

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

OJS
OPEN ACCESS SYSTEMS

Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius



PIA

2023 TOMAS 7 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Antifosfolipidinis sindromas ir venų tromboembolija:
ar egzistuoja ryšys?

Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika

A rare case of thermoplastic pneumoconiosis:
polyvinyl chloride pneumoconiosis: a case report

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąrašė (2021 m. indeksas 68,22)

„Pulmonology and Allergology“ is the official peer-reviewed scientific journal of Lithuanian Society of Pulmonology and Allergy, indexed in Index Copernicus International Journals Master List (ICV 68.22 for 2021)

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dr.

Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, dr. prof.
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Reinoud Gosens, dr. prof.
Alvils Krams, dr. asoc. prof.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Laura Malinauskienė, dr. prof.
Skaidrius Miliauskas, dr. prof.
Valdonė Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. prof.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. prof.

Redakcija

UAB „Vita Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas

Perspausdinti, platinti leidinį ar jo dalis bet kurioje formoje galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą

Aktualijos

- 4 Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centrai – penkeri metai
- 6 Atnaujintos tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 8 Išleista mokomoji knyga „Cistinė fibrozė“
- 9 Įspūdžiai iš kasmetinės tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos

Pulmonologija ir alergologija

- 11 Antifosfolipidinis sindromas ir venų tromboembolija. Ar egzistuoja ryšys?
- 17 Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika
- 23 FeNO diagnostinė vertė sergant sunkia astma

Disertacijos

- 26 Local and systemic immune markers of persistent airway inflammation induced by house dust mite allergens

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 37 Mirusiųjų nuo pirmą kartą nustatytos plaučių tuberkuliozės Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje analizė
- 44 Pacientų, gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje dėl ekstrapulmoninės tuberkuliozės, klinikinių duomenų analizė
- 49 2020–2022 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose gydytų sunkia COVID-19 sergančiųjų, kuriems skirta deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules, duomenų analizė
- 56 Kriobiopsijos ir vaizdo torakoskopijos vertė, diagnozuojant intersticines plaučių ligas
- 60 Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre 2018–2020 m. gydytų asmenų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis
- 70 A rare case of thermoplastic pneumoconiosis: polyvinyl chloride pneumoconiosis: a case report
- 73 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 78 Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimai, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei mirštamumas – pavojingas, bet koreguojamas derinys
 - 86 Flutikazono furoato ir vilanterolo derinio veiksmingumas ir sisteminis poveikis, gydant astmą
 - 90 Idiopatinės plaučių fibrozės ir kitų intersticinių plaučių ligų, pasižyminčių progresuojančia plaučių fibroze, gydymas nintedanibu
 - 95 Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 penkerių metų duomenys: metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu derinyje su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais
- Informacija

Informacija

- 101 Reikalavimai autoriams
- 103 Requirements for authors

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centrai – penkeri metai

KRISTINA BIEKŠIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Sunkios astmos centrai 2022 m. gruodžio 28 d. sukako penkeri metai.

Sunkia astma serga apie 3,7 proc. visų sergančiųjų astma. Visuotinėje astmos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Asthma*) bei Lietuvos astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose (2007 m. ir 2015 m.) sunkios astmos samprata, diagnostika buvo aprašoma labai glaustai, o sunkios astmos gydymo pasirinkimas – siūsti pacientą specialistui dėl pridedamojo vaisto ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus, antikūnų prieš imunoglobuliną E (anti-IgE) arba geriamųjų gliukokortikoidų arba kito gydymo paskyrimo.

2014 m. Europos respiratologų draugija (ERS) kartu su Amerikos krūtinės ląštos draugija (ATS) išleido bendras pirmąsias Sunkios astmos sampratos, diagnostikos ir gydymo gaires. Šių gairių parengimą ska-

tino naujų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo galimybių – biologinės terapijos – sukūrimas. Sunkios astmos gydymo biologine terapija eros pradžia laikoma anti-IgE terapijos omalizumabu sukūrimas, į GINA įtrauktas dar 2006 m. Biologinė terapija antikūnais prieš interleukiną 5 (anti-IL-5) GINA atsirado tik po 10 metų (mepolizumabas – 2016 m., reslizumabas – 2017 m., benralizumabas – 2018 m.).

Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos buvo paskelbtos 2017 m. Vėliau atsirado specializuoto sunkios astmos centro įsteigimo poreikis, nes sunkios astmos, gretutinių ligų, komplikacijų diagnostikai reikia specializuotų kvėpavimo sistemos ir kitų tyrimų, išsivysčius sunkiems, netgi gyvybei pavojingiems astmos paūmėjimams, būtinas intensyvus stacionarinis gydymas, o daugumoje Europos šalių sunki astma diagnozuojama ir pacientai gydomi specializuotuose sunkios astmos centruose. Todėl 2017 m. gruodžio 28 d. Kauno klinikų generalinio direktoriaus įsakymu įkurtas Kauno klinikų Sunkios astmos centras. Šis centras veikia prie Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos. Sunkios astmos centro tikslas – inicijuoti, formuoti ir įgyvendinti kokybišką ir savalaikę sunkios astmos diagnostiką, gydymą Kauno apskrityje ir šalyje. Pagrindiniai centro uždaviniai yra teikti kvalifikuotą bei specializuotą medicinos pagalbą sergantiesiems sunkia astma, rengti diagnostikos ir gydymo metodines rekomendacijas, diegti naujus gydymo metodus, dalyvauti nacionaliniuose bei tarptautiniuose projektuose ir renginiuose. Kauno klinikų Sunkios astmos centro darbe, vykdant jam priskirtas funkcijas, dalyvauja ir kiti Kauno klinikų padaliniai: Ausų, nosies ir gerklės ligų, Imunologijos ir alergologijos, Gastroenterologijos, Reabilitacijos ir Vaikų ligų klinikos.



Kauno klinikų Sunkios astmos centre dirbantys gydytojai (iš kairės): Pulmonologijos klinikos vadovas prof. Skaidrius Miliauskas, doc. Deimantė Hoppenot, doc. Kristina Biekšienė, dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dokt. Jolita Palačionytė, prof. Kęstutis Malakauskas.

Organizuojant pacientų sveikatos priežiūrą, sudarytas ir įgyvendintas „žalias koridorius“, kuris padeda sunkia astma sergantiems pacientams greičiau patekti pas tretinio lygio pulmonologus, dirbančius Sunkios astmos centre, sudaryta pacientų priežiūros sistema. Sunkia astma sergantys pacientai aptariami sunkios astmos konsiliume ir stebimi pagal lėtinėmis ligomis sergančių pacientų registracijos planą.

2018 m. vasario 22 d. Kaune organizuota pirmoji sunkiai astmai skirta konferencija. Ši konferencija tapo kasmetine. Sunkios astmos konferencijose dalyvauja ne tik Lietuvos, bet ir Europos šalių sunkios astmos ekspertai: 2019 m. prof. R. Djukanovic (Jungtinė Karalystė), 2020 m. prof. M. Humbert (Prancūzija), prof. A. Altraja (Estija), 2021 m. prof. P. Howarth (Jungtinė Karalystė).

2018 m. vasario 7 d. Kauno klinikų Sunkios astmos centras prisijungė prie „ERS SHARP“ projekto (angl. *Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centred*, liet. Sunkios heterogeni-

nės astmos bendradarbiavimo tyrimas, orientuotas į pacientą), o centro vadovė doc. Kristina Biekšienė buvo patvirtinta šio projekto Lietuvos nacionaliniu atstovu. ERS SHARP siekis yra gerinti sunkia astma sergančių pacientų gyvenimus, glaudžiai bendradarbiaujant pacientams, klinacistams, mokslininkams, farmacijos industrijai bei palaipsniui įsitraukiant ir politikams, taip pat pagerinti astma sergančių pacientų priežiūrą Europoje, paraleliai siekiant mokslo ir klinikinės praktikos sąveikos, greitinant mokslo pasiekimų įdiegimą į klinikinę praktiką. Kauno klinikų Sunkios astmos centras kartu su Respublikine Klaipėdos ligonine, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikomis prisijungė prie „SHARP CENTRAL“ registro ir jau įtraukė daugiau nei 110 sunkia astma sergančių pacientų. Taip Lietuvos atstovai aktyviai dalyvauja įvairiuose „ERS SHARP“ projektuose. Šiuo metu jau baigti šeši projektai, kurių rezultatai publikuoti tarptautiniuose moksliniuose leidiniuose, trys projektai – tęsiami.

Atnaujintos tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

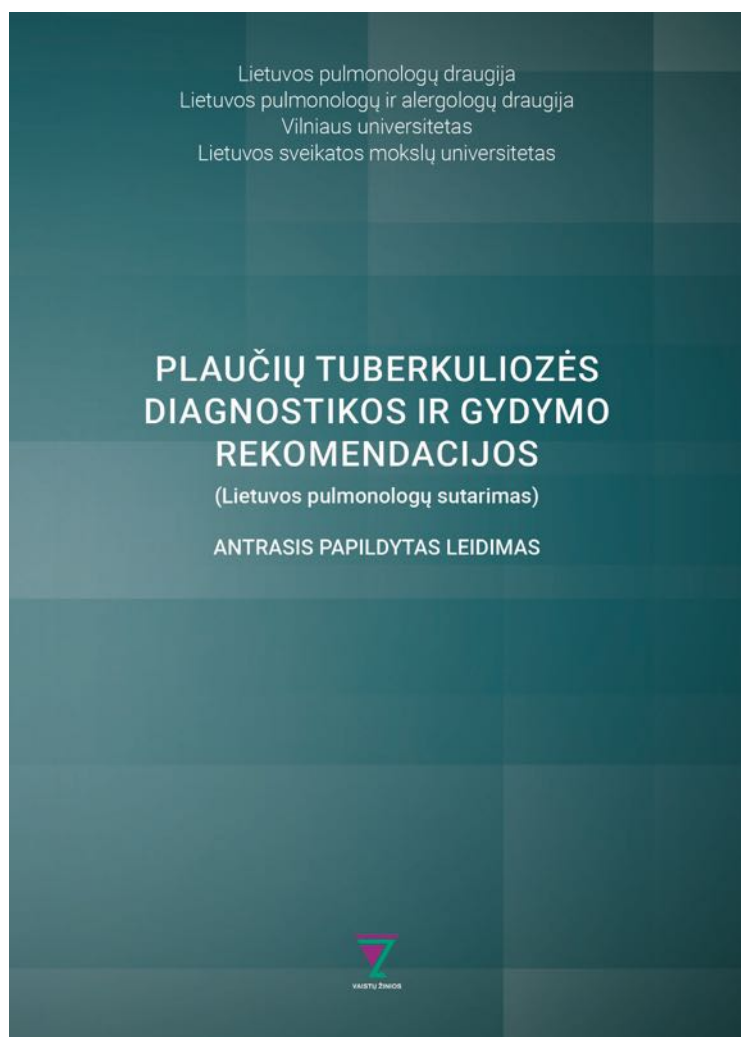
GRETA MUSTEIKIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

COVID-19 pandemijos metu visame pasaulyje stebėtas naujų tuberkuliozės atvejų skaičiaus mažėjimas. Manoma, kad šį pokytį lėmė ne izoliacija ir kaukių bei respiratorių nešiojimas, o sumažėjęs sveikatos apsaugos paslaugų prieinamumas, todėl sergamumas tuberkulioze vėl išaugo. Atsižvelgiant į po pandemijos visame pasaulyje vėl kylančius naujų tuberkuliozės atvejų nustatymo skaičius, prognozės, panašu, išsipildė. Nors Lietuvoje sergamumas tuberkulioze dar nepasiekė 2018–2019 m. lygio, vis tik galima matyti didesnę nustatytą šios ligos atvejų skaičių, lyginant su 2020–2021 m.

