytojas, nei slaugytoja.

POM atliekamas ryte vaikui nevalgius ar nedaug pavalgius įprastinio maisto, kuris nesukelia alerginių simptomų. POM eigos ir vertinimo protokole pažymimas vaiko svoris, temperatūra ir pulsas, auskultuojama širdis, plaučiai. Apžiūrima oda ir vertinamas SCORAD (atopinio dermatito sunkumo vertinimas, angl. *SCORing Atopic Dermatitis*) indeksas (atopiniu dermatitu sergantiems pacientams). Jei tikimasi sunkios alerginės reakcijos, rekomenduojama pamatuoti kvėpavimo dažnį, kraujospūdį, SpO_2 . Kiekviena maisto porcija duodama kas 20 minučių. Pageidautina kiekvieną porciją suvalgydinti mažiau kaip per 5 minutes. Duodamos 7–9 porcijos. Ligoninės personalas užpildo provokacinio oralinio mėginio eigos ir vertinimo protokolą, pažymi, kada pradėta ir pabaigta valgyti kiekviena maisto porcija bei atsiradusius simptomus.

Atsiradę simptomai gali būti: 1) odos (eritema, dilgėlinis, egzeminis bėrimas, niežėjimas, angioedema (Kvinkės edema), šlančios galūnių distalinės dalys); 2) nosies (čiaudulys, nosies niežėjimas, nosies užgulimas, šnirpštimas, rinorėja); 3) akių (perštėjimas, patinė vokai, ašarojimas, akių niežėjimas, konjunktyvitas); 4) respiraciniai (užkimęs balsas, stridoras, švokštimas, spaudimo jausmas krūtinėje, tachipnėja, dusulys); 5) gastrointestiniai (lūpų, burnos gleivinės, ryklės niežėjimas, dilgčiojimas, disfagija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas,

viduriavimas); 6) širdies ir kraujagyslių sistemos (tachikardija, hipertenzija, hipotenzija, cianozė); 7) elgesio pokyčiai (dirglumas, neramumas, mieguistumas, vangumas, nustojimas žaisti, tapimas pastebimai ramesnio, glaudimasis prie mamos). POM metu vaikas gali žaisti, tačiau nepatariami aktyvūs žaidimai, kad būtų sumažinta fizinio krūvio provokuojamų alerginių reakcijų rizika. Tėvams paaiškinama, kad aktyvių žaidimų reikės vengti 24 val. Vaiko būklė stebima ne mažiau kaip 2 val. po paskutinės maisto porcijos. Atsiradus alerginės reakcijos simptomų ir požymių gydytojas skiria gydymą nuo alergijos. Provokacinio oralinio mėginio atlikimas trunka 6–48 val. priklausomai nuo alerginių reakcijų tipo [12, 13].

Atsiradus tik subjektyviems simptomams (pykinimas, pilvo skausmai, diskomfortas, nerimas, niežėjimas) stebima, ar simptomai sunkėja. Jei simptomai nesustiprėjo per 40 minučių, duodama kita porcija arba kartojama prieš tai buvusi porcija. POM nutraukiamas, jei išsivysto bet kuris objektyvus simptomas arba bet kuris sunkus ilgalaikis (daugiau kaip 30 minučių) subjektyvus simptomas ar subjektyvūs simptomai, didinant porcijas, kartojasi mažiausiai tris kartus iš eilės. Atsiradę alergijos simptomai gydomi pagal alerginės reakcijos stiprumą. Jei įvyko teigiama reakcija, ligonis stebimas (mažiausiai 2–4 val.), skaičiuojamas pulsas, stebimas kvėpavimo dažnis, SpO_2 , kraujospūdis, auskultuojama širdis, plaučiai, kol rodikliai stabilizuosis. Įvykus anafilaksiniam šokui ligonis skubiai guldomas į intensyviosios terapijos skyrių. Esant ypatingam atvejui (atsiradus nebūdingoms arba nepaaiškinamai sunkioms reakcijoms abipusiškai slapto placebo kontroliuojamo POM metu, galima paimti voką, kuriame yra dietologo užrašyta informacija, ir sužinoti, ar mėginys buvo atliktas su alergenų (ir kokių), ar su placebo [12, 13].

Rekomenduojama POM atlikti kas 48 val. Jei po POM sustiprėja atopinio dermatito simptomai, kito POM negalima atlikti, kol odos būklė nepasieks prieš POM buvusios būklės. Jei atliekant POM įvyksta alerginė reakcija, kurią reikia gydyti, kitas POM gali būti atliekamas tik tada, kai išnyksta buvę simptomai ir baigiasi vaistų poveikis [9, 10].

Terminiškai apdoroto karvės pieno ir kiaušinių vartojimas provokaciniam oraliniam mėginiui

S. A. Leonard su kolegomis aptarė alergijos karvės pienui ir (ar) kiaušiniui gydymą ir pateikė receptų su kepinuose esančiu pienu (angl. *baked milk*) ir kiaušiniu (angl. *baked egg*) provokaciniam oraliniam mėginiui atlikti [14]. Taip pat minėti autoriai rekomendavo, kaip įterpti šiuos produktus į įprastą vaiko racioną, jei matoma tolerancija šiems produktams. Šiame savo darbe mokslininkai rėmėsi pastebėtu gebėjimu toleruoti kepinuose esantį pieną ar kiaušinius (pvz., torte ar kekse), kas yra siejama su padidėjusia tikimybe išsivystyti tolerancijai pavieniems produktams.

Tyrimų duomenimis, apie 70 proc. KP ir kiaušiniui alergiškų vaikų gali toleruoti pieną [15, 16] ir kiaušinius [17] kepinuose. Galimybė įtraukti į mitybos racioną terminiškai apdorotą pieną ir kiaušinius kepinuose pagerintų gyvenimo kokybę išplėsdama dietą, pagerindama mitybą ir socialinį gyvenimą (įsitraukimą į jį). Diskutuojama, kaip šie produktai kepinuose turėtų būti įtraukiami – namuose ar prižiūrint medikams. Yra dokumentuotų anafilaksijos ir epinefrino naudojimo atvejų atliekant POM su kepinuose esančiu pienu ir kiaušiniaus.

Labai mažų dozių provokaciniai oraliniai mėginiai

Atliekant POM svarbu ne tik tinkamai paruošti receptai su neatsekamais alergenų skoniais, bet ir alergenų dozavimas. Y. Okada su kolegomis tyrinėjo POM, kai buvo duodamos labai mažos dozės (LMD) alergenų. Pastebėta, kad rizika ilgiau išlikti alergijai karvės pienui (KP) vaikams yra tada, kai jie yra jautrūs LMD POM metu. Autoriai retrospektyviai peržiūrėjo 83 asmenų (nuo 1 iki 12,9 m., vidut. 4,3 m.) atvejus, kai alergiški KP vaikai (patyrę alerginę reakciją su mažiau nei 25 ml kaitinto KP dvejus metus prieš šį POM), gavo labai mažų dozių POM su 3 ml kaitinto KP [18]. Asmenys, kuriems POM su LMD buvo neigiamas, buvo identifiukuoti kaip LMD tolerantiški (41 asmuo, 49,4 proc.), o kuriems teigiamas – kaip LMD reaktyvūs. Trisdešimt devyniems

(93 proc.) LMD reaktyviems asmenims pasireiškė odos ir (ar) respiraciniai simptomai POM metu. Daugumai reakcijų įveikti užteko antihistamininių vaistų ir (ar) purškiamų $\beta 2$ agonistų. LMD tolerantiškiems vaikams kaitinto KP dozė palaipsniui buvo didinama iki 25 ml POM metu lignoninėje arba namuose. Namuose buvo rekomenduota bent kartą per savaitę vartoti maistą su 3 ml kaitinto pieno arba 10 g sviesto (atitinka 2,9 ml KP). Kaitinto KP dozė kas kelis vartojimus buvo didinama po 1 ml, kol pasiekė 25 ml (užtruko nuo 1 iki 3 mėnesių). Jei pasireiškė šalutinių reakcijų, buvusi dozė būdavo kartojama. Kai ankstesnė dozė tapdavo toleruojama, vėl buvo mėginamas suplanuotas dozės didinimas. Per vienerius metus po POM 18 (44 proc.) asmenų iš LMD tolerantiškų grupės galėjo suvartoti 25 ml kaitinto KP ($P < 0,001$), tačiau nė vienas iš LMD reaktyvių asmenų padidinti dozės nepavyko. Autoriai teigia, kad POM su LMD leidžia kai kuriems KP alergiškiems vaikams pakeisti visišką KP vengimą daliniu jo vartojimu.

Teigiama placebo reakcija abipusiškai slapto placebo kontroliuojamo provokacinio oralinio mėginio metu

ASPKPOM metu pacientai skirtingomis randomizuotomis dienomis gauna alergeniško maisto arba placebo ir yra stebimi dėl klinikinių reakcijų pasireiškimo. Įdomu tai, kad kai kurios reakcijos įvertinamos kaip teigiamos, nors pacientas gavo placebo. B. Ahrens su kolegomis nagrinėjo tokių reakcijų pasireiškimo dažnį ir charakteristiką. Autoriai retrospektyviai analizavo teigiamas placebo reakcijas 740 ligojams, kuriems buvo atlikta ASPKPO, atkreipdami dėmesį į amžių (vaikai buvo suskirstyti į dvi grupes: jaunesni nei 18 mėn. ir vyresni kaip 18 mėn.), bendrojo IgE kiekį bei klinikinius simptomus [19]. Iš visų placebo mėginių 2,8 proc. (21 iš 740) buvo įvertinti kaip teigiami. Vaikams iki 1,5 metų amžiaus teigiamos placebo reakcijos pasireiškė dažniau nei vyresniems vaikams (atitinkamai 4 proc. ir 1,5 proc., $p = 0,047$). Vaikams, kuriems buvo teigiamos placebo reakcijos, nustatytas didesnis bendrojo IgE kiekis (vid. 201 kU/l) nei vaikams, kuriems placebo reakcijos buvo neigiamos (vid. 110

kU/l). Vaikams, kuriems išryškėjo teigiamos placebo reakcijos, odos simptomų atsirado gerokai dažniau, o atopinio dermatito paūmėjimas buvo dažniausiai registruotas simptomas. Tad autoriai siūlo pasvarstyti, ar tikslinga skirti ASPKPO kūdikiams ir mažiems vaikams, ypač sergantiems atopiniu dermatitu.

Maisto įtraukimo į racioną po neigiamo provokacinio oralinio mėginio svarba

Vienas iš POM atlikimo tikslų yra išvengti netikslingos maisto alergenų eliminacijos. Jei POM atsakymas neigiamas, maistas gali būti vėl įtraukiamas į dienos racioną. Vis dėlto mažai žinoma, kaip pacientai elgiasi po neigiamų POM.

J. P. van der Valk su kolegomis stebėjo, kaip greitai ir kokie veiksniai turėjo įtakos alergeniško maisto (žemės riešutų, lazdynų riešutų, karvės pieno ar vištos kiaušinių) įtraukimui į vaikų (0–18 m.) racioną po neigiamo POM rezultato [20]. Pacientams buvo pateiktos išsamios anketos apie jų POM. Iš viso tyrime dalyvavo 157 asmenys (38 proc. mergaičių, vidutinis amžius 6,9 m.). Mokslininkai nustatė, kad 104 (56 proc.) atvejais maistas buvo sėkmingai įtrauktas į dienos racioną, 30 (16 proc.) – iš dalies įtrauktas (vartoti alergenų pėdsakai ar apdoroti alergenai) ir 52 atvejais (28 proc.) nepavyko to padaryti. Penkiems vaikams POM buvo kartotas su tuo pačiu alergenu, nes nebuvo įtrauktas po paskutinio neigiamo POM. Pagrindinė priežastis – POM atliktas taip seniai, kad tėvai baiminosi galimo alergeno. Žemės ir lazdynų riešutų įtraukimo sėkmė buvo statistiškai reikšmingai mažesnė. Amžius, lytis, simptomai POM metu, dietos patarimai ir laiko trukmė iki įtraukimo turėjo reikšmingą įtaką jo dažniui. Pagrindinės priežastys, kodėl nepavyko įtraukti maisto, buvo reakcijos, vykusios bandant tai atlikti namuose (23 proc.), pasišlykštėjimas maistu (21 proc.), vaiko baimė (14 proc.), įprotis vengti šio maisto (13 proc.) ir tėvų baimė (10 proc.). Autorius nustebino atsakymai, kad 4 proc. tėvų buvo įsitikinę, kad POM buvo teigiamas, nors klinicistas buvo pateikęs testo rezultatus kaip neigiamus. Daugiau nei 2 proc. vaikų nepavyko įtraukti maisto per metus nuo POM ir 14,8 proc. niekada nemėgino testuoto maisto namuose po

neigiamo POM. Atsižvelgiant į lytį, berniukams geriau sekėsi nei mergaitėms ($P=0,042$). Sėkmingas įtraukimas buvo susijęs su jaunesniu amžiumi ($P=0,004$). Nei pradiniai simptomai prieš POM, nei pradiniai simptomai, susiję su anafilaksija, nei POM rūšis (atviras ar abipusiškai slaptas placebo kontroliuojamas) neturėjo įtakos maisto įtraukimo sėkmės ar nesėkmės dažniui. Vertinant laikotarpį tarp neigiamo POM ir bandymo įtraukti maistą, pastebėta, jog iki galo įtraukti produktą geriau sekėsi tada, kai buvo praėję nedaug laiko po POM (per savaitę). Sėkmingiausiai tai pavyko vaikams, kurių tėvams buvo suteiktos rekomendacijos įtraukti produktus ($P=0,004$). Įtraukimo dažnis buvo reikšmingai mažesnis, jei vaikai patyrė simptomų atliekant POM ($P=0,005$) arba įtraukiant maistą ($P<0,001$). Ketvirtadalis vaikų iš 28 proc., kuriems nepavyko įtraukti maisto po neigiamo POM, pirmo įtraukimo metu patyrė reakcijų ir dėl to nutraukė bandymus. Pagrindinės reakcijos buvo odos, paskui ėjo virškinamojo trakto ir kvėpavimo sistemos simptomai. Nealerginės reakcijos (galvos ir nosies skausmas) buvo dokumentuotos dviem vaikams. Autoriai sąlyginai dažną simptomų pasireiškimą įtraukiant maistą namuose sieja su čia skiriama tikėtina didesne alergeno doze, nei buvo naudojama paskutinė POM dozė (visi mėginiai buvo atliekami naudojantis receptais, aprašytais B. J. Vlieg-Boerstra su kolegomis [21]). Dėl šios priežasties autoriai svarsto, ar terminas „nesėkmingas įtraukimas“ yra tinkamas, nes vaikai, patyrę simptomų įtraukiant maistą, galėjo sureaguoti į didesnę provokuojančią dozę, nei naudojama POM atlikti. Dėl to atviras POM su didesnėmis maisto dozėmis (tam tiktų minėtųjų didesnių alergenų dozių B. Vlieg-Boerstra receptai [7]) turėtų būti atliekamas prižiūrint medikams, kad būtų galima atpažinti jautrumą didesnėms dozėms ir kartu įtikinti vaikus ir tėvus, kad alergenai nėra kenksmingi. Kita galima dažnesnio simptomų pasireiškimą namuose priežastis galėtų būti skirtumai tarp specifinių ir nespecifinių veiksnių, tarp namuose ir klinikoje paruošto maisto matricos [22].

Klinicistai turėtų iš anksto aiškiai informuoti tėvus ir vaikus dėl POM indikacijų ir pasekmių po mėginio. Labai svarbu, kad tėvai ir vaikai pirmiausia būtų įtikinti, jog mėginio rezultatas neigiamas, kitu

atveju mažai tikėtina, kad jie įtrauks alergeną į vaiko racioną. Po neigiamo POM reikėtų pateikti patarimų dėl dietos, paaiškinant priežastis (kodėl?) ir metodus (kaip?) įtraukti maistą, nes yra akivaizdu, jog įtraukimo laikas priklauso nuo suteiktos informacijos kiekio. Tėvams ar vaikams turėtų būti pateikiama aiški įtraukimo schema, be to, būtina kartotinai apsilankyti pas gydytoją, kad būtų galima įvertinti maisto įtraukimo sėkmę [20]. Nesėkmės atveju mityba gali tapti nevisavertė, gali trūkti esminių maistinių medžiagų ir pablogėti gyvenimo kokybė [23]. Kaip minėta, svarbus ir maisto įtraukimo greitis po atlikto POM. Van der Valk su kolegomis rekomenduoja po neigiamo POM rezultato maistą pradėti įtraukti per vieną savaitę [20]. A. E. Flinterman su bendraautoriais teigia, kad ilgalaikė maisto produkto eliminacija gali nulemti ūminių alerginių reakcijų išsivystymą [24].

S. Miceli Sopo su kolegomis tyrinėjo, kaip sekėsi įtraukti maistą po neigiamo POM (prie neigiamų įtraukti ir POM, kurių metu pasireiškė tik kontaktinė dilgėlinė) [25]. Buvo apklausti 199 vaikų tėvai. 71 proc. atvejų tikslinis maistas buvo įtrauktas į pacientų dietą normaliais kiekiais, jų šeimų gyvenimo kokybė pagerėjo. Nustatyta, kad vyresniems nei 2 metų vaikams tikslinis maistas buvo įtrauktas rečiau nei kūdikiams. 2 proc. atvejų buvo fiksuota šalutinių reakcijų į alergenišką maistą, tačiau jos niekada nebuvo sunkios. Šie autoriai taip pat pažymi pakartotinio tinkamo maisto vartojimo įvertinimo svarbą po neigiamo POM.

B. J. Vlieg-Boerstra su kolegomis viename iš savo darbų pateikia parengtas naudoti aiškias rekomendacijas ir maisto įtraukimo namuose grafikus remdamiesi ASPKPOM dozėmis, kartu pridėdami referentines nuotraukas, kaip turėtų būti didinama alergeniško maisto dozė namuose [21]. Laikydami šių gairių tėvai skirdavo statistškai reikšmingai mažesnes dozes alergeniško maisto (kiaušinis ($P=0,01$), žemės riešutai ($P=0,02$), graikiniai riešutai ($P=0,04$)) nei tėvai, kurie nesilaikė detalių nurodymų.

Klinikiniai atvejai

Aprašome tris klinikinius atvejus, kai vaikams, kuriems praityje diagnozuota maisto alergija, po

ilgą laiką trukusios alergeniškų produktų eliminacinės dietos buvo atlikti ASPKPOM. Šiems vaikams dėl psichologinių motyvų (didelės baimės tikėtinaai alergeniškam maistui) nebuvo galima atlikti atvirų POM. ASPKPOM atlikome su specialia šokolado mase be riešutų liekanų (pagal tarptautinio tyrimo iFAAM protokolą).

I klinikinis atvejis. Devynerių metų berniukas D. D. atvyko į Vaikų ligoninės, VULSK filialo, Vaikų pulmonologijos ir alergologijos skyrių atlikti ASPKPOM dėl praeityje diagnozuotos alergijos lazdynų riešutams. Valgant lazdynų riešutus vaikui pradėdavo niežėti burną, jis kosėdavo, todėl ilgą laiką šių produktų vengė savo dietoje. Prieš ASPKPOM buvo atlikti odos dūrio mėginiai (ODM), jie buvo teigiami lazdynų ir žemės riešutams (pūkšlės po 3x3 mm, histaminui 3x3 mm). Pacientui atliktas ASPKPOM su placebo, žemės riešutais, lazdynų riešutais. Atlikus trečią mėginį, po 4-os dozės prasidėjo kosulys ir vis intensyvėjo, atsirado burnos niežulys. Mėginys vertintas kaip teigiamas ir nutrauktas. Skirta 1 mg tavegilio p/os. Kosulys nurimo, burnos niežulys praėjo. Iškodavus užslėptus alergenų paaiškėjo, kad reakciją sukėlęs alergenai buvo lazdynų riešutai. Reakcijos su žemės riešutais ir placebo buvo neigiamos. Vaikui rekomenduota vengti lazdynų riešutų.

II klinikinis atvejis. Devynerių metų berniukas Š. Š. atvyko į vaikų pulmonologijos ir alergologijos skyrių atlikti ASPKPOM su žemės ir lazdynų riešutais. Suvalgius žemės riešutų vaikui parausdavo akys, niežėdavo ir patindavo lūpos. Šių produktų vaikas ilgą laiką vengė savo maisto racione. Prieš mėginius buvo atlikti ODM: histaminui – 3x3 mm, lazdynų ir žemės riešutams – 3x3 mm. Atliktas ASPKPOM su placebo, žemės ir lazdynų riešutais, skirtos 7 dozės. Greitųjų ir lėtųjų reakcijų nepastebėta. Trečią dieną, tiriant lazdynų riešutus, po 2-os ir 3-ios porcijos vaikas subjektyviai nurodė nedidelį burnos ertmės niežėjimą, tačiau didinant dozes šis pojūtis išnyko. Mėginys vertintas kaip neigiamas. Po mėginio rekomenduota žemės ir lazdynų riešutus įtraukti į mitybos racioną.

III klinikinis atvejis. Pacientui J. G. pirmaisiais gyvenimo metais buvo diagnozuotas atopinis dermatitas ir nustatyta alergija pienui ir kiaušiniams. Berniukas kreipėsi į vaikų alergologą būdamas

14 metų. Iki to laiko jis iš savo dietos buvo eliminavęs šiuos maisto produktus. Atlikus ODM, reakcija pienui buvo neigiama, žaliai kiaušiniui – teigiama. Atlikti ASPKPOM su placebo, pieno milteliais ir kiaušinių milteliais buvo neigiami, todėl po jų buvo atliktas atviras POM su natyviu pienu, jis taip pat buvo neigiamas. Vaikui rekomenduota įtraukti pieną ir pieno produktus bei termiškai apdorotus kiaušinius į savo dienos racioną.

Visus mūsų aptartus klinikinius atvejus siejo ankstyvame amžiuje vaikams nustatyta alergija vienam ar keliems produktams, ilgalaikis šių produktų vengimas, didelė jų patekimo į valgomą maistą baimė. Tam, kad nebūtų iškreipti tyrimų rezultatai dėl galimų subjektyvių reakcijų į žinomus maisto produktus, šioms vaikams nebuvo galima atlikti atvirų POM. Tokiais atvejais pagal protokolą indikuojamas abipusiškai slaptas, placebo kontroliuojamas POM. Visais aptartais atvejais paaiškėjo vieno ar kelių baimę kėlusiu produktų netikslinga ilgalaikė eliminacija, pasunkinusi vaiko ir šeimos gyvenimą. Tam, kad būtų galima išvengti tokios nebūtinai eliminacijos, po ankstyvoje vaikystėje diagnozuotos alergijos maistui vaikas turi būti periodiškai prižiūrimas gydytojo alergologo, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti maisto alergijos „išaugimą“ ir vėl įterpti toleruojamą maisto produktą į valgiaraštį. Vaikams ir jų tėvams turėtų būti nurodomos aiškios maitinimosi rekomendacijos ir maisto įterpimo eiga.

Apibendrinimas

Maisto alergijos diagnozę galutinai patvirtina provokaciniai oraliniai mėginiai. Provokacinių oraliųjų mėginių standartizavimas ir tam naudojamų receptų validavimas leidžia patikimai palyginti anksčiau atliktų tyrimų rezultatus su vėlesniais bei skirtingų centrų duomenis. ASPKPOM rekomenduojama atlikti, kai iš anamnezės žinomos vyraujančios lėtosios reakcijos, subjektyvūs simptomai, kai įtariama, jog reakcijos rezultatai gali iškreipti psichologinis vaiko nusiteikimas. Tam tikrose situacijose POM galima atlikti taikant tiek mažesnes, tiek didesnes nei įprasta alergenų dozes. Atliekant POM retais atvejais būna teigiamos reakcijos į placebo. Po neigiamo POM būtina kuo greičiau (rekomenduojama

per 1 savaitę) įtraukti maisto produktus į mitybos racioną, tačiau pradėti reikia nuo ne didesnių dozių, nei POM metu naudota didžiausia dozė. Geriausi rezultatai pasiekiami, kai po neigiamo POM tėvams ir vaikams yra pateikiamos išsamios rekomendacijos su referentinėmis nuotraukomis, kaip didinti įterpiamo maisto dozę. Remiantis praktiniais pastebėjimais ir naujausiais literatūros duomenimis, ankstyvoje vaikystėje diagnozavus alergiją maistui, vaikai turi būti stebimi gydytojo alergologo, kad kuo anksčiau būtų nustatytas „išaugimas“ ir įgyta tolerancija maisto produktams. Kitu atveju gresia il-

galaikis baimę keliančių maisto produktų eliminavimas iš kasdienio maisto raciono, kas blogina vaiko ir šeimos socialinį gyvenimą, siaurina vaiko mitybos racioną ir kelia nuolatinę įtariamų produktų pateikimo į valgomą maistą baimę.

