

# IMUNOSUPRESINIS GYDYMAS PO PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJOS

EDITA GASIŪNIENĖ<sup>1</sup>, VALDAS ŠARAUSKAS<sup>2</sup>, DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

<sup>2</sup> KMU PATOLOGINĖS ANATOMIJOS KLINIKA

**Reikšminiai žodžiai:** indukcinė imunosupresija, palaikomoji imunosupresija, atmetimo reakcijos, plaučių transplantacija.

**Santrauka.** Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 2000–2006 metais indukcinė imunosupresija buvo taikyta 54 proc. pacientų po plaučių transplantacijos. Indukcinei imunosupresijai naudoti šie imunosupresiniai vaistai: polikloniniai antikūnai, IL-2 antagonistai, monokloniniai antikūnai. Palaikomajai imunosupresijai skiriamas trijų vaistų derinys, į kurį įeina kalcineurino inhibitorius, antiproliferacinis vaistas ir gliukokortikosteroidas. Gydant persistuojančią ūminę atmetimo reakciją pirmiausia ciklosporinas A pakeičiamas takrolimusu. Gydant lėtinę atmetimo reakciją modifikuojama palaikomoji imunosupresija, imunosupresinis gydymas papildomas kitų grupių vaistais, skiriama imuninę sistemą moduluojanti terapija (limfmazgių švitinimas, fotoferezė).

Per pastaruosius 20 metų plaučių transplantacija tapo gyvybę gelbstintis gydymas pacientams, sergantiems paskutinių stadijų plaučių ligomis. Jei transplantacija sėkminga, atsitaiso plaučių funkcija, labai pagerėja šių sunkiai sergančių pacientų gyvenimo kokybė. Deja, vėlyvieji plaučių transplantacijos rezultatai nėra tokie džiuginantys. Penkerių metų išgyvenamumas po plaučių transplantacijos siekia 50 proc. Dvi pagrindinės priežastys, lemiančios mirtį po plaučių transplantacijos, – tai obliteracinis bronchiolitas, kuris, manoma, yra alotransplantato bronchų ar bronchiolių lėtinio atmetimo išraiška, bei infekcija. Abi komplikacijos yra nepakankamos imunosupresijos ženklas, todėl norint pagerinti vėlyvuosius plaučių transplantacijos rezultatus labai svarbu optimizuoti imunosupresinį gydymą.

Esminis dalykas, padėjęs pagerinti vėlyvuosius plaučių transplantacijos rezultatus, buvo ciklosporino A sukūrimas. Iki tol, plaučių transplantacijos baigdavosi nesėkmingai, nes imunitetui slopinti vartotos didelės steroidų dozės kartu su azatioprinu – toks gydymas sukeldavo anastomozės problemas ir buvo nepakankamas kontroliuoti ūmines atmetimo reakcijas.

## INDUKCINĖ IMUNOSUPRESIJA

Indukcinės imunosupresijos tikslas – išvengti ūminių atmetimo reakcijų per pirmąsias keletą savaičių po plaučių transplantacijos, t. y. tada, kai jų dažnumas pats didžiausias

[1]. Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 2000–2006 metais indukcinė imunoterapija buvo taikyta 54 proc. pacientų, kuriems transplantuoti plaučiai. Indukcinei imunosupresijai buvo vartojami šie imunosupresiniai vaistai: polikloniniai antikūnai (ATG), IL-2 antagonistai (baziliksimabas, daklizumabas), o nuo 2003 metų pradėtasi vartoti monokloniniai antikūnai (alemtuzumabas). Imunosupresiniai vaistai, jų veikimo mechanizmai ir šalutinis poveikis pateikti 1 lentelėje.

**Polikloniniai antitimociniai antikūnai.** Antitimocininis globulinas (ATG) – preparatas, gaunamas iš triušių arba arklių imunizuotų žmogaus užkrūčio liaukos ląstelių ar limfocitais. Vėliau atskiriamai bei išgryninami antikūnai prieš žmogaus ląsteles. Šie antikūnai „puola“ daugybę membranos antigenų, kai kurie iš jų būna išskirtinai ant T limfocitų (CD3, CD4, CD8), o kai kurių randama ant daugelio cirkuliuojančių ląstelių (adhezijos molekulės CD11b, CD18) [2]. Pradėjus gydyti, greitai pasireiškia gili leukopenija, todėl reikia nuolat stebėti limfocitų koncentraciją kraujyje, o dėl to padidėja indukcinės imunoterapijos kaštai, bet taip pavyksta išvengti per didelės imunosupresijos bei hematologinių komplikacijų [3, 4].