Tuberkuliozės mikobakterija vis dar išlieka pirmajame trejetuke tarp infekcinių ligų, sukeliama vieno infekcijos sukėlėjo, ir kurios sukelia daugiausia žmonių mirčių per metus. Lietuvoje mirtingumas nuo tuberkuliozės nėra didelis, tačiau Lietuva Europoje išlieka didelio tuberkuliozės prioriteto šalimi, kurioje tarp naujų tuberkuliozės atvejų nustatoma viena didžiausių vaistams atsparia tuberkulioze sergančių pacientų dalis.

2018 m. bendradarbiaujant Lietuvos pulmonologų draugijai, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijai, Vilniaus universitetui ir Lietuvos sveikatos mokslų universitetui išleistos tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Tačiau jau po poros metų Pasaulio sveikatos organizacija, Europos respiratologų draugija, Amerikos krūtinės ląstos draugija, besiremiamos visame pasaulyje atliktais tyrimais su naujausiais tuberkuliozei gydyti skirtais vaistais, pakeitė vaistams atsparios tuberkuliozės gydymui rekomenduojamas schemas. Atsiradus naujiems įrodymais pagrįstiems tuberkuliozės gydymo režimams, klinikinėje praktikoje pateikus naujus vaistus tuberkuliozei gydyti, atsirado poreikis ir mums rekomendacijas peržiūrėti, papildyti bei atnaujinti.

Rekomendacijų autoriai (Rolandas Zablockis, Edvardas Danila, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Edita Davidavičienė, Laima Vasiliauskaitė, Greta Musteikienė, Kęstutis Miškinis, Raimonda Matulionytė, Astra Vitkauskienė) rekomendacijose pateikia atnaujintus tuberkuliozės epidemiologinius duomenis Lietuvoje, detaliau aprašo tuberkuliozės plitimą, rizikos veiksnius susirgti, ligos patogenezę. Pateikiami tuberkuliozės diagnostikos algoritmai, reikalavimai ambulatoriniam tuberkuliozės gydymui. Lyginant su pirmuoju rekomendacijų leidimu 2018 m., išplėstas ir atnaujintas tuberkuliozės laboratorinės diagnostikos skyrius. Pakeistos tuberku-



liozės diagnozės rašymo rekomendacijos, pridėdant atvejo registracijos kategoriją ir atsparumą vaistams. Ne mažiau svarbus darbas, tenkantis gydytojams, nustačiusiems tuberkuliozę, – tuberkuliozės atvejo registracija ir visuomenės sveikatos institucijų informavimas kontaktų paieškai, todėl nutarta rekomendacijose pateikti ir pildomų registracijos formų sąrašą. Turbūt svarbiausi leidinio atnaujinimai – tuberkuliozės gydymo rekomendacijos. Kaip minėta, per pastaruosius metus pasaulyje ženkliai keitėsi tuberkuliozės gydymo schemas. Atnaujinta ne tik vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo schema, kur keitėsi vaistų pasirinkimo

pirmumas. Iš tuberkuliozės vaistų sąrašų visame pasaulyje išbraukiami kanamicinas ir kapreomicinas, kurių sukeliama žala gydant tuberkuliozę, tyrimų duomenimis, gali viršyti naudą. Rekomendacijose taip pat pateikiamos alternatyvios, trumpesnės, naujos vaistams jautrios ir vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo schemas. Atskirai aptariama ekstrapulmoninė tuberkuliozė bei latentinė tuberkuliozės infekcija.

Tikimės, kad šios rekomendacijos bus naudingos su tuberkulioze sergančiais asmenimis dirbantiems specialistams ir palengvins klinikinius sprendimus kasdienėje praktikoje.

Išleista mokomoji knyga „Cistinė fibrozė“

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Nuo 2012 m. balandžio 16 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose įkurtas Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, kuriame teikiama specializuota ir visavertė pagalba cistine fibroze sergantiems suaugusiems asmenims.

Cistinė fibrozė įprastai diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, kiek rečiau – suaugusiojo amžiuje, tačiau dėl gerėjančios diagnostikos ir gydymo galimybių vis daugiau sergančiųjų sulaukia suaugusiojo amžiaus, o atskirose šalyse bendras išgyvenamumas jau viršija ir 50 metų.

Dažnu atveju pacientai į Suaugusiųjų cistinės fibrozės centrą patenka jau pažengus ligai ir atsiradus komplikacijų, o tai turi įtakos įprastai ligos eigai. Todėl juos prižiūrintis, konsultuojantys gydytojai susiduria su iššūkiais ir svarbesnis vaidmuo tenka suaugusiųjų gydytojams specialistams. Nors informacijos cistinės fibrozės tema daugėja, vis tik stinga susistemintų žinių lietuvių kalba.

2013 m. buvo išleista mokomoji knyga apie suaugusiųjų cistinę fibrozę. Daugėjant informacijos šia tema, skatinant tiek vaikų, tiek suaugusiųjų gydytojų bendradarbiavimą, 2022 m. pabaigoje išleista nauja mokomoji knyga „Cistinė fibrozė“, jungianti tiek vaikų, tiek suaugusių pacientų tematikas. Knygoje aprašomi klinikiniai ligos požymiai priklausomai nuo amžiaus grupių, jų eiga, gydymas (tiek medikamentinis, tiek nemedikamentinis), komplikacijos,



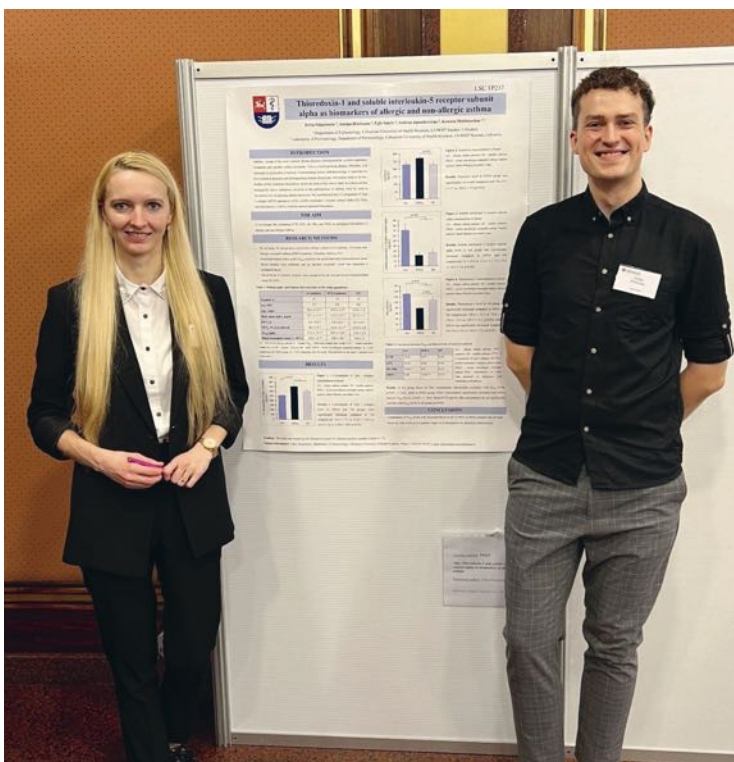
jų valdymas ir su tuo susiję nauji gydymo iššūkiai. Neaplenkiamos ir lytiškumo temos, šeimos kūrimo klausimai. Papildomas dėmesys skiriamas pacientų perėjimui iš vaikų į suaugusiųjų amžių, perduodant juos prižiūrėti suaugusiųjų gydytojams.

Mokomoji knyga skirta visų specialybių gydytojams, gydytojams rezidentams, asmenims, dirbantiems su CF sergančiais, taip pat medicinos studentams. Tikimasi, kad leidinys padės geriau pažinti šią ligą.

Įspūdžiai iš kasmetinės tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos

AIRIDAS RIMKŪNAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2023 m. kovo 9–12 d. Estorilyje (Portugalijoje) vyko 21-oji Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society, ERS*) organizuojama Plaučių mokslo konferencija (angl. *21st ERS Lung Science Conference 2023*). Renginys buvo hibridinio pobūdžio, taigi dalyvauti buvo galima tiek gyvai, tiek nuotoliniu būdu. Šių metų konferencijos tema – „Povirusinės plaučių ligos – nuo imunologijos iki klinikinių fenotipų ir terapijos“ (angl. *Post-viral lung diseases – from basic immunology to clinical phenotypes and therapy*). Konferencijos metu didelis dėmesys buvo skiriamas COVID-19 pandemijos kontekste visuo-
menėje atsiradusiam ir mokslininkus bei klinicistus neraminančiam „pokovidiniam sindromui“. Pranešimus skaitė ir naujausius tyrimus, kurie galėtų paveikti ateities plaučių ligų diagnostiką ir gydymą, pristatė mokslininkai iš Jungtinių Amerikos Valstijų, Kanados, Jungtinės Karalystės, Australijos, Vokietijos, Belgijos, Nyderlandų, Prancūzijos, Ispanijos, Šveicarijos, Graikijos.



Dokt. Jolita Palačionytė ir dokt. Airidas Rimkūnas. Akimirkos iš Plaučių mokslo konferencijos plenarinės standinių pranešimų aptarimo sesijos



Akimirkos iš 21-osios Europos respiratologų draugijos organizuojamos Plaučių mokslo konferencijos

Kaip ir kasmet šioje konferencijoje dalyvavo jaunieji tyrėjai, kurie kompetentingos komisijos buvo atrinkti iš daugybės kandidatų ir pristatė savo naujausius tarptautinius plaučių mokslo tyrimus, dalijosi mintimis ir idėjomis, o geriausi pranešimai buvo apdovanoti. Siekiant paskatinti diskusiją bei bendradarbiavimą tarp pradedančių ir patyrusių mokslininkų, buvo organizuota mentorystės programa, skirta konferencijos dalyviams, gavusiems Plaučių mokslo konferencijos stipendiją arba pirmą kartą pristatantiems savo tyrimų rezultatus. Konferencijos organizatoriai suformavo keletą grupių iš pradedančių ir patyrusių mokslininkų-mentorių. Dviejose iš šių grupių dalyvavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos doktorantė Jolita Palačionytė ir Pulmonologijos laboratorijos doktorantas Airidas Rimkūnas. Diskusiją apie plaučių mokslus ir karjeros perspektyvas vedė ir savo patirtimi dalijosi mokslininkai prof.

Hamida Hammad, dr. Amanda Oliver ir dr. Ilias Angelidis, o kitoje grupėje – prof. Rory Morty ir dr. Raquel Dias Maia. Konferencijos metu taip pat vyko jaunųjų mokslininkų karjeros vystymo sesija, kurios metu buvo plačiai pristatytos ERS stipendijų bei praktikos galimybės, papildomų tyrimų finansavimas bei kita naudinga informacija sėkmingos karjeros pradžiai. J. Palačionytė ir A. Rimkūnas pristatė naujausius Pulmonologijos klinikoje vykdomų projektų rezultatus plenarinėse stendinių pranešimų aptarimo sesijose.