Padėka

Abipusiškai slapti placebo kontroliuojami tyrimai buvo finansuoti iš LMT projekto ALRIGEN, sutarties Nr. LIG-02/2012 ir Europos Sąjungos 7 BP projekto IFAAM, projekto numeris 312147.

ORAL FOOD CHALLENGE IN FOOD ALLERGY DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

Ieva Laukytė-Gaulė^{1,2}, Edita Gavelienė^{2,3}, Rūta Dubakienė¹, Vilma Marčiukaitienė⁴, Odilija Rudzevičienė^{4,5}

¹ Vilnius University Medical Faculty, ² Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, ³ Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, Vilnius University Medical Faculty ⁴ Clinic of Gastroenterology, Neurology and Surgery and ⁵ Clinic of Children's Diseases, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Food allergy is finally diagnosed during oral food challenge (OFC). The aim of this article is to discuss the practical performance of oral food challenge and review the scientific literature related to OFC standardisation, methodics, dosage, positive placebo reactions, food introduction after negative OFC. After being diagnosed with food allergy, children should periodically be checked by doctor allergologist to confirm acquired tolerance as soon as possible so that child wouldn't have to experience long-term unnecessary elimination diets. After negative OFC food products should be introduced as soon as possible (recommended within 1 week). We are presented three clinical cases of children, who due to food allergy diagnosis in the past underwent elimination diet and are tested with double-blind placebo-controlled oral food challenges.*

Key words: *open oral food challenge, double-blind placebo controlled oral food challenge, food allergy, positive placebo test, children.*

LITERATŪRA

1. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986–97.
2. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CMA, van der Heide S et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebocontrolled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (2): 341–46.
3. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226–34.
4. Schade RP, Meyer J, Pasmans SGMA et al. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocatie voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen en kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(37): 1739–42.
5. Muraro MA. Diagnosis of food allergy: the oral provocation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl 14): 31–36.
6. <http://www.jacionline.org/cms/attachment/2005-294673/2022695452/mmc1.pdf>
7. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011; 66: 948–54.
8. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Vaikų ligoninės filialo procedūros „Provokacinis oralinis mėginys“ aprašas, 2016.
9. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690–97.
10. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, Hourihane J et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section

on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24 (2): 195–209.

11. Vanderplas Y, Brueton M, Dupont C et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902–908.

12. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015 ; 3(1): 13–23.

13. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergologia et Immunopathologia* 2016; 44 (6): 95-102.

14. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342–47.

15. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 977–83.

16. Okada Y, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Better management of cow's milk allergy using a very low dose food challenge test: a retrospective study. *Allergol Int* 2015; 64 (3): 272–76.

17. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-

blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014 Apr; 44 (4): 572–78.

18. van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, de Jong NW. Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (8): 1093–99.

19. Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE, van der Heide S et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. *Allergy* 2008; 63 (7): 903–909.

20. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (3): 234–37.

21. Leung TF, Yung E, Wong YS, Li CY, Wong GW. Quality-of-life assessment in Chinese families with food-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (6): 890–96.

22. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61 (3): 370–74.

23. Miceli S, Monaco S, Greco M, Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44 (1): 54–58.

Adresas:

Ieva Laukytė-Gaulė
Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras
Vilniaus universiteto ligoninė *Santariškių klinika*,
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5250
El. paštas: ieva.laukyte@santa.lt

Gautas: 2016-04-09

Pataisytas: 2017-03-11

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Padidėjusio jautrumo reakcijos į cefalosporinus

Neringa Stirbienė^{1,2}, Ieva Polianskytė^{1,2}, Odilija Rudzevičienė^{1,2}

¹Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos filialas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

Santrauka. Penicilinai ir cefalosporinai yra dažniausiai vartojami antibakteriniai vaistai ir cefalosporinai yra antroje vietoje pagal sukeliamų padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį, ypač tose šalyse, kuriose jie dažnai vartojami. Cefalosporinai priklauso betalaktaminiams antibiotikams, jų cheminės savybės, veikimo mechanizmas ir toksiškumas panašūs į penicilinų. Cefalosporinus galima klasifikuoti pagal veikimo spektrą, kartas, cheminę struktūrą bei atsparumą betalaktamazėms. Geriausiai yra žinoma klasifikacija pagal kartas. Joje išskiriamos penkios cefalosporinų kartos. Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti į tam tikrų cefalosporinų, į kelis cefalosporinus, kurie turi identišką ar panašią šoninę grandinę ar kaip kryžminės reakcijos su kitais betalaktaminiais antibiotikais. Kryžminės reakcijos tarp cefalosporinų išsivysto dėl šoninių grandinių (R1 ir R2) panašumų. Didžioji dalis kryžminių reakcijų tarp penicilinų ir cefalosporinų išsivysto dėl vienodų ar panašių šoninių grandinių, todėl įvairūs cefalosporinai gali būti saugiai skiriami penicilinams alergiškiems pacientams. Cefalosporinai gali sukelti greitąsias ir lėtąsias padidėjusio jautrumo reakcijas. Dauguma padidėjusio jautrumo reakcijų į cefalosporinus pasireiškia odos bėrimu. Anafilaksinės reakcijos į cefalosporinus yra retos, anafilaksinė reakcijų gydant cefalosporiniais reliatyvi rizika 1:1 000–1:1 000 000. Tiriant pacientą dėl įtariamos padidėjusio jautrumo reakcijos cefalosporinams turi būti surenkama detali anamnezė, atliekami odos mėginiai su natyviniais cefalosporiniais, kurie gali nurodyti sensibilizaciją tirtam cefalosporinui ir cefalosporinams, turintiems panašią ar identišką šoninę grandinę. Esant neigiamiems odos mėginiams, rekomenduojama atlikti provokacinį mėginį su įtariamu vaistu bei parenkant pacientui galimą saugiai vartoti cefalosporiną. Įsijautrinimas cefalosporinams nepriklauso nuo cefalosporino kartos, ir cefalosporinams alergiški asmenys gali būti gydomi cefalosporiniais, turinčiais skirtingą šoninę grandinę, ir jei prieš gydymą atliktas alergologinis ištyrimas buvo neigiamas. Straipsnyje aprašomas pacientės, du kartus patyrusios anafilaksį, vartojant cefuroksimą klinikinis atvejis.

Reikšminiai žodžiai: cefalosporinai, alergija, vaikai, diagnostika, anafilaksija.

Santrumpos: IgE – imunoglobulinas E, PJR – padidėjusio jautrumo reakcija.

Nuo pat antibiotikų išradimo šie medikamentai atlieka svarbų vaidmenį modernioje medicinoje. Antibiotikai vartojami infekcijoms gydyti ir profilaktiškai siekiant išvengti infekcijų chirurginių procedūrų metu, vėžiu ar imunodeficitu sergantiems asmenims. Penicilinai ir cefalosporinai yra dažniausiai vartojami antibakteriniai vaistai ir 2010 m. sudarė 60 proc. visų suvartotų antibiotikų [1]. Gydant vaistais gali atsirasti ir nepageidaujamas vaisto poveikis. Reakcijos, kliniškai panašios į alergines reakcijas, kol alergologinio ištyrimo metu neįrodytas imunologinis išsivystymo mechanizmas (dėl specifinių imunoglobulinų E (IgE) ar specifinių T limfocitų), vadinamos padidėjusio jautrumo reakcijomis (PJR) [2]. Penicilinai dažniausiai sukelia PJR vaikams ir suaugusiesiems, iš jų alergiją penicilinui nurodo 5 proc. suaugusiųjų ir 10 proc. vaikų [3]. Cefalosporinai yra antroje vietoje pagal sukeliamą PJR dažnį,

ypač tose šalyse, kuriose jie vartojami dažnai [4]. Šiame straipsnyje aprašomas PJR cefalosporinams ypatumai bei pacientės, kuriai diagnozuota alergija cefalosporinams, klinikinis atvejis.

Cefalosporinai

Cefalosporinai priklauso betalaktaminiams antibiotikams, jų cheminės savybės, veikimo mechanizmas ir toksiškumas panašūs į penicilinų. Cefalosporinai slopina fermentų, reikalingų bakterijos sienelės sintezei, veikimą. Jie atsparesni už penicilinus daugelio bakterijų betalaktamazėms, todėl paprastai jų veikimo spektras yra platesnis. Natūralių cefalosporinų vidinis antimikrobinis veiklumas mažas, bet dėl įvairių R1 ir R2 grupių prijungimo klinikinis veiklumas yra geras, o toksiškumas mažas. Cefalosporinų molekulinė masė yra 400–450. Jie tirpsta

vandenyje ir yra gana atsparūs pH ir temperatūros pokyčiams [5].

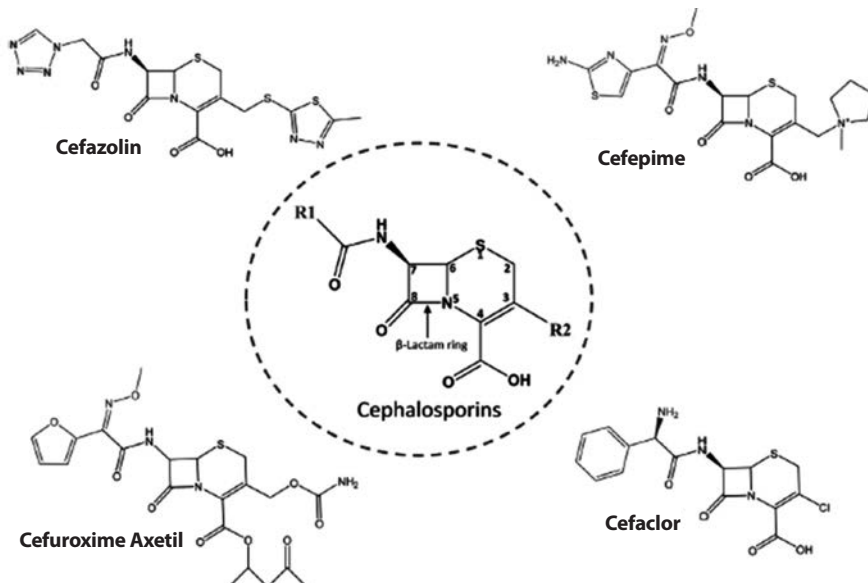
Ankstyvųjų cefalosporinų gamyba prasidėjo nuo pelėsio *Penicillium* gaminamo penicilino, kuris

buvo chemiškai modifikuotas, kai prie penicilino betalaktamų žiedo prijungtas 5 narių tiazolidino žiedas buvo pakeistas į 6 narių dihidrotiazino žiedą ir prijungtos įvairios šoninės grandinės [6]. Todėl visi

1 lentelė. **Cefalosporinų klasifikacija pagal kartas [8]**

Pirma karta	Antra karta	Trečia karta	Ketvirta karta	Penkta karta
Cefadroxil*	Cefaclor	Cefcapene	Cefepime*	Ceftarolime fosamil
Cefazedone	Cefamandole	Cefdinir	Cefluprenam	Ceftobiprole
Cefazolin*	Cefprozil*	Cefditoren	Cefozopran	
Cephalexin	Cefuroxime*	Cefetamet	Cefpirome	
Cephalexin	Cefonicid	Cefixime	Cefclidine	
Cefhradine	Cefmetazole	Cefmenoxime	Cefquinome	
Cephaloridine	Cefotetan	Cefoperazone*	Cefoselis	
Cephapirin	Cefoxitin	Cefotaxime*	Flomoxef	
Cefatrizine	Loracarbel	Cefpiramide		
Cephaloglycin	Cefminox	Cefpodoxime		
Cephacetrile	Cefbuperazone	Cefsulodin		
Ceftezole		Ceftibuten		
		Ceftizoxime		
		Ceftriaxone*		
		Moxalactam		
		Ceftazidime*		
		Cefodizime		
		Cefdaloxime		
		Ceftiolene		
		Cefteram		

* Lietuvoje registruoti vaistai



1 pav. **Cefalosporinų struktūra: cefalosporinų šerdinė struktūra ir tam tikrų vaistų struktūra, parodanti R1 ir R2 grandinių įvairovę [7]**

ankstyvieji cefalosporinai, gaminti 1960–1980 m., turėjo nedidelį kiekį penicilino priemaišų. Tuo gali būti paaiškinama, kodėl ankstyvuosiuose alergologiniuose tyrimuose buvo nustatomos reikšmingos kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir cefalosporinų [7].

Cefalosporinus galima klasifikuoti pagal veikimo spektrą, kartas, cheminę struktūrą bei atsparumą betalaktamazėms [5]. Geriausiai yra žinoma klasifikacija pagal kartas. Joje išskiriamos penkios cefalosporinų kartos (1 lentelė) [8]. Pirmos kartos cefalosporinai buvo pagaminti chemiškai ar fermentais modifikuojant bazinės cefalosporinų struktūros R1 sritį (1 pav.). Kitų kartų cefalosporinai buvo susintetinti. Antros ir vėlesnių kartų cefalosporinai yra modifikuoti R1 ir R2 srityse. Pakeitimai R srityse (skirtingos šoninės grandinės) lemia aktyvumo prieš skirtingas bakterijų rūšis įvairovę bei ilgesnį veikimą [7].

Cefalosporinų antigeninės determinantės ir kryžminės reakcijos

Šerdinė cefalosporinų struktūra yra mažiau reaktyvi nei betalaktamų žiedas ir tai lemia lėtesnę baltymų konjugaciją. Atsidarius betalaktamų žiedui susidaro labai nestabilus baltymų konjugatas, vadinamas *cefalosporyl* determinante, kuri toliau yra, kai dihidrotiazino žiedas skyla į daug antigeninių fragmentų. Keleto nestabilių degradacijos produktų susidarymas lemia, kad cefalosporinų antigeninių

determinančių išskyrimas ir identifikavimas yra sudėtingas. Nors nustatyti specifiskus antigenus, lemiančius greitąsias padidėjusio jautrumo reakcijas (PJR), yra sudėtinga, keli klinikiniai tyrimai parodė, kad cefalosporinai sudaro unikalias struktūras, galinčias sukelti imunines reakcijas dalyvaujant imunoglobulinui E (IgE). Serologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, IgE antikūnai gali reaguoti į įvairius cefalosporinus, atpažindami dalį šoninės grandinės (pvz., metileno grupę), visą šoninę grandinę, struktūrą, sudarytą iš šoninės grandinės ir dalies betalaktaminio žiedo, ir net visą cefalosporino molekulę. Todėl greitosios PJR gali būti į tam tikrą cefalosporiną, į kelis cefalosporinus, kurie turi identišką ar panašią šoninę grandinę, ar kaip kryžminės reakcijos su kitais betalaktaminiais antibiotikais [9].

Kryžminės reakcijos tarp cefalosporinų išsivysto dėl šoninių grandinių (R1 ir R2) panašumų. Cefalosporino molekulei yrant, dihidrotiazino žiedas skyla ir pirmiausia atskeliama R2 grandinė. R1 sritis lieka nepažeista ir, atrodo, labiau nei atskilusi R2 grandinė susijusi su cefalosporinų alergeniskumu ir kryžminėmis reakcijomis [10]. *In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad kryžminės reakcijos išsivysto tarp cefalosporinų identiškomis arba panašiomis R1 šoninėmis grandinėmis ir tarp cefalosporinų panašiomis R2 grandinėmis (2 ir 3 lentelės) [9].

A. Romano ir kt. tiriama alergiškus cefalosporinams pacientus suskirstė į keturias grupes: A grupė – pacientai, kuriems nustatytas įsijautrinimas

2 lentelė. **Bela laktaminiai antibiotikai panašiomis arba identiškomis R1 šoninėmis grandinėmis [9]**

Identiškos R1 šoninės grandinės						
1	2	3	4	5	6	7
Amoxicilinum*	Ampicilinum*	Ceftriaxone ^{c*}	Cefoxitin ^b	Cefamandole ^b	Ceftazidime ^{c*}	Cefepime ^{d*}
Cefadroxil ^{b*}	Cefaclor ^b	Cefotaxime ^{c*}	Cephaloridine ^a	Cefonicid ^b	Aztreonam	Cefotaxime ^{c*}
Cefprozil ^{b*}	Cephalexin ^a	Cefpodoxime ^c	Cephalotin ^a			Ceftriaxone ^{c*}
Cefatrizine ^a	Cephradine ^a	Cefditoren ^c				
	Cephaloglycin ^a	Ceftizoxime ^c				
	Loracarbef ^b	Cefmenoxime ^c				
Panašios R1 šoninės grandinės						
1	2	3	4	5	6	-
Cefaclor ^b	Cefuroxime ^{b*}	Ceftazidime ^{c*}	Ceftazidime ^{c*}	Ceftazidime ^{c*}	Benzil-penicilinum*	
Cefadroxil ^{b*}	Cefotaxime ^{c*}	Ceftriaxone ^{c*}	Cefotaxime ^{c*}	Cefepime ^{d*}	Cephalotin ^a	

* Lietuvoje registruoti vaistai; a – pirmos kartos cefalosporinai; b – antros kartos cefalosporinai; c – trečios kartos cefalosporinai; d – ketvirtos kartos cefalosporinai

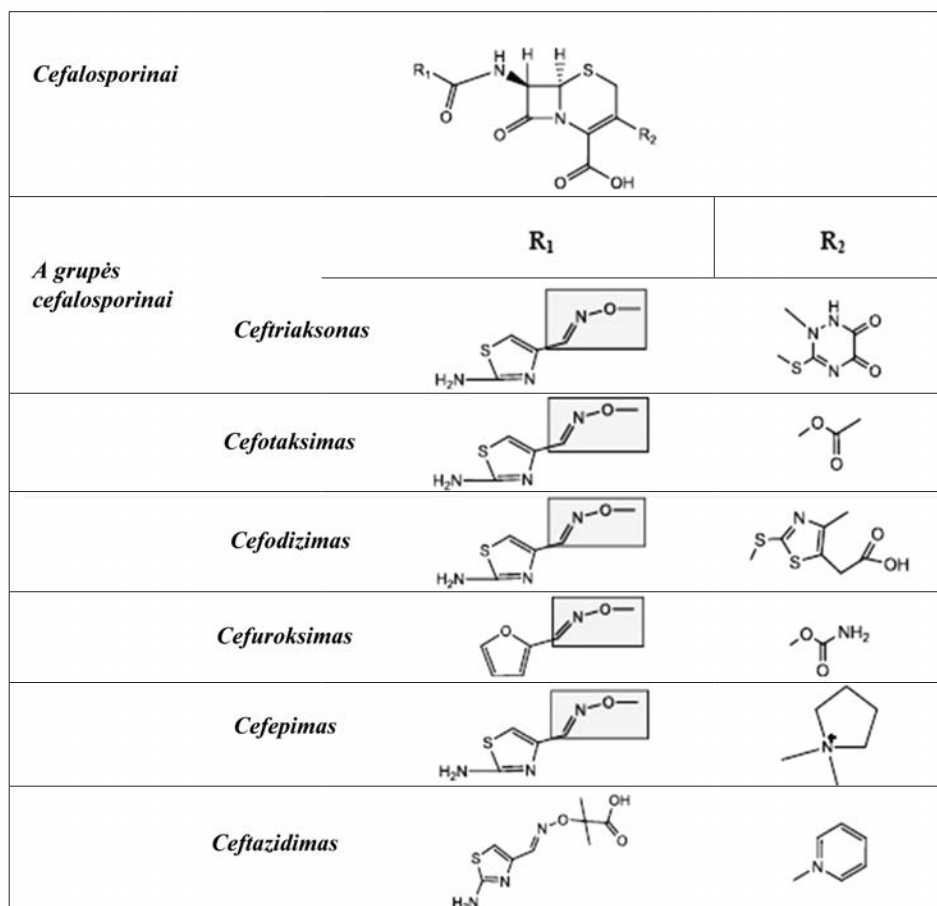
3 lentelė. **Cefalosporinai identiškomis R2 šoninėmis grandinėmis [9]**

1	2	3	4	5	6
Cephalexin ^a	Cefotaxime ^{c*}	Cefuroxime ^{b*}	Cefotetan ^b	Cefaclor ^b	Ceftibuten ^c
Cefadroxil ^{a*}	Cephalotin ^a	Cefoxitin ^b	Cefamandole ^b	Loracarbef ^b	Ceftizoxime ^c
Cephadrine ^a	Cephaloglycin ^a		Cefmetazole ^b		
	Cephapirin ^a		Cefpiramide ^c		

* Lietuvoje registruoti vaistai; a – pirmos kartos cefalosporinai; b – antros kartos cefalosporinai; c – trečios kartos cefalosporinai; d – ketvirtos kartos cefalosporinai


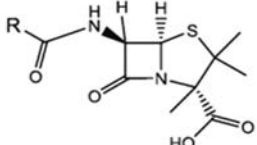
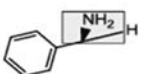
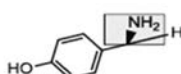
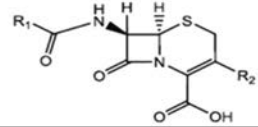
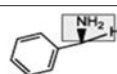
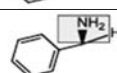
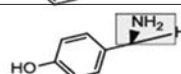


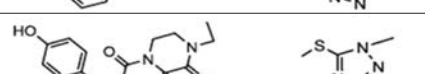
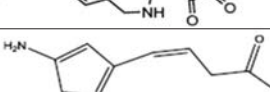
vienam ar daugiau iš šių cefalosporinų (ceftriaksonas, cefuroksimas, cefotaksimas, cefepimas, ceftazidimas, ceftazidimas), B grupė – pacientai, alergiški aminocefalosporinams, C grupė – pacientai, įsijautrinę kitiems cefalosporinams nei išvardytieji A ir B grupėje, D grupė – įsijautrinusieji cefalosporinams iš dviejų skirtingų išvardytų grupių (2 pav. ir 3 pav.).

Atliekant provokacinius mėginius su alternatyviais cefalosporiniais, buvo prieita išvada, kad įsijautrinimas cefalosporinams nepriklauso nuo cefalosporino kartos ir cefalosporinams alergiški asmenys gali būti gydomi cefalosporiniais, turinčiais skirtingą šoninę grandinę, ir jei prieš gydymą atliktas alergologinis ištyrimas buvo neigiamas [11].

2 pav. **A grupės cefalosporinų struktūra. Pilka spalva pažymėta bendra metoksiimino grupė [11]**

1960–1970 metais kryžminių reakcijų dažnis tarp penicilinų ir cefalosporinų buvo nurodomas 8–18 proc., tačiau tai nebuvo patvirtinta klinikiniais tyrimais. Kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir cefalosporinų gali kilti tarp tų vaistų, kurių R1 grandinės yra struktūriškai panašios, bet ne dėl betalaktaminio žiedo struktūrinių panašumų. Metaanalizės, kurioje nagrinėti 1960–2005 m. straipsniai, duomenimis, pirmos kartos cefalosporinai gali kryžmiškai reaguoti su penicilinais, o su antros ir trečios kartos cefalosporiniais kryžminių reakcijų rizika yra nereikšminga. Vertinant kryžminių reakcijų

riziką, rekomenduota pirmiausia atkreipti dėmesį į cheminę vaisto struktūrą [12]. Tiriant 644 penicilinui alergiškus vaikus, kryžminių reakcijų į cefalosporinus dažnis priklausė nuo cefalosporino kartos (taip pat buvo stipriai susijęs su R1 šoninės grandinės panašumais) ir buvo nuo 23,9 proc. iki 0,3 proc., atitinkamai pirmos ir antros kartos cefalosporinams dažniausiai, o trečios kartos rečiausiai [13]. Vidutinis kryžminių reakcijų dažnis tarp penicilinų ir cefalosporinų asmenims, nurodžiusiems alergiją penicilinui, buvo 1 proc., o asmenims, kuriems penicilino alergija buvo patvirtinta, – 2,55 proc. [14]. 31 proc.