**Interleukino-2 receptorių monokloniniai antagonistai** (baziliksimabas, daklizumabas). Pagrindinis skirtumas tarp monokloninių bei polikloninių antikūnų yra tas, kad monokloniniai antikūnai prieš IL-2 receptorių blokuoja tik suaktyvėjusias T ląsteles, o polikloniniai – ir suak-

1 lentelė. IMUNOSUPRESINIAI VAISTAI, JŲ VEIKIMO MECHANIZMAS, ŠALUTINIS POVEIKIS

Vaistų grupė	Vaisto pavadinimas	Veikimo mechanizmas	Šalutinis vaisto poveikis
Polikloniniai antikūnai (antilimfocitų antikūniai)	ATG	Fiksuoja antigenus ant limfoidinių ląstelių; mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Citokinus atpalaiduojantis sindromas; leukocitopenija, trombocitopenija
Monokloniniai antikūnai (antilimfocitų antikūniai)	OKT3	Fiksuoja CD3, esančius ant T-limfocitų; mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Citokinus atpalaiduojantis sindromas; prokoaguliacinis poveikis
	Alemtuzumabas	Fiksuoja CD52 ant B ir T limfocitų paviršiaus, mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Limfocitopenija, trombocitopenija, hipotenzija
IL-2 receptorių antagonistai	Daklizumabas	Sujungia IL-2 receptorių alfa grandinę; blokuoja IL-2 sukeltą proliferaciją	Dispepsijos reiškiniai, infekcinės komplikacijos
	Baziliksimumabas	Sujungia IL-2 receptorių alfa grandinę; blokuoja IL-2 sukeltą proliferaciją	Šlapimo takų bei kitos infekcijos, hipertenzija, anemija
Kalcineurino inhibitoriai	Ciklosporinas A	Sujungia ciklofiliną, slopina kalcineuriną; slopina citokinų genų transkripciją	Nefrotoksiškumas, hipertenzija, hipercholesterolemija, hipertrichozė, dantenu hipertrofija
	Takrolimas	Sujungia FKBP-12; slopina kalcineuriną; slopina citokinų genų transkripciją	Nefrotoksiškumas, hipertenzija, cukrinis diabetas, neurotoksiškumas, alopecija
Antiproliferaciniai vaistai	Azatioprinas	Slopina purinų biosintezę ir limfocitų proliferaciją	Leukocitopenija
	Mikofenolato mofetilis	Slopina purinų biosintezę ir limfocitų proliferaciją	Leukocitopenija, viduriavimas
	Sirolimas/everolimas	Sujungia FKBP-12; slopina citokinų bei augimo faktoriaus proliferacinį poveikį	Hiperlipemija, trombocitopenija, artralgija

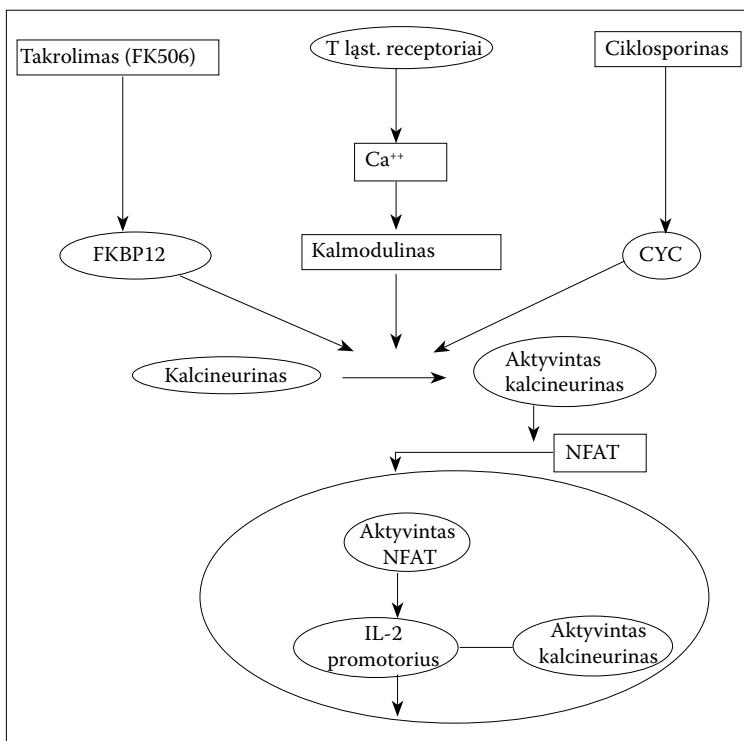
tyvėjusias, ir nesuaktyvėjusias. Brock ir kolegų [5] vykdant 4 metų trukmės perspektyviajame tyrime, į kurį buvo įtraukti 87 pacientai po plaučių transplantacijos, tiriamieji buvo išskirstyti į tris indukcinės imunoterapijos grupes: pirmieji gavo OKT3, antrieji – ATG, o tretieji – daklizumabo. Per dvejus metus statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių vertinant ūminių plaučių atmetimo

reakcijų dažnumą ir obliteracinio bronchiolito sindromo (OBS) pasireiškimą nebuvo. Pacientams, gavusiems OKT3, statistiškai reikšmingai dažniau nustatytos infekcijos (daugiausia bakterinės), šis skirtumas išryškėjo praėjus dviem mėnesiams po plaučių transplantacijos. Garrity su kolegomis [6] retrospektyviai lygino ūminių plaučių atmetimo reakcijų pasireiškimo dažnumą 27 pacientų grupėje, kuriems indukcinė imunosupresijai skirta daklizumabo, su 34 pacientų grupe, kurie gavo takrolimo, azatioprino, steroidų. Per šešių mėnesių laikotarpį ūminė atmetimo reakcija tiriamojame grupėje pasireiškė 18 proc. pacientų, kontrolinėje grupėje – 48 proc. Didesnio infekcijos dažnumo nenustatyta.