J. Palačionytė pristatė pranešimą tema „*Thioredoxin-1 and soluble interleukin-5 receptor subunit alpha as biomarkers of allergic and non-allergic asthma*“, o A. Rimkūnas – „*Eosinophil subtypes affect airway smooth muscle cells migration and ECM-related proliferation in asthma*“. Tiek komisijos nariai, tiek kiti mokslininkai domėjosi šių pranešimų metu pristatytais tyrimų rezultatais.

Antifosfolipidinis sindromas ir venų tromboembolija. Ar egzistuoja ryšys?

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND VENOUS THROMBOEMBOLISM.
IS THERE A LINK?

LIGITA PILKYTĖ, EDITA GASIŪNIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Antifosfolipidinis sindromas yra autoimuninė liga, kuriai būdingas antifosfolipidinių antikūnų formavimas. Antifosfolipidinis sindromas gali pasireikšti įvairiais klinikiniais simptomais, įskaitant kraujagyslių trombozę ir (arba) nėštumo komplikacijas. Antifosfolipidinio sindromo dažnis yra apie 50 atvejų 100 000 asmenų. Tiksliai sindromo patogenezė nežinoma. Siūlomi mechanizmai apima tai, kad antifosfolipidiniai antikūnai aktyvuoja endotelio ląsteles, monocitus ir trombocitus, taip skatindami audinių faktoriaus ir tromboksano A2 gamybą. Pirminei profilaktikai skiriamos mažos aspirino dozės. Šiuo metu standartinis trombozės gydymas yra ilgalaikis gydymas varfarinu arba kitu vitamino K antagonistu. Siekiant išvengti pasikartojančių akušerinių komplikacijų, taikomas gydymas mažų dozių aspirinu ir mažos molekulinės masės heparinu profilaktinėmis dozėmis. Taip pat svarstomas papildomas gydymas vitaminu D ir statiniais.

Reikšminiai žodžiai: antifosfolipidinis sindromas, antifosfolipidiniai antikūnai, trombozė, vitamino K antagonistai.

Summary. Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid syndrome can present with a variety of clinical phenotypes, including vascular thrombosis and/or pregnancy complications. The incidence of antiphospholipid syndrome is estimated at approximately 50 cases per 100 000 individuals. The precise pathogenic mechanisms are still being determined. Proposed mechanisms include that antiphospholipid antibodies promote activation of endothelial cells, monocytes, and platelets; and overproduction of tissue factor and thromboxane A2. As primary prophylaxis management includes low-dose aspirin. The current standard treatment for thrombosis is long-term warfarin or other vitamin K antagonist therapy. Treatment to prevent recurrent obstetric complications is low-dose aspirin and prophylactic low-molecular-weight heparin. Adjunctive options such as vitamin D and statins are also considered.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, vitamin K antagonist.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1159>

ĮVADAS

Venų tromboembolija (VTE) dažniausiai pasireiškia kaip giliųjų venų trombozė (GVT) arba plaučių tromboembolija (PE) [1]. Pagrindinis ligos patogenezės mechanizmas yra žinomas kaip Virchovo triada: kraujagyslių sienelių pažeidimas, sulėtėjusi kraujo srovė (sąstovis), kraujo sudėties pokyčiai (hiperkoaguliacija). Kraujagyslės sienelės pažeidimas neleidžia endoteliui slopinti koaguliacijos ir aktyvina krešėjimo kaskadą. Veninė stazė, sukelta obstrukcijos arba imobilizacijos, didina aktyvių krešėjimo faktorių koncentraciją venose ir sumažina jų pašalinimą iš organizmo. Polinkis į krešėjimą, atsirandantis dėl hiperkoaguliacijos, gali būti paveldimas arba įgytas [2, 3]. Visi VTE rizikos veiksniai skirstomi į pirminius (įgimtus) ir antrinius (įgytus). Dažniausiai pasitaikantys paveldimi hiperkoaguliaciniai sutrikimai, didinantys GVT riziką, yra V faktoriaus Leideno mutacija ir protrombino geno mutacija. Kiti įgimti rizikos veiksniai yra tokie, kaip C baltymo, S baltymo arba antitrombino deficitas [1, 4]. Antriniai rizikos veiksniai: kaulų lūžiai, sąnario protezavimo arba kitos

operacijos, traumos, buvusi VTE, miokardo infarktas 3 mėn. laikotarpiu, onkologinės bei infekcinės ligos, tam tikrų medikamentų, pvz., geriamųjų kontraceptikų, vartojimas, gulimas režimas, senyvas amžius, nėštumas ir kt. Daugiau nei 50 proc. pacientų, sergančių GVT, turi daugiau nei vieną įgytą rizikos veiksnį [5]. VTE rizika yra padidėjusi ir pacientams, sergantiems autoimuninės kilmės ligomis, pvz., sisteminė raudonąja vilklige (SRV), žvyneline, reumatoidiniu artritu ir sisteminiu vaskulitu. Uždegiminių citokinų gebėjimas stimuliuoti krešėjimo kaskadą yra svarbus šių pacientų trombozės veiksnys [6]. 20–30 proc. sergančiųjų SRV randami antifosfolipidiniai antikūnai (aPL) [7]. aPL radimas taip pat yra siejamas su padidėjusia arterijų arba venų trombozių rizika bet kurioje organų sistemoje [3].

ANTIFOSFOLIPIDINIS SINDROMAS

Antifosfolipidinis sindromas (AFS) – tai autoimuninės kilmės sutrikimas, pasireiškiantis arterijų ir venų trombozėmis bei akušerine patologija, kai nustatomi teigiami antifosfolipidiniai antikūnai (Lupus antiko-

Pulmonologija ir alergologija

guliantas (LA), antikardiolipininiai antikūnai (aCL), antikūnai prieš β_2 glikoproteiną (anti- β_2 GPI) [8, 9]. AFS paplitimas yra 50 atvejų 100 000 gyventojų. Sindromas penkis kartus dažniau pasireiškia moterims nei vyrams [10]. 2013 m. atliktos literatūros apžvalgos duomenimis, kurioje tirti pacientai, iki tol neturėję jokios autoimuninės ligos, aPL buvo rasta: 9 proc. moterų, patyrusių persileidimą, 14 proc. pacientų, patyrusių insultą, 11 proc. sirgusių miokardo infarktu (MI) ir 10 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuota GVT [11]. Bendrasis mirtingumas nesiskiria nuo bendrosios populiacijos [9]. AFS gali būti pirminis, kai nėra autoimuninės ligos simptomų, arba antrinis – susijęs su kitomis autoimuninėmis ligomis, ypač SRV [12]. Genetiniai rizikos veiksniai, tokie kaip krešėjimo faktorių mutacijos, HLA-DR7, DR4, DRw53, DQw7 aleliai didina su antifosfolipidiniais antikūnais susijusios trombozės riziką. Infekcijos (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV), leptospirozė), kaip ir daugelis vaistų, įskaitant chlorpromaziną, prokainamidą, chinidiną, metildopą, izoniazidą, gali skatinti aPL gamybą [13].

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO PATOGENEZĖ

Tikslus AFS patogenozės mechanizmas nežinomas, tačiau egzistuoja skirtingi, vienas kito nepaneigiantys modeliai, kuriais siekiama paaiškinti, kaip aPL gali sukelti trombozę [14]. Antifosfolipidiniai antikūnai gali trukdyti krešėjimo kaskados funkcijai, dėl kurios atsiranda prokoaguliacinė būseną [12]. aPL sąveikauja su fosfolipidus surišančiais plazmos baltymais, daugiausia – su β_2 -glikoproteinu I (β_2 GPI) [14]. Šie baltymai jungiasi su fosfolipidais, vienas jų – fosfatidilserinas, esantis vidiniame ląstelės membranos paviršiuje. Dėl tokios sąveikos endotelio ląstelės ir monocitai yra aktyvuojami, reguliuojama audinių faktoriaus gamyba ir taip skatinama koaguliacija [12, 14, 15]. Suaktyvinti trombocitai padidina glikoproteino IIb / IIIa ekspresiją ir tromboksano A2 sintezę, kuri skatina trombocitų agregaciją [15, 16]. Taip pat nustatyta, kad aPL aktyvina komplementą ir slopina fibrinolizę [13]. Nors aPL organizme būna nuolat, tačiau trombozės įvyksta ne visada, o tik veikdamos kartu su kitais veiksniais. Tokie dirgikliai gali būti aplinkos veiksniai (infekcija), uždegiminiai veiksniai (pvz., gretutinės jungiamojo audinio ligos) arba kiti neimunologiniai prokoaguliaciniai veiksniai (kontraceptikai, turintys estrogenų, chirurginės procedūros arba nejudrumas) [17].

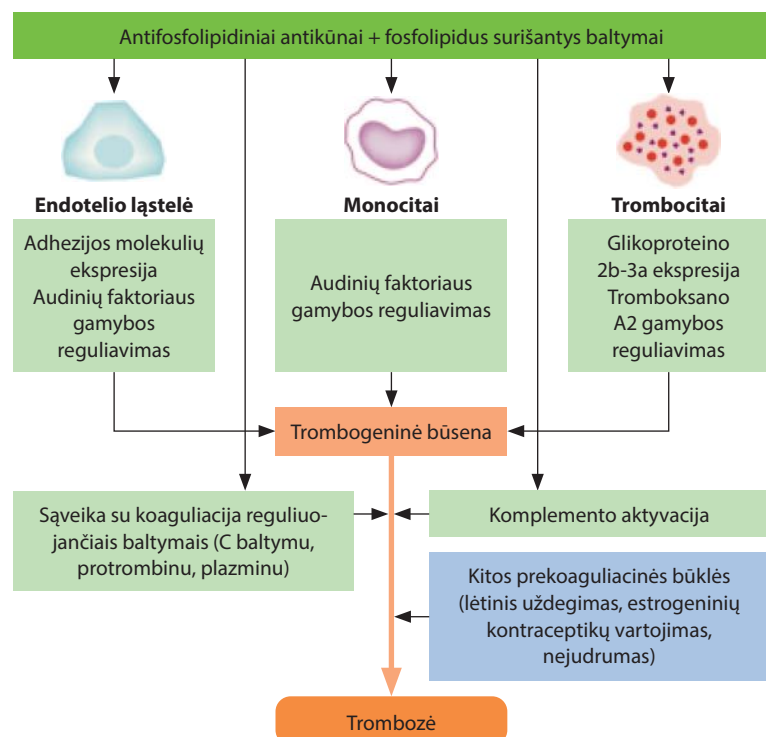
AFS sindromo patogenozės schema pateikiama 1 pav.