<i>Benzilpenicilinas</i>		 <p>Penicilinai</p>	
<i>Ampicilinas</i>			
<i>Amoksicilinas</i>			
Cefalosporinai		 <p>R₁ R₂</p>	
<i>B grupės cefalosporinai (Aminocefalosporinai)</i>	<i>Cefactoras</i>		Cl
	<i>Cefaleksinas</i>		CH ₃
	<i>Cefadroksilis</i>		CH ₃
<i>C grupės cefalosporinai</i>	<i>Cefazolinai</i>		
	<i>Cefamandolis</i>		
	<i>Cefoperazonas</i>		
	<i>Ceftibutenas</i>		

3 pav. Penicilinų, B ir C grupės cefalosporinų cheminė struktūra. Pilka spalva pažymėta amino grupė [11]

pacientų, alergiškų ampicilinui, reagavo į cefaleksiną, kuris turi tokią pačią R1 šoninę grandinę. Dėl identiškų grandinių su ampicilinu alergiški jam pacientai turėtų nevartoti arba prieš skiriant reikalingas alergologinis ištyrimas su cefaleksinu, cefakloru, cefradinu, cefaloglicinu ir lorakarbefu. Taip pat rekomenduojama amoksicilinui alergiškiems asmenims neskirti arba prieš skiriant atlikti alergologinį ištyrimą su cefadroksiliu, cefproziliu, cefatrizinu [9]. Tiriant pacientus, kuriems nustatyta lėtoji alergija penicilinui, kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir cefalosporinų pasireiškė 10,9 proc. su pirmos kartos cefalosporiniais ir 1,1 proc. su trečios kartos cefalosporiniais, manoma, dėl panašių šoninių grandinių [15]. Apibendrinant teigtina, kad didžioji dalis kryžminių reakcijų tarp penicilinų ir cefalosporinų išsivysto dėl vienodų ar panašių šoninių grandinių, todėl įvairūs cefalosporinai gali būti saugiai skiriami penicilinams alergiškiems pacientams [7, 16].

Įrodymai, kad betalaktamų žiedas nėra pagrindinė cefalosporinų antigeninė determinantė, yra iš klinikinių tyrimų, kur pacientams, kuriems odos mėginiai su penicilinu buvo teigiami, atlikti mėginiai dėl padidėjusio jautrumo karbapenemams, turintiems tą pačią betalaktaminio žiedo struktūrą. Kryžminės reakcijos tarp penicilinų ir karbapenemų buvo retos (0,8–1 proc.), taip pat mažai tikėtinos ir kryžminės reakcijos tarp karbapenemų ir cefalosporinų [17, 18]. Monobaktamais taip pat kryžmiškai nereaguoja su peniciliniais ir dauguma cefalosporinų [19], išimtis yra aztreonamas, kuriam, imunologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, gali pasireikšti kryžminės reakcijos su ceftazidimu dėl turimų identiškų šoninių grandinių [20].

Cefalosporinų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos

Pagal PJR vaistams išsivystymo mechanizmą Gell ir Coombs jas skirsto į I–IV tipus. Pagal PJR vaistams pasireiškimo laiką išskiriamos greitosios (IgE sukeltos) PJR, pasireiškiančios per 1 val. nuo vaisto vartojimo, ir lėtosios (nepriklausomos nuo IgE), pasireiškiančios daugiau nei po 1 val. nuo vaisto vartojimo [2]. PJR simptomai, atsirandantys dalyvaujant IgE, yra niežėjimas, dilgėlinė, angioedema, gerklų edema, švokš-

timas, dusulys ir (ar) kardiovaskuliniai simptomai (tachikardija, arterinio kraujospūdžio mažėjimas) [9].

Nuo IgE nepriklausomos lėtosios reakcijos apima II tipo (citotoksines), III tipo (imuninių kompleksų) ir IV tipo (ląstelių sukeltas) PJR. Be to, PJR gali pasireikšti ir kitais, neimunologiniais mechanizmais. Reakcijos, kliniškai panašios į alergines reakcijas, kol alergologinio ištyrimo metu neįrodytas imunologinis išsivystymo mechanizmas (dėl specifinių imunoglobulinų E (IgE) ar specifinių T limfocitų), vadinamos padidėjusio jautrumo reakcijomis (PJR), terminas „alergija“ vartojamas tik tada, kai alergologiniais tyrimais yra įrodytas imunologinis PJR išsivystymo mechanizmas [2]. Lėtosios PJR gali pasireikšti kaip makulopapulinis bėrimas, vėlyva dilgėlinė ir (ar) angioedema, hemolizinė anemija ir kitos kraujo diskrazijos, seruminė liga, Stivenso ir Džonsono sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) [9].

Dauguma PJR cefalosporinams pasireiškia odos bėrimu, kuris atsiranda 1–2,8 proc. cefalosporiniais gydytų pacientų. Daugeliu atvejų PJR išsivysto per 24 val. nuo vaisto vartojimo. Tyrimė, kuriame buvo nagrinėti nauji 2010–2012 m. nurodytos alergijos cefalosporinams atvejai, iš 622 456 asmenų, vartojusių 901 908 kursų peroralinių cefalosporinų, ir 326 867 asmenų, gydytų 487 630 kursais intraveninių cefalosporinų, naują alergiją cefalosporinams nurodė 0,56 proc. moterų ir 0,43 proc. vyrų ($p < 0,0001$). Gydytojai dokumentavo anafilaksiją 5 asmenims, gydytiems cefalosporiniais *per os*, ir 8 asmenims, gydytiems cefalosporiniais parenteriniu būdu. Be to, buvo dokumentuotos trys su cefalosporiniais tikėtina susijusios sunkios odos reakcijos, visais atvejais, be cefalosporinų, kartu buvo vartoti ir kiti antibiotikai [21].

Anafilaksinės reakcijos cefalosporinams yra retos, anafilaksinių reakcijų gydant cefalosporiniais reliatyvi rizika 1:1 000–1:1 000 000, aprašyti keli mirtinos anafilaksijos atvejai. Daugiau anafilaksijos atvejų aprašyta pacientams, nealergiškiems penicilinams, nei tiems, kurių alergija penicilinui buvo žinoma. Kadangi cefalosporinų vartojimas didėja, turėtų dažnėti ir PJR bei anafilaksijos atvejai [7, 9].

Tyrimai parodė, kad iš 105 suaugusiųjų, patyrusių lėtąją PJR cefalosporinams, 6,6 proc. asmenų

buvo teigiami odos (įodiniai ir lopo) mėginiai, o 86 pacientams, kuriems odos mėginiai buvo neigiami, buvo atlikti provokaciniai mėginiai, kurie taip pat buvo neigiami ir pacientai toleravo įtartą cefalosporiną [22, 23].

Padidėjusio jautrumo reakcijų cefalosporinams diagnostika

Tiriant pacientą dėl įtariamos PJR cefalosporinams, turi būti surenkama detali anamnezė, svarbu atkreipti dėmesį į tai, koks konkretus cefalosporinas buvo vartotas (tai padeda įvertinti, kokią R1 šoninę grandinę turi vaistas), koks buvo vaisto skyrimo būdas (*per os*, į veną, į raumenis) ir ar pacientas anksčiau patyrė kokių nors nepageidaujamų reakcijų į penicilinus ar cefalosporinus. Gydytojas turėtų detaliai aprašyti paciento patirtus PJR simptomus, kokie organai ar jų funkcijos buvo pažeistos, ir įvertinti reakcijos sunkumą. Labai svarbu nustatyti PJR pasireiškimo laiką po cefalosporino skyrimo, nes tai leidžia PJR įvardyti kaip greitąją (nuo IgE priklausomą) ar lėtąją (nuo IgE nepriklausomą). Be to, iš anamnezės svarbu sužinoti, dėl kokios ligos pacientui buvo skirti cefalosporinai, galimas reakcijas į maistą bei kitus tuo pačiu metu vartotus vaistus [9].

Odos mėginiai su penicilinais nenurodo alergijos cefalosporinams, nes alergija cefalosporinams priklauso nuo cefalosporinų šoninių grandinių, o ne nuo betalaktaminio žiedo. Odos mėginiai atliekami su natyviais cefalosporiniais ir gali nurodyti sensibilizaciją tik tirtam cefalosporinui ir cefalosporinams, turintiems panašią ar identišką šoninę grandinę [7]. Atliekant odos mėginius naudojamos vaistų koncentracijos, nedirginančios odos. Sutariama, kad cefalosporinų koncentracijos, nedirginančios odos atliekant odos dūrio ir įodinius mėginius, yra 2 mg/ml, odos lopo mėginius – 5 proc. [24, 25]. Tačiau, kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, cefuroksimo, ceftriaksono, cefotaksimo, cefazidimo, cefazolino, cefaleksimo, cefakloro ir cefatrizino, bet ne cefepimo koncentracijos iki 20 mg/ml gali būti nedirginančios ir padidinti odos mėginių jautrumą nepaveikdamos specifškumo [24, 26]. Odos dūrio ir įodinius mėginius rekomenduojama atlikti su injekcine vaisto forma [24, 25], tačiau literatūroje

yra klinikinių tyrimų, kurie odos dūrio ir įodiniams mėginiams naudojo peroralinius cefalosporinų preparatus – gryną vaistą miltelių pavidalu ar 200 mg/ml fiziologiniame tirpale [9].

Greitosiems PJR diagnozuoti atliekami odos dūrio ir įodiniai mėginiai ir rezultatas vertinamas po 15–20 min. Lėtųjų PJR diagnostikai naudojamas vėlyvas įodinių mėginių vertinimas (po 24, 48, 72 val.) ir odos lopo mėginiai [23–25]. Kadangi neigiama prognostinė odos mėginių su cefalosporiniais vertė nėra žinoma, neigiami odos mėginiai neatmeta alergijos cefalosporinams diagnozės, todėl, esant neigiamiems odos mėginiams, rekomenduojama atlikti provokacinį mėginį su įtariamu vaistu bei parinkti pacientui galimą saugiai vartoti cefalosporiną [2, 9, 27].

Specifiniai IgE cefalosporinams dažniau naudojami klinikiniams tyrimams siekiant atpažinti skirtingų cefalosporinų antigeninę determinantę, o klinikinėje praktikoje jie naudojami rečiau dėl prasto jautrumo, palyginti su odos mėginiais, ir prieinamumo. Vienintelė komerciškai prieinama galimybė fluoroimunofermenčiu metodu tirti specifinius IgE cefalosporinams yra cefaklorui (ImmunoCAP, Phadia, Švedija). Bazofilų aktyvacijos testas (BAT) yra kiekybinis bazofilų paviršiaus baltymų, CD63, matavimas pastimuliuavus įtariamu vaistu. BAT jautrumas yra 50–60 proc., o specifškumas – daugiau kaip 90 proc. Tačiau trūksta duomenų apie BAT naudojimą diagnozuojant alergiją cefalosporinams [9, 28].

Jei vaistas, kuriam pacientas alergiškas, yra reikalingas, galima atlikti desensibilizaciją. Desensibilizacija – tai laikina būklė, kai pacientas, alergiškas tam tikram vaistui, toleruoja jį be nepageidaujamų reakcijų. Desensibilizacijos metu tolerancija išlaikoma tik tol, kol pacientas vartoja vaistą. Desensibilizuojant vaistas skiriamas kas 15–30 min. palaipsniui didėjančiomis dozėmis, kol pasiekama terapinė dozė. Ši procedūra atliekama stebint gyvybines funkcijas, personalas turi mokėti atpažinti ir gydyti anafilksiją. Desensibilizacija su cefalosporiniais gali būti reikalinga pacientui, kuriam diagnozuota alergija tam tikram cefalosporinui atlikus odos mėginius, ar pacientui, kuriam iš anamnezės žinoma sunki, gyvybei pavojinga anafilksija vartojant cefalosporinus [9].

Klinikinis atvejis

Septyniolikmetė mergina 2016 m. spalio mėn. atvyko ištyrimui į Vaikų liginės, Vilniaus universitetinės liginės Santariškių klinikų filialo, Vaikų pulmonologijos ir alergologijos centrą dėl du kartus pasikartojusių anafilaksinį reakcijų vartojant cefuroksimą. Pirmą kartą pacientė patyrė anafilaksinę reakciją, kai 2013 m. ambulatoriškai nuo bronchito, karščiaavimo vartojo paskirtą cefuroksimą. Išgėrus pirmąją cefuroksimo dozę, po 30 minučių ėmė viduriuoti, pykinti, vemti, atsirado eriteminis kūno bėrimas, šaltkrėtis. Pacientė buvo hospitalizuota į antrinės sveikatos priežiūros įstaigą, kur jai nustatytas sumažėjęs kraujospūdis. Gydant leistas adrenalinas į raumenį, pacientė stebėta reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje. Prieš šią reakciją pacientė vieną kartą buvo vartojusi cefuroksimą *per os* – nepageidaujamos reakcijos nepasireiškė. Kartu su pirmąja cefuroksimo doze pacientė vartojo ir cetiriziną su pseudoefedrinu, tačiau šiuos vaistus prieš ir po PJR vartojo be nepageidaujamų reakcijų.

Antrąją anafilaksinę reakciją mergina patyrė 2016 m. rugsėjo mėn., kai susirgusi ūminiu bronchitu ambulatoriškai buvo gydoma cefuroksimu. Po pirmosios vaisto dozės praėjus 20 minučių, pacientę ėmė pykinti, pylė karštis, pasidarė silpna, skaudėjo pilvą, viduriavo, atsirado eriteminių bėrimų visame kūne. Kreipėsi į antrinės sveikatos priežiūros įstaigą, suleistos dvi adrenalino injekcijos į raumenį, būklė pagerėjo. Nuo to laiko cefalosporinų grupės antibiotikų nevartojo.

Iš anamnezės alergiją maistui, kitiems vaistams neigia, pacientei remiantis fibrozofagogastroduo-

denoskopijos duomenimis diagnozuota gastroezofaginio reflukso liga, *H. pylori* infekcija. *H. pylori* eradikacija neatlikta baiminantis nepageidaujamo antibakterinių vaistų poveikio. Taip pat merginai 2015 m. diagnozuota celiakija, ji nevartoja gliuteno turinčių produktų.

Apžiūros duomenys be pakitimų, atlikus bendrą kraujo tyrimą nustatyta lengva hipochrominė normocitinė anemija (hemoglobinas 110 g/l). Dėl pasikartojusių anafilaksinį reakcijų mastocitozei atvesti buvo tirtas triptazės kiekis kraujyje – 3,09 µg/l (norma). Taip pat tirti specifiniai IgE *penicilloyl G*, *penicilloyl V*, ampicilinui, amoksicilinui buvo neigiami. Specifiniai IgE cefalosporinams neatlikti, nes mūsų klinikų laboratorijoje šie tyrimai neatliekami.

Pacientei atlikti odos dūrio ir įdiniai mėginiai su betalaktaminiais antibiotikais ir cefalosporiniais pagal EAACI/ENDA rekomendacijas [2, 24]. Odos mėginiai atlikti su benzilpenicilinu, ampicilinu, amoksicilinu su klavulano rūgštimi, cefuroksimu, cefotaksimu, cefazolinu, ceftriaksonu. Odos dūrio mėginiai buvo neigiami su visais tirtais vaistais, o įdiniai mėginiai buvo teigiami su cefuroksimu, cefotaksimu vertinant po 15 min. (4 pav. ir 5 pav.). Įdiniai mėginiai liko neigiami su benzilpenicilinu, ampicilinu, amoksicilinu, cefazolinu, ceftriaksonu. Įdiniai mėginiai, įvertinti po 24 ir 48 val., buvo neigiami, lėtųjų alerginių reakcijų nepasireiškė.

Siekiant atmesti galimą įsijautrinimą penicilinams, atliktas peroralinis provokacinis mėginys su amoksicilino suspensija. Pasiekta suminė amoksicilino dozė – 1500 mg, greitųjų ir lėtųjų alerginių reakcijų nepasireiškė.



4 pav. Teigiamas įdinis mėginys su cefuroksimu



5 pav. Teigiamas įdinis mėginys su cefotaksimu

Pacientei diagnozuota alergija (greitoji, priklausoma nuo IgE) cefuroksimui ir cefotaksimui, šie vaistai turi panašias R1 šonines grandines, todėl tarp jų galimos kryžminės reakcijos. Be to, cefotaksimas turi identišką R1 šonines grandines su ceftriaksonu ir cefepimu [9]. Visi šie vaistai savo R1 šoninėse grandinėse turi metoksiimino grupę (2 pav.) ir pagal A. Romano klasifikaciją [11] priklauso A grupei. Literatūroje aprašytas klinikinis atvejis, kai pacientei, patyrusiai anafilaksinę reakciją vartojant cefuroksimą, odos mėginiais patvirtintas įsijautrinimas cefuroksimui bei cefotaksimui. Odos mėginiai su benzilpenicilinu, mažųjų determinantų mišiniu (MDM), peniciloil-poli-lizinu (PPL), amoksicilinu su klavulano rūgštimi, ceftriaksonu ir ceftazidimu buvo neigiami. Provokacinio oralinio mėginio su aminopeniciliniais pacientė atsisakė, todėl siekiant parinkti saugų plataus veikimo spektro antibiotiką, kurį būtų galima vartoti ambulatoriškai ir namuose, ketinta skirti ceftibuteną (priklauso C grupės cefalosporinams), tačiau jis nebuvo prieinamas toje šalyje, todėl atliktas provokacinis mėginys su ceftriaksonu ir jis buvo neigiamas. Autoriai prieš išvados, kad pacientė yra įsijautrinusi R2 šoni-

nei grandinei, kuri cefuroksimo ir cefotaksimo yra panaši, o ceftriaksono – skirtinga [29]. Todėl mūsų pacientei rekomenduota nevartoti cefuroksimo ir cefotaksimo ir kitų cefalosporinų, kol bus atlikti provokaciniai mėginiai su kitais Lietuvoje esamais cefalosporiniais, siekiant parinkti saugius vartoti cefalosporinus. Kontraindikacijų skirti penicilino grupės antibiotikų nėra.

Išvados

Dažniausiai padidėjusio jautrumo reakcijos cefalosporinams pasireiškia odos bėrimu. Anafilaksinės reakcijos cefalosporinams yra retos. Kryžminės reakcijos tarp cefalosporinų išsivysto dėl šoninių grandinių panašumų ir nepriklauso nuo cefalosporino kartos, todėl cefalosporinams alergiški asmenys gali būti gydomi cefalosporiniais, turinčiais skirtingą šoninę grandinę, ir jei prieš gydymą atliktas alergologinis ištyrimas buvo neigiamas. Didžioji dalis kryžminių reakcijų tarp penicilinų ir cefalosporinų taip pat išsivysto dėl vienodų ar panašių šoninių grandinių, todėl įvairūs cefalosporinai gali būti saugiai skiriami penicilinams alergiškiems pacientams.

HYPERSENSITIVITY TO CEPHALOSPORINS

Neringa Stirbienė^{1,2}, Ieva Polianskytė^{1,2}, Odilija Rudzevičienė^{1,2}

¹ Vilnius University Medical Faculty Clinic of Children's Diseases, ² Children's Hospital Affiliated to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, Vilnius, Lithuania

Abstract. Penicillins and cephalosporins are the most commonly prescribed classes of antibiotics and cephalosporins are the second most frequent group involved in hypersensitivity, especially in countries with high consumption. Cephalosporins are betalactams and chemistry, mechanism of action and toxicity are similar to penicillins. Cephalosporins could be classified by action, generation, structure and resistance to betalactamases. Classification by generation is the most common use and there are five generations of cephalosporins. Drug hypersensitivity can be to a specific cephalosporin, to multiple cephalosporins that have identical or similar side chains, or as a cross-reaction to other betalactam antibiotics. Cross-reactivity among cephalosporins appears to be due to the similarity of the side chains, R1 and R2. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins mainly stems from whether their R1 side chains are structurally similar and various cephalosporins are a safe treatment of penicillin allergic patients. Immediate and late hypersensitivity can occur. Majority of allergic reactions to cephalosporins consists of cutaneous rashes. Anaphylactic reactions are rare, with a relative risk ranging from 1: 1,000 to 1: 1,000,000. In the evaluation of a patient presenting with a suspected cephalosporins allergy, a detailed history should be obtained and skin test are performed with native cephalosporins and can predict hypersensitivity to the cephalosporin skin test reagent or cephalosporins with similar side chains. If the skin test result is negative, then is necessary to proceed to a provocation test with a culprit or alternative drug. Cephalosporin hypersensitivity is not a hypersensitivity to all generations of cephalosporins and patients with cephalosporin allergy might be treated with compounds that have different side chains from those of the culprit cephalosporin and have negative allergological investigation. Clinical case of patient who experienced anaphylaxis to cefuroxime twice is reported in this article.

Key words: cephalosporins, allergy, children, diagnostic, anaphylaxis.

LITERATŪRA

1. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. State of the World's Antibiotics, 2015. Internetinė prieda: https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420–37.
3. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: From clinical symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 3–12.
4. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, Corzo JL, Torres MJ. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 278–85.
5. Katzung BG. Bendroji ir klinikinė farmakologija. Vilnius: Charibdė, 2007; 1186 p.
6. Barber MS, Giesecke U, Reichert A, Minas W. Industrial enzymatic production of cephalosporin-based beta-lactams. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2004; 88: 179–15.
7. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 404–12.
8. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 84–97.
9. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2013; 45: 131–42.
10. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 323–30.
11. Romano A, Gaeta F, Valuzzi RL, Maggioletti M, Zafiro A et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 685–91.
12. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (3): 13–18.
13. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 341–47.
14. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012; 42: 612–20.
15. Bounomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to cephalosporins. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (5): 331–37.
16. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres JM, Mayorga C, Perez-Inestrosa ir kt. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 404–10.
17. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valuzzi RL et al. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 167–69.
18. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorovic B et al. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008; 63: 237–40.
19. Join Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 105: 259–73.
20. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillins, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009; 43: 304–15.
21. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parental use of cephalosporins: a retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 745–52.
22. Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 24: 489–506.
23. Romano A, Gaeta F, Valuzzi R, Caruzo C, Alonzi C ir kt. Diagnosing non-immEDIATE reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1166–69.
24. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EACCI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702–12.
25. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015; 45 (2): 300–27.
26. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM et al. Cefazolin hypersensitivity: Toward optimized diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (6): 1232–36.
27. Macy E, Ngor E. Recommendations for the management of beta-lactam intolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014; 47: 46–55.
28. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P et al. In vitro tests for drug hypersensitivity: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103–34.
29. Tuyls S, Breynaert C, Schrijvers R. Subgroups in cephalosporin allergy, making a patient-tailored approach redundant? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1): 331.