**PALAIKOMOJI IMUNOSUPRESIJA**

Palaikomosios imunosupresijos tikslas – apsaugoti nuo ūminės bei lėtinės plaučių atmetimo reakcijos. Palaikomajai imunosupresijai skiriami kalcineurino inhibitorius, antiproliferacinis vaistas ir gliukokortikosteroidas – trimis vaistais gydomi dauguma pacientų po plaučių transplantacijos [7]. Remiantis Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos 2004–2007 metų duomenimis, pagrindiniai palaikomosios imunosupresijos vaistų deriniai buvo šie: ciklosporinas A kartu su mikofenolato mofetiliu (41,5 proc.), ciklosporinas A su azatioprinu (59,3 proc.), takrolimas su mikofenolato mofetiliu (27,8 proc.), takrolimas su azatioprinu (30,5 proc.). Visi šie vaistai buvo vartojami kartu su steroidais.

**Kalcineurino inhibitoriai.** Ciklosporino A (CsA) imunosupresinės savybės nustatytos 1976 metais. CsA



1 pav. IMUNOSUPRESINIŲ VAISTŲ VEIKIMO MECHANIZMAS

– ciklinis peptidas, išgaunamas iš grybo *Tolypocladium inflatum*. CsA, patekęs į ląstelę, jungiasi su citoplazmos baltymu ciklofilinu, tada CsA ir ciklofilino kompleksas jungiasi su kalcineurinu, slopina jo fosfatazės aktyvumą ir taip sumažina IL-2, -3, -4, -5, gama interferono, TNF-alfa bei granulocitų/makrofaugų kolonijas stimuliuojančių faktorių gamybą (1 pav.)

Takrolimas (Tac) – hidrofobinis makrociklinis laktanas, išskirtas iš aktinomiceto *Streptomyces isukubaensis*, 1984 metais. Ląstelių citoplazmoje Tac jungiasi su baltymu FKBP-12. Susidaręs kompleksas jungiasi su kalcineurinu ir toliau veikia labai panašiai kaip CsA. Tac *in vitro* yra 50–100 kartų aktyvesnė medžiaga nei CsA.

**CsA ar Tac.** CsA ir Tac efektyvumas po plaučių transplantacijos lygintas tik keliais tyrimais. Keenan su kolegomis [42, 43] atliko atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 133 pacientai po plaučių transplantacijos. Jie buvo gydomi arba CsA, arba Tac kartu su azatioprinu bei steroidais. Mažiau ūminių plaučių atmetimo reakcijų bei statistiškai reikšmingai mažiau OBS atvejų (38 proc., palyginti su 22 proc.) buvo nustatyta Tac grupėje. Pastebėtas statistiškai nereikšmingas didesnis dviejų metų išgyvenamumas bei vėlesnis OBS išsivystymas Tac grupėje [8, 9]. Treede su kolegomis [10] vertino CsA bei Tac derinį su mikofenolato mofetiliu (2 g per dieną) bei steroidais. Į atvirą perspektyvųjį atsitiktinių imčių tyrimą įtraukta 50 pacientų po plaučių transplantacijos – indukcinėi imunosupresijai jiems skirta ATG 3 dienas. Pastebėta, kad ūminių plaučių atmetimo reakcijų 6 ir 12 mėnesių laikotarpiu buvo mažiau Tac grupėje, tačiau 12 mėnesių išgyvenamumas buvo panašus.

**Ląstelių ciklo inhibitoriai arba antiproliferaciniai vaistai.** Azatioprinas (Aza) slopina DNR bei RNR sintezę ir taip mažina purinų biosintezę bei limfocitų proliferaciją, tačiau neveikia citokinų gamybos. Šiam vaistui būdingas ir uždegimą slopinantis poveikis.

Mikofenolato mofetilis (MMF) – tai provaistas, mikofenolinės rūgšties (MPA) esteris. Ši rūgštis išskirta iš *Penicillium sp.* kultūrų. Vaisto veikimo principas panašus į Aza. MMF gerai tirpsta mažo pH terpėje – viršutiniame virškinamajame trakte ir yra greitai absorbuojamas. Kepenyse MMF greitai hidrolizuojamas į MPA bei neveiklųjį metabolitą. Pastebėta, kad MPA koncentracija kraujyje būna mažesnė vartojant MMF kartu su CsA, o ne su Tac.

**Aza ar MMF.** Palmer su kolegomis [11] atliko daugiacentrį perspektyvųjį atsitiktinių imčių tyrimą, į kurį įtrauktas 81 pacientas po plaučių transplantacijos. Pacientai gydyti CsA, steroidais bei Aza (2 mg/kg per dieną) arba MMF (2 g per dieną). Histologiškai patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų ( $\geq A2$ ) per 6 mėnesius MMF grupėje (63 proc.) nustatyta daugiau nei Aza grupėje (58 proc.). CMV infekcijos dažnumas bei išgyvenamumas 6 mėnesių laikotarpiu statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tyrėjai išvadose teigia, kad bendras ūminių atmetimo reakcijų dažnumas bei išgyvenamumas per 6 mėnesius

buvo panašūs abiejose pacientų grupėse. Tačiau trijų nedidelių neatsitiktinių imčių tyrimų duomenimis, vartojant MMF sumažėja histologiškai įrodytų ūminių atmetimo reakcijų epizodų skaičius ir/ar OBS dažnumas, ir/ar OBS pasideda vėliau [12, 13, 14].