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO KLINIKA

AFS dažniausiai pasireiškia arterijų arba venų trombozėmis arba nėštumo komplikacijomis [17]. Venų trombozės pasireiškia dažniau nei arterijų [18]. Venų trombozės, ypač apatinių galūnių, pasireiškia iki 55 proc. pacientų, sergančių AFS, iš kurių pusei diagnozuojama ir PE [12]. Trombozės gali pasireikšti ir dubens, inkstų, plaučių, kepenų venose, apatinėje tuščiojoje venoje. Taip pat gali atsirasti paviršinių venų trombozė [18]. Arterinės trombozės smegenyse, sukeliančios praeinančių smegenų išemijos priepuolį (PSIP) arba insultą, pasireiškia iki 50 proc. arterinių trombozių atvejų. Kitos anatomicinės vietos, kuriose įvyksta arterinės trombozės, yra širdies vainikinės arterijos (25 proc.), akių, inkstų, mezenterinės ir kitos periferinės arterijos [12, 18]. Trombozių pasikartojimo rizika yra 5–12 proc. Ji yra didesnė tiems, kuriems yra rasti teigiami LA arba trys teigiami aPL [18]. Dažniausios nėštumo komplikacijos yra persileidimas iki 10 gestacinės savaitės, placentos nepakankamumas, vaisiaus žūtis po 10 nėštumo savaitės, prieššlaikinis gimdymas dėl sunkios preeklampsijos [18]. Tromboembolinių komplikacijų rizika nėštumo laikotarpiu buvo 5–12 proc. moterų, kurioms buvo nustatytas AFS. Bendrojoje nėščiųjų populiacijoje tokia rizika yra 0,025–0,1 proc. [19]. Tačiau AFS siejamas ir su kitais klinikiniais simptomais, pateiktais 1 lentelėje [17].

KATASTROFINIS AFS

Katastrofinis AFS – tai reta, gyvybei pavojinga AFS išraiška, pasitaikanti mažiau nei 1 proc. pacientų. Jis apibūdinamas kaip kraujagyslių trombozė, pasireiškusi



1 pav. Antifosfolipidinio sindromo patogenezė [15]

trijų arba daugiau organų sistemose ir (arba) audiniuose vienos savaitės laikotarpiu, histologiškai patvirtinus smulkių kraujagyslių okliuziją [17, 21]. Dažniausiai pažeidžiami inkstai, plaučiai, galvos smegenys, širdis ir oda. 48 proc. sergančiųjų turi pirminį AFS, 40 proc. – SRV ir 12 proc. – kitas predisponuojančias priežastis. Katastrofinis AFS taip pat gali pasireikšti ir *de novo* būdu [21]. Ligos mirtingumas – 37 proc., gydymą pradėjus laiku, mirtingumas sumažėja iki 28,6 proc. [20, 21]. Diagnostikos kriterijai pateikiami 2 lentelėje.

1 lentelė. AFS klinika [17, 20]

Pažeistas organas arba sistema	Klinikinė išraiška
Oda	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Livedo reticularis</i> • Galūnių gangrena • Odos išopėjimai
Kraujo bei kraujodaros sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija • Hemolizinė anemija
Širdis	<ul style="list-style-type: none"> • Vožtuvų pokyčiai • Aterosklerozė • Miokardo infarktas • Trombai širdyje
Plaučiai	<ul style="list-style-type: none"> • Plaučių embolija • Plautinė hipertenzija • Ūminis respiracinio distreso sindromas
Centrinė nervų sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Insultas • Praeinantis smegenų išemijos priepuolis • Kognityvinė disfunkcija • Epilepsija • Chorėja • Migrena • Staigus neurosensorinis klausos praradimas dėl apytakos sutrikimų vidinėje ausyje • Trumpalaikė miglota rega • Laikina amnezija
Inkstai	<ul style="list-style-type: none"> • AFS nefropatija, kuriai būdinga hipertenzija, nežymi proteinurija ir ūminis arba lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas

2 lentelė. Katastrofinio AFS diagnostikos kriterijai [20]

Katastrofinio AFS diagnostikos kriterijai	Įtariamasis katastrofinis AFS	Patvirtintas katastrofinis AFS
1. Trijų arba daugiau organų, sistemų ir (arba) audinių pažeidimai* 2. Labai greitai blogėjanti būklė 3. Histopatologiškai patvirtinta bent vieno organo arba audinio smulkiųjų kraujagyslių okliuzija 4. Laboratoriniais tyrimais patvirtintas antifosfolipidinių antikūnų (LA ir (arba) antikadiolipininių antikūnų) buvimas	1. Visi 4 kriterijai** 2. Visi 4 kriterijai*** 3. 1, 2 ir 4 4. 1, 3 ir 4	Visi 4 kriterijai
Jeigu pacientui anksčiau nebuvo nustatytas AFS, antifosfolipidinių antikūnų buvimas turi būti patvirtintas du arba daugiau kartų (tyrimas atliekamas ne dažniau nei kas 6 sav.).		

AFS – antifosfolipidinis sindromas; LA – Lupus antikoaguliantas. *įprastai nustatoma kraujagyslių okliuzija, taikant vizualizavimo metodus, taip pat inkstų pažeidimas, kurį rodo 50 proc. padidėjęs serumo kreatinino rodiklis, sunki sisteminė hipertenzija (> 180/100 mm Hg) ir (arba) proteinurija (> 500 mg/24 val.). **tik dviejų organų, sistemų ir (arba) audinių pažeidimai. ***kai nėra patvirtinimo laboratoriniais tyrimais mažiausiai prieš šešias savaites dėl ankstyvos paciento mirties.

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO DIAGNOSTIKA

Tyrimai dėl AFS turėtų būti atliekami jaunesniems nei 50 metų pacientams, kuriems buvo (yra) neišprovokuota venų arba arterijų trombozė, trombozė neįprastose vietose, trombozės arba nėštumo komplikacijos, susijusios su autoimuninėmis ligomis [22]. Diagnostikos kriterijai pateikiami 3 lentelėje. Diagnozei patvirtinti, reikia iširti aPL. Tirti reikėtų bent du kartus, kartojant po 12 savaičių, kad būtų galima patvirtinti pastovų teigiamą aPL. Svarbu tirti visus tris aPL (LA, IgG/IgM aCL ir β_2 GP1) tuo pačiu metu, nes nuo aPL fenotipo priklauso trombozių rizika. Didžiausia trombozės rizika, kai nustatyti visi trys teigiami antikūnai [9, 22, 23]. LA tyrimai pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turėtų būti atliekami trumpam nutraukus tiesioginių geriamųjų antikoagulantų vartojimą, praėjus mažiausiai 48 val. po paskutinės dozės arba ilgiau. Pacientams, vartojantiems mažos molekulinės masės heparinus (MMMh) arba nefrakcionuotą hepariną ir nustačius anti-FXa aktyvumą terapinio intervalo ribose, LA testą galima atlikti, jei reagentuose yra heparino neutralizatorių [22].

Sergantiems AFS, bendrajame kraujo tyrime dažnai randama trombocitopenija. Trombocitų skaičius būna apie $100\text{--}140 \times 10^9/l$ ir tai retai siejama su kraujavimu [24]. Įvykus trombozei, eritrocitų nusėdimo greitis gali būti padidėjęs, tačiau kiti uždegiminiai rodikliai įprastai būna normalūs. Komplemento sumažėjimas, sergant AFS, įprastai nėra būdingas, tačiau, nustačius jo sumažėjimą, kartu pasireiškus ir inkstų pažeidimams, galima įtartai SRV [13].

AFS diagnozei diferencijuoti, tiriamos kitos arterijų ir venų trombozės bei pasikartojančio persileidimo priežastys. APL taip pat gali būti randami, sergant kitomis ligomis (autoimuninėmis arba reumatinėmis ligomis, piktybiniais navikais, infekcijomis, vartojant tam tikrus vaistus). Kai kuriais atvejais aPL radimo priežastis gali būti nenustatyta [24].

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO GYDYMAS

Europos Sąjungos lyga prieš reumatą (angl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*, EURAL) 2019 m. yra pateikusi antifosfolipidinio gydymo rekomendacijas. Gydymo pasirinkimo schema vaizduojama 2 pav.

Pirminė tromboprofilaktika aPL teigiamiesiems pacientams

1. Besimptomiesiems aPL nešiotojams, turintiems didelės rizikos aPL profilį, (ne)pasireiškus rizikos veiksniams, rekomenduojama profilaktika mažų dozių aspirinu (75–100 mg/d.).
2. Pacientams, sergantiems SRV ir anam-

Pulmonologija ir alergologija

nezėje nesant trombozės arba nėštumo komplikacijų, turint didelės rizikos aPL profilį, rekomenduojamas profilaktinis gydymas mažų dozių aspirinu, o pacientui, vartojančiam hidroksichlorokiną, aspirino vartojimas rekomenduojamas kaip papildomas gydymas. Turint mažos rizikos aPL profilį, gali būti svarstomas.

3. Ne nėščioms moterims, kurių anamnezėje yra akušerinis AFS (su (be) SRV), profilaktinis gydymas mažų dozių aspirinu rekomenduojamas tik įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Antrinė antifosfolipidinio sindromo tromboprofilaktika

1. Pacientams, kuriems diagnozuotas AFS, pirmą kartą pasireiškus veninei trombozei, rekomenduojamas gydymas vitamino K antagonistais (VKA) po pradinio gydymo nefrakcionuotu heparinu arba MMMH, siekiant tarptautinį normalizuotą santykį (INR) palaikyti 2–3 ribose. Kai nustatyti trys teigiami aPL, gydymui rivaroksabanas neturėtų būti skiriamas dėl didelės trombozių pasikartojimo rizikos. Kiti antagonistų geriamieji antikoagulantai (NGAK) gali būti svarstomi tiems pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti tikslinio INR, vartojant VKA, arba tiems, kurie negali vartoti VKA dėl kontraindikacijų. Nepaisant platesnio NGAK vartojimo antrinių trombozių profilaktikai, duomenų apie jų vartojimą ir veiksmingumą, sergant AFS, yra nepakankamai. Ilgalakis antikoagulantų vartojimas turėtų būti užtikrinamas pacientams, kuriems pirmą kartą pasireiškusi veninė trombozė nebuvo sukelta kitų rizikos veiksnių. Pacientams, kuriems pasireiškė sukelta pirmoji venų trombozė, gydymas turi būti tęsiamas tiek, kiek rekomenduojama pacientams be AFS, remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis.
2. Pacientams, sergantiems AFS ir turintiems pasikartojančių veninių trombozių, nepaisant gydymo VKA, reikėtų apsvarstyti dažnesnį INR testavimą, apmokymą, kaip tiksliai vartoti VKA. Jei pasiektas tikslinis INR 2–3, galima apsvarstyti galimybę pridėti mažų dozių aspiriną, padidinti tikslinį INR iki 3–4 arba pakeisti gydymą į MMMH.
3. Pacientams, sergantiems AFS ir įvykus pirmai arterinei trombozei, rekomenduojamas gydymas VKA. Tyrimų duomenimis, sergant AFS,

3 lentelė. AFS diagnostikos kriterijai [25]

KLINIKINIAI KRITERIJAI	
	Kraujagyslių trombozė
	Vienas ir daugiau klinikinis arterijų, venų arba smulkiųjų kraujagyslių trombozės epizodas
	Trombozė turi būti objektyviai patvirtinta
	Jei naudojamas histopatologinis patvirtinimas, turi būti trombozė, pasireiškianti be kraujagyslių sienelės uždegimo
	Nėštumo patologija
	Viena ir daugiau nepaaiškinama morfologiškai normalaus vaisiaus mirtis vėliau nei po 10 nėštumo savaitės
	Vienas ir daugiau priešlaikinis morfologiškai normalaus vaisiaus gimdymas iki 34 nėštumo savaitės dėl sunkios preeklampsijos arba eklampsijos (apibrėžta pagal standartinius apibrėžimus) arba pripažinti placentos nepakankamumo požymiai
	Trys ir daugiau nepaaiškinami persileidimai iš eilės iki 10 nėštumo savaitės, kai atmetami su motina ir tėvu susiję veiksniai (pvz., anatominiai, hormoniniai arba chromosomų anomalijos)
LABORATORINIAI KRITERIJAI	
	Antifosfolipidinių antikūnų radimas du kartus ir daugiau, mažiausiai su 12 savaičių pertrauka ir praėjus mažiau nei penkeriems metams nuo klinikinių išraiškų, vienas ir daugiau iš šių:
	LA buvimas plazmoje
	Nuo vidutinio iki didelio antikardiolipino antikūnų titro (> 40 GPL* arba MPL*, arba > 99 procentilės) IgG arba IgM izotipų
	Plazmoje yra IgG arba IgM izotipų anti-β ₂ -glikoproteino 1 antikūnų
Pacientas turi atitikti bent vieną klinikinį ir bent vieną laboratorinį kriterijų	