Adresas:

Neringa Stirbienė

Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės

Santariškių klinikos filialas,

Santariškių g. 4, Vilnius. Tel. (8 5) 272 0477

El. paštas: neringa.stirbiene@santa.lt

Gautas: 2016-11-17

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Probiotikų pasiūla Lietuvos vaistinėse, jų sudėties ir medicininės paskirties įvertinimas

Roberta Vargalytė, Eglė Vaitkaitienė, Irma Vargalytė, Danielė Ivanauskaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Kaunas

Santrauka. Probiotikai, gyvi mikroorganizmai, kurie vartojami tam tikrais nustatytais kiekiais, yra naudingi sveikatai. Tai žmogaus mikrobiotos nepatogeninės bakterijos, dažniausiai vartojamos kaip maisto papildai liofilizuotų miltelių, kapsulių, tablečių ar skystųjų suspensijų pavidalu. Manoma, kad probiotikai padeda atkurti žarnyno mikrobiotos pusiausvyrą ir spręsti daugelį disbakteriozės sukeltų negalavimų. Tačiau skelbiant vis daugiau mokslškai pagrįstų įrodymų apie teigiamą probiotikų poveikį sveikatai, atsakingiau imta vertinti jų kokybę bei atskirų rūšių reikšmę ligų profilaktikai ir gydymui. Kol kas ne visų probiotikų rūšių bei atskirų padermių terapinės galimybės, dozės ir vartojimo kursas yra pakankamai išanalizuoti, kad būtų galima užtikrinti racionalų probiotikų skyrimą. Tyrimo tikslas – apžvelgti vaikams skirtų probiotikų pasiūlą Lietuvos vaistinėse pagal jų sudėtį bei medicininę paskirtį. Metodika. 2016 m. vasario–kovo mėnesį išanalizuota probiotikų kūdikiams ir vaikams pasiūla tinklinėse visuomenės vaistinėse. Atsitiktinės atrankos būdu atrinkti 53 probiotikų preparatai. Atsižvelgiant į preparato sudėtyje esančias probiotikų kultūras, kolonijas sudarančius vienetus, formą bei dozavimą ir vartotojo amžių, atlikta atrinktų preparatų lyginamoji analizė. Atopinis dermatitas bei kūdikių ir vaikų viduriavimas – papildomi atrankos kriterijai. Probiotikų reikšmė atopinio dermatito bei įvairios kilmės viduriavimo profilaktikai ir gydymui vertinta pagal preparato probiotikų kultūras. Dalis analizuotų preparatų priskirta abiem ligų grupėms. Rezultatai. Dažniausiai probiotikų sudėtyje aptiktos šios probiotinių bakterijų rūšys: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* (0–2 m. / >3 m. / >12 m.), *S. thermophilus*, *B. lactis*, *B. longum* (>3 m.), *B. bifidum* (>3 m. / >12 m.), *L. bulgaricus* (>12 m.). Bendras anotacijoje nurodytas bakterijų kiekis vienoje probiotikų preparato dozėje svyravo nuo 5×10^9 iki $1,2 \times 10^7$ kolonijas sudarančių vienetų. Keleto probiotikų preparatų kiekis nurodytas 20–250 mg. Dauguma probiotikų pateikiama kapsulių (0–2 m. / >3 m. / >12 m.) bei miltelių (0–2 m. / >3 m. / >12 m.), kiek mažesnė dalis tablečių (0–2 m. / >3 m.) ir mažiausia lašų (0–2 m. / >3 m.) vartojimo formomis. Analizės metu pagal sudėtyje esančias probiotikų kultūras atrinkti 45 probiotikų preparatai, tinkami atopinio dermatito, ir 50 – įvairios kilmės viduriavimo profilaktikai ir gydymui. Atopinio dermatito profilaktikai priskirti 5 probiotikai: Lactobex Strong, Live Well Bacto 9, Jamieson Probiotic, Lactobex, Lactoseven. Antibiotikų sukulto viduriavimo profilaktinio gydymo indikacija ir didžiausiu bakterijų rūšių skaičiumi pasižymėjo aštuoni probiotikai (Lactobex Strong, Lactobex, Live Well Bacto 9, Narimax Plus, Bifidin Baby, Lactoseven, Probiotics-ratiopharm, Bifolac Premium.), Clostridium difficile sukulto viduriavimo profilaktiniam gydymui – 5 probiotikai: Salutil, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Bifoval Boulardi, Enterol. Ūminiam bakterinės ir virusinės kilmės viduriavimui gydyti pagal indikacijas priskirti 9 probiotikai: Lactobex Strong, Live Well Bacto 9, Bifidin Baby, Lactoseven, Vega Acidophilus Bifidus, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Narimax Plus, Lactobex. Rotaviruso sukulto viduriavimo valdymui – 5 probiotikai (Live Well Bacto 9, Lactoseven, Lactobex Strong, Narimax Plus, Bifidin Baby). Keliautojų diarėjai valdyti rekomenduoti 6 probiotikai (Salutil, Live Well Bacto 9, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Bifidin Baby, Lactoseven). Išvados. Kūdikiams ir vaikams skirtų probiotikų pasiūla vaistinėse didelė, tačiau jų sudėtis pagal probiotikų kultūras skirtinga. Būtent sudėties skirtumai ir nusako probiotikų preparatų paskirtį klinikinei būklei ar profilaktiniam vartojimui. Nors probiotikų vartojimo formų pasirinkimas įvairaus amžiaus vaikams pakankamas, ateityje, teikiant į rinką naujus probiotikų gaminius, būtų tikslinga orientuotis į patogesnes vartoti formas – miltelius ar lašus, pasižyminčius maloniu skoniu ir kvapu. Besiformuojančiai kūdikių bei mažų vaikų žarnyno mikrobiotai po virusinės ar bakterinės kilmės viduriavimų arba antibiotikų vartojimo rekomenduojamos *S. boulardii*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, o atopinio dermatito profilaktikai *L. rhamnosus* GG, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* probiotikų kultūros.

Reikšminiai žodžiai: probiotikai, žarnyno mikrobiota, viduriavimas, atopinis dermatitas, vaikai.

Santrumpos: AD – atopinis dermatitas, ASV – antibiotikų sukeltas viduriavimas, CDSV – Clostridium difficile sukeltas viduriavimas, JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos, KD – keliautojų diarėja, KSV – kolonijas sudarantys vienetai (bakterijų, gebančių suformuoti (užauginti) koloniją, skaičius, nurodantis probiotinio preparato stiprumą ir efektyvumą), RSV – rotaviruso sukeltas viduriavimas, ŪBVKV – ūmus bakterinės ar virusinės kilmės viduriavimas.

Pastaruju metu nemažai diskutuojama apie žarnyno mikrobiotą ir jos įtaką virškinimo sistemos ligų patogenezėi bei organizmo imuninei sistemai. Vyrauja prielaida, kad 60–80 proc. normalaus imuninės sistemos funkcionavimo priklauso nuo žarnyno mirobiotos pusiausvyros [1]. Tarp sveiko žmogaus organizmo ir žarnyno mirobiotos vyksta simbiozė – gaunama abipusė nauda. Kartu su žarnyno gleivine mikrobiota apsaugo nuo išorinių patogeninių mikroorganizmų, modifikuoja susidarancius toksinus, palaiko pH pusiausvyrą, sintetina svarbias maisto medžiagas ir vitaminus, dalyvauja maisto medžiagų skaidyme, tulžies rūgščių metabolizme, žarnyno gleivinės regeneracijos procese, stiprina organizmo imuninę apsaugą [2]. Žarnyno mikrobiotą sudaro stabili, simbiotinė mikroorganizmų bendrija iš daugiau nei 500 rūšių ir bent 10^{14} mikroorganizmų, kurių didžiausia dalis aptinkama storioje žarnoje [2–3]. Pirminė bakterijų kolonizacija žarnyne itin svarbi tolesniam mirobiotos formavimuisi. Tam įtakos turi gyvenamoji aplinka, gimdymo būdas ir naujagimio mityba pirmaisiais gyvenimo mėnesiais [4]. Iki gimimo vaisiaus žarnynas yra sterilus. Kūdikiui gimus, jo žarnynas kolonizuojamas daugelio rūšių bakterijų. Gimstant natūraliu būdu naujagimis gauna motinos makšties mirobiotą, o atliekant cezario pjūvio operaciją naujagimio mirobiota formuojasi iš jį supančios aplinkos [5–6]. Vėliau žarnyno mirobiotos formavimasis labiausiai priklauso nuo mitybos. Pastebėta, kad krūtimi maitinamų kūdikių žarnyne vyrauja pieno rūgšties bakterijos – *Bifidobacterium*, o pieno mišiniais maitinamų kūdikių mirobiota yra sudėtinė, suformuota iš *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* ir *Streptococcus* bakterijų genčių [4]. Galutinai vaikų žarnyno mirobiota susiformuoja apie antrus trečius gyvenimo metus ir išlieka gana stabili.

Geras virškinimo sistemos funkcionavimas yra susijęs su žarnyno mirobiotos pusiausvyra. Esant žarnyno ekosistemos pusiausvyros pokyčiams pasireiškia disbakteriozė, kuri apibūdinama kaip mirobiotos pusiausvyros sutrikimas, lemiantis metabolinius pokyčius ir sutrikdytus bakterijų tarpusavio ryšius [7–8]. Tiksliai nežinoma, kaip mirobiota kinta priklausomai nuo amžiaus, gyvenamosios vietos, geriamojo vandens vartojimo (sudėtyje esantis

chloras ir fluoridas), mitybos įpročių, maisto pramonėje naudojamų konservantų, toksinų ir pesticidų, genetiškai modifikuotų maisto produktų, streso, antibiotikų vartojimo (įskaitant mėsos ir pieno produktus, kuriuose gali būti antibiotikų pėdsakų), tačiau manoma, kad visi šie veiksniai neabejotinai keičia mirobiotos rūšinę įvairovę [7, 9–10]. Minėti mirobiotos pusiausvyros pokyčiai taip pat siejami su higienos hipoteze, aiškinančia, jog dėl pagerėjusios higienos aplinkoje sumažėjus infekcijų sukėlėjų, padidėjus vakcinavimui ir antibiotikų vartojimui keičiasi ir žmogaus žarnyno mirobiota [11].

Probiotikai apibūdinami kaip gyvi mikroorganizmai, kurie, vartojami tam tikrais nustatytais kiekiais, yra naudingi žmogaus sveikatai [12]. Tai – žmogaus mirobiotos nepatogeninės bakterijos, dažniausiai vartojamos kaip maisto papildai liofilizuotų miltelių, kapsulių, tablečių ar skystųjų suspensijų pavidalu [7]. Kitas probiotikų šaltinis – rauginti ir fermentuoti maisto produktai: jogurtas, kefyras, nepasterizuotas sūris, raugintos ar fermentuotos daržovės, actas, kombučia (arbatos grybas). Šiuolaikinė maisto pramonė kai kuriuos maisto produktus papildo probiotikais [13]. Klinikinėje praktikoje dažniausiai vartojamos probiotikų *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ir *Streptococcus*, rečiau – *Escherichia coli*, *Bacillus coagulans* padermės. Probiotikams taip pat priskiriamas *Saccharomyces* genties mieliagrybis: *Saccharomyces boulardi*, *Saccharomyces cerevisiae* [2, 7, 10]. Manoma, kad probiotikai padeda atkurti mirobiotos pusiausvyrą ir spręsti daugelį disbakteriozės sukeltų negalavimų, ypač susijusių su virškinimo sistema bei imuninės sistemos veikla [8, 10]. Skelbiant vis daugiau moksliskai pagrįstų įrodymų apie teigiamą probiotikų poveikį sveikatai, atsakingiau imta vertinti jų kokybę bei atskirų rūšių reikšmę ligų profilaktikai ir gydymui.

Tyrimo tikslas – apžvelgti vaikams skirtų probiotikų pasiūlą Lietuvos vaistinėse pagal jų sudėtį bei medicininę paskirtį.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas atliktas 2016 m. vasario–kovo mėn. Tinklinėse visuomenės vaistinėse išanalizuota probiotikų, skirtų kūdikiams ir vaikams, pasiūla. Sudarytas

sąrašas, iš kurio atsitiktinės atrankos būdu atrinkti 53 probiotikų preparatai. Į sąrašą buvo įtraukti tik išimtinai kūdikiams ir vaikams skirti probiotikų gaminiai bei tie gaminiai, kurie pagal informaciją, pateikiamą ant gaminio pakuotės, buvo skirti ne tik suaugusiesiems, bet ir kūdikiams ar vaikams.

Pabrėžtina, kad probiotikai savo sudėtyje neturi vaistinių medžiagų, todėl pagal savo paskirtį ir Lietuvoje galiojantį teisinį reglamentavimą priskiriami maisto papildams. Maisto papildams yra taikomi maisto saugą reglamentuojantys teisės aktai, o jų rinkos priežiūrą šalyje vykdo Valstybinė maisto ir veterinarijos tarnyba, remdamasi Lietuvoje bei Europos Sąjungoje galiojančiais teisės aktais ir kitais dokumentais [14].

Pagal informaciją, pateikiamą ant probiotikų preparatų pakuotės, pasirinkti šie analizės kriterijai: sudėtyje esančios probiotikų kultūros, KSV, forma, dozavimas, amžiaus grupė. Probiotinių preparatų grupavimas atliktas atsižvelgiant į paskirtyje nurodomas vartotojų amžiaus grupes: kūdikių ir vaikų iki 2 metų amžiaus, vaikų nuo 3 metų amžiaus ir vyresnių nei 12 metų amžiaus vaikų.

Pastaruoju metu moksliniai tyrimai sutelkti ties atskirų probiotikų padermių gebėjimu apsaugoti nuo tam tikrų ligų ar jas gydyti. Analizuodami duomenis apžvelgėme Lietuvos farmacijos rinkoje esamų kūdikiams ir vaikams skirtų probiotikų preparatų tinkamumą atopinio dermatito bei įvairios kilmės viduriavimo profilaktikai ir gydymui. Probi-

otikų reikšmė atopinio dermatito bei įvairios kilmės viduriavimo profilaktikai ir gydymui vertinta pagal atrinktas probiotikų kultūras bei indikacijas, pateikiamas ant probiotikų preparatų pakuotės. Atopinis dermatitas (AD) – *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum*. Įvairios kilmės viduriavimas: antibiotikų sukeltas viduriavimas (ASV) – *S. boulardii*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. lactis*, *B. longum*; *Clostridium difficile* sukeltas viduriavimas (CDSV) – *S. boulardii*, *L. acidophilus*; keliautojų diarėja (KD) – *S. boulardii*, *L. rhamnosus*, *L. casei*; rotaviruso sukeltas viduriavimas (RSV) – *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *S. thermophilus*, *B. bifidum*; ūminis bakterinės ar virusinės kilmės viduriavimas (ŪBVKV) – *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. boulardii*, *S. thermophilus*. Dalis analizuotų preparatų pagal sudėtyje esančias probiotikų kultūras, priskirti abiem ligų grupėms.

Rezultatai

Bendras supratimas apie probiotikus

Probiotikai yra tapę plačiai vartojamu terminu, todėl svarbu aiškiai apibrėžti jų paskirtį ir reikšmę sveikatai ir gerai savijautai (1–3 lentelės).

Probiotikų preparatų apžvalga

Tyrimo metu analizuoti 53 probiotikų preparatai, iš jų 17 skirti vartoti kūdikiams ir vaikams iki 2 metų

1 lentelė. **Probiotikus apibūdinančios sąvokos**

Probiotikai – gyvi mikroorganizmai (gerosios bakterijos), kurie, vartojami tam tikrais nustatytais kiekiais, yra naudingi žmogaus sveikatai. Tai išgrynintos žarnyno mikrobiotos bakterijos, pritaikytos vartoti. Probiotikams taip pat priskiriamas *Saccharomyces boulardii* mieliagrybis [13].

Prebiotikai – nesuvirškinamos maisto medžiagos (angliavandeniai), gerinančios nepatogeninės žarnyno mikrobiotos funkcionavimą. Probiotikų preparatų gamybai daugiausia naudojama inulinas, fruktooligosacharidai, galaktooligosacharidai ir laktulozė. Natūralūs prebiotikai aptinkami motinos piene bei kai kuriuose vaisiuose ir daržovėse (bananai, artišokai, svogūnai, porai, česnakai, linų sėmenys, šparagai) [8, 17].

Simbiotikai – tai probiotikų ir prebiotikų kompleksas, sudarantis palankią terpę naudingoms probiotinėms kultūroms augti [17].

Probiotikų nomenklatūra – taikant standartinę klasifikaciją bakterijos skirstomos į gentis ir rūšis su unikaliu raidiniu ir (ar) skaitiniu kodu, nurodančiu padermę, pvz., *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 gentis yra *Lactobacillus*, rūšis – *acidophilus*, o padermei priskiriamas kodas – ATCC 4356. Probiotinių preparatų poveikis sveikatai priklauso nuo juose esančių klinikiniais tyrimais patvirtintų bakterijų rūšių bei padermių [13].

Kolonijas sudarantys vienetai (KSV) – bakterijų, gebančių suformuoti (užauginti) koloniją, skaičius, nurodantis probiotinio preparato stiprumą ir efektyvumą [13].

2 lentelė. **Probiotikų reikšmė sveikatai**

Palaiko natūralios žarnyno mikrobiotos pusiausvyrą
Atlieka apsauginę žarnyno gleivinės funkciją, apsaugo nuo patogeninių bakterijų, virusų ir toksinų
Dalyvauja virškinimo procese bei gerina žarnyno peristaltiką, aktyvina tulžies ir skrandžio sekreciją
Dalyvauja vitamino K ir B grupės vitaminų sintezėje
Padaeda įsisavinti vitaminą B12, geležį, magnį, gliukozę bei riebalų rūgštis
Svarbūs IgA imuninių ląstelių gamybai, taip pat T ląstelių populiacijai uždegiminio atsako moduliacijai
Stiprina imuninę sistemą

amžiaus, 32 – vaikams nuo 3 metų amžiaus ir 4 – vyresniems nei 12 metų vaikams.

Apžvelgdami probiotikų sudėtyse esančias bakterijų kultūras, pastebėjome, kad kūdikių ir vaikų iki 2 metų amžiaus grupėje vyrauja *L. rhamnosus* ir *L. acidophilus*, mažamečių vaikų nuo 3 metų amžiaus grupėje – *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. termophilus*, *B. longum*, *B. lactis* ir *B. bifidum*, vyresnių nei 12 metų amžiaus vaikų grupėje – *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus* ir *B. bifidum* bakterijų rūšys.

Probiotikai kūdikiams ir vaikams iki 2 metų amžiaus

Daugeliu atveju sėkmingas probiotikų terapinis poveikis priklauso nuo tinkamai pasirinktų bakterijų rūšies/ių ar netgi padermės/ių. Didžiojoje dalyje probiotikų preparatų, skirtų kūdikiams ir vaikams iki 2 metų amžiaus, buvo nurodytos bakterijų *L. rhamnosus* ir *L. acidophilus* rūšys (4 lentelė).

Tyrimais patvirtinta, kad pakankamas probiotikų bakterijų skaičius turi reikšmės ligų gydymo ir profilaktikos efektyvumui. Taip pat svarbu, kad probiotikų preparate esančios probiotikų kultūros išliktų gyvybingos. Analizės metu bendras anotacijoje nurodytas bakterijų kiekis vienoje probiotikų preparato dozėje svyravo nuo 5×10^9 iki 1×10^8 KSV. Probiotikų preparato *Enterol* sudėtyje esančių probiotikų kiekis išreikštas 250 mg.

Apžvelgiant probiotikų preparatų pateikimo formas, nustatyta, jog šioje amžiaus grupėje dauguma preparatų pateikiama miltelių 8 (38,1 proc.), kiek mažesnė dalis – kapsulių 7 (33,3 proc.) ir mažiausia – lašų 5 (23,8 proc.) bei tablečių 1 (4,8 proc.) formomis.

3 lentelė. **Ligos ir būklės, kurių gydymui ar profilaktikai skiriami probiotikai**

Alergija maistui, laktozės ir gliuteno netoleravimas
Antibiotikų sukeltas viduriavimas
Atopinis dermatitas
<i>Clostridium difficile</i> sukeltas viduriavimas
Dirglios žarnos sindromas
<i>Helicobacter pylori</i> infekcija
Keliautojų diarėja
Kūdikių pilvo diegliai
Nekrozinis enterokolitas
Ūmus bakterinės ir virusinės kilmės viduriavimas
Ūmus gastroenterokolitas
Uždegiminės žarnų ligos (Krono liga, opinis kolitas)
Vidurių užkietėjimas

Probiotikai vaikams nuo 3 metų amžiaus

Analizės metu vaikams nuo 3 metų amžiaus skirtuose probiotikų preparatuose aptiktos šios pagrindinės bakterijų rūšys: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. termophilus*, *B. longum*, *B. lactis* ir *B. bifidum* (5 lentelė).

Nustatytas bendras anotacijoje nurodytas bakterijų kiekis vienoje probiotikų preparato dozėje svyravo nuo 7×10^9 iki $1,2 \times 10^7$ KSV. Probiotikų preparato *Vega Acidophilus Bifidus* ir *Bifoval Boulardi* sudėtyje esančių probiotikų kultūrų kiekis išreikštas 20 mg/250 mg.

Apžvelgiant probiotikų preparatų pateikimo formas, nustatyta, jog šioje amžiaus grupėje dauguma preparatų pateikiama kapsulių 15 (45,5 proc.), kiek mažesnė dalis – tablečių 12 (36,4 proc.) ir mažiausia – miltelių 5 (15,2 proc.) bei lašų 1 (3,0 proc.) formomis.

4 lentelė. Probiotikai kūdikiams ir vaikams iki 2 metų amžiaus

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Dozavimas
CompliFlora Baby	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	5 x 10 ⁹	Lašai	5 x 1 k. (nuo 0 mėn.–12 m.) 5 x 2 k. (nuo 12 m.)
Live Well Bacto Plus	• <i>Bifidobacterium infantis</i> HA-116 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HA-122 • <i>Lactobacillus acidophilus</i> HA-122	5 x 10 ⁹	Milteliai	1–2 x 1 k.
Gefilus Plus	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	5 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1–2 k.
Gefilus / Gefilus+D3	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	5 x 10 ⁹	Lašai	5 x 1–2 k.
Bifoval Babe	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 • <i>Bifidobacterium bifidum infantis</i>	3,15 x 10 ⁹	Milteliai	1–2 x 1 k.
CompliFlora Baby	• <i>Saccharomyces boulardii</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	2 x 10 ⁹	Milteliai	1 x 1 k.
CompliFlora Family	• <i>Saccharomyces boulardii</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	2 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k.
Narine	• <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,5 x 10 ⁹	Kapsulės / tabletės / milteliai	0,5 x 1–2 k. (nuo 6 mėn.–2 m.) 1 x 1 k. (nuo 2–12 m.) 1 x 3 k. (nuo 12 m.)
Narimax Plus	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Lactobacillus bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus salivarius</i>	1,5 x 10 ⁹	Kapsulės	0,5 x 2 k. (nuo 6 mėn.–2 m.) 1 x 2 k. (nuo 2–6 m.) 1 x 3 k. (nuo 6–12 m.) 2–3 x 3 k. (nuo 12 m.)
Linex Baby	• <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DSM 15954	1 x 10 ⁹	Milteliai Lašai	1 x 1 k. (nuo 0 mėn.–2 m.) 1 x 1–2 k. (nuo 2–12 m.) 6 x 1 k. (nuo 0 mėn.–12 m.)
Bifidin Baby	• <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium breve</i> • <i>Bifidobacterium infantis</i> • <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	1 x 10 ⁹	Milteliai	1 x 1 k.
Probiotics ratio-pharm	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 • <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 • <i>Lactobacillus bulgaricus</i> Lb-64 • <i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03 • <i>Streptococcus thermophilus</i> St-21	1 x 10 ⁹	Milteliai	1 x 1 k.
Live Well Bacto 7	• <i>Bifidobacterium lactis</i> W51/52 • <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 • <i>Lactobacillus plantarum</i> W21 • <i>Lactobacillus lactis</i> W19 • <i>Enterococcus faecium</i> W54 • <i>Lactobacillus paracasei</i> W20 • <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	0,4 x 10 ⁹	Kapsulės	0,5 x 1 k. (nuo 3 mėn.–1 m.) 1–2 x 1 k. (nuo 1–3 m.) 1 x 3 k. (nuo 3–12 m.) 1–2 x 3 k. (nuo 12 m.)
Jogurt Babydrops	• <i>Bifidobacterium breve</i> B632 • <i>Bifidobacterium breve</i> BR03	0,2x10 ⁹	Lašai	5 x 1 k. (nuo 0 mėn.–3 m.)
Narimax Forte	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Escherichia coli</i> M-17	3,1 x 10 ⁸	Kapsulės	0,5 x 3 k. (nuo 6 mėn.–2 m.) 1–2 x 2 k. (nuo 2–12 m.) 2 x 3 k. (nuo 12 m.)
Biogaia Protectis	• <i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis®	1 x 10 ⁸	Lašai	5 x 1 k.
Enterol²	• <i>Saccharomyces boulardii</i>	250 mg	Milteliai / kapsulės	1–2 x 1–2 k.