**Steroidai.** Šiuo metu trijų vaistų palaikomoji imunosupresinė terapija po plaučių transplantacijos vis dar tebėra būtina. Dauguma transplantacijos centrų gydymą gliukokortikosteroidais pradeda ankstyvuoju pooperaciniu periodu: skiriama metilprednizolono į veną didelėmis dozėmis, vėliau pereinama prie geriamojo prednizolono. Jeigu indukcinėi imunosupresijai skiriama ATG, tai metilprednizolono į veną leidžiama tik keletą dienų, o geriamasis prednizolonas pradedamas vartoti tik prieš nutraukiant ATG, t. y. apytikriai 9–14 dieną po transplantacijos. Kol kas nėra atlikta tyrimų nustatyti, ar po plaučių transplantacijos galima slopinti imunitetą be steroidų.

## ŪMINĖS ATMETIMO REAKCIJOS PO PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJOS

Atmetimo reakcijų dažnumas po plaučių transplantacijos yra kur kas didesnis nei po kitų organų. Per pirmuosius metus po plaučių transplantacijos ūminė atmetimo reakcija pasireiškia nuo 27,8 iki 59,3 proc. atvejų, o po inkstų transplantacijos – nesiekia 17 proc. [15]. Paaškinimų, kodėl ūminių atmetimo reakcijų po plaučių transplantacijos būna daugiau, gali būti keletas. Pirma, neįmanoma atlikti perspektyviojo HLA suderinamumo testo. Antra, plaučių transplantatas, ne taip kaip visi kiti transplantuoti organai, nuolat sąveikauja su išorine aplinka ir taip nuolat veikiamas įkvepiamų dūmų, toksinų, infekcinių veiksnių, kurie gali sukelti vietinį uždegimą ir paskatinti ūminę atmetimo reakciją. Trečia, plaučių transplantatas turi daug donoro ląstelių, išskiriančių antigenus, kurie nuolat gamina ir išskiria HLA aloantigenus recipientų limfocitams, pradedantiems imuninio atpažinimo procesą.

### Ūminių plaučių atmetimo reakcijų diagnostika bei klasifikacija

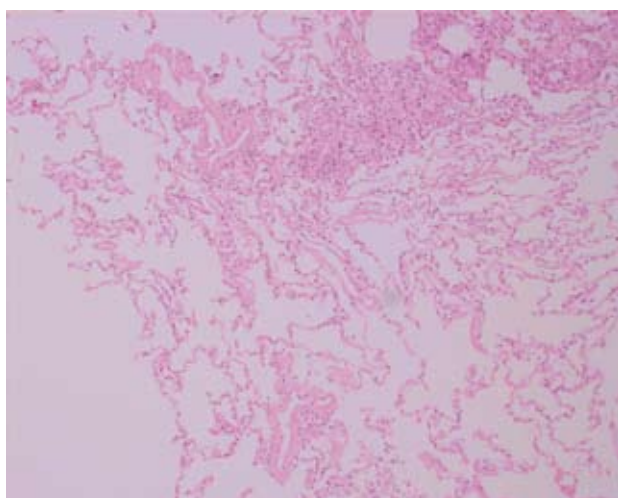
Lengva ūminė atmetimo reakcija gali būti besimptomė. Pasireiškiantys simptomai parastai būna nespecifiniai: dusulys, subfebrili temperatūra, kosulys, hipoksemija ramybės ar fizinio krūvio metu.

**Neinvaziniai ūminės plaučių atmetimo reakcijos diagnostikos metodai.** Forsuoto iškvepiamo tūrio per pirmąją sekundę ( $FEV_1$ ) matavimo jautrumas ligoninėje diagnozuojant atmetimo reakciją svyruoja nuo 60 iki 75 proc. [16, 17]. Tuo remiantis pacientai kasdien atlieka spirometrinius matavimus namuose naudodami nešiojamąjį spirometrą. Ūminė plaučių atmetimo reakcija įtariama, jei spirometriniai rodmenys, registruoti namuose bei kiekvieno apsilankymo gydymo įstaigoje metu, pablogėja:  $FEV_1$  sumažėja daugiau kaip 10 proc. (ar  $FEF_{25-75}$  – 10–15 proc.), palyginti su geriausiu asmeniniu dydžiu.