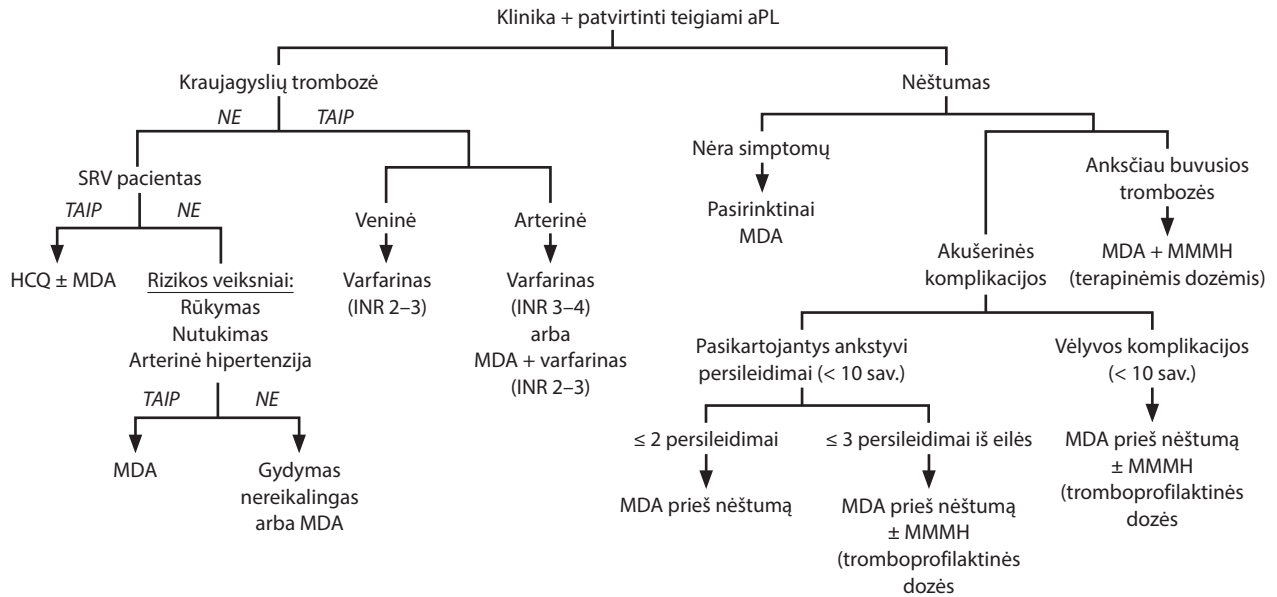
AFS – antifosfolipidinis sindromas; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M; LA – Lupus antikoaguliantas. *GPL ir MPL yra savavališki vienetai; 1 GPL arba MPL reiškia 1 μg IgG arba IgM antikūnų.

mažesnė trombozės pasikartojimo tikimybė yra vartojant VKA, lyginant su mažų dozių aspirinu. Gydymas VKA, siekiant išlaikyti INR 2–3 arba 3–4 ribose, rekomenduojamas, apsvarsčius individualią kraujavimo ir trombozių pasikartojimo riziką. Gydymas VKA, išlaikant INR 2–3 ir pridėdam mažų dozių aspiriną, taip pat gali būti svarstomas. Rivaroksabanas arba kiti NGAK neturėtų būti skiriami pacientams, kuriems yra teigiami visi trys aPL arba diagnozuotas AFS ir yra buvę arteriniai įvykiai, dėl didelės trombozių pasikartojimo rizikos.

4. Pacientams, kuriems, nepaisant tinkamo gydymo VKA, kartojasi arterinės trombozės, įvertinus kitas galimas priežastis, galima svarstyti INR tikslinės vertės padidinimą iki 3–4, mažų dozių aspirino arba gydymo MMMH pridėjimą.

Akušerinio antifosfolipidinio sindromo gydymas

1. Moterims, turinčioms didelės rizikos aPL profilį, tačiau kurių anamnezėje nėra buvusių trombozių arba nėštumo komplikacijų (ne)sergant SRV,



2 pav. Antifosfolipidinio sindromo gydymas [26, 28]

aPL – antifosfolipidiniai antikūnai; HCQ – hidroksichlorokvinas; INR – tarptautinis normalizuotas santykis; MDA – mažų dozių aspirinas; MMMH – mažos molekulinės masės heparinai; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė.

turėtų būti svarstomas gydymas mažų dozių aspirinu nėštumo laikotarpiu.

2. Moterims, anamnezėje turinčioms akušerinį AFS (su (be) SRV), nutikus trims ir daugiau pasikartojančių arba spontanių persileidimų iki 10 savaitės, ir toms, kurios patyrė vaisiaus persileidimą po 10 nėštumo savaitės, nėštumo laikotarpiu rekomenduojamas gydymas mažų dozių aspirinu ir heparinu profilaktinėmis dozėmis. Mažų dozių aspiriną reikėtų pradėti vartoti prieš pastojant, o hepariną pridėti reiktų tuomet, kai nėštumas patvirtintas. Anamnezėje buvęs iki 34 gestacinės savaitės vaisiaus priešlaikinis gimdymas dėl eklampsijos, sunkios preeklampsijos arba dėl placentos nepakankamumo, gydymas mažų dozių aspirinu arba kartu su heparinu profilaktinėmis dozėmis rekomenduojamas, apsvarsčius individualią riziką. Mažų dozių aspirino be (su) heparino skyrimas galėtų būti svarstomas, vertinant individualią riziką moterims, kurioms nustatytas akušerinis AFS, neatitinkantis visų diagnostikos kriterijų. Akušerinį AFS gydymą profilaktinėmis heparino dozėmis nėštumo laikotarpiu reiktų tęsti dar šešias savaites po gimdymo, siekiant sumažinti trombozių riziką motinai.
3. Moterims, sergančioms AFS, kurioms pasikartoja nėštumo komplikacijos, nepaisant gydymo mažų dozių aspirinu ir heparinu profilaktinėmis dozėmis, reikėtų apsvarstyti padidinti heparino dozę iki terapinių arba pridėti hidroksichlorokviną arba mažas prednizolono dozes pirmajame trimestre. Tam tikrais atvejais gali būti svarstomas intraveninio imunoglobulino (IVIG) vartojimas.

4. Moterims, kurioms buvo AFS sukeltų trombozių, nėštumo laikotarpiu rekomenduojama vartoti mažų dozių aspiriną ir hepariną gydymosiomis dozėmis.

KATASTROFINIO ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO GYDYMAS

Dažniausi veiksniai, kurie skatina katastrofinį AFS išsivystymą, yra pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas AFS, vartojamų antikoagulantų nutraukimas, infekcijos ir chirurginės procedūros. Rekomenduojama ankstyva infekcijų diagnostika ir jų gydymas, taip pat rekomenduojama siekti nenutraukti antikoagulantų vartojimo, ypač pooperaciniu laikotarpiu. Pirminiui katastrofinio AFS sindromo gydymui rekomenduojami deriniai su gliukokortikoidais, heparinu ir plazmafereze arba IVIG. Taip pat rekomenduojama kartu gydyti rizikos veiksniais. Gydymui atsparų katastrofinį AFS galima svarstyti gydyti rituksimabu arba komplemento inhibitoriumi (pvz., ekulizumabu). Tačiau didesnės imties tyrimai dėl šių vaistų veiksmingumo vis dar atliekami [26].

PAPILDOMAS GYDYMAS

Pacientams, sergantiems AFS su pasireiškusiomis trombozinėmis komplikacijomis, neveiksmingai gydant antikoagulantais, kaip papildomas gydymas gali būti skiriamas hidroksichlorokvinas, statinai ir vitaminas D.

Prie standartinio gydymo rekomenduojama pridėti hidroksichlorokvino skyrimą antikoagulantams atsparios trombozės arba akušerinio AFS atvejais, pasireiškus standartinio gydymo su mažų dozių aspirinu arba MMMH atsparumui.

Pulmonologija ir alergologija

Statinais laikomi papildoma antitrombozinio gydymo priemone ir gali būti naudingi pirminei bei antrinei trombozės profilaktikai pacientams, sergantiems AFS, kai gydymas antikoagulantais nepakankamai veiksmingas. Tačiau, remiantis bendrosios populiacijos gairėmis, statinai negali būti skiriami pacientams, kai nėra hiperlipidemijos.

Vitamino D stygius pasireiškia iki 70 proc. AFS sergančių pacientų. Vitamino D stygius turi būti koreguojamas visiems pacientams, kuriems nustatyti teigiami aPL [27].

APIBENDRINIMAS

AFS patogenezėje svarbus vaidmuo tenka antifosfolipidiniams antikūnams. Jie, sąveikaudami su fosfolipidus surišančiais baltymais, skatina trombozę. Norint išvengti trombozių, skiriama pirminė profilaktika mažų dozių aspirinu. Įvykus trombozei, siekiant išvengti pasikartojimų, taikoma antrinė tromboprofilaktika vitamino K antagonistais arba MMMH. Atliekama ir daugiau tyrimų, ieškant gydymo alternatyvų trombozių dažniui sumažinti.

LITERATŪRA

1. **Bauer KA, Lip GYH.** Overview of the causes of venous thrombosis. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
2. **Bates SM, Ginsberg JS.** Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(3):268–77.
3. **Olaf M, Cooney R.** Deep Venous Thrombosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):743–70.
4. **McLendon K, Goyal A, Attia M.** Deep venous thrombosis risk factors. StatPearls Publishing; 2022.
5. **Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al.** The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006;21(7):722–7.
6. **Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C.** Risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(1):22–26.
7. **Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A.** The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10–20.
8. **Garcia D, Erkan D.** Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010–21.
9. **Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H.** Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213–21.
10. **Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL.** The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545–52.
11. **Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D.** Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1869–73.
12. **Hanly JG.** Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ.* 2003;168(13):1675–82.
13. **Bustamante JG, Goyal A, Singhal M.** Antiphospholipid syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
14. **Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F.** The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257–67.
15. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA.** Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498–509.
16. **Rucker D, Dharmoon AS.** Physiology, Thromboxane A2. StatPearls Publishing; 2022.
17. **Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ.** Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17103.
18. **Erkan D, Zuily S.** Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
19. **Lockwood CJB, Lockshin MD.** Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
20. **Ayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H.** Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213–21.
21. **Petri M.** Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70–81.
22. Recommendations by the scientific and standardization subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (SSC-ISTH)..
23. **Devreese KJM, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al.** Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828–39.
24. **Erkan D, Ortel TL.** Diagnosis of antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
25. **Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al.** Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17103.
26. **Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.** EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 ;78(10):1296–304.
27. **Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al.** 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus.* 2020;29(12):1571–93.
28. **Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M.** Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):155–61.