¹Bendras gyvų probiotinių bakterijų kiekis, nurodytas vienoje probiotiko dozėje (kapsulėje, tabletėje, miltelių pakelyje, vienoje lašų dozėje); ²Nereceptinis vaistinis preparatas

5 lentelė. **Probiotikai vaikams nuo 3 metų amžiaus**

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Dozavimas
Lactobex Strong	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> 	7 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k.
Bifoval Forte	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 	5 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k. (nuo 5– 12 m.) 1 x 2 k. (nuo 12 m.)
Gefilus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 	5 x 10 ⁹	Tabletės	1–2 x 1 k.
Salutil	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus helveticus</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Saccharomyces boulardii</i> 	5 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k.
Gefilus Basic	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 	5 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k.
Live Well Bacto 9	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus NCIMB 30184</i> •<i>Lactococcus lactis ssp.lactis NCIMB 30222</i> •<i>Bifidobacterium longum NCIMB 30182</i> •<i>Bifidobacterium breve NCIMB 30180</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus NCIMB 30188</i> •<i>Streptococcus thermophilus NCIMB 30189</i> •<i>Bifidobacterium bifidum NCIMB 30179</i> •<i>Lactobacillus casei NCIMB 30185</i> •<i>Lactobacillus plantarum NCIMB 30187</i> 	4,5 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1–2 k.
Acidolac	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 	4 x 10 ⁹	Milteliai	1–2 x 1 k.
Bifoval Babe	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Lactobacillus acidophilus DDS-1</i> •<i>Bifidobacterium bifidum infantis</i> 	3,15 x 10 ⁹	Tabletės	1 x 2 k.
Marsiečiai Lakto- ir bifidobakterijos	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus helveticus</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus Lafti® L10</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> 	3 x 10 ⁹	Milteliai	1–2 x 1 k.
Vivaflora	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Lactobacillus casei</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> 	2,4 x 10 ⁹	Kapsulės	1–2 x 1 k.
Jogurto kapsulės	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus DDS-1</i> •<i>Bifidobacterium bifidum.</i> 	2,1 x 10 ⁹	Kapsulės	2 x 1 k.
Jamieson Probiotic	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus NX-5864</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus NX-5839</i> •<i>Lactobacillus salivarius NX-5863</i> •<i>Bifidobacterium lactis NX-5840</i> •<i>Lactobacillus paracei NX-5850</i> 	2x10 ⁹	Tabletės	1 x 1 k.
Jogurt Vivo	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Jogurto kultūra Rosell -94:</i> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus Rosell-11</i> 	2 x10 ⁹	Kapsulės	1 x 1 k. (nuo 3–12 m.) 1 x 2 k. (nuo 12 m.)
Ambio Lacto-bifidobakterijų kompleksas	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Bifidobacterium lactis BS01</i> 	1x10 ⁹	Tabletės	1 x 1 k.
Lactobex Baby®	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Streptococcus thermophilus</i> 	1 x 10 ⁹	Milteliai	1 x 1 k.

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Dozavimas
Probival Choco+C+Zn	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i>	1x10 ⁹	Tabletės	2 x 1 k. (nuo 4–12 m.) 4 x 1 k. (nuo 12 m.)
JogurtKid	• <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell -52 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell-11 • <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175	1 x 10 ⁹	Tabletės	1 x 1 k.
Acidolac Junior	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 x 10 ⁹	Tabletės	1 x 2 k.
Live Well Probiodrops+D3	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 x 10 ⁹	Lašai	5 x 1 k.
Lactobex	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 x 10 ⁹	Milteliai	1 x 1 k. (nuo 5 m.)
Lactoseven	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Lactobacillus plantarum</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i>	1 x 10 ⁹	Tabletės	1–2 x 1 k.
Live Well Choco Bacto	• <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	1 x 10 ⁹	Tabletės	1 x 1 k. (nuo 3–12m.) 1–2 x 1 k. (nuo 12 m.)
Probiotics + B ratio-pharm	• <i>Lactobacillus bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus sporogenes</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i>	0,75 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 2 k.
Bactolife Special	• <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> lafti B94 • <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell -52 ND • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell -11 ND	0,42x10 ⁹	Kapsulės	1–2 x 1 k. (nuo 3–12 m.) 1–2 x 3 k. (nuo 12 m.)
Bifolac Premium	• <i>Lactobacillus lactis</i> • <i>Lactobacillus plantarium</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	5 x 10 ⁸	Kapsulės	1–2 x 1 k.
Bifolac	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i>	1 x 10 ⁸	Tabletės / milteliai	1–2 x 1 k.
Bifolac ProTarget™ apvalkale	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i>	1 x 10 ⁸	Kapsulės	1–2 x 1 k.
Tedis su probiotikais	• <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁸	Tabletės	1 x 2 k.
Biogaia Protectis su vitaminu D	• <i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis®	1 x 10 ⁸	Tabletės	1 x 1 k.
Linex²	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> sp. <i>L.gasseri</i> • <i>Bifidobacterium infantis</i> • <i>Enterococcus faecium</i>	1,2 x 10 ⁷	Kapsulės	1–2 x 3 k. (nuo 2–12 m.) 2 x 3 k. (nuo 12 m.)
Bifoval Boulardi	• <i>Saccharomyces boulardii</i>	250 mg	Kapsulės	1–2 x 1 k.
Vega Acidophilus Bifidus	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i> • <i>Bifidobacterium infantis</i>	20 mg	Kapsulės	1–2 x 1 k.

¹Bendras gyvų probiotinių bakterijų kiekis, nurodytas vienoje probiotiko dozėje (kapsulėje, tabletėje, miltelių pakelyje, vienoje lašų dozėje); ²Nereceptinis vaistinis preparatas

6 lentelė. **Probiotikai vyresniems nei 12 metų amžiaus vaikams**

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Dozavimas
Bifoval	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> DDS-14 •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> 	3 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 2 k.
Linex Forte	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 13241 •<i>Bifidobacterium animalis subsp.lactis</i> DSM 15954 	1 x 10 ⁹	Kapsulės	1 x 1–3 k.
Lepicol	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35 •<i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47 •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN 39 	6 x 10 ⁸	Milteliai / kapsulės	2,5–5 g x 2 k. (nuo 11 m.)
Lepicol Plus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35 •<i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47 •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN 39 	6 x 10 ⁸	Milteliai	2,5–5 g x 2 k. (nuo 11 m.)

¹Bendras gyvų probiotinių bakterijų kiekis, nurodytas vienoje probiotiko dozėje (kapsulėje, tabletėje, miltelių pakelyje, vienoje lašų dozėje)

Probiotikai vaikams nuo 12 metų amžiaus

Probiotikų preparatuose dažniausiai buvo nurodytos šios bakterijų rūšys: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus* ir *B. bifidum* (6 lentelė).

Nustatytas bendras anotacijoje nurodytas bakterijų kiekis vienoje probiotikų preparato dozėje svyravo nuo 3x10⁹ iki 6x10⁸ KSV.

Apžvelgiant probiotikų preparatų pateikimo formas, nustatyta, jog šioje amžiaus grupėje probiotikai pateikiami kapsulių (3 probiotikai, arba 60,00 proc.) ir miltelių (2 probiotikai, arba 40,00 proc.) pavidalu.

Probiotikai skirti atopinio dermatito ir įvairios kilmės viduriavimų profilaktikai bei gydymui

Analizės metu atrinkti probiotikų preparatai, kurie pagal tyrimui pasirinktas probiotikų kultūras (detalesiau aptariama skyriuje „Tyrimo medžiaga ir metodai“) yra rekomenduojami atopinio dermatito (45 probiotikų preparatai) profilaktikai bei įvairios kilmės viduriavimų (50 probiotikų preparatų) gydymui ar profilaktikai (7–8 lentelės).

Apžvelgus atrinktų probiotikų sudėtyje esančias bakterijų kultūras ir indikacijas, pateikiamas ant preparatų pakuotės, AD kontrolei *Lactobex*

Strong preparato sudėtyje buvo didžiausias tinkamų bakterijų rūšių skaičius, kiek mažesnis bakterijų rūšių skaičius pastebėtas *Live Well Bacto 9*, *Jamieson Probiotic*, *Lactobex* ir *Lactoseven* preparatuose. ASV profilaktinio gydymo indikacija ir didžiausiu bakterijų rūšių skaičiumi pasižymėjo *Lactobex Strong*, *Lactobex*, *Live Well Bacto 9*, *Narimax Plus*, *Bifidin Baby*, *Lactoseven*, *Probiotics-ratiopharm* ir *Bifolac Premium* probiotikai. CDSV sukkelto viduriavimo profilaktiniam gydymui rekomenduojami *Salutil*, *CompliFlora Baby*, *CompliFlora Family*, *Bifoval Boulardi* ir *Enterol* probiotikų preparatai. ŪBVKV pagal indikacijas priskirti *Lactobex Strong*, *Live Well Bacto 9*, *Bifidin Baby Lactoseven* ir *Vega Acidophilus Bifidus* probiotikai. Kiek mažesnę bakterijų rūšių skaičių turėjo *CompliFlora Baby*, *CompliFlora Family*, *Narimax Plus*, *Lactobex* probiotikai. RSV valdymui rekomenduojami *Live Well Bacto 9* ir *Lactoseven* probiotikai. Iš analizei atrinktų preparatų kiek mažesnę bakterijų rūšių skaičių turėjo *Lactobex Strong*, *Narimax Plus* ir *Bifidin Baby* probiotikai. KD profilaktikai priskirti *Salutil*, *Live Well Bacto 9*, *CompliFlora Baby*, *CompliFlora Family*, *Bifidin Baby*, *Lactoseven* probiotikai. Likusioje dalyje probiotikų aptiktos tik pavienės bakterijų rūšys.

7 lentelė. **Probiotikai atopinio dermatito profilaktikai ir gydymui**

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Atopinis dermatitas					
				<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. paracasei</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>B. longum</i>
Lactobex Strong	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> 	7x10 ⁹	Kapsulės	•			•	•	•
Gefilus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 	5x10 ⁹	Tabletės	•					
Gefilus/Gefilus+D3	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 	5x10 ⁹	Lašai	•					
Gefilus Basic	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 	5x10 ⁹	Kapsulės	•					
Gefilus Plus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 	5x10 ⁹	Kapsulės	•					
Salutil	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus helveticus</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Saccharomyces boulardii</i> 	5x10 ⁹	Kapsulės	•					•
CompliFlora Baby	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG •<i>Bifidobacterium lactis</i> BS01 	5x10 ⁹	Lašai	•				•	
Live Well Bacto Plus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Bifidobacterium infantis</i> HA-116 •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HA-122 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> HA-122 	5x10 ⁹	Milteliai	•					
Bifoval Forte	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 	5x10 ⁹	Kapsulės	•				•	
Live Well Bacto 9	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30184 •<i>Lactococcus lactis ssp.lactis</i> NCIMB 30222 •<i>Bifidobacterium longum</i> NCIMB 30182 •<i>Bifidobacterium breve</i> NCIMB 30180 •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30188 •<i>Streptococcus thermophilus</i> NCIMB 30189 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> NCIMB 30179 •<i>Lactobacillus casei</i> NCIMB 30185 •<i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 30187 	4,5x10 ⁹	Kapsulės	•			•		•
Acidolac	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 	4x10 ⁹	Milteliai	•					
Bifoval Babe	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 •<i>Bifidobacterium bifidum infantis</i> 	3,15x10 ⁹	Tabletės / milteliai	•			•		
Bifoval	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> DDS-14 •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> 	3x10 ⁹	Kapsulės	•			•		
Marsiečiai lakto- ir bifidobakterijos	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus helveticus</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> Lafti® L10 •<i>Bifidobacterium longum</i> 	3x10 ⁹	Milteliai	•					•
Vivaflora	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Lactobacillus casei</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> 	2,4x10 ⁹	Kapsulės					•	
Jogurto kapsulės	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> 	2,1x10 ⁹	Kapsulės				•		
CompliFlora Baby	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Saccharomyces boulardii</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG •<i>Bifidobacterium lactis</i> BS01 	2x10 ⁹	Milteliai	•				•	

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Atopinis dermatitas					
				<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. paracasei</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>B. longum</i>
CompliFlora Family	• <i>Saccharomyces boulardii</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	2x10 ⁹	Kapsulės	•				•	
Jamieson Probiotic	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NX-5864 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> NX-5839 • <i>Lactobacillus salivarius</i> NX-5863 • <i>Bifidobacterium lactis</i> NX-5840 • <i>Lactobacillus paracei</i> NX-5850	2x10 ⁹	Tabletės	•	•			•	
Jogurt Vivo	•Jogurto kultūra Rosell -94: <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell-11	2x10 ⁹	Kapsulės	•					
Narimax Plus	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Lactobacillus bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus salivarius</i>	1,5x10 ⁹	Kapsulės	•			•		
Probival Choco+C+Zn	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i>	1x10 ⁹	Tabletės					•	
Ambio Lacto-bifidobakterijų kompleksas	• <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	1x10 ⁹	Tabletės					•	
Live Well Choco Bacto	• <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01	1x10 ⁹	Tabletės					•	
Lactobex	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Bifidobacterium lactis</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1x10 ⁹	Milteliai	•				•	•
Lactobex Baby®	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i>	1x10 ⁹	Milteliai						•
Lactoseven	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>Lactobacillus plantarum</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i>	1x10 ⁹	Tabletės	•		•			•
Acidolac Junior	• <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium bifidum</i>	1x10 ⁹	Tabletės				•		
Bifidin Baby	• <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Bifidobacterium breve</i> • <i>Bifidobacterium infantis</i> • <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	1x10 ⁹	Milteliai	•					
Live Well Probio-drops+D3	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1x10 ⁹	Lašai	•					
Jogurt Kid	• <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell -52 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell-11 • <i>Bifidobacterium longum</i> Rosell-175	1x10 ⁹	Tabletės	•					•

Probiotikas	Probiotikų kultūros	KSV ¹	Forma	Atopinis dermatitas					
				<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. paracasei</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>B. longum</i>
Probiotics-ratio-pharm	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 •<i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> Lb-64 •<i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03 •<i>Streptococcus thermophilus</i> St-21 	1x10 ⁹	Milteliai					•	
Probiotics + B ratiopharm	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> •<i>Lactobacillus sporogenes</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Streptococcus thermophilus</i> 	0,75 x 10 ⁹	Kapsulės					•	
Bactolife Special	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> lafti B94 •<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell -52 ND •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell -11 ND 	0,42x10 ⁹	Kapsulės	•					
Live Well Bacto 7	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Bifidobacterium lactis</i> W51/52 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 •<i>Lactobacillus plantarum</i> W21 •<i>Lactobacillus lactis</i> W19 •<i>Enterococcus faecium</i> W54 •<i>Lactobacillus paracasei</i> W20 •<i>Lactobacillus salivarius</i> W24 	0,4x10 ⁹	Kapsulės		•				•
Lepicol	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35 •<i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47 •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN 39 	6x10 ⁸	Milteliai / kapsulės	•				•	
Lepicol Plus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54 •<i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23 •<i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35 •<i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47 •<i>Lactobacillus bulgaricus</i> PXN 39 	6x10 ⁸	Milteliai	•				•	
Bifolac Premium	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus lactis</i> •<i>Lactobacillus plantarium</i> •<i>Streptococcus thermophilus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 	5x10 ⁸	Kapsulės	•					•
Narimax Forte	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Escherichia coli</i> M-17 	3,1x10 ⁸	Kapsulės					•	
Bifolac	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> 	1x10 ⁸	Tabletės / milteliai	•					•
Bifolac ProTarget™ apvalkale	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Bifidobacterium longum</i> 	1x10 ⁸	Kapsulės	•					•
Biogaia Protectis	• <i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis®	1x10 ⁸	Tabletės / ašai					•	
Biogaia Protectis su vitaminu D	• <i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis®	1x10 ⁸	Tabletės					•	
Tedis su probiotikais	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Lactobacillus rhamnosus</i> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> 	1x10 ⁸	Tabletės	•				•	
Vega Acidophilus Bifidus	<ul style="list-style-type: none"> •<i>Lactobacillus acidophilus</i> •<i>Lactobacillus casei</i> •<i>Bifidobacterium bifidum</i> •<i>Bifidobacterium lactis</i> •<i>Bifidobacterium infantis</i> 	20 mg	Kapsulės					•	•

¹ Bendras gyvų probiotinių bakterijų kiekis, nurodytas vienoje probiotiko dozėje (kapsulėje, tabletėje, miltelių pakelyje, vienoje lašų dozėje)

Rezultatų aptarimas

Nors esama dar daug skepticizmo kalbant apie probiotikų svarbą ir reikšmę, tačiau probiotikų vartojimo nauda esant tam tikriems negalavimams jau neabejojama. Klinikiniai tyrimai patvirtina probiotikų vartojimo naudą viduriavimo (ŪBVKV, ASV, CDSV) gydymui ir profilaktikai [15–18]. Ūminį infekcinį viduriavimą sukelia virusinės arba bakterinės kilmės infekcijos (virusai, bakterijos, grybeliai, pirmuonys). Bakterinės kilmės viduriavimas pasitaiko įvairaus amžiaus vaikams, o virusinės kilmės viduriavimai dažniau pasireiškia ikimokyklinio amžiaus vaikams [15]. Manoma, kad probiotikai prieš šiuos patogeninius mikroorganizmus veikia konkuruodami dėl maisto medžiagų, išskirdami patogeninių mikroorganizmų vystymąsi slopinančias medžiagas, sąveikaudami su virškinamojo trakto sienelių epitelio imunoreguliacinėmis ląstelėmis ir didindami nespecifinį imuninį atsaką [15–16].

Stengdamasi nugalėti infekcines ligas, žmonija sukūrė antibiotikus. Pagal statistinius rodiklius, antibiotikai yra vieni iš dažniausiai skiriamų medikamentų ankstyvame vaikų amžiuje. Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis (angl. *Centers of Disease Control and Preventions* – CDC), JAV per pirmuosius dvejus gyvenimo metus vaikai gauna vidutiniškai iki 3 antibiotikų gydymo kursų ir apie 11 – iki dešimties metų amžiaus [17]. Nepagrįstas ir dažnas antibiotikų vartojimas veikia ne tik ligos sukėlėją, bet ir žarnyno mikrobiotą, sukeldamas disbakteriozę. Tai neabejotinai paveikia dar tik besiformuojančių kūdikių bei mažų vaikų žarnyno mikrobiotą, nuo kurios tiesiogiai priklauso ne tik virškinimo ar imuninės sistemos veikla, bet ir tam tikrų ligų išsivystymo rizika. Atsižvelgiant į vieno iš daugelio klinikinių tyrimų duomenis, papildomai skiriant probiotikų antibiotikus vartojusiems asmenims, santykinė ASV rizika sumažėjo 42 proc., pastebimai sumažėjo šalutinio antibiotikų poveikio nulemti tokie reiškiniai kaip pykinimas, pilvo pūtimas ir kiti virškinamojo trakto funkcijos sutrikimo požymiai [18].

Dauguma atvejų nepagrįstai ir neatsakingai vartojami plataus veikimo spektro antibiotikai greisia viena sunkiausių žarnyno disbakteriozės komplikacijų – *Clostridium difficile* infekcija. Dažniausiai

Clostridium difficile sukeltas viduriavimas prasideda po gydymo cefalosporiniais, aminopeniciliniais, klindamicinu, ypač jei gydymas užsitęsia ilgiau. Dėl antibiotikų veikimo *Clostridium difficile* bakterija pradeda aktyviai daugintis, o jos gaminami toksinai sukelia pseudomembraninį enterokolitą. Dvidešimties klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, profilaktiškai vartoti probiotikai sumažino CDSV tikimybę iki 64 proc. Taikant pagalbinį gydymą probiotikais, negalavimų simptomai pasireiškė 9,3 proc. tiriamųjų, vartojusių probiotikus, ir 12,6 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų. Pastebėta, kad probiotikai nekeičia *Clostridium difficile* kolonizacijos dažnio, tačiau sutrumpina viduriavimo trukmę ir pagreitina sveikimą [19].

Sudėtinga tiksliai pasakyti, kuris probiotikas, esant vienos ar kitos kilmės negalavimui, tinkamiausias, kokia yra optimali jo dozė ir vartojimo forma ar kursas, tačiau daugiausia duomenų jau skelbiama apie *S. boulardii* ir *L. rhamnosus GG* reikšmę žarnyno mikrobiotos pusiausvyros atkūrimui [6]. *S. boulardii* nepatogeninis mieliagrybis vienas ar derinyje su kitų rūšių probiotinėmis bakterijomis veiksmingai kovoja beveik su visų tipų viduriavimu, o ypač tinka esant ASV. Pastebima, kad ASV profilaktikai ar gydymui taip pat veiksmingos *B. lactis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, *E. fecium SF68*, *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* bakterijų padermės [18, 20]. Sėkmingi CDSV gydymo ir profilaktikos rezultatai pasiekiami *S. boulardii* derinant su *L. acidophilus* ir *Bifidobacterium* genties rūšimis [19]. RSV valdymui išskiriamos *L. rhamnosus*, *L. casei*, *S. thermophilus* ir *B. bifidum* bakterijų rūšys. *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. lactis*, *S. thermophilus* ir *S. boulardii* veiksmingai užkerta kelią ŪBVKV [15–16].

Mikrobiota, sąveikaudama su žarnyno gleivinės paviršiaus epitelinėmis ląstelėmis, palaiko pusiausvyrą bei nulemia individualų imuninės sistemos aktyvumą. Todėl manoma, kad probiotikai gali padėti spręsti su imuninės sistemos veikla susijusias sveikatos problemas. Plėtojant naujas AD gydymo ir profilaktikos galimybes, viena iš tyrimų kryptių yra galimas terapinis probiotikų poveikis AD valdymui. AD yra lėtinė uždegiminė odos liga, dažniausiai pasireiškianti ankstyvoje kūdikystėje ir vaikystėje. Visame pasaulyje AD paplitimas tarp vaikų sudaro

apie 10–20 proc., tarp suaugusiųjų – 1–3 proc. [21]. JAV atlikta 27 studijų sisteminė apžvalga patvirtino probiotikų naudą AD valdymui ankstyvajame vaikų amžiuje. Pradedant skirti probiotikus nėštumo metu ir vėliau tęsiant jų skyrimą kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus AD atvejų sumažėjo iki 26 proc. Šie tyrimo rezultatai buvo siejami su probiotikų *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. bifidum* ir *B. lactis* padermėmis [22].

Vertinant probiotikų poveikį kitų atopinių ligų valdymui, svarių įrodymų vis dar trūksta. Keletas tyrimų patvirtino *S. thermophilus* poveikį mažinant simptomus ir gerinant gyvenimo kokybę jaunų suaugusių asmenų, sergančių alerginiu rinitu [10]. Probiotikų reikšmė sėkmingai astmos kontrolei dar neįrodyta.

Vaistinėse turėdami pakankamai didelę probiotikų pasiūlą, galime juos sėkmingai vartoti įvairaus amžiaus pacientų žarnyno mikrobiotos pusiausvyrai atkurti ir palaikyti. Nuolat augantis probiotinių preparatų pasirinkimas bei vartojimas lėmė jų įsitvirtinimą rinkoje, tačiau kai kuriais atžvilgiais probiotikų rinka plėtėsi greičiau, nei vystėsi moksliniai tyrimai. Kol kas ne visų probiotikų rūšių bei atskirų padermių terapinės galimybės, dozės ir vartojimo kursas yra pakankamai išanalizuoti, kad būtų galima užtikrinti racionalų probiotikų skyrimą. Renkan-

tis probiotikus konkreataus negalavimo gydymui ar profilaktikai, būtina atsižvelgti į preparate esamas probiotikų padermes, jų kiekį ir vartojimo principus. Koks probiotikų kiekis ir kaip ilgai turi būti skiriamas profilaktiškai – šiuos klausimus numatome aptarti ateityje.

Išvados

Kūdikiams ir vaikams skirtų probiotikų pasiūla vaistinėse didelė, tačiau jų sudėtis pagal probiotikų kultūras skirtinga. Būtent sudėties skirtumai ir nusako probiotikų preparatų paskirtį klinicinei būklei ar profilaktiniam vartojimui. Nors probiotikų vartojimo formų pasirinkimas įvairaus amžiaus vaikams pakankamas, ateityje, teikiant į rinką naujus probiotikų gaminius, būtų tikslinga orientuotis į patogenes vartoti miltelių ar skystas formas, pasižyminčias maloniu skoniu ir kvapu. Besiformuojančiai kūdikių bei mažų vaikų žarnyno mikrobiotai po virusinės ar bakterinės kilmės viduriavimo arba antibiotikų vartojimo rekomenduojamos *S. boulardii*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, o atopinio dermatito profilaktikai – *L. rhamnosus* GG, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* probiotikų kultūros.