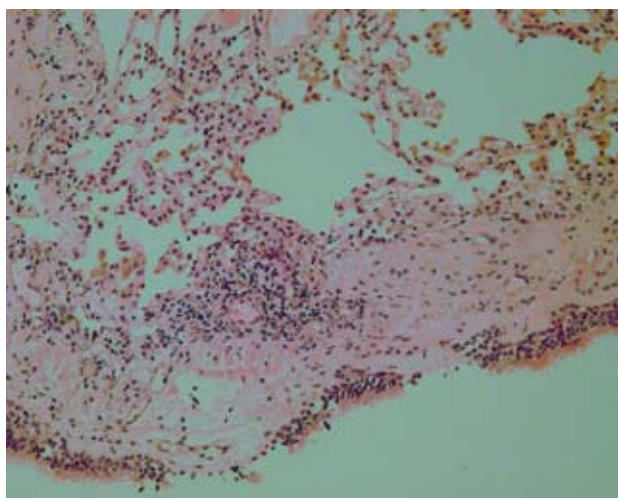
Atlikti du kryžminių grupių klinikiniai tyrimai, kuriais kaip ūminės plaučių atmetimo reakcijos žymuo vertintas iškvepiamas NO. Vieno tyrimo rezultatai paro-

2 lentelė. HISTOLOGINĖ PLAUČIŲ ATMETIMO REAKCIJOS KLASIFIKACIJA

Plaučių atmetimo reakcijos laipsniai	Histologinis vaizdas
A0	Normali histologija (2 pav.)
A1 (minimalus)	Pavieniai negausūs perivaskuliniai mononukleariniai infiltratai plaučių alveolių parenchimoje, kurie nėra akivaizdūs tiriant mažai padidinus (3 pav.)
A2 (lengvas)	Gausūs perivaskuliniai mononukleariniai infiltratai, apsupantys venules bei arterioles, lengvai matomi mažai padidinus
A3 (vidutinio sunkumo)	Tankūs perivaskuliniai mononukleariniai ir uždegimo infiltratai, įsiliejantys į perivaskulinę bei perialveolinę pertvarą bei oro ertmės
A4 (sunkus)	Difuziniai perivaskuliniai ir intersticiniai bei oro tarpų mononukleariniai infiltratai, žymus alveoliocitų pažeidimas, susijęs su makrofagais, hialininėmis membranomis, hemoragijomis bei neutrofilais
Ax	Dėl bioptato nekokybiškumo nevertinama



2 pav. ATMETIMO REAKCIJA A0 – PLONASIENĖS ALVEOLĖS, MATYTI DVI NORMALIOS STRUKTŪROS KRAUJAGYSLĖS BE LIMBOCITINĖS REAKCIJOS SIENELĖSE



3 pav. ATMETIMO REAKCIJA A1 – PAVENIAI MONOMORFONUKLEARINIAI INFILTRATAI ALVEOLIŲ PARENCHIMOJE

dė, kad iškvėpiamo NO kiekis padidėja esant ūminiam kraujagysliniam atmetimui, kito – esant limfocitiniam

3 lentelė. KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO HISTOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

Kvėpavimo takų uždegimo laipsnis	Histologinis vaizdas
B0	Nėra kvėpavimo takų uždegimo
B1 (minimalus)	Retos pavienės mononuklearinės ląstelės bronchų ar bronchiolių pogleivyje
B2 (lengvas)	Apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos su pavieniais eozinofilais bronchų ar bronchiolių pogleivyje, nėra epitelio nekrozės ar invazijos į epitelį
B3 (vidutinio sunkumo)	Tankios apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos bronchų ar bronchiolių pogleivyje, limfocitų ir eozinofilų migracija per epitelį, epitelio citų apoptozė
B4 (sunkus)	Apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos bronchų ar bronchiolių pogleivyje, susijusios su epitelio atsiskyrimo nuo pamatinės membranos, epitelio išopėjimu, epitelinių ląstelių nekroze, fibroplingu eksudatu bronchiolių spindžiuose
Bx	Dėl bioptato nekokybiškumo nevertinama

alveolitui [19, 20]. Tačiau šis metodas nėra plačiau taikomas atmetimo reakcijoms nustatyti.

Krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matoma aiški, židininė alveolių ar intersticinė infiltracija, pleurito požymių. Pokyčius kartais sunku atskirti nuo pneumonijos.

Klinikinių požymių (dusulio, subfebrilaus karščiavimo, kosulio) bei neinvazinių tyrimų (plaučių funkcijos įvertinimo, krūtinės ląstos rentgenogramos) duomenų atskirti plaučių infekciją nuo plaučių atmetimo reakcijos nepakanka.

**Invaziniai ūminės plaučių atmetimo reakcijos diagnostikos metodai.** Auksinis standartas plaučių transplantato atmetimo reakcijoms nustatyti tebėra plaučių audinio biopsija ir bronchų bei alveolių nuoplovų (BAL) histologinis tyrimas. Ūminės plaučių atmetimo reakcijos klasifikuojamos pagal Tarptautinę širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos pateiktą klasifikaciją (2 ir 3 lentelės). Kad būtų nustatyta, ar yra ūminė plaučių atmetimo reakcija, vertinami du kriterijai. Pagrindinis ūminės plaučių atmetimo reakcijos vertinimo kriterijus – mononuklearinė infiltracija apie periferiniame plaučių audinyje esančias smulkiasias kraujagysles (A0–A4). Kaip svarbus veiksnys vystytis lėtinei atmetimo reakcijai, papildomai vertinami uždegimo sukelti pokyčiai (B0–B4) smulkiuosiuose kvėpavimo takuose (bronchuose, bronchiolėse). Biopsijos rezultatai turi būti vertinami gydytojo patologo, turinčio patirties vertinti plaučius po transplantacijos.

Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 66 proc. centrų atlieka transbronchines biopsijas (TBB) pagal protokolą tam tikrais intervalais per pirmuosius dvejus metus (kas 3 mėn., vėliau kas 6 mėn.) po transplantacijos, tačiau kiti centrai TBB atlieka tik tada, kai atsiranda naujų simptomų ar požymių [21]. Tyrimai rodo, kad TBB, atliekamos pagal protokolą pacientams, kuriems nėra simptomų, ūminę atmetimo reakciją gali parodyti nuo 22–73 proc. atvejų [22, 23]. Pažymėtina, kad perspektyviųjų tyrimų,

skirtų įvertinti stebimųjų TBB įtaką OBS atsiradimui ar išgyvenamumui, neatlikta. Kai kurie centrai pateikia duomenis, paremiančius nuomonę, kad klinikiniai rezultatai geri ir nekartojant TBB [24].

### Ūminės ir lėtinės plaučių atmetimo reakcijos ryšys

Ūminė plaučių atmetimo reakcija nesukelia mirties, išskyrus keletą užfiksuotų pavienių atvejų. Tačiau ūminės atmetimo reakcijos (ypač labai ryškios kliniškai, pasikartojančios ir/ar vėlyvosios) laikomos pagrindiniu rizikos veiksniu obliteraciniam bronchiolitui (OB) ar obliteracinio bronchiolito sindromui prasidėti [25]. Kol kas ryšys tarp ūminių atmetimo reakcijų bei OBS vystymosi neaiškus. Kai kuriais atvejais OBS pasireiškia ir toliau progresuoja tuoj po ūminės plaučių atmetimo reakcijos, kitais – po atmetimo reakcijos ir sėkmingo jos gydymo praeina daug laiko, kol pasireiškia OBS. Galiausiai yra pacientų, kuriems OBS prasideda, nors nebuvo diagnozuota nė vieno ūminės plaučių atmetimo reakcijos epizodo [26–28]. Bet koku atveju veiksminga ūminių plaučių atmetimo reakcijų profilaktika turi būti pagrindinis imunosupresinio gydymo po plaučių transplantacijos tikslas.

### Ūminių plaučių atmetimo reakcijų gydymas

Nekomplikuotai ūminei atmetimo reakcijai gydyti dažniausiai skiriama metilprednizolono į veną pulsiniu režimu keletą dienų, vėliau pereinama prie geriamojo prednizolono.

Gydant persistuojančią ar pasikartojančią ūminę plaučių atmetimo reakciją, svarbiausia ciklosporiną A pakeisti takrolimu. Tac buvo sėkmingai gydomos sunkiai paveikiamos ūminės bei lėtinės atmetimo reakcijos po inkstų [29], kepenų [30] bei širdies [31] transplantavimo.

Po plaučių transplantacijos persistuojančių bei pasikartojančių ūminių atmetimo reakcijų gydymo efektyvumas pakeitus CsA į Tac vertintas keliais nedideliais tyrimais. Griffith ir kolegų [32] tyrime dalyvavo 13 pacientų: pasikartojanti ūminė plaučių atmetimo reakcija išgydyta aštuoniems pacientams, o dviem nustatytas ženklus pagerėjimas. Horning su kolegomis [33] tyrė 14 pacientų. CsA pakeitus Tac, gerokai sumažėjo plaučių atmetimo reakcijų epizodų vertinant histologinį atmetimo laipsnį. Onsager ir kolegų [34] tyrimo duomenimis, histologiškai patvirtinta, kad ūminė plaučių atmetimo reakcija praėjo aštuoniems pacientams, o trims pacientams stabilizavosi FEV<sub>1</sub>, tačiau keturiems pacientams gydymas Tac vietoj CsA nebuvo veiksmingas. Tarptautiniu retrospektyviuoju tyrimu (dar nepublikuota) vertinti 110 pacientų, kuriems diagnozuota persistuojanti/pasikartojanti ūminė plaučių atmetimo reakcija, duomenys. Nustatyta, kad, CsA pakeitus į Tac, smarkiai sumažėjo ūminių plaučių atmetimo reakcijų skaičius (diagnozuota histologiškai ar kliniškai) bei protarpinio gydymo steroidais dažnumas. Net 94 proc. pacientų sumažėjo ūminės plaučių atmetimo reakcijos epizodų, o ūminė atmetimo reakcija ciklosporiną A pakeitus takrolimu buvo nustatyta tik 22 proc. pacientų.

Jau yra naujų tyrimų duomenų, rodančių, kad Tac stabdo OBS progresavimą netgi gydant pažengusią ligą

[35]. Taigi šiuo metu ciklosporino pakeitimas takrolimu yra pirmasis žingsnis gydant atsparią, persistuojančią ūminę atmetimo reakciją [36]. Antras žingsnis – monokloninių (baziliksimumas) ar polikloninių anti-limfocitų antikūnų (ATG) pridėjimas.