Tuberkuliozės mikrobiologinė diagnostika

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS

ASTRA VITKAUSKIENĖ

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Santrauka. Svarbiausias tuberkuliozės diagnostikos kriterijus yra *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) padermių ir jų atsparumo prieštuberkulioziniais vaistams nustatymas. Sėkmingam mikobakterijų išskyrimui iš tiriamosios medžiagos didelę reikšmę pirmiausia turi tinkamas mėginių paėmimas, saugojimas ir gabenimas. Mikroskopija negali pakeisti mikrokultūrų auginimo metodo, tačiau tai veiksmingas ir nebrangus būdas nustatyti visuomenei pavojingus užkrečiamus asmenis bei gydyti veiksmingumui stebėti. Fluorescencinis dažymo būdas dažniausiai naudojamas kaip atrankinis metodas nustatyti rūgščiai atsparioms bakterijoms (RAB). Visi tepinėliai, kuriuose matomas švytėjimas, turi būti papildomai dažomi modifikuotu Cylio-Nilseno būdu. Mikobakterijų auginimui tinkamos standžiosios arba skystosios mitybos terpės. Skystosiose mitybos terpėse mikobakterijos auga geriau ir greičiau – mikobakterijų augimas dažniausiai matomas per dvi savaites, o standžiosiose mitybos terpėse tik per 3–6 savaites. Nukleorūgščių amplifikacijos metodu galima nustatyti *M. tuberculosis* komplekso ir daugelį atipinių mikobakterijų tiesiogiai iš apuoštos tiriamosios medžiagos per keletą valandų, kaip ir atsparumą rifampicinui ir izoniazidui, kurį lemia genų mutacijos. Mikobakterijų identifikacijai iš kultūros naudojamas skystosios chromatografijos metodas, kuris remiasi mikobakterijų ląstelės sienelės riebiųjų rūgščių analize. Nors fenotipiniai *M. tuberculosis* metodai vis dar išlieka auksiniu standartu, vis labiau populiarėja genotipo nustatymo metodai arba nukleorūgščių amplifikacija ir deoksiribonukleorūgščių (DNR) sekvenavimas bei restrikcinė fermentų analizė. *M. tuberculosis* komplekso mikobakterijų atsparumo prieštuberkulioziniais vaistams nustatymas ir rezultatų interpretavimas vykdomas remiantis galiojančiais tarptautiniais standartais (angl. *The national Committee for Clinical Laboratory Standards*).

Reikšminiai žodžiai: *Mycobacterium tuberculosis*, rūgščiai atsparios bakterijos, mitybos terpės, nukleorūgščių amplifikacija, atsparumo prieštuberkulioziniais vaistams tyrimas.

Summary. The most important criterion for the diagnosis of tuberculosis is the identification of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains and their resistance to antituberculosis drugs. Proper sample collection, storage and transportation are of great importance for the successful isolation of mycobacteria from the test material. Microscopy cannot replace the culture method, but it is an effective and inexpensive way to identify infectious individuals dangerous to the public and to monitor the effectiveness of treatment. The fluorescent staining method is usually used as a selective method to determine RAB, all smears in which the glow is visible must be additionally stained by the modified Cylio-Nilsen method. Solid or liquid nutrient media are suitable for growing mycobacteria. In liquid nutritional media, mycobacteria grow better and faster – the growth of mycobacteria is usually seen within two weeks, while in solid nutritional media, it takes only 3–6 weeks. Nucleic acid amplification can detect *M. tuberculosis* complex and many atypical mycobacteria directly from prepared test material within hours, as can resistance to rifampicin and isoniazid caused by gene mutations. For the identification of mycobacteria from the culture, the liquid chromatography method is used, which is based on the analysis of the fatty acids of the mycobacterial cell wall. Although phenotypic methods for *M. tuberculosis* still remain the gold standard, genotyping methods or nucleic acid amplification and deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing and restriction enzyme analysis are becoming increasingly popular. Determination of the resistance of mycobacteria of the *M. tuberculosis* complex to antituberculosis drugs and the interpretation of the results is carried out based on valid international standards.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, acid-fast bacteria, culture media, nucleic acid amplification, anti-tuberculosis drug resistance testing.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1157>

ĮVADAS

Svarbiausias tuberkuliozės diagnostikos kriterijus yra *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) padermių ir jų atsparumo prieštuberkulioziniais vaistams nustatymas. Laboratoriniai tuberkuliozės tyrimai apima tipiškus mikrobiologinės diagnostikos metodus (mikroskopinis, pasėlis ant standžiųjų arba skystųjų terpių su sukėlėjo identifikavimu, atsparumo antibiotikams

nustatymas), imunologinius metodus (imunofermen-tinis, tuberkulino odos testas, gama interferono nustatymas) ir naujus molekulinės diagnostikos metodus.

MĖGINIŲ PAĖMIMAS, LAIKYMAS IR GABENIMAS

Mikobakterijos gali sukelti ligą įvairiose organizmo sistemose, todėl imami ir tiriami skirtingi mėginiai. Sėkmingam mikobakterijų išskyrimui iš tiriamosios

Pulmonologija ir alergologija

medžiagos didelę reikšmę turi tinkamas mėginių paėmimas, saugojimas ir gabenimas. Laboratorijos tyrimų rezultatai tiesiogiai priklauso nuo mėginių kokybės. Teisingai surinkti, pažymėti, laiku pristatyti ir tinkamai saugomi mėginiai padeda diagnozuoti tuberkuliozę. Įtariant plaučių tuberkuliozę, trys skreplių mėginiai surenkami per 8–24 val. į skirtingus mėgintuvėlius. Geriausiai tinkami skrepliai, kurie surinkti anksti ryte. Skrandžio išplovų mėginiai turi būti tuoj pat gabenami į laboratoriją. Jei mėginio gabenimas užtrunka ilgiau nei 1 val., reikia neutralizuoti su 100 mg natrio karbonatu, nes mikobakterijos skrandžio išplovose greitai žūva. Gabenant audinio gabalėlį steriliame mėgintuvėlyje, reikia įpilti 2–3 ml sterilaus fiziologinio tirpalo.

Laboratorijoje vertinama mėginio kokybė. Netinkami mėginiai, jei:

- 1) per mažas mėginio kiekis;
- 2) mėginyje vyrauja seilės, imant skreplius;
- 3) sausas tamponėlis (jei nėra sekreto, reikia imti biopsiją);
- 4) pažeistas indelis su mėginiu;
- 5) mėginys paimtas vėliau kaip prieš 7 d.;
- 6) keli skreplių arba šlapimo mėginiai viename indelyje.

RŪGŠČIAI ATSPARIŲ BAKTERIJŲ DIAGNOSTIKA MIKROSKOPINIŲ METODŲ

Įtariant plaučių tuberkuliozės formą, mikroskopiniam tyrimui rekomenduojama imti ne daugiau kaip tris skreplių mėginius. Skreplių mikroskopijos jautrumas svyruoja nuo 22 iki 80 proc., lyginant su pasėlio metodu. Metodo jautrumas priklauso nuo ligos pažeidimo lokalizacijos ir tipo, tinkamo tiriamosios medžiagos surinkimo, jos kiekio, mikobakterijų rūšies, dažymo technikos, laboratorijos darbuotojų patirties. Mikroskopuojant, mikobakterijos jau matomos, jei jų kiekis 1 ml tiriamosios medžiagos yra bent 5×10^3 kolonijas sudarančių vienetų (KSV). Tiesioginės skreplių mikroskopijos metodo specifiškumas – daugiau kaip 98 proc. Mikroskopija negali pakeisti pasėlio metodo, tačiau tai yra veiksmingas ir nebrangus būdas nustatyti visuomenei pavojingus užkrečiamus asmenis bei gydymo veiksmingumui stebėti.

Skreplių mikroskopinio tyrimo metodo privalumai:

- nebrangus, paprastas metodas;
- sąlyginai lengvai atliekamas;
- rezultatus galima pateikti maksimaliai greitai.

Skreplių mikroskopinio tyrimo metodo jautrumas žemas, kai:

- įtariamą kitos lokalizacijos tuberkuliozinis procesas (ne plaučiuose);
- tuberkuliozė vaikų amžiuje;
- infekciją sukelia kitos mikobakterijų rūšys.

Šlapimo mėginiai nemikroskopuojami, mikobakterijų aptikimui šlapime naudojamas pasėlio metodas.

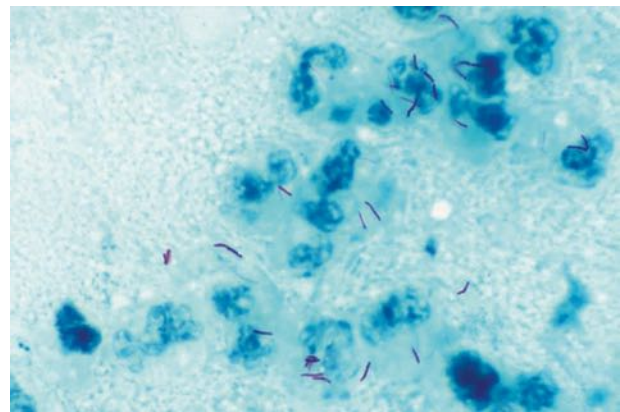
DAŽYMAS MODIFIKUOTU CYLIO-NILSENO BŪDU

Modifikuotas šaltas Cylio-Nilseno dažymo būdas naudojamas nustatyti rūgščiai atsparioms bakterijoms (RAB). Pirmame dažymo etape visos bakterijos nusidažo raudonai. Blukinant tepinėlį, rūgščiai neatsparios bakterijos išblunka ir, dažant malachito žaluma, nusidažo mėlynai. Blukinant preparatą, RAB nepraranda raudonos spalvos. Todėl, mikroskopuojant tepinėlį, RAB matomos raudonos spalvos, kitos bakterijos – mėlynos spalvos, o regėjimo laukas – žalsvai melsvas (1 pav.).

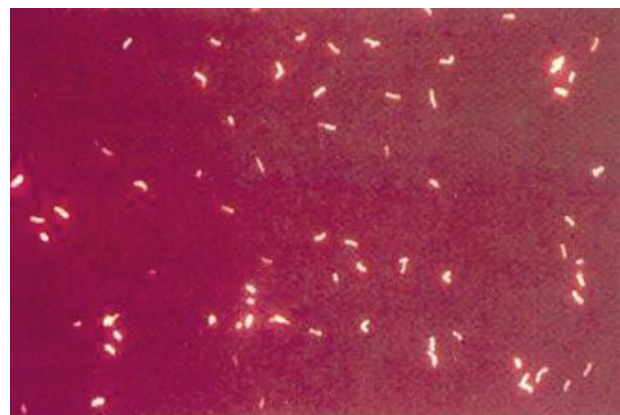
DAŽYMAS FLUORESCENCINIŲ BŪDU

Fluorescencinis dažymo būdas dažniausiai naudojamas kaip atrankinis metodas nustatyti RAB. Fluorochromai susijungia su mikobakterijų mukolitine rūgštimi ir nenusiplauna, blukinant rūgštimi – alkoholiu (HCl-izopropanoliu). RAB nusidažo raudonai oranžine arba geltona spalva (priklausomai nuo fluorescencinio mikroskopo filtrų kombinacijos) ir, mikroskopuojant tamsiame fone, stebimas jų švytėjimas. Kitos bakterijos fluorochrominiais dažais nenusidažo (2 pav.).