AVAILABILITY, COMPOSITION AND THERAPEUTIC VALUE OF PROBIOTICS IN LITHUANIAN PHARMACIES

Roberta Vargalytė, Eglė Vaitkaitienė, Irma Vargalytė, Danielė Ivanauskaitė

Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy, Kaunas, Lithuania

Abstract. Probiotics are live micro-organisms, which being used in particular established quantities are useful to health. They are the non-pathogenic bacteria of human micro-biota usually used as food supplements in the form of lyophilized powder, capsules, tablets or liquid suspensions. It has been considered that probiotics help to recreate the balance of intestinal micro-biota and solve lots of ailments induced by dysbacteriosis. However, declaring more and more scientifically based proofs about the positive effect of probiotics on health, the quality thereof and the relevance of individual types on the prophylaxis and treatment of illnesses have been assessed more responsibly. So far, the therapeutic possibilities, dosages and courses of not all kinds of probiotics as well as their individual strains have been sufficiently analysed in order to ensure their rational prescription. The objective of the research is to review the supply of probiotics designated to children in Lithuanian pharmacies according to their composition and medical purposes. Methodology. In February–March 2016, the supply of probiotics in networked public pharmacies designated to infants and children was analysed. Using the method of random selection, 53 probiotic preparations were selected. In consideration of the probiotic cultures contained in a preparation, KSV, form and dosage as well as the user's age, the comparative analysis was performed. Atopic dermatitis as well as the diarrhoea of infants and children was the additional criteria of the selection. The relevance of probiotics to the prophylaxis and treatment of atopic dermatitis and the diarrhoea of various origin was assessed according to the cultures of probiotics contained in the preparation. Some part of probiotics was allocated to the ailments of the both types. Results. The following types of probiotic

bacteria were the most usually detected in the composition of probiotics: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* (0–2 yrs/>3 yrs/>12 yrs), *S. thermophilus*, *B. lactis*, *B. longum* (>3 yrs), *B. bifidum* (>3 yrs/>12 yrs), *L. bulgaricus* (>12 yrs). The total quantity of bacteria in one dose of a probiotic preparation specified in the annotation fluctuated from 5×10^9 to $1,2 \times 10^7$ KSV. The quantities of several preparations were specified as 20–250 mg. The majority of probiotics is supplied in the usage form of capsules (0–2 yrs/>3 yrs/>12 yrs) and powder (0–2 yrs/>3 yrs/>12 yrs), a bit less portion was supplied in the usage form of tablets (0–2 yrs/>3 yrs) and drops (0–2 yrs/>3 yrs). During the analysis, 45 probiotic preparations were selected according to the cultures of probiotics contained in their composition suitable for the prophylaxis of atopic dermatitis and 50 – for the prophylaxis and treatment of diarrhoea of various origin. 5 probiotics – for the prophylaxis of atopic dermatitis: Lactobex Strong, Live Well Bacto 9, Jamieson Probiotic, Lactobex, Lactoseven. The indication of the prophylactic and treatment of diarrhoea caused by antibiotics and the most numbers of the types of bacteria were characteristic to 8 probiotics (Lactobex Strong, Lactobex, Live Well Bacto 9, Narimax Plus, Bifidin Baby, Lactoseven, Probiotics-ratiopharm, Bifolac Premium). 5 probiotics were distinguished for the proflactic treatment of the diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: Salutil, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Bifoval Boulardi, Enterol. 9 probiotics were designated to the diarrhoea of bacterial and viral origin according to the indications thereof: Lactobex Strong, Live Well Bacto 9, Bifidin Baby, Lactoseven, Vega Acidophilus Bifidus, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Narimax Plus, Lactobex. 5 probiotics – for the management of diarrhoea caused by Rotavirus (Live Well Bacto 9, Lactoseven, Lactobex Strong, Narimax Plus, Bifidin Baby). 6 probiotics were recommended to manage travellers' diarrhoea (Salutil, Live Well Bacto 9, CompliFlora Baby, CompliFlora Family, Bifidin Baby, Lactoseven). **Conclusions.** The supply of probiotic designated to infants and children in pharmacies is huge, however their composition according to the cultures of probiotics is different. Namely the differences of their composition describe the purpose of the probiotic preparations to a clinical condition or prophylactic use. Notwithstanding that the assortment of the forms of the using of probiotics to the children of various age is sufficient, in future, supplying new probiotic products into the market, it should be purposeful to orient towards the more convenient to use powder or liquid forms distinguished for their pleasant taste and flavour. *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *B. lactis*, *S. thermophilus*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum* are recommended to the micro-biota of forming infants and small children after the diarrhoea of a viral or bacterial origin or the using of antibiotics, and *L. rhamnosus* GG, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* probiotic cultures – for the prophylaxis of atopic dermatitis.

Key words: probiotics, intestinal microbiota, diarrhea, atopic dermatitis, children.

Literatūra

- Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, et al. Metagenomic analysis reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunol.* 2010; 3: 148–58.
- O'Bryan CA, Pak D, Crandall PG, et al. The role of prebiotic and probiotic in human health. *J Prob Health.* 2013; 1 (2): 1–8.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 2: 464–59.
- Guaraldi F, Salvatori G. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2(94): 1–4.
- Fijan S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014; 11: 4745–67.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(6): 468–81.
- Amara A, Shibl A. Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and Management. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2015; 23: 107–14.
- Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Ilow B, et al. The therapeutic Effect of probiotic bacteria on gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22: 759–66.
- Pranculienė G, Steponaitienė R, Kučinskienė R ir kt. NOD2, IRGM ir ORMDL3 polimorfizmai didina riziką sirgti uždegiminėmis žarnų ligomis vaikų amžiuje. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas.* 2013; 17 (6): 377–81.
- Aron NM, Boev M, Bahrim G. Probiotics and therapeutic effect in clinical practice – Review. *Romanian Biotechnological Letters.* 2015; 20(1): 10162–75.
- Willyard C. Microbiome: Gut reaction. *Nature.* 2011; 479: 5–7.
- Food and Agriculture Organization (FAO). World Health Organization (WHO). Report of a Joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 30 April–May 1, 2002, p. 56.
- Tamang JP, Watanabe K, Holzapfel WH. Review: Diversity of Microorganisms in Global Fermented Foods and Beverages. *Front Microbiol.* 2016; 7(377): 1–28.

14. Grigaliūnienė V. Maisto papildų rinka Lietuvoje – po didinamoju Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos stiklu. *Farmacija ir laikas*. 2014; 4: 15–19.

15. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33(2): 17–25.

16. Cruchet S, Furnes R, Maruy A et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015; 17(3): 199–216.

17. Hicks LA, Taylor TH, Jr, Hunkler RJ. More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *N Engl J Med* 2013; 369: 1175–86.

18. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated

diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307 (18): 1959–69.

19. Johnston BC, Ma SY, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 878–88.

20. Jones K. Probiotics: preventing antibiotic-associated diarrhea. *J Spec Pediatr Nurs* 2010; 5(2): 160-72.

21. Vargalytė R, Vargalytė I, Ivanauskaitė D, Vaitkaitienė E. Atopinio dermatito pažeistos odos priežiūrai skirtų emolientų sudėties analizė. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. 2015; 18(2): 5930–8.

22. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, et al. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med*. 2014; 179(6): 580–92.

Adresas:

Doc. dr. Eglė Vaitkaitienė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Medicinos akademija, Eivenių g. 4, Kaunas
Tel. mob. +370 687 51112
El. paštas: egle.vaitkaitiene@gmail.com

Gautas: 2016-09-27

Pataisytas: 2017-02-16

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Lietuvos miesto gyventojų vidurių užkietėjimo dažnis ir jo ypatumai

Vaidotas Urbonas^{1,2}, Monika Vinčerauskaitė², Berta Vištartaitė²,
Neringa Guobytė², Roberta Jurgulytė²

¹Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikos* filialas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius

Santrauka. Darbo tikslas buvo ištirti suaugusių Lietuvos miesto gyventojų, sergančių vidurių užkietėjimu, tuštinimosi ypatumus. Tyrimo medžiaga ir metodai. Vilniaus miesto prekybos centre 2016 m. suaugusiems gyventojams išdalinta 500 anketų, susidedančių iš 28 klausimų apie tuštinimosi dažnį, pobūdį, maisto produktus, lemiančius tuštinimąsi bei su tuštinimosi sutrikimais susijusių simptomų atsiradimą. Anketas užpildė 413 (82,6 proc.) respondentų iš kurių 37 (8,9 proc.) skundėsi vidurių užkietėjimu. Mes išnagrinėjome šių žmonių obstipacijos simptomų atsiradimą, jų dažnį ir maisto produktus, veikiančius tuštinimąsi. Rezultatai. Vidurių užkietėjimu sirgo 27 (73 proc.) moterys ir 10 (27 proc.) vyrų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $36,43 \pm 18,57$ metai. Tuštinimuisi įtakos turėjo vieta ir laikas 19 (70,4 proc.) moterų ir 9 (90 proc.) vyrams ($p=0,216$). Sergantieji obstipacija dažniausiai skundėsi pilvo pūtimu – 15 (55,6 proc.) moterų ir 9 (90 proc.) vyrų ($p=0,144$), skausmingu tuštinimusi – 21 (77,8 proc.) moteris ir 7 (70 proc.) vyrai ($p=0,212$), pilvo skausmu neišsitsuštinus – 23 (85,2 proc.) moterys ir 8 (80 proc.) vyrai ($p=0,935$), bloga nuotaika ir nerimu nepasitsuštinus – 20 (74 proc.) moterų ir 7 (70 proc.) vyrų ($p=0,055$), galvos skausmu – 10 (37 proc.) moterų ir 7 (70 proc.) vyrų ($p=0,201$). Dažniausi maisto produktai, kurie laisvino vidurius: džiovinti vaisiai 15 (40,5 proc.), obuoliai 11 (29,7 proc.), alkoholiniai gėrimai 11 (29,7 proc.). Dažniausi maisto produktai, kurie kietino išmatas: miltiniai produktai 23 (62,2 proc.), ryžiai 17 (45,9 proc.), šokoladas 6 (16,2 proc.). Vidurius laisvinančius vaistus vartojo 20 (74,1 proc.) moterų ir 6 (60 proc.) vyrų ($p=0,406$). Dažniausiai vartojami preparatai vidurių užkietėjimui gydyti: senos preparatai, laktuliozė, bisakodilis ir klizmos. Išvados. Vidurių užkietėjimu skundėsi 8,9 proc. respondentų ($n=37$): 27 (73 proc.) moterys ir 10 (27 proc.) vyrų. Dažniausi skundai buvo pilvo pūtimas, skausmingas tuštinimasis, pilvo skausmas neišsitsuštinus. Dažniausi maisto produktai, minkštinantys vidurius, buvo džiovinti vaisiai, obuoliai ir alkoholiniai gėrimai. Dažniausi maisto produktai, kietinantys išmatas, buvo miltiniai produktai, ryžiai ir šokoladas. Dažniausiai vidurių užkietėjimo gydymui vartoti senos preparatai, laktuliozė, bisakodilis ir klizmos.

Reikšminiai žodžiai: vidurių užkietėjimas, tuštinimasis, laisvinamieji vaistai, simptomai, gydymas, dieta, maistas.

Vidurių užkietėjimas – pasaulyje labai paplitęs sutrikimas, kuriuo serga abiejų lyčių, įvairaus amžiaus, rasės, socialinės bei ekonominės padėties žmonės [1]. Priklausomai nuo vartojamo apibrėžimo, vidurių užkietėjimu skundžiasi nuo 2 iki 27 proc. pasaulio gyventojų [2]. Vidurių užkietėjimas susijęs su blogesne gyvenimo kokybe, didesnėmis išlaidomis asmens sveikatos priežiūrai bei dažnesniu nedarbingumu [1, 3]. Vidurių užkietėjimas diagnozuojamas remiantis Romos III kriterijais. Kriterijai, atitinkantys paciento būklę, turi būti pasireiškę 3 mėnesius ir atsiradę bent prieš 6 mėnesius iki nustatant diagnozę. Turi pasireikšti bent du iš šių simptomų: stanginimasis bent 25 proc. tuštinimosi atveju; kietos išmatos bent 25 proc. tuštinimosi atveju; nevisiško pasitsuštinimo jausmas bent

25 proc. tuštinimosi atveju; anorektalinės obstrukcijos / užsiblokavimo pojūtis bent 25 proc. tuštinimosi atveju; manualinės intervencijos tuštinimuisi palengvinti bent 25 proc. atveju; mažiau nei trys tuštinimosi kartai per savaitę. Taip pat nevartojant vidurius laisvinančių vaistų, minkštos išmatos turėtų būti retai, bei dirgliosios žarnos sindromo diagnozei turėtų nepakakti diagnostinių kriterijų [4]. Vidurių užkietėjimą sukelia įvairios priežastys: gyvenimo būdas, psichologinė būklė, netinkama mityba, virškinamojo trakto disfunkcija bei vartojami vaistai [5]. Vidurių užkietėjimo gydymas išlieka sunkia užduotimi, nes pacientai, kuriuos vargina panašūs simptomai, gali skirtingai reaguoti į paskirtą gydymą. Taip pat šią patologiją dažnai lydi gretutinės ligos, kurios sunkina diagnozę bei gydymo efekty-

vumo vertinimą [1]. Vidurių užkietėjimas gydomas dieta, medikamentais ir retais atvejais gydymas yra chirurginis. Dalies pacientų vidurių užkietėjimas gali būti kontroliuojamas pakeitus gyvenimo būdą, subalansavus mitybą, padidinus suvartojamų skaidulinių medžiagų kiekį [6, 7]. Duomenų apie maisto įtaką obstipacijai nedaug ir jie labai prieštaringi, todėl savo darbe norėjome nustatyti ne tik suaugusių žmonių vidurių užkietėjimo paplitimą, bet ir mitybos poveikį šiam sutrikimui.

Darbo tikslas. Išnagrinėti gyventojų, sergančių vidurių užkietėjimu, tuštinimosi ypatumus: dažnį, pobūdį, lydinčius simptomus, su kokiais maisto produktais tai susiję, koks gydymas pasitelkiamas esant vidurių užkietėjimui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Vilniaus prekybos centre 2016 m. suaugusiems gyventojams buvo išdalinta 500 anketų, susidedančių iš 28 klausimų apie tuštinimosi dažnį, pobūdį, maisto produktus, lemiančius tuštinimąsi bei su tuštinimosi sutrikimais susijusių simptomų atsiradimą. Anketas užpildė 413 respondentų (82,6 proc.), iš kurių 37 (8,9 proc.) skundėsi vidurių užkietėjimu. Mes ištyrėme šių žmonių obstipacijos simptomų atsiradimą, jų dažnį ir maisto produktus, veikiančius tuštinimąsi. Duomenys apdoroti SPSS statistine programa. Skirtumas tarp duomenų vertintas kaip statistiškai reikšmingas, kai reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai

Iš anoniminę anketą užpildžiusių 413 žmonių 37 (8,9 proc.) sirgo vidurių užkietėjimu (tuštinosi vieną kartą per savaitę arba rečiau ir pagal Bristolio skalę išmatos buvo 1 ar 2 tipo). Vidurių užkietėjimu sirgo 27 (73 proc.) moterys ir 10 (27 proc.) vyrų. Tiriamųjų amžius buvo nuo 19 iki 80 metų, vidurkis $36,43 \pm 18,57$. Lėtinėmis ligomis sirgo 6 (22,2 proc.) moterys ir 4 (40 proc.) vyrai ($p=0,280$). Vaistus nuolat vartojo 9 (24,3 proc.) respondentai. Dažniausiai vartojami širdį ir kraujagysles veikiančios vaistai. Ak-

tyviai (kelis kartus per savaitę) sportavo 2 (7,4 proc.) moterys ir 2 (20 proc.) vyrai, kelis kartus per mėnesį 10 (37 proc.) moterų ir 4 (40 proc.) vyrai, rečiau nei kartą per mėnesį 10 (37 proc.) moterų ir 2 (20 proc.) vyrai ($p=0,626$). Sėdimą darbą dirbo 16 (59,3 proc.) moterų ir 6 (60 proc.) vyrai ($p=0,659$). Vidurių užkietėjimą apibūdino kaip retą, skausmingą tuštinimąsi kietomis išmatomis su nevisiško išsituštinimo jausmu 20 (54,1 proc.) respondentų. Blogu apetitu skundėsi 4 (14,8 proc.) moterys ir 4 (40 proc.) vyrai ($p=0,098$). Susijaudinę ar esant stresui dažniau tuštinosi 15 (55,6 proc.) moterų ir 2 (20 proc.) vyrai, o viduriai užkietėdavo 2 (7,4 proc.) moterims ir 4 (40 proc.) vyrams ($p=0,077$). 19 (70,4 proc.) moterų ir 9 (90 proc.) vyrams tuštinimuisi įtakos turėjo vieta ir laikas ($p=0,216$). Nusiskundimai, susiję su vidurių užkietėjimu, pateikiami 1 lentelėje.

Vidurių užkietėjimas mažiau nei metus vargino 7 (25,9 proc.) moteris ir 1 (10 proc.) vyrą, 1–5 metus – 10 (37 proc.) moterų ir 4 (40 proc.) vyrus, 5–10 metų – 3 (11,1 proc.) moteris ir 4 (40 proc.) vyrus, 10–20 metų – 2 (7,4 proc.) moteris, daugiau nei 20 metų – 1 (1,7 proc.) moterį ($p=0,377$). Atsiradus tuštinimosi sunkumams, į šeimos gydytoją kreipėsi 6 (22,2 proc.) moterys ir 4 (40 proc.) vyrai, į gastroenterologą – 1 (10 proc.) vyras. Į jokią gydytoją nesikreipė 21 (56,8 proc.) moteris ir 5 (50 proc.) vyrai ($p=0,094$). Informaciją apie vidurių užkietėjimą iš interneto gavo 10 (37 proc.) moterų ir 6 (60 proc.) vyrai, iš šeimos narių – 12 (44,4 proc.) moterų ir 4 (40 proc.) vyrai, iš gydytojo – 9 (33,3 proc.) moterys ir 6 (60 proc.) vyrai, iš draugų – 7 (25,9 proc.) moterys, iš spaudos – 4 (14,8 proc.) moterys ir 1 (10 proc.) vyras. 1–2 litrai ir daugiau vandens per parą laisvino vidurius 12 (44,4 proc.) moterų ir 8 (80 proc.) vyrams ($p=0,620$). Vanduo nepadėjo laisvinti vidurių 14 (51,9 proc.) moterų ir 2 (20 proc.) vyrams ($p<0,05$). Viduriai buvo laisvesni išgėrus vandens prieš valgį 9 (33,3 proc.) moterims ir 3 (30 proc.) vyrams. Vandens gėrimas prieš valgį ar po valgio neturėjo įtakos vidurių laisvumui 18 (66,7 proc.) moterų ir 7 (70 proc.) vyrams ($p=0,822$). Maisto produktai, kurie minkština ir kietina išmatas, išvardyti 2 lentelėje.

1 lentelė. **Nusiskundimai, susiję su vidurių užkietėjimu**

Bendri nusiskundimai	Iš viso n – 37	Moterys n – 27	Vyrai n – 10	p reikšmė
Pilvo pūtimas	24 (64,9 proc.)	15 (55,6 proc.)	9 (90 proc.)	p=0,144
Dažnas skausmingas tuštinimasis (>1 kartą / savaitę)	4 (10,8 proc.)	2 (7,4 proc.)	2 (20 proc.)	p=0,182
Retas skausmingas tuštinimasis (<1 kartą / savaitę)	24 (64,9 proc.)	19 (70,4 proc.)	5 (50 proc.)	p<0,05
Dažnas pilvo skausmas neišsituštinus (>1 kartą / savaitę)	12 (32,4 proc.)	9 (33,3 proc.)	3 (30 proc.)	p=0,082
Retas pilvo skausmas neišsituštinus (<1 kartą / savaitę)	19 (51,4 proc.)	14 (51,9 proc.)	5 (50 proc.)	p<0,05
Dažna bloga nuotaika ir nerimas nepasituštinus	11 (29,7 proc.)	6 (22,2 proc.)	5 (50 proc.)	p<0,05
Reta bloga nuotaika ir nerimas nepasituštinus	16 (43,2 proc.)	14 (51,9 proc.)	2 (20 proc.)	p=0,277
Dažnas galvos skausmas	9 (24,3 proc.)	4 (14,8 proc.)	5 (50 proc.)	p<0,05
Retas galvos skausmas	8 (21,6 proc.)	6 (22,2 proc.)	2 (20 proc.)	p<0,05
Darbingumo sumažėjimas	15 (40,5 proc.)	7 (25,9 proc.)	8 (80 proc.)	p<0,05
Vidurių užkietėjimas dėl nenoro tuštintis	16 (43,2 proc.)	11 (40,7 proc.)	5 (50 proc.)	p<0,05
Vidurių užkietėjimas dėl noro tuštintis, bet negalėjimo pasituštinti	17 (45,9 proc.)	13 (48,1 proc.)	4 (40 proc.)	p<0,05

2 lentelė. **Maisto produktai, minkštinantys ir kietinantys išmatas**

Dažniausi maisto produktai, kurie minkština išmatas	Bendras obstipacija sergančių asmenų skaičius n = 37 (n / %)	Dažniausi maisto produktai, kurie kietina išmatas	Bendras obstipacija sergančių asmenų skaičius n = 37 (n / %)
Džiovinti vaisiai	15 (40,5 proc.)	Miltiniai produktai	23 (62,2 proc.)
Obuoliai	11 (29,7 proc.)	Ryžiai	17 (45,9 proc.)
Alkoholis	11 (29,7 proc.)	Šokoladas	6 (16,2 proc.)
Kava	10 (27 proc.)	Kiti produktai (bulvių traškučiai, mėsa, riebus maistas)	5 (13,5 proc.)
Maistinės skaidulos	10 (27 proc.)	Bananai	4 (10,8 proc.)
Vanduo	9 (24,3 proc.)	Pienas	2 (5,4 proc.)
Rauginti pieno produktai	6 (16,2 proc.)	Kakava	1 (2,7 proc.)
Burokėliai	5 (13,5 proc.)		
Kiti produktai (kriaušės, pienas ir rauginti kopūstai)	3 (8,1 proc.)		
Aliejus	1 (2,7 proc.)		
Rūkytas	1 (2,7 proc.)		

Per paskutinius 3 mėnesius vidurių laisvinamuosius vaistus vartojo 10 (37 proc.) moterų ir 5 (50 proc.) vyrai ($p=0,476$). Bent kartą laisvinamuosius vaistus vartojo 20 (74 proc.) moterų ir 6 (60 proc.) vyrai ($p=0,406$). Senos preparatus vartojo 8 (21,6 proc.), laktuliozė – 5 (13,5 proc.), bisakodilį – 3 (8,1 proc.), klizmas darė 3 (8,1 proc.), *Gutalax* preparatą vartojo 2 (5,4 proc.), maistines skaidulas – 2 (5,4 proc.), *Forlax* – 1 (2,7 proc.), probiotikus – 1 (2,7 proc.) respondentas. Dietos laikėsi 8 (29,6 proc.) moterys ir 1 (10 proc.) vyras ($p=0,216$).

Rezultatų aptarimas

Vidurių užkietėjimas yra dažna patologija, kuri mūsų tyrimo duomenimis, vargino 8,9 proc. respondentų, literatūros duomenimis – 2–27 proc. gyventojų [2]. Peržvelgę Lietuvos literatūros duomenis, neradome nė vieno anketinio vidurių užkietėjimo tyrimo. Ši tema intymi ir žmonės nelinkę apie tai viešai kalbėti, todėl parengėme anoniminę anketą, tikėdamiesi išsiaiškinti kuo tikslesnius duomenis. Anketą užpildė keturių tyrėjų atsitiktinai parinkti respondentai – iš viso 413. Tačiau sergančių vidurių užkietėjimu grupę sudarė tik 37 respondentai. Mažas skaičius obstipacija sergančių apklaustųjų galėjo lemti statistiškai nepatikimus duomenis. Norint gauti kuo tikslesnius duomenis ir informaciją apie vidurių užkietėjimu sergančių žmonių problemas, reikėtų didinti respondentų imtį.