Papildomos gydymo galimybės: metotreksatas [37], aerosolinės steroidų [38] ar ciklosporino formos [39], fotoferezė [40], limfmazgių švitinimas [41], didelių dozių (2 g/kg) intraveninių imunoglobulinų infuzija. Pastarojo metodo efektyvumas buvo įrodytas gydant ūminės atmetimo reakcijas po inkstų bei širdies transplantacijų [42].

### LĒTINIŲ PLAUČIŲ ATMETIMO REAKCIJŲ DIAGNOSTIKA BEI KLASIFIKACIJA

Lėtinė plaučių atmetimo reakcija – pagrindinė mirties po plaučių transplantacijos priežastis. Obliteracinis bronchiolitas – tai patologinis procesas, pažeidžiantis smulkiuosius kvėpavimo takus, kai limfocitai prasiskverbia pro pamatinę membraną į epitelį ir taip sukelia epitelinių ląstelių nekrozę. Atsivalaidavę citokinai bei kiti uždegimo mediatoriai veikia neutrofilus, kurie stimuliuoja fibroblastų migraciją. Tai sąlygoja granuliacinio audinio formavimąsi bei, tikėtina, smulkiųjų kvėpavimo takų spindžio randėjimą [43]. Lėtinio atmetimo diagnozė transbronchine biopsija yra sunkiai nustatoma (20 proc.). Paprastai OB diagnozuojamas padarius atvirą plaučių biopsiją, eksplantaciją ar retransplantaciją arba net autopsijos metu. Tarpautinė širdies ir plaučių transplantacijos asociacija suformulavo klasifikacijos sistemą, apibūdinančią klinikinį sindromą, kuris pasireiškia esant histologiškai patvirtintam OB [44]. OBS pagrindžiamas klinikinį, radiologinių bei plaučių funkcijos mėginių deriniu. OBS stadija nustatoma pagal FEV<sub>1</sub> ar FEF<sub>25-75</sub> sumažėjimą procentais, palyginti su geriausiais asmeniniais potransplantaciniais duomenimis (4 lentelė).

Norint diagnozuoti OBS, reikia atmesti kitas ligas (infekciją, ūminę atmetimo reakciją, anastomozinę striktūrą, bronchomalaciją, progresuojančią įgimtą plaučių ligą) ir būtina atlikti bronchoskopiją su transbronchine biopsija.

Lėtinių plaučių atmetimo reakcijų gydymas susideda iš kelių veiksmų: 1) modifikuojama palaikomoji imunosupresija; 2) rekomenduojama pridėti inhaliuojamųjų imunosupresinių vaistų (bet Lietuvoje jie neregistruoti); 3) imunosupresinis gydymas papildomas

4 lentelė. OBLITERACINIO BRONCHIOLITO SINDROMO KLINIKINĖS STADIJOS

Stadija	Apibūdinimas	FEV <sub>1</sub> (proc. geriausio asmeninio dydžio)
OBS 0	Nėra OB	> 90 (FEF <sub>25-75</sub> > 75)
OBS 0p	Galimas OB	81–90 (ir/ar FEF <sub>25-75</sub> < 75)
OBS 1	Lengvas OB	66–80
OBS 2	Vidutinio sunkumo OB	51–65
OBS 3	Sunkus OB	< 50

kitų grupių vaistais (ATG, ciklofosfamidą, metotrekstatu); 4) taikomas imuninę sistemą moduluojantis gydymas (limfmazgių švitinimas, fotoferezė).

*Palaiikosios imunosupresijos modifikavimas.* Visų pirma rekomenduojama CsA pakeisti į Tac. Keliais nedideliais tyrimais vertintas CsA pakeitimo į Tac veiksmingumas gydant pacientus, kuriems diagnozuotas OBS [45–48]. Visų tyrimų rezultatai rodo, kad vietoj CsA vartojamas Tac statistiškai reikšmingai sumažino FEV1 blogėjimą bei stabilizavo šį rodiklį.

Dar rekomenduojama azatiopriną pakeisti mifololatu mofetiliu. Keletas centrų įrodė, jog pakeitus Aza į MMF pacientams, kuriems yra OBS, stabilizavosi plaučių funkcijos rodikliai [49, 50].

*Inhaliuojamųjų imunosupresinių vaistų pridėjimas.* Manoma, jog, gydant lėtinę atmetimo reakciją inhaliuojamais imunosupresantais, susidaro didesnė vaisto koncentracija būtent patologinėje vietoje (t. y. apatiniuose kvėpavimo takuose) bei išvengiama sisteminio vaistų poveikio. Tuo remdamiesi Lacono su kolegomis [51] atliko tyrimą, kuriame septyniems iš devynių pacientų, patyrusių lėtinę atmetimo reakciją, gydant inhaliuojamuoju CsA stabilizuota plaučių funkcija. Tačiau šiuo metu inhaliuojamasis CsA toliau tiriamas ir kol kas nėra vartojamas klinikinėje praktikoje.