Mikroskopijos metu reikia peržiūrėti mažiausiai 300 regėjimo laukų, jei tepinėlyje RAB nerandama, ir 100 regėjimo laukų, jei randama 1+ RAB. Jeigu tepinėlyje



1 pav. Tepinėlis, dažytas modifikuotu Cylio-Nilseno būdu



2 pav. Tepinėlis, dažytas fluorescenciniu būdu

matoma nuo 2+ iki 4+ RAB, užtenka peržiūrėti keletą regėjimo laukų.

DAŽYTŲ TEPINĖLIŲ VERTINIMAS

Fluorescencinis dažymo būdas yra atrankinis metodas nustatyti RAB, todėl visi tepinėliai, kuriuose matomas švytėjimas, turėtų būti papildomai dažomi modifikuotu Cylio-Nilseno būdu (1 lentelė).

MIKOBakterijų DIAGNOSTIKA PASĖLIO METODU

Įtariant tuberkuliozę, tiriamąją medžiagą pasėliui rekomenduojama paimti prieš pradėdant gydymą prieštuberkulioziniais vaistais. Mikobakterijoms auginti tinkamos įvairios mitybos terpės, kurios skirstomos į standžiasias ir skystąsias. Skystosiose mitybos terpėse mikobakterijos auga geriau ir greičiau – mikobakterijų augimas dažniausiai matomas per dvi savaites, o standžiosiose mitybos terpėse – tik per 3–6 savaites. Visais atvejais, kai įmanoma, tiriamąją medžiagą rekomenduojama sėti į skystąją mitybos terpę. Mikobakterijų išskyrimas maksimaliai pagerėja, jei kartu sėjama ir į standžiąją mitybos terpę. Tuomet galima įvertinti kolonijų morfologiją arba mišrią mikobakterijų kultūrą, kas neįmanoma skystojoje terpėje.

CLSI (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Klinikinių ir laboratorijos standartų institutas) rekomenduoja tiriamąją medžiagą sėti į skystąją mitybos terpę, kai:

- paimta iš ekstrapulmoninio židinio;
- skrepliai, paimti prieštuberkuliozinį gydymą gaunantiems pacientams, kai liga nebuvo patvirtinta;
- paimta invaziniu būdu (bronchų išplovos, bronchų alveolinis lavažas, smegenų skystis, pleuros arba perikardo punktai, sąnarinis arba peritoninis skystis, bioptatai, medžiaga iš kaulo ertmių).

MIKOBakterijų AUGINIMAS STANDŽIOSIOSE MITYBOS TERPĖSE

Tiriamoji medžiaga sėjama į pasirinktą standžiąją mitybos terpę. Šiuo metu plačiausiai naudojamos kiaušinio pagrindo Levenšteino-Jenseno (angl. *Lowenstein-Jensen*) ir agarų pagrindo Middlebrook 7H10 ir 7H11 standžiosios terpės.

Levenšteino-Jenseno terpė selektyvi, jos sudėtyje yra malachito žaliasis, kuris slopina kitų nespecifinių bakterijų ir grybų augimą. Kiaušinio pagrindo terpėse gerai auga *M. tuberculosis* komplekso bakterijos ir dauguma kitų mikobakterijų, bet tai nėra optimalios terpės *Mycobacterium avium* (*M. avium*) auginimui.

1 lentelė. Tepinėlių vertinimo kriterijai, rekomenduojami CDC ir CLSI

Dažyta Cylio-Nilseno būdu	Dažyta fluorescenciniu būdu (x450)	Vertinimas
Rastų RAB skaičius / regėjimo laukų skaičius		
0 / 300	0 / 300	RAB nerasta
1–2 / 300*	1–2 / 70*	Abejotinas, tyrimą reikia kartoti*
1–9 / 100	2–18 / 50	RAB rasta (1+)
1–9 / 10	4–36 / 10	RAB rasta (2+)
1–9 / 1	4–36 / 1	RAB rasta (3+)
> 9 / 1	> 36 / 1	RAB rasta (4+)

RAB – rūgščiai atsparios bakterijos, CDC – angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, Ligų kontrolės ir prevencijos centrai; CLSI – angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Klinikinių ir laboratorijos standartų institutas.

*visame tepinėlyje randamos tik 1–2 RAB, turi būti dažomos ir tiriamas kitas to paties mėginio tepinėlis. Gavus tą patį rezultatą, tyrimą reikia kartoti iš kito mėginio.

2 lentelė. Mikobakterijų kolonijų augimo kietoje terpėje gausumo vertinimas

Kolonijų skaičius	Vertinimas
Nėra kolonijų	Mikobakterijos neišaugo
< 50 kolonijų	Nurodomas kolonijų skaičius
50–100 kolonijų	1+
100–200 kolonijų	2+
200–500 kolonijų	3+
> 500 kolonijų	4+

3 lentelė. Mikobakterijų kolonijų išaugimo greitis, spalva ir morfologija.

Lėtai auga (> 7 d.)				Greitai auga (≤ 7 d.)
<i>M. tuberculosis</i> kompleksas	Fotochromogeninės mikobakterijos (gamina pigmentą tik šviesoje)	Skotochromogeninės mikobakterijos (gamina pigmentą ir tamsoje)	Nechromogeninės (negamina pigmento)	–
Kolonijos grublėtos, sausos	Kolonijos grublėtos arba glotnios	Kolonijos grublėtos arba glotnios	Kolonijos grublėtos arba glotnios	Greitai augančios
Tepinėlyje mikobakterijos yra išsidėsčiusios kasomis	Kolonijų pigmentas nuo tamsiai geltonos iki citrinos spalvos geltonumo, kai būna šviesoje	Kolonijos nuo geltonos iki oranžinės spalvos, kai auga tamsoje	Kolonijos gali būti blyškiai gelsvos arba rusvos, bet spalva nekinta šviesoje	–

Agarų pagrindo Middlebrook 7H10 ir 7H11 standžiosios terpės ypač patogios naudoti, nustatant mikobakterijų atsparumą prieštuberkulioziniais vaistais, nes dėl didesnio ploto lengviau galima vertinti atsparių mikobakterijų dalį. Middlebrook 7H11 terpės geresnės ir dažniau naudojamos, nes jų sudėtyje yra kazeino hidrolizato, kuris padeda augti retoms ir izoniazidui atsparioms *M. tuberculosis* padermėms.

MIKOBakterijų AUGINIMAS SKYSTOSIOSE TERPĖSE AUTOMATIZUOTOSE SISTEMOSE

Metodo privalumai, lyginant su auginimu ant standžiųjų terpių:

- greičiau gaunami rezultatai;
- terpės aukštesnės kokybės, todėl mikobakterijos

Pulmonologija ir alergologija

auga geriau, kai kurios mikobakterijų rūšys auga tik skystosiose terpėse;

- sistema automatizuota;
- sistema saugesnė, nes naudojami plastikiniai mėgintuvėliai.

Metodo trūkumai:

- tiriamosios medžiagos nukenksminimui galima naudoti tik NaOH – NALC;
- didesnė pasėlio užkrėtimo nespecifine mikroflora rizika;
- tyrimas brangesnis;
- priklausomybė nuo gamintojo.

Šiuo metu mikobakterijų auginimui ir atsparumo prieštuberkulioziniam vaistams nustatymui dažniausiai naudojamos dvi neradiometrinės automatizuotos sistemos. Bactec MGIT 960 sistema (paremta fluorescencijos matavimu) ir BacT/Alert sistema (paremta kolorimetrijos matavimu).

Iš mėgintuvėlių, kuriuose nustatomas augimo lygmuo, toliau atliekami identifikacijos testai, kad atskirti *M. tuberculosis* mikobakterijas nuo atipinių mikobakterijų.

M. TUBERCULOSIS KOMPLEKSO MIKOBakterijų NUSTATYMAS TIRIAMOJE MEDŽIAGOJE NUKLEORŪGŠČIŲ AMPLIFIKACIJOS METODU

Tiesioginis *M. tuberculosis* komplekso ir atipinių mikobakterijų nustatymas tiriamojoje medžiagoje leidžia labai greitai, t. y. per parą, diagnozuoti ligą ir pradėti gydyti pacientus. Nukleorūgščių amplifikacijos metodu galima nustatyti *M. tuberculosis* komplekso ir daugelį atipinių mikobakterijų tiesiogiai iš paruoštos tiriamosios medžiagos per keletą valandų. Taip pat tiesiogiai iš tiriamosios medžiagos galima nustatyti *M. tuberculosis* padermių atsparumą rifampicinui ir izoniazidui, kurį lemia genų mutacijos. Tačiau šis metodas nepakeičia kultūrų auginimo ir atsparumo prieštuberkulioziniam vaistams nustatymo, kuris vidutiniškai trunka aštuonias savaites.

Pagrindiniai nukleorūgščių amplifikacijos metodo privalumai:

- labai greitas ligos sukėlėjo nustatymas;
- didelis tyrimo jautrumas ir specifiškumas, kuris leidžia daliai pacientų, kuriems mikroskopinio tyrimo metu RAB nerasta, diagnozuoti ligą, ypač esant ekstrapulmoniniams židiniams ir imant tiriamąją medžiagą iš sterilių ertmių (pleuros, ascito punkto arba kt.).

Pagrindiniai nukleorūgščių amplifikacijos metodo trūkumai:

- nėra visiškai automatizuotas;
- reikalingos specialios patalpos ir aparatūra;
- galimi klaidingai teigiami ir neigiami rezultatai, todėl kartu reikia atlikti ir mikobakterijų auginimo metodą. Tyrimo atsakymo rezultatus reikia

interpretuoti, lyginant su klinicine ligos išraiška ir pasėlio metodu gautais rezultatais;

- nėra tinkamas gydymo veiksmingumui vertinti, nes nukleorūgštis galima nustatyti ir gydymo metu (kai mikobakterijos jau negyvybingos).

Nukleorūgščių amplifikacijos metodu tinkamiausia tiriamoji medžiaga ta, kuri paimta dar negydytiems pacientams iš apatinių kvėpavimo takų (skrepliai, bronchoalveolinis lavažas, bronchų išplovos, trachėjos aspiratas). Jei *M. tuberculosis* nukleorūgščių amplifikacijos metodu nerandama, dar negalima atmesti tuberkuliozės diagnozės. Tik išauginus *M. tuberculosis* padermes pasėlio metodu bei paciento klinikinis atsakas į gydymą leidžia patvirtinti arba atmesti tuberkuliozės diagnozę. Nors šis tyrimo metodas greitas ir tikslus, tačiau jo plataus panaudojimo galimybes riboja aukšta kaina. Nukleorūgščių amplifikacijos metodu ištirti tiriamąją medžiagą rekomenduojama diagnozuojant tuberkuliozę visiems naujai susirgusiems pacientams, kai mikroskopinio tyrimo metu rasta RAB, bei pacientams su didele tuberkuliozės rizika ir atitinkama klinicine ligos išraiška.

Šiuo metu nukleorūgštims nustatyti naudojami komerciniai *M. tuberculosis* diagnostikos metodai:

- polimerazės grandininės reakcijos metodas (genetinis taikiny – citozino deoksiribonukleorūgščių (DNR) metiltransferazė);
- nukleorūgšties sekomis pagrįsta amplifikacija – NASBA (angl. *Nucleic acid sequence based amplification*; genetinis taikiny – 16S rRNR genas);
- sekos pakeitimo amplifikacija – SPA (angl. *strand displacement amplification*; genetinis taikiny – *pivNG* genas).

MIKOBakterijų IDENTIFIKAVIMO METODAI

Kliniškai labai svarbu atskirti *M. tuberculosis* komplekso mikobakterijas nuo kitų ne *M. tuberculosis* mikobakterijų. Kompleksui priklauso *M. tuberculosis*, *M. bovis spp. bovis*, *M. bovis spp. caprae*, *M. bovis spp. BCG*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. pinipedii*. Fenotipinių savybių nustatymas, kuomet vertinamas mikobakterijų augimo greitis, išaugusių mikobakterijų kolonijų morfologija, pigmentas ir mikroskopinis vaizdas, yra svarbus identifikavimui ir vis dar išlieka auksiniu standartu, tačiau būtini papildomi metodai. Niacino testą (visos mikobakterijos gamina nikotininę rūgštį (niaciną), dalyvaujančią oksidacijos-redukcijos reakcijose) – mikobakterijų gebėjimą redukuoti nitratą, fermento, kuris katalizuoja vandenilio peroksido skilimą į vandenį ir deguonį, nustatymą pakeitė naujesni instrumentiniai metodai.

SKYSTOSIOS CHROMATOGRAFIJOS METODAS

Tai tyrimo metodas, kai atliekama mikobakterijų ląstelės sienos riebiųjų rūgščių analizė. Tik nedaugelis mikroorganizmų savo ląstelės sienoje turi riebiųjų rūgš-

čių ir tai leidžia identifikuoti daugelį mikobakterijų iki rūšies. Šis metodas yra brangus, jam reikalinga speciali įranga, bet labai greitas (turint išaugintą kultūrą, rezultatas gaunamas mažiau nei per 2 val.), identifikaciją galima atlikti ir tiesiogiai iš tiriamosios medžiagos.

Pagrindiniai metodo atlikimo etapai:

- mikolinės rūgšties ekstrakcija iš mikobakterijos ląstelės sienos;
- mikolinės rūgšties virtimas į ultravioletinius (UV) arba fluorescenciją sugeriančius esterius;
- chromatografija;
- rezultato vertinimas.

MIKOBakterijų GENOTIPO NUSTATYMO METODAI

Fenotipiniai *M. tuberculosis* metodai vis dar išlieka auksiniu standartu, tačiau vis labiau populiarėja genotipo nustatymo metodai. Kadangi atrandama vis daugiau mikobakterijų rūšių, kurioms būdingos labai panašios fenotipinės savybės, tai labai apsunkina identifikaciją fenotipiniais metodais.

Hibridizacijos metodai

Iškiriami du hibridizacijos metodai:

- **Hibridizacija tirpale.** Tiriamoji medžiaga – RAB kolonijos, išaugusios ant kietųjų terpių arba skystojoje terpėje. Lizuojant mikobakterijas, atliekama nukleorūgščių ekstrakcija. Į mišinį pridedama žymėta RNR ir inkubuojama. Nehibridizuoti žymenys išplaunami, o DNR-RNR hibridai nustatomi cheminės liuminescencijos būdu. Šiuo metodu galima nustatyti šias mikobakterijų rūšis:
 - 1) *M. tuberculosis* kompleksą;
 - 2) *M. avium* kompleksą;
 - 3) *M. kansasii*;
 - 4) *M. gordonae*.
- **Atvirkštinei hibridizacijai** atlikti naudojamos nitroceliuliozės juostelės, ant kurių pritvirtinti žymėti specifiniai žymenys. Jei tiriamajame mišinyje yra specifinių žymenų atitikmuo, jie susijungia ir juostelė pakeičia spalvą. Priklausomai nuo gamintojo, šiuo metodu galima nustatyti iki 16 mikobakterijų rūšių.

Nukleorūgščių amplifikacija ir DNR sekvenavimas bei restrikcinė fermentų analizė

Tiriamoji medžiaga – RAB kolonijos, išaugusios ant kietųjų terpių arba skystojoje terpėje. Pradžioje nukleorūgštys padauginamos amplifikacijos metodu, vėliau atliekamas DNR sekvenavimas. Šiuo metodu galima nustatyti visas mikobakterijų rūšis.

Mikobakterijų atsparumo prieštuberkulioziniam vaistams nustatymas

Atsparumas vaistams turi būti nustatomas mikobakterijų padermėms, kurios išauga iš tiriamosios

medžiagos pirmą kartą pacientui diagnozavus ligą, jei mikobakterijos dar išauga po 3 mėn. nuo gydymo pradžios ir jei kliniškai nėra atsako į skiriamą gydymą.

M. tuberculosis komplekso mikobakterijų atsparumo prieštuberkulioziniam vaistams nustatymas ant standžiųjų mitybos terpių proporcijos metodu

Dažniausiai naudojamos terpės: Levenšteino-Jenseno ir Middlerbrook 7H10. Paruošiamos terpės su skirtingomis prieštuberkuliozinių vaistų, slopinamųjų mikobakterijų augimą, koncentracijomis. Mikobakterijos geriau auga ant agaro pagrindo terpių, lyginant su kiaušinio pagrindo terpėmis, todėl antibiotikams atsparių padermių procentą lengviau nustatyti atliekant tyrimą ant agaro pagrindo (Middlerbrook 7H10) terpių.

Paruošiamos Middlebrook 7H10 agaro su OADC priedu terpės su reikiamos koncentracijos prieštuberkulioziniais vaistais, ant kurių išsėjamos išaugusios *M. tuberculosis* bakterijų kultūros. Vaistui jautrių mikobakterijų padermių augimas slopinamas. Jei mikobakterijos yra atsparios prieštuberkulioziniam vaistui, augimas neslopinimas arba slopinamas nežymiai ir terpėje matomas mikobakterijų kolonijų augimas. *M. tuberculosis* kultūra laikoma atsparia, jei yra > 1 proc. mikobakterijų, atsparių tiriamam vaistui, lyginant su mikobakterijų kultūros augimu terpėje be vaisto. Rezultatai vertinami po trijų savaitių.

M. tuberculosis komplekso mikobakterijų atsparumo prieštuberkulioziniam vaistams nustatymas skystosiose terpėse

Metodo privalumai, lyginant su atsparumo nustatymu ant standžiųjų mitybos terpių:

- greičiau gaunami rezultatai;
- terpės aukštesnės kokybės;
- sistema automatizuota;
- testuoja I, II eilės bei naujus prieštuberkuliozinius vaistus;
- saugesnė, nes naudojami plastikiniai mėgintuvėliai.

Metodo trūkumai:

- brangesnis;
- didesnė užkrėtimo nespecifine mikroflora rizika;
- yra priklausomybė nuo gamintojo;
- negalima nustatyti atsparumo cikloserinui.

Į skystąją terpę pridėjus atitinkamos koncentracijos prieštuberkuliozinio vaisto, *M. tuberculosis* padermių augimas slopinamas, todėl sunaudojamas mažas deguonies kiekis, o junginio fluorescencija užslopinama. Jei *M. tuberculosis* padermės atsparios prieštuberkulioziniam vaistui, jų augimas neslopinamas, sunaudojamas O₂ ir stebimas fluorescencijos didėjimas – fik-

Pulmonologija ir alergologija

suojamas augimo lygmuo. *M. tuberculosis* padermių kultūra laikoma atsparia, jei yra > 1 proc. bakterijų, atsparių tiriamam vaistui.

Siekiant nustatyti 1 proc. atsparumo proporciją, tiriama kultūra su prieštuberkulioziniu vaistu lyginama su kontroliniu mėginiu, kuris yra 100 kartų praskiestas. Lėtai augančių vaistams atsparių padermių augimas gali trukti ilgiau ir rezultatai gaunami vėliau nei per 13 d., o pirazinamidui daugiau nei per 21 d. arba augimo nestebima, rezultatai nevertinami ir tyrimas kartojamas.

Kryžminis atsparumas tarp prieštuberkuliozinių vaistų

- Streptomycinui atsparios *M. tuberculosis* padermės dažniausiai gali būti jautrios amikacinui, kanamicinui ir kapreomicinui.
- Nustatytas kryžminis atsparumas tarp kanamicino ir amikacino.
- Nėra nustatyta kryžminio atsparumo tarp kanamicino ir kapreomicino bei tarp amikacino ir kapreomicino.

APIBENDRINIMAS

Kiekvienas straipsnyje aptartas metodas yra svarbus ir turi savo pritaikymo vietą, priklausomai nuo keliamų diagnostikos arba gydymo tikslų *M. tuberculosis* identifikuoti, diagnozei patvirtinti arba gydymo veiksmingumui įvertinti.

LITERATŪRA

1. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union. Stockholm: ECDC; Updated 2018.
2. **Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: policy statement.** World Health Organization, 2011.
3. **The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs.** World Health Organization, 2016.
4. **Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, et al.** Tuberculosis screening, testing, and treatment of U.S. health care personnel: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(19): 439-43.
6. **WHO operational handbook on tuberculosis.** Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organisation; 2021 update. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. **WHO Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.** 2018.24. ISBN 978-92-4-151484-2.

FeNO diagnostinė vertė sergant sunkia astma

DIAGNOSTIC VALUE OF FeNO IN SEVERE ASTHMA

VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Heterogeninė astmos prigimtis ir variabilumas gana dažnai sukelia diagnostinių sunkumų. Astmos diagnostika buvo paremta klinikiniais simptomais, tačiau jie nėra specifiški ir, remiantis vien jais, galima tiek astmos hiperdiagnostika, tiek nepakankama diagnostika. Daug tikėtasi iš azoto oksido iškvėpiamame ore (FeNO) tyrimo. Nors FeNO yra intensyviai tiriamas ir rekomenduojamas naudoti įvairių draugijų astmos diagnostikos ir gydymo gairėse, tačiau išlieka prieštarai vertinamas. Pastaraisiais metais paskelbtos skirtingų autorių grupių sisteminės FeNO naudojimo sergantiesiems astma publikacijų apžvalgos klinikinėje praktikoje nerekomenduoja remtis FeNO tiriant suaugusį pacientą dėl astmos, vertinant gydymo poveikį arba ligos kontrolę [4–6]. Vis dėlto, prasidėjus biologinės terapijos erai, tikėtina, šis žymuo ras savo vietą klinikinėje praktikoje. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas, siekiant tiksliau nustatyti sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, FeNO, biologinė terapija.

Summary. The heterogeneous nature and variability of asthma quite often cause diagnostic difficulties. The diagnosis of asthma historically centers on clinical symptoms, however, many other diseases have similar symptoms, leading to both the under- and overdiagnosis of asthma. Much was expected from the nitric oxide in the exhaled air (FeNO). Although FeNO is intensively studied and recommended for use in asthma diagnosis and treatment guidelines of various societies, it remains controversial. The systematic reviews of the use of FeNO in asthma patients, published in recent years by different groups of authors, do not recommend relying on FeNO in clinical practice for asthma diagnostics, assessing the effect of treatment or disease control. However, with the onset of the era of biological therapy, it is likely that this biomarker will find its niche in clinical practice. As treatment options for severe asthma increase, FeNO can be useful for more accurately identifying the phenotype of severe asthma and selecting the most appropriate target therapy.

Keywords: severe asthma, FeNO, biologics.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1153>

ĮVADAS