Pagrindiniai vidurių užkietėjimo gydymo tikslai yra atkurti sutrikusią žarnyno funkciją, panaikinti arba palengvinti simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę, sukeliant kuo mažiau nepageidaujamų simptomų. Mes nustatėme, kad didesnė dalis respondentų, atsiradus tuštinimosi problemoms, informacijos teiravosi ne gydytojo kabinete, o kreipėsi į šeimos narius arba ieškojo internete. Vidurių užkietėjimo gydymas skirstomas į medikamentinį ir nemedikamentinį. Pagrindinis nemedikamentinis gydymas – dieta ir tuštinimosi įpročių laikymasis (palanki aplinka, pakankamas laikas). Nors išgerto vandens kiekio reikšmė vidurių laisvumui išlieka ginčytina [8], mūsų tyrimo daugiau nei pusė respondentų teigė, jog išgeriant 1–2 litrus vandens per parą viduriai tampa laisvesni. Literatūroje teigiama,

kad norint įveikti vidurių užkietėjimą pirmiausia reikėtų koreguoti gyvenimo būdą ir laikytis dietos. Tik apie trečdalis moterų bandė įveikti vidurių užkietėjimą pasitelkusi dietą ir tik vienas vyras mėgino koreguoti savo mitybą. Mūsų tyrimas, kaip ir kiti pasaulyje atlikti tyrimai, patvirtino, kad pagrindiniai maisto produktai, mažinantys vidurių užkietėjimą: daug skaidulinių medžiagų turintys produktai [9], šviežios daržovės, turinčios daug celiuliozės [10], kefyras [11], (džiovintos) slyvos [12–14]. Taip pat tyrime pastebėjome vidurių užkietėjimo ir mažo fizinio aktyvumo ryšį: net 59 proc. respondentų, sergančių vidurių užkietėjimu, dirbo sėdimą darbą ir tik 5 proc. nuolat aktyviai sportavo. Mažas fizinis aktyvumas galėtų skatinti vidurių užkietėjimą ir jo progresavimą, tačiau remiantis literatūros duomenimis didelis fizinis aktyvumas vidurių minkštinimui neturi reikšmingo poveikio, ypač jaunam žmogui [15, 16]. Modifikavus gyvenimo būdą, mitybą ir nesant teigiamo poveikio, rekomenduojamas medikamentinis gydymas. Net 70,3 proc. respondentų bent kartą vartojo vidurių laisvinamuosius vaistus. Skiriami laisvinamieji preparatai: didinantys tūrį (*Psyllium*, inulinas, guaro guma, kalcio polikarbofilas), osmosiniai (polietilenglikolis, laktuliozė, glicerino žvakutės), stimuliuojantys (bisakodilis, senos preparatai) ir išmatas minkštinantys (dokusato druskos) [17]. Taip pat kartais skiriami prokinetikai ar probiotikai [17, 18]. Šiuo metu atliekami naujais tyrimais su serotonino agonistais (tegaserodu, prukalopridu) ir antro tipo chloro kanalų aktyvatoriais (lubiprostonu, linaklotidu) [19]. Iš visų išvardytų laisvinamųjų vaistų mažiausiai nepageidaujamų poveikių turi osmosiniai preparatai. Mūsų tyrime dažniausiai buvo vartojamas stimuliuojantis preparatas bisakodilis, šiek tiek rečiau – laktuliozė. Bisakodilio dažnesnį vartojimą galėjo lemti pigesnė jo kaina.

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis galima teigti, kad pakoregavus mitybą ir dažniau užsiimant fizine veikla būtų galima palengvinti vidurių užkietėjimo sukeltus simptomus.

Išvados

Vidurių užkietėjimu skundėsi 8,9 proc. ($n=37$) atsitiktinės atrankos būdu apkalstytų Vilniaus gyven-

tojų: 27 (73 proc.) moterys ir 10 (27 proc.) vyrų. Dažniausi skundai buvo pilvo pūtimas, skausmingas tuštinimasis, pilvo skausmas neišsituštinus. Dažniausi maisto produktai, minkštinantys vidurius, buvo džiovinti vaisiai, obuoliai ir alkoholiniai

gėrimai. Dažniausi maisto produktai, kietinantys išmatas, buvo miltiniai produktai, ryžiai ir šokoladas. Dažniausiai vidurių užkietėjimui gydyti vartoti senos preparatai, laktuliozė, bisakodilis ir klizmos.

INCIDENCE AND PECULIARITIES OF CONSTIPATION IN ADULT URBAN POPULATION OF LITHUANIA

Vaidotas Urbonas^{1,2}, Monika Vinčerauskaitė², Berta Vištartaitė², Neringa Guobytė², Roberta Jurgulytė²

¹Children's Hospital Affiliatet to Vilnius University Hospital *Santariškių klinikos*, ²Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract. *The aim of the study was to evaluate incidence and peculiarities of constipation in Lithuanian urban adult population by self assessment. Material and methods. Anonymous questionnaires were distributed to 500 adults in one of the shopping malls in Vilnius, Lithuania. The questionnaire of original 28 questions included questions about the frequency, characteristics of bowel movement, food affect for the bowel movement and bowel disorders associated with the symptoms. 413 (82.6 perc.) respondents completed the questionnaire of whom 37 (8.9 perc.) suffered from constipation. We evaluated the appearance of constipation symptoms, their frequency and food affect for the bowel movement. Results. 27 (73 perc.) of women and 10 (27 perc.) of men suffered from constipation. The average age of respondents was 36.43 ± 18.57 years. The time and place of evacuation had direct influence on bowel movement for 19 (70.4 perc.) women and 9 (90 perc.) men (p=0.216). The most common complaints of constipated people were: bloating for 15 (55.6 perc.) women and 9 (90 perc.) men (p=0.144), painful bowel movements for 21 (77.8 perc.) women and 7 (70 perc.) men (p=0.212), abdominal pain caused by incomplete evacuation for 23 (85.2 perc.) women and 8 (80 perc.) men (p=0.935), mood swings and anxiety caused by constipation for 20 (74 perc.) women and 7 (70 perc.) men (p=0.055), headache for 10 (37 perc.) women and 7 (70 perc.) men (p=0.201). The food which often softened feces were: dried fruits 15 (40.5 perc.), apples 11 (29.7 perc.) and alcoholic drinks 11 (29.7 perc.). The food which often stiffened feces were: flour products 23 (62.2 perc.), rice 17 (45.9 perc.) and chocolate 6 (16.2 perc.). Laxatives were used by 20 (74.1 perc.) women and 6 (60 perc.) men (p=0.406). Most common laxatives used for treatment of constipation were: products of senna leaves, lactulose, bisacodyl and enema. Conclusion. 8.9 perc. (37 of 500) of respondents suffered from constipation: 27 (73 perc.) women and 10 (27 perc.) men. The most common complaints of constipated people were bloating, painful bowel movements and abdominal pain caused by incomplete evacuation. The food which often stiffened feces were: flour products, rice and chocolate. Most common laxatives used for self treatment of constipation were products of senna leaves, lactulose, bisacodyl and enema.*

Key words: constipation, bowel movement, laxatives, drugs, symptoms, treatment, diet, food.

LITERATŪRA

1. Hussain ZH, Everhart K, Lacy BE. Treatment of Chronic Constipation: Prescription Medications and Surgical Therapies. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2015; 11 (2): 104–14.

2. Tack J, Ller-Lissner S. MU, Stanghellini G et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23: 697–710.

3. Markland AD, Palsson O, Goode PS et al. Association of Low Dietary Intake of Fiber and Liquids with Constipation: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (5): 796–803.

4. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1257–61.

5. Chevalier P, Lamotte M, Joseph A, Dubois D, Boeckstaens G. In-hospital costs associated with chronic constipation in Belgium: a retrospective database study. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 368–76.

6. Soares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr; 33 (8): 895–901.

7. Dik VK, Siersema PD, Joseph A et al. Constipation-related direct medical costs in 16887 patients newly diagnosed with chronic constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26 (11): 1260–66.

8. Lindeman RD, Romero LJ, Liang HC et al. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55 (7): M361-65.

9. Abdullah MMH, Gyles CL, Marinangeli CPF, Carlberg JG, Jones PJH. Dietary fibre intakes and reduction in functional constipation rates among Canadian adults: a cost-of-illness analysis. *Food & Nutrition Research*. 2015; 59: 10.
10. Lee BR, Ko YM, Cho MH et al. Effects of 12-week Vegetarian Diet on the Nutritional Status, Stress Status and Bowel Habits in Middle School Students and Teachers. *Clin Nutr Res*. 2016; 5 (2): 102–11.
11. Turan I, Dedeli O, Bor S, Ilter T. Effects of a kefir supplement on symptoms, colonic transit, and bowel satisfaction score in patients with chronic constipation: A pilot study. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25: 650–56.
12. Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 750–58.
13. Pasalar M, Lankarani KB, Mehrabani D, Toli-deie HR, Naseri M. The effect of *Descurainia sophia* L. and *Prunus domestica* L. in prevention of constipation among Iranian Hajj Pilgrims, Saudi Arabia. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2013; 4: 1195–204.
14. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SS. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 822–28.
15. Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al. Association of Low Dietary Intake of Fiber and Liquids with Constipation: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Amer J Gastroenterol*. 2013; 108 (5): 796–803.
16. Bellini M, Gambaccini D, Usai-Satta P, et al. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: Fact and fiction. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21 (40): 11362–70.
17. Schuster BG, Kosar L, Kamrul R. Constipation in older adults: Stepwise approach to keep things moving. *Canadian Family Physician*. 2015; 61 (2): 152–58.
18. Paré P, Bridges R, Champion MC, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2007; 21(Suppl B): 3B–22B.
19. Sonu I, Triadafilopoulos G, Gardner JD. Persistent constipation and abdominal adverse events with newer treatments for constipation. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016; 3(1): e000094.

Adresas:

Doc. dr. Vaidotas Urbonas
Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikos filialas
Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius
Tel. mob. +370 600 56127
El. paštas: vaidotasur@gmail.com

Gautas: 2016-09-02

Pataisytas: 2017-02-27

Priimtas spaudai: 2017-05-03

Gripo gydymo galimybės ir ateities perspektyvos

Birutė Zablockienė^{1,2}, Arvydas Ambrozaitis^{1,2}, Tomas Kačergius³

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, ²Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikų* Infekcinių ligų centras, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Santrauka. Gripo virusai yra dažniausi vaikų bei suaugusiųjų kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjai. Gripo infekciją galime kontroliuoti vakcinacija ir vaistais nuo gripo. Vakcinosis padeda išvengti sunkios ligos formos, komplikacijų ir mirties, tačiau vyresniems ar nusilpusio imuniteto asmenims jos gali būti mažiau veiksmingos. Anksčiau gripo gydymui vartoti adamantanai šiuo metu nebeskirtini dėl paplitusio atsparumo. Neuraminidazės inhibitoriai slopina ligos progresavimą iki sunkių formų, ypač anksti pradėjus gydymą. Tačiau net ir ankstyvas gydymas neapsaugo kai kurių ligonių nuo komplikacijų, ypač esant sunkiai gripo formai. Atsparumas vaistams nuo gripo taip pat yra aktuali problema. Pastaraisiais metais tiriama vis daugiau naujų vaistų gripo prevencijai ir gydymui. Straipsnyje apžvelgiami jau vartojami bei tiriamieji vaistai, veikiantys naujus gripo viruso taikinius, viruso ir šeimininko ląstelių sąveiką bei šeimininko imuninį atsaką.

Reikšminiai žodžiai: gripas, neuraminidazės inhibitoriai, gydymas.

Santrumpos: FDA – Maisto ir vaistų administracija (angl. Food and Drug Administration), GKS – gliukokortikosteroidai, H – hemagliutininas, iNOS – indukuojama azoto oksido sintazė, N – neuraminidazė, NF-κB – branduolio faktoriaus kapa B, NO – azoto oksidas, RNR – ribonukleino rūgštis.

Gripo A ir B virusai yra dažniausi vaikų bei suaugusiųjų kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjai. Per kasmetes epidemijas pasaulyje 3–5 milijonai žmonių susergera sunkia gripo forma, iš jų 250 000–500 000 asmenų miršta [1]. Gripo virusams būdingas didelis kintamumas. Dėl gripo viruso paviršiaus antigenų pasyvaus judėjimo, sukkelto hemagliutinino ir neuraminidazės genų taškinė mutacijų, susidaro naujos viruso potipių padermės, todėl kasmet kyla gripo protrūkiai arba epidemijos. Įvykus antigenų poslinkiui (angl. *shift*), tarp kelių skirtingų gripo virusų potipių pasikeičia ar persigrupuoja visas RNR segmentas. Tuomet susidaro naujas gripo A viruso potipis, turintis skirtingą hemagliutininę ar neuraminidazę. Šiam pasikeitusiam viruso potipiui žmonės neturi imuniteto ir todėl kyla pandemijos. Tikėtina, kad 2009 metų pandeminis virusas kilo dėl genetinio persigrupavimo tarp žmonių, paukščių ir kiaulių gripo virusų [2]. Pasaulinė 2009 metų pandemija per 18 mėnesių nusinešė apie 300 000 žmonių, daugiau jaunų, gyvybes [3]. Žmonių mirštamumas nuo cirkuliuojančių paukščių gripo virusų yra ypač didelis ir siekia apie 60 proc. esant H5N1 ir apie 30 proc. esant H7N9 virusų potipiams. Laimei,

šie virusai dar neįgijo efektyvaus perdavimo iš žmogaus žmogui savybės.

Šiuo metu gripo infekciją galime kontroliuoti vakcinomis ir vaistais nuo virusų. Vakcinosis kasmet yra atnaujinamas atsižvelgiant į prognozuojamą gripo virusų antigeninę sudėtį. Jos padeda išvengti sunkios ligos formos, komplikacijų ir mirties, tačiau vyresniems ar nusilpusio imuniteto asmenims gali būti mažiau veiksmingos. Be to, esant naujo viruso potipio sukeltai epidemijai ar pandemijai, efektyvios vakcinosis pagaminimas užtrunka.

Gripo gydymas neuraminidazės inhibitoriais slopina ligos progresavimą, padeda išvengti sunkių formų, ypač anksti pradėjus gydymą. Tačiau net ir ankstyvas gydymas neapsaugo nuo komplikacijų kai kurių ligonių, ypač užsikrėtusių 2009 metų pandemio gripo A H1N1 virusu ar paukščių gripo viruso potipiais A H5N1 ar A H7N9. Taip pat gydymas vienu antivirusiniu vaistu gali skatinti atsparumo vaistui vystymąsi, ypač nuslopinto imuniteto ar gretutinėmis ligomis sergantiems asmenims. Todėl reikalingi nauji vaistai gripo prevencijai ir gydymui. Šiame straipsnyje apžvelgiami jau vartojami vaistai bei tiriamieji vaistai, veikiantys naujus gripo viruso

taikinius, viruso ir šeimininko sąveiką bei šeimininko imuninį atsaką.

Praeityje vartoti ir dabar vartojami vaistai

M2 jonų kanalo inhibitoriai: adamantanai

Pirmieji vaistai nuo gripo buvo adamantanai: amantadinas bei rimantadinas. Adamantanai blokuoja vandenilio jonų patekimą per gripo A paviršiaus glikoproteiną M2 ir taip sutrikdo viruso apvalkalo šalinimo procesą bei viruso genomo pernašą į infekuotos ląstelės branduolį. Tačiau šie vaistai veikia tik gripą A, sukelia nemažai nepageidaujamų poveikių ir greitai atsiranda jiems atsparių gripo viruso padermių. Apie 30 proc. ligonių, gydomų adamantanais, po 2–3 dienų gydymo išsivysto atsparumas. Vaistams atsparios viruso padermės geba efektyviai daugintis ir plisti iš vieno asmens kitam neprarasdamos patogeniškumo [4]. Pastaraisiais metais visame pasaulyje pastebimas sezoninių H1N1 ir H3N2, 2009 metų pandemio H1N1 ir H5N1 paukščių gripo virusų didelis atsparumas adamantanams [5]. M2-inhibitorių atsparumas vystosi dėl mutacijų M2 baltyme. Dažniausiai pasitaikanti mutacija yra S31N, ji sudaro iki 95 proc. [5]. Dėl pasaulyje paplitusio atsparumo adamantanams, nepageidaujamų poveikių ir specifškumo tik gripui A šiuo metu nerekomenduojama skirti amantadino ar rimantadino gripui gydyti, pirmenybė teikiama naujesnės kartos vaistams – neuraminidazės inhibitoriams.

Neuraminidazės inhibitoriai

Gripo virusas turi du išorinius antigenus – hemagliutininą (H) ir neuraminidazę (N). Šeimininko ląstelėse naujai pasigaminę gripo virusai lieka prisitvirtinę prie ląstelių membranos dėl hemagliutinino sąveikos su ląstelių receptoriais, turinčiais sialo rūgštį. Neuraminidazė suardo kvėpavimo takų gleivinėje esančią sialo rūgštį, todėl gripo virusai gali pasišalinti iš infekuotos ląstelės, apsisaugo nuo savaiminės tarpusavio agregacijos ir gali vėl užkrėsti naujas kvėpavimo takų epitelio ląsteles. Slopinant neuraminidazę, naujai susiformavę virusai agreguoja infekuotos ląstelės paviršiuje ir negali plisti

organizme. Skirtingai nuo adamantanų, neuraminidazės inhibitoriai veikia ir gripo A, ir gripo B virusus, rečiau sukelia nepageidaujamų poveikių ir lėčiau vystosi atsparumas šiems vaistams.

Gripo gydymui ir prevencijai dažniausiai vartojami neuraminidazės inhibitoriai yra zanamiviras ir oseltamiviras. Oseltamiviras skiriamas *per os*, zanamiviras – inhaliaciniu būdu. Kadangi neuraminidazės inhibitoriai slopina gripo viruso replikaciją, vaistus rekomenduojama pradėti vartoti kuo anksčiau, pageidautina per 48 valandas nuo ligos pradžios. Naujausių sisteminių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų apžvalgų duomenimis, gydymas oseltamiviru sumažino ligos trukmę suaugusiems ir vaikams [6, 7], apatinių kvėpavimo takų komplikacijų riziką ir suaugusiųjų hospitalizacijos dažnį [6], o zanamiviras – ligos trukmę suaugusiems pacientams [8].

Neuraminidazės inhibitoriai paprastai toleruojami gerai, tačiau zanamivirą atsargiai reikėtų skirti asmenims, sergantiems bronchine astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga dėl galimo bronchų spazmo. Dažniausi nepageidaujami poveikiai vartojant oseltamivirą yra pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas. Jie pasitaiko 5–10 proc. ligonių, tačiau paprastai savaime išnyksta per 1–2 dienas.

Skirtingai nei adamantanams, atsparumas neuraminidazės inhibitoriams vystosi per ilgesnį laiką ir rečiau. Dažniausia mutacija, sukelianti atsparumą oseltamivirui, yra H274Y neuraminidazės gene, tačiau mutavę virusai lieka jautrūs zanamivirui. Visuomenėje atsparumas oseltamivirui buvo retas iki 2007 metų dėl mažesnio atsparių padermių virulentiškumo. Nuo 2007–2008 metų pradėjo plisti sezoninio H1N1 gripo padermė su H274Y mutacija, lemiančia atsparumą oseltamivirui asmenims, anksčiau negydytiems šiuo vaistu. 2008 metų pabaigoje ši padermė išplito visame pasaulyje. Dauguma pastarųjų metų cirkuliuojančių gripo viruso potipių yra jautrūs oseltamivirui ir zanamivirui. 2013–2014 metų gripo sezono metu 98,2 proc. tirtų 2009 metų pandemio gripo A H1N1 virusų buvo jautrūs oseltamivirui ir 100 proc. jautrūs zanamivirui [9]. Tačiau atsparumas oseltamivirui ir zanamivirui gali atsirasti gydant, ypač vaikus, kuriems paprastai būdinga didesnė gripo viruso viremija, ir nuslopinto imuniteto asmenims, kurie virusą skiria ilgesnį laiką [10].

Daugelį metų išlieka leidžiamųjų vaistų poreikis gydant sunkų gripą. Juos skiriant būtų greitai pasiekama didelė vaisto koncentracija ligonio kraujyje. Kai ligonis netoleruoja geriamojo oseltamiviro ar yra prasta vaisto absorbcija dėl gastrostazės, malabsorbcijos ar gastrointestinio kraujavimo, svarstyta dėl leidžiamųjų peramiviro ar zanamiviro skyrimo. Šiuo metu yra atliekami intraveninio vandeninio zanamiviro tirpalo klinikiniai tyrimai. Jis būtų tinkamas pasirinkimas gydant įtariamą ar patvirtintą oseltamivirui atsparaus 2009 metų pandemio gripo A H1N1 sukeltą infekciją [11].

Naujasis neuraminidazės inhibitorius peramiviras (*Rapivab*) buvo patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) 2014 metais 18 metų ir vyresnių pacientų ūminiam nekomplikuotam gripui gydyti. Dar anksčiau šis vaistas buvo patvirtintas Japonijoje (*Rapiacta*) ir Pietų Korėjoje (*Peramiflu*). Peramiviras skiriamas vienkartinė 600 mg intravenine infuzija, todėl yra pasirinktinai ligoniams, kurie negali vartoti geriamojo oseltamiviro ar inhaliuoti zanamiviro. Peramiviras efektyviai veikia žmonių gripo A ir B virusus, taip pat *in vitro* efektyviai veikia paukščių gripo virusus H5N1, H7N9 ir H9N2. Tačiau virusai, turintys H274Y mutaciją oseltamivirui, yra mažiau jautrūs ir peramivirui. Klinikinių tyrimų duomenimis, vaistas yra gerai toleruojamas ir suaugusiųjų, ir vaikų. Galimi nepageidaujami poveikiai yra gastrointestiniai sutrikimai ir neutropenija, bet paprastai jie neryškūs ir praeina savaime [12].

Kitas naujas neuraminidazės inhibitorius laninamiviro oktanoatas (*Inavir*) buvo patvirtintas Japonijoje 2010 metais. Inhaliuojamas laninamiviro oktanoatas plaučiuose virsta aktyvia forma – laninamiviru. Vaisto struktūra panaši į zanamiviro, tačiau jam būdingas ilgesnis veikimo pusperiodis, todėl skiriamas vienkartinai. Laninamiviro ir oseltamiviro efektyvumas gydant 2009 metų pandemio gripo A H1N1 viruso, sezoninio A H3N2 bei B gripo virusų sukeltas infekcijas yra panašus. *In vitro* ir gyvūnų modelių tyrimų duomenimis, vaistas efektyviai veikia ir paukščių gripo H5N1 virusus. Laninamiviras taip pat veiksmingas gydant oseltamivirui atsparius gripo potipius su H274Y mutacija. Didžiausias šio vaisto klinikinis pranašumas yra vienkartinis jo skyrimas. Tai patogiu ir ligoniui, ir gydytojui. Tikima-

si, kad šis vaistas galėtų būti naudojamas ateityje, kilus gripo pandemijoms [13].

Pagrindinės eksperimentinių vaistų nuo gripo klasės

Kuriamus vaistus nuo gripo infekcijos galima suskirstyti į keletą klasių pagal jų veikimo pobūdį. Tai vaistai, veikiantys naujus gripo viruso taikinius; viruso ir šeimininko sąveiką bei šeimininko imuninį atsaką (žr. pav.).

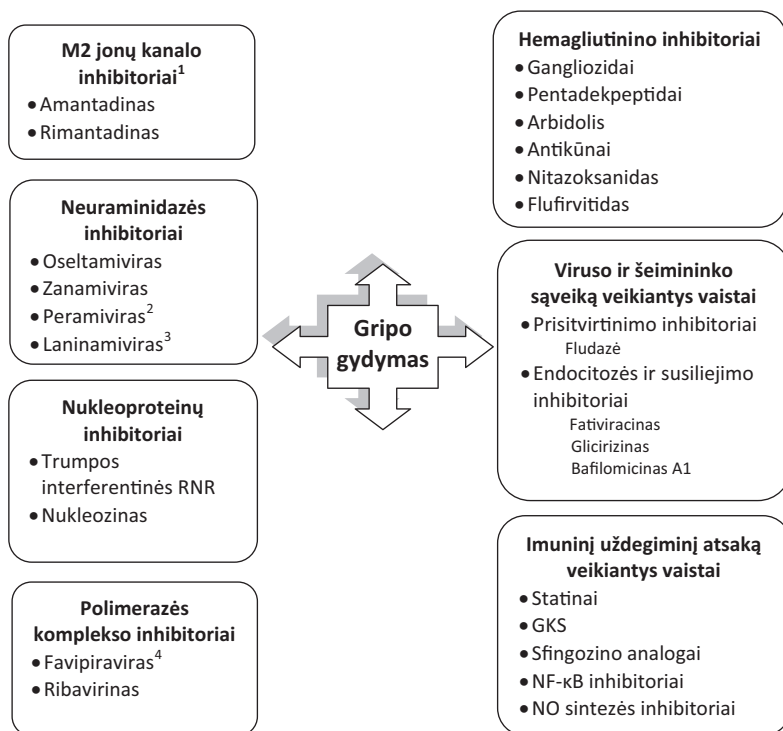
Vaistai, veikiantys gripo virusą

Hemagliutinino inhibitoriai

Gripo viruso hemagliutininę sudaro galvutė su receptoriaus jungimosi vieta ir kamieno struktūra, turinti specialų jungimosi baltymą, dalyvaujantį susiliejant viruso ir ląstelių endosomų membranoms. Yra aprašytų sintetinių medžiagų, kurios konkuruoja su ląstelėse esančiais sialo rūgšties receptoriais, pavyzdžiui, gangliozidai SPG (sialilparaglobozidas), GD1a, GM3, GM4 [14]; pentadekpeptidai ar liposomos su glikan-sialilneolacto-N-tetraoze-c (LSTc) [15]. Prisijungdamos prie hemagliutinino receptorių jungimosi vietos jos apsaugo šeimininko ląsteles nuo sąveikos su virusu.

Kitame infekcijos etape, kai gripo virusas yra prisijungęs prie šeimininko ląstelių receptorių, vyksta endocitozė. Rūgštinė terpė endosomose sukelia negrįžtamus struktūrinius hemagliutinino pakitimus, dėl kurių viruso ir ląstelių membranos susilieja ir virusas netenka apvalkalo. Cheminės medžiagos, slopinančios šiuos struktūrinius pokyčius, stabdo viruso replikaciją. Rusijoje ir Kinijoje gripui A ir B gydyti yra vartojamas šiuo mechanizmu veikiantis arbidolis [16].

Kita hemagliutinino inhibitorių tyrimų kryptis yra neutralizuojantys antikūnai. Jau per 1918 metų pandemiją buvo pastebėtas pasveikusių nuo gripo žmonių kraujo produktų efektyvumas gydant gripo sukeltą plaučių uždegimą. Yra aprašyta keletas atvejų, kai pasveikusiujų plazma buvo sėkmingai naudojama sunkiam paukščių gripui H5N1 ir 2009 m. pandemiam A H1N1 gripui gydyti. Dabar



Pav. Šiuo metu naudojami ir pagrindiniai tiriamieji vaistai nuo gripo

Paaiškinimai: 1 – nebevertojami dėl atsparumo, 2 – patvirtintas JAV, Japonijoje, Pietų Korėjoje, 3 – patvirtintas Japonijoje, 4 – patvirtintas Japonijoje.

atliekami keleto neutralizuojančių gripo antikūnų (CR8020, CR6261, MEDI8852, CT-P27, MHAB5553A, MHAA4549A, VIS410) klinikiniai tyrimai [17].

Vaistas nuo parazitų nitazoksanidas turi ir imunomoduliuojančių savybių. Jis aktyvina interferoną indukuojančius genus. Manoma, kad jis slopina hemagliutinino susidarymą, jo pernašą link šeimininko ląstelės membranos ir subrendusių viruso dalelių atsipalaidavimą [17]. Vaisto efektyvumas buvo įrodytas atliekant 2b/3 fazės klinikinius tyrimus. Nitazoksanidas veikia gripo A, B bei daugelį kitų virusų.

Kuriami peptidai prieš stabilias hemagliutinino kamieno sekas; šie peptidai slopina hemagliutinino gebėjimą jungtis. Vienas tokių peptidų, flufirvitidas, šiuo metu yra naudojamas 1 fazės klinikiniame tyrime [18].

Viruso polimerazės komplekso inhibitoriai

Gripo viruso genomo transkripcija ir replikacija vyksta veikiant viruso nuo RNR-priklausomai polimerazei, sudarytai iš trijų vienetų: PB1, PB2 ir PA. Kadangi gripo RNR polimerazė yra vienoda įvairiose gripo viruso padermėse, ji yra geras taikynys kuriant naujus vaistus nuo gripo. Šios klasės vaistų pranašumas yra platus veikimas prieš įvairias gripo viruso padermes bei maža tikimybė atsparumui išsivystyti.

Geriausiai ištirtas šios klasės vaistas yra nukleozidų analogas favipiraviras (T-705) [19]. Jis yra metabolizuojamas ląstelių viduje ir slopina gripo viruso RNR sintezę. Favipiraviras veikia gripo A, B ir C virusus, taip pat padermes, atsparias amantadinui ir oseltamivirui. Eksperimentuojant su gyvūnais, vaistas buvo efektyvus nuo paukščių H5N1 bei H7N9

virusų. Favipiraviras (*Avigan*) buvo registruotas Japonijoje 2014 metų kovo mėnesį. Jis galėtų būti skiriamas kilus naujos viruso padermės sukeltam protrūkiui ar esant neefektyviam gydymui neuraminidazės inhibitoriais. Šiuo metu atliekami vaisto 3 fazės klinikiniai tyrimai JAV bei Europoje.

Nukleoproteinų inhibitoriai

Gripo viruso nukleoproteinai atlieka svarbias viruso gyvybinio ciklo reguliacines ir struktūrines funkcijas. Jie turi stabilias aminorūgščių sekas, todėl yra tinkamas antivirusinių vaistų taikynys. *In vitro* bei naudojant gyvūnų modelius tiriamos stabilioms nukleoproteino nukleotidų sekoms specifiškos trumpos interferentinės RNR (angl. *siRNA*). Šie tiriamieji vaistai sumažino gripo viremiją bei mirštumą gydant paukščių H5N1 bei H7N9 virusais užkrėstas peles. Kitas tiriamas vaistas yra nukleozinas, kuris sukelia nukleoproteinų agregaciją ir slopina nukleoproteinų pernašą iš citoplazmos į branduolį. Nukleozinas efektyviai slopino gripo A viruso replikaciją *in vitro* bei pelių modelyje [20].

Antivirusinės medžiagos, veikiančios gripo ir šeimnininko sąveiką

Šiuo metu vartojami vaistai nuo gripo veikia paties viruso baltymus. Tačiau gripo infekcijos patogenezėje dalyvauja daug svarbių šeimnininko ląstelių faktorių, prieš kuriuos taip pat kuriami nauji vaistai. Tikėtina, kad vartojant vaistus prieš šeimnininko ląsteles taikinius neturėtų atsirasti atsparių gripo viruso padermių. Tačiau ląstelės funkcijos sutrikdymas gali sukelti netikėtų nepageidaujamų poveikių, kurie turi būti labai atidžiai išnagrinėti. Tiriamos medžiagos, kurios slopina viruso prisitvirtinimą prie šeimnininko ląstelės receptorių, endocitozę, viruso ir endosomų membranų susiliejimą, apvalkalo netekimą ir viruso genomo patekimą į branduolį.

Viruso prisitvirtinimo inhibitoriai

Sialidazės pašalina nuo epitelio ląstelių sialo rūgštį, dėl to sutrinka gripo viruso hemagliutinino gebėjimas prisijungti. Vienas iš tiriamų viruso prisitvirtinimo inhibitorių yra fludazė (DAS 181), kuri yra su-

daryta iš sialidazės domeno, išgauto iš *Actinomyces viscosus*, ir prie ląstelės paviršiaus pritvirtinančio domeno [21]. Fludazė šiuo metu yra tiriami II fazės klinikiniame tyrime. Ji veikia ir gripo A, ir gripo B virusus. Ląstelių kultūrose bei pelių modeliuose fludazė taip pat slopino paukščių gripo H5N1 replikaciją [21]. Kadangi fludazės taikynys yra šeimnininko ląstelė, manoma, kad šis vaistas neturėtų skatinti atsparumo vystymosi.

Endocitozės ir susiliejimo inhibitoriai

Gripo virusai patenka į ląstelę endocitozės būdu. Dėl endosomose esančios rūgštinės terpės pakinta gripo viruso baltymų erdvinė struktūra. Pakitusios struktūros glikoproteinai priartina viriono ir ląstelės membranas viena prie kitos, jos susilieja ir atsiveria ertmė, per kurią viruso nukleoproteinai patenka į ląstelės citoplazmą. Kai kurie glikolipidai, pavyzdžiui, fativiracinas [22] ar glicirizinas [23], stabilizuoja ląstelės membranas ir taip slopina viruso endocitozę.

Kitas galimas viruso endocitozės slopinimo mechanizmas yra rūgštinės terpės endosomoje mažinimas. Tokiu veikimu pasižymi kai kurie makrolidų grupės antibiotikai, pavyzdžiui, bafilomicinas A1 [24].

Vaistai, veikiantys šeimnininko imuninį ir uždegimo atsaką

Esant sunkiai gripo infekcijai, ypač sukeltai pandeminio ar paukščių gripo padermių, organizme sustiprėja uždegiminis atsakas bei išsiskiria dideli kiekiai uždegiminių citokinų – tai vadinama citokinų audra. Tiriami įvairūs vaistai (pvz., kortikosteroidai, aspirinas, monokloniniai antikūnai, citokinų ir chemokinų antagonistai, statinai ir sfingozinų analogai), kuriuos skiriant kartu su vaistais nuo gripo viruso būtų slopinamas per stiprus šeimnininko uždegiminis atsakas į infekciją.

Statinai

Statinai slopina ląstelių 3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermentą A (HMG-CoA reduktazę), kuris yra svar-

bus cholesterolio biosintezei kepenyse, ir yra plačiai vartojami hipercholesterolemijai gydyti. Kai kurie tyrėjai nustatė, kad hospitalizuotų dėl gripo ligonių, kurie vartojo statinus, mirštamumas buvo mažesnis [25]. Tačiau tiriant 2009 m. pandemio gripo A H1N1 atvejus ryšio tarp statinų vartojimo ir sumažėjusio mirštamumo nerasta [26]. Skirtingiems tyrimų rezultatams galėjo turėti įtakos skirtingos tirtos virusų padermės, vartotų statinų dozės ir skyrimo dažnio skirtumai ar aplinkos veiksniai.

Gliukokortikosteroidai

Klinikinėje praktikoje sisteminiai gliukokortikosteroidai dažnai vartojami gripo sukeltam plaučių uždegimui ir ūminio respiracinio distreso sindromui gydyti. Tačiau 2009 A H1N1 gripo pandemijos metu atliktų tyrimų duomenimis, gliukokortikosteroidų skyrimas buvo susijęs su užsitęsusia viruso replikacija, dažnesnėmis antrinėmis bakterinėmis ir grybelinėmis infekcijomis, didesniu intensyviosios terapijos skyriuose gydomų ligonių mirštamumu [27].

Sfingozino analogai

Sfingozino analogai, prisijungdami prie sfingozino receptorių, skatina limfocitų sekvestraciją limfmazgiuose, mažina uždegiminių ląstelių infiltraciją bei aktyvavimą kvėpavimo takuose ir slopina citokinų bei chemokininų sekreciją esant gripo infekcijai [28]. Vienas šių vaistų, fingolimodas (FTY720), išgaunamas iš grybelių metabolitų, taip pat yra tiriamas jo tinkamumas kai kurioms autoimuninėms ligoms, širdies nepakankamumui, aritmijoms gydyti. Pašalinus hidroksilo grupę iš fingolimodo, gaunama medžiaga AAL-4, kuri yra daug greičiau fosforilinama žmonių organizme. Gyvūnų modelių tyrimuose AAL-4 efektyviai slopino „citokinų audrą“, sukeliančią plaučių pažeidimą gripo infekcijos metu [28].

Branduolio faktoriaus kapa B (NF-κB) inhibitoriai

NF-κB yra daugelio įgimto ląstelinio imuniteto genų transkripcijos faktorius. Esant gripo infekcijai NF-κB yra svarbus citokinų ir interferono sintezei bei paties gripo viruso dauginimuisi. Tyrimuose su ląstelių kultūromis bei naudojant pelių modelių NF-κB inhibitoriai tiesiogiai slopino gripo virusą ir reguliavo sisteminį uždegimą [29]. Tačiau dar trūksta tyrimų su gripu segančiais žmonėmis.

Azoto oksido (NO) sintezės inhibitoriai

Padidėjusi tokių laisvųjų radikalų kaip NO gamyba sukelia plaučių pažeidimą sergant gripu. Dideli NO kiekiai gaminami aktyvinant indukuojamą azoto oksido sintazę (iNOS). Pelių modelių tyrimuose nustatyta, kad iNOS fermento poveikio slopinimas naudojant jo inhibitorius gali sumažinti plaučių pažeidimą sergant gripu [30], tačiau dar nėra duomenų apie iNOS slopinimo reikšmę žmogaus organizmui sergant gripu.

Apibendrinimas

Šiuo metu gripo gydymui skiriami neuraminidazės inhibitoriai yra pakankamai veiksmingi, tačiau ne visada apsaugo nuo gripo komplikacijų ir mirties. Gripo virusui būdingas greitas kintamumas, dėl ko gali kilti naujos pandemijos ir išsivystyti atsparumas vartojamiems vaistams nuo gripo, kaip įvyko vartojant adamantanus. Pastaraisiais metais pasiekta pažanga tiriant leidžiamuosius neuraminidazės inhibitorius, taip pat tiriami nauji vaistai, veikiantys kitus gripo viruso taikinius ir gripo viruso ir šeimininko sąveiką. Siekiama, kad vaistai veiktų ir A, ir B gripo virusus bei neskatintų atsparumo vystymosi. Daug vilčių teikianti tyrimų kryptis yra deriniai kartu su vaistais, slopinančiais per stiprią šeimininko imuninę ir uždegimo reakciją.

CURRENT AND FUTURE TREATMENT PERSPECTIVES FOR INFLUENZA

Birutė Zablockienė^{1,2}, Arvydas Ambrozaitis^{1,2}, Tomas Kačergius³

¹Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Infectious and Chest Diseases, Dermatovenerology and Allergology, ²Vilnius University Hospital *Santariškių klinika*, Centre of Infectious Diseases, ³Vilnius University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract. *Influenza viruses are the major causes for respiratory infections in children and adults. Currently two main strategies are used to control influenza infections: vaccination and antiviral treatment. Influenza vaccines provide protection from severe disease, complications and death, but may be insufficiently effective for older or immunocompromised patients. Due to the high global prevalence of resistant influenza virus strains the use of adamantanes is currently suspended. The antiviral treatment with neuraminidase inhibitors reduce the risk of progressive illness if initiated sufficiently soon after the illness onset. However, even early treatment in some cases doesn't protect from complications of influenza and there is still the lack of parenteral agents for seriously ill patients. Resistance to these available influenza antivirals among circulating influenza viruses highlights the need to develop alternative approaches for the prevention and treatment of influenza. This review presents an overview of currently available drugs for influenza treatment as well as summarizes some new antiviral strategies that are now being investigated covering agents targeting new viral proteins, host-virus interaction and the host-directed immunomodulators.*

Key words: *influenza, neuraminidase inhibitors, treatment.*

Literatūra

1. WHO. Influenza (seasonal). Fact sheet; November, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
2. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective – emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009; 361: 279–85.
3. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 687–95.
4. Bright RA, Shay D, Bresee J, et al. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents – United States, 2005–06 influenza season. *J Am Med Ass* 2006; 295: 881–82.
5. Dong G, Peng C, Luo J, et al. Adamantane-resistant influenza A viruses in the world (1902–2013): frequency and distribution of M2 gene mutations. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119115.
6. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729–37.
7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545.
8. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2547.
9. Takashita E, Meijer A, Lackenby A, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013–2014. *Antiviral Res* 2015; 117: 27–38.
10. Yen HL. Current and novel antiviral strategies for influenza infection. *Curr Opin Virol* 2016; 18: 126–34.
11. Writing Committee of the WHO CoAoPI, Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362 (18): 1708–19.
12. Alame MM, Massaad E and Zaraket H. Peramivir: a novel intravenous neuraminidase inhibitor for treatment of acute influenza infections. *Front Microbiol* 2016; 7: 450.
13. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (10): 851–57.
14. Terabayashi T, Morita M, Ueno M, et al. Inhibition of influenza-virus-induced cytopathy by sialylglycoconjugates. *Carbohydr Res* 2006; 341: 2246–53.
15. Hendricks GL, Weirich KL, Viswanathan K, et al. Sialylneolacto-N-tetraose c (LSTc) –bearing liposomal decoys capture influenza A virus. *J Biol Chem* 2013; 288: 8061–73.
16. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res* 2009; 81: 132–40.
17. Naesens L, Stevaert A, Vanderlinden E. Antiviral therapies on the horizon for influenza. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 30: 106–15.
18. Badani H, Garry RF, Wimley WC. Peptide entry inhibitors of enveloped viruses: the importance of inter-

facial hydrophobicity. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1838: 2180–97.

19. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100: 446–54.

20. Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals – current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol* 2014; 61: 495–504.

21. Triana-Baltzer GB, Gubareva LV, Nicholls JM, et al. Novel pandemic influenza A(H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein. *PLoS One* 2009; 4 (11): e7788.

22. Harada S, Yokomizo K, Monde K, et al. A broad antiviral neutral glycolipid, fattiviracin FV–8, is a membrane fluidity modulator. *Cell Microbiol* 2007; 9: 196–203.

23. Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, et al. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. *Antiviral Res* 2009; 83: 171–78.

24. Ochiai H, Sakai S, Hirabayashi T, et al. Inhibitory effect of bafilomycin A1, a specific inhibitor of vacuolartype proton pump, on the growth of influenza A and B viruses in MDCK cells. *Antiviral Res* 1995; 27: 425–30.

25. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L et al. Association between use of statins and mortality among pa-

tients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012; 205: 13–19.

26. Brett SJ, Myles P, Lim WS et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One* 2011; 6: e18120.

27. Kim SH, Hong SB, Yun SC, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza AH1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1207–14.

28. Marsolais D, Hahm B, Walsh KB, et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1560–65.

29. Pinto R, Herold S, Cakarova L, et al. Inhibition of influenza virus-induced NF-kappa B and Raf/MEK/ERK activation can reduce both virus titers and cytokine expression simultaneously in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2011; 92: 45–56.

30. Vlahos R, Stambas J, Bozinovski S, Broughton BRS, Drummond GR, et al. Inhibition of Nox2 oxidase activity ameliorates influenza A virus induced lung inflammation. *PLoS Pathog* 2011; 7 (2): e1001271.

Adresas:

Birutė Zablockienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Vilniaus universiteto ligoninės *Santariškių klinikų* Infekcinių ligų centras,

Birutės g. 1/20, LT-08117 Vilnius

Tel. +370 5 2724657

El. paštas: Birute.Zablockiene@santa.lt

Gautas: 2017-02-11

Priimtas spaudai: 2017-05-03

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.

Autorstė

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 atsikirai 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* šriftu). 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 atitiktens – 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 tęstiniais 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 viršininko 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 paveikslito 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 leidė-

jui 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 Concensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 1998; 1(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*. 15th 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.

Turiny Contents

Vedamasis / Editorial

Europos pediatrių akademijos pareiškimas: Europa turi apsaugoti vaikus ir jaunuolius nuo pasyvaus rūkymo	3
European Academy of Paediatrics Statement: Europe Needs to Protect Children and Youths Against Secondhand Smoke <i>Adamos Hadjipanayis, Tom Stiris, Stefano del Torso, Jean-Christophe Mercier, Arūnas Valiulis, Jonas Ludvigsson</i>	
Lietuvos mokslų akademijos Motinos ir vaiko komisijos metinės konferencijos „Modernioji pediatrija 2017“ programa (Vilnius, 2017 m. birželio 1 d.)	5
Programme of Annual Conference of Commission of Mother and Child of Lithuanian Academy of Sciences „Modern Paediatrics 2017“ (Vilnius, June 1, 2017)	
XXI Vilniaus tarptautinės vaikų pulmonologijos ir alergologijos konferencijos-mokyklos programa (Vilnius, 2017 m. birželio 2 d.)	7
Programme of 21 st Vilnius International Paediatric Pulmonology and Allergology Conference – School (Vilnius, June 2, 2017)	
Virusų reikšmė astmos patogenezėje – ar visi virusai lygiaverčiai?	9
The Role of Viruses in Asthma Pathogenesis: Are All Viruses Equal? <i>Andrew Bush</i>	
Lietuvos ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėse randamų pneumokokų serotipai ir jų atsparumas antibakteriniams preparatams	19
Serotypes and antimicrobial resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> , isolated from nasopharynx of preschool children in Lithuania <i>Indrė Stacevičienė, Sigita Petraitienė, Tomas Alasevičius, Daiva Vaičiūnienė, Vytautas Usonis</i>	
Išorinių veiksnių įtaka 1–6 metų vaikų sergamumui ūminėmis kvėpavimo ligomis	31
The Influence of Environmental Factors on Incidence of Acute Respiratory Infections Among 1–6 Years Children <i>Sigita Petraitienė, Barbora Sakalauskaitė, Akvilė Rudėnaitė, Joana Sinkevič, Miglė Leonavičiūtė Klimantavičienė</i>	
Lietuvos mažųjų miestų mokyklų mokinių tėvų dalyvavimas vaikų sveikatos stiprinimo procese	40
The Involvement of Parents of School Children of Small Lithuanian Towns in Health Promotion Process <i>Rūta Maceinaitė, Genė Šurkienė</i>	

Alerginii rinitu sergančių vaikų poliežuvinės specifinės imunoterapijos efektyvumas po dviejų gydymo sezonų	49
Efficacy of Specific Sublingual Immunotherapy Treatment After Two Seasons in Children With Allergic Rhinitis <i>Rūta Povilauskaitė, Neringa Buterlevičiūtė, Vilma Marčiukaitienė, Odilija Rudzevičienė</i>	
Suaugusiųjų bronchų astma sergančių pacientų įkvėpimo srovės greičio reikšmė parenkant tinkamą inhaliatorių	57
Importance of Inspiratory Flow Rate for Selection of Device of Adults with Bronchial Asthma <i>Gintarė Grincevičienė, Neringa Stirbienė, Viktorija Paltarackienė, Roma Puronaitė, Violeta Kvedarienė</i>	
Plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybės ir supratimo apie ligą įvertinimas	66
Quality of Life and Perception of the Disease of Patients with Lung Cancer <i>Domantas Galkauskas, Silvija Zemnickienė, Vaida Gedvilaitė, Rūta Kibarskytė, Rasa Gauronskaitė, Irina Liustrickytė, Rolandas Zablockis, Edvardas Danila</i>	
Provokacinis oralinis mėginys diagnozuojant maisto alergiją klinikinėje praktikoje	76
Oral Food Challenge in Food Allergy Diagnostics in Clinical Practice <i>Ieva Laukytė-Gaulė, Edita Gavelienė, Rūta Dubakienė, Vilma Marčiukaitienė, Odilija Rudzevičienė</i>	
Padidėjusio jautrumo reakcijos į cefalosporinus	85
Hypersensitivity to Cephalosporins <i>Neringa Stirbienė, Ieva Polianskytė, Odilija Rudzevičienė</i>	
Probiotikų pasiūla Lietuvos vaistinėse, jų sudėties ir medicininės paskirties įvertinimas	95
Availability, Composition and Therapeutic Value of Probiotics in Lithuanian Pharmacies <i>Roberta Vargalytė, Eglė Vaitkaitienė, Irma Vargalytė, Danielė Ivanauskaitė</i>	
Lietuvos miesto gyventojų vidurių užkietėjimo dažnis ir jo ypatumai	114
Incidence and Peculiarities of Constipation in Adult Urban Population of Lithuania <i>Vaidotas Urbonas, Monika Vinčerauskaitė, Berta Vištartaitė, Neringa Guobytė, Roberta Jurgulytė</i>	
Gripo gydymo galimybės ir ateities perspektyvos	120
Current and Future Treatment Perspectives for Influenza <i>Birutė Zablockienė, Arvydas Ambrozaitis, Tomas Kačergius</i>	
Informacija autoriams	128
Instructions for Authors	

VAIKŲ PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA

2017 m. gegužė, XX tomas, Nr. 1

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

Vyriausiasis redaktorius **Arūnas Valiulis**

Lietuvių 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: ld@ld.vu.lt
Spausdino UAB „Baltijos kopija“
Kareivių g. 13B, LT-09109 Vilnius

Kaina 9 Eur