*Imunosupresinio gydymo papildymas.* Pirmą kartą diagnozavus OBS, dažniausiai skiriama metilprednizolono pulsiniu režimu, nors šis gydymo būdas yra empirinis ir nebuvo moksliai įrodytas. Jei nėra klinikinio atsako į dideles gliukokortikosteroidų dozes, dažnu atveju pridedama antilimfocitinio globulino (ATG) arba IL-2 receptorių antagonistų (baziliksimumo, daklizumabo). Trijų retrospektyviųjų tyrimų duomenimis, paskyrus ATG pacientams, sergantiems OBS, stabilizuojama plaučių funkcija ar pristabdomas plaučių funkcijos blogėjimas 3–12 mėnesių laikotarpiu [52–54].

Vienu retrospektyviuoju tyrimu vertintas įprastinės imunosupresinės terapijos kartu su metotrekstatu poveikis 10 pacientų, sergančių progresuojančiu OBS. Klinikinis atsakas nustatytas aštuoniems pacientams: dviem pastebėtas klinikinis pagerėjimas, penkiems – stabilizavosi plaučių funkcija (per 6 stebėjimo mėnesius), vieno paciento būklė pablogėjo [55]. Gydymas ciklofosfamidą vertintas tiriant septynis pacientus, kuriems buvo lėtinė plaučių atmetimo reakcija. Šešiams pacientams stabilizavosi ar padidėjo FEV1 [56]. Kol kas nuomonės apie gydymą metotrekstatu bei ciklofosfamidu prieštaringos, kadangi nėra atlikta didelių tyrimų, be to, šių vaistų toksiškumas labai didelis.

*Imunomoduliuojamasis gydymas.* Paraaortinių limfmazgių apšvitinimas sumine 8 Gy doze. Habib su kolegomis [57] retrospektyviai palygino 26 pacientams, sergantiems 2 ar 3 stadijos OBS, taikytas dvi gydymo taktikas. Vieniems jų CsA pakeistas Tac, kitiems – švitinti limfmazgiai. Abiejų gydymo būdų veiksmingumas buvo vienodas, tačiau Tac grupėje pastebėta mažesnė infekcijų rizika bei mirtingumas. Tuo remiantis, siūloma visų pirma CsA pakeisti takrolimu, o tik vėliau taikyti limfmazgių apšvitinimą.

Fotoferezė – tai leukoferezės pagrindu grįstas imunomoduliuojamasis gydymas, kai limfocitai, paveikti 8-metoksipsoraleno (8-MOP), apšvitinti UVA spin-

duliais, gražinami į paciento kraujotaką. O'Hagan su kolegomis [58] paskelbė 5 pacientų, kurie buvo gydomi fotofereze nuo OBS, duomenis. Visų penkių būklė pagerėjo bei stabilizavosi plaučių funkcija, tačiau vienas pacientas mirė nuo oportunistinės infekcijos.

Slovic su kolegomis [59] tyrė tris OBS sergančius pacientus, kuriems plaučių funkcija blogėjo, įprastinė imunosupresija poveikio nedarė bei nebuvo atsako į ATG, jie gydyti fotofereze. Vienam pacientui nustatytas plaučių funkcijos pagerėjimas, dviem – simptomų stabilizavimasis. Būtina paminėti, kad fotoferezė nesukelia jokio ženklesnio šalutinio poveikio.

#### IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LUNG TRANSPLANTATION

EDITA GASIŪNIENĖ<sup>1</sup>, VALDAS ŠARAUSKAS<sup>2</sup>, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

<sup>2</sup>DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY

KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Key words:** induction immunosuppressive therapy, maintenance immunosuppressive therapy, rejection, lung transplantation.

**Summary.** Data from the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) indicated that in 2000-2006 54 proc. patients after lung transplantation received induction therapy, with antilymphocyte antibodies, monoclonal antibody or anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibodies. The vast majority of lung transplant recipients receive a triple-drug maintenance regimen including a calcineurin inhibitor, a cell-cycle inhibitor and steroids. Shift from cyclosporin A to tacrolimus has emerged as the first treatment step of refractory acute rejection followed by high-dose steroids or antilymphocyte agents, total lymphoid irradiation or photopheresis. The treatment of chronic rejection remains deceptive and includes varied strategies such as modification of the maintenance regimen, augmentation of the immunosuppression and/or total lymphoid irradiation and photopheresis.

#### LITERATŪRA

1. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Induction therapy with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 1999; 4: 312–317.
2. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/anti-lymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995; 59: 1194–1200.
3. Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly Sullivan D, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. *Transplantation* 1995; 59: 1564–1568.
4. Djarnali A, Turc-Baron C, Portales P, et al. Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation: daily versus intermittent administration based on T-cell monitoring. *Transplantation* 2000; 69: 799–805.
5. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, antithymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1282–1290.
6. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001; 71: 773–777.
7. Glanville AR, Corris PA, McNeil KD, Wahlers T. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a 3-year international randomised trial. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: Suppl. 1, S207.
8. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 580–585.
9. Keenan RJ, Dauber JH, Iacono AT, Zaldonis D, Griffith BP. Long-term follow-up clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 61.
10. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511–517.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 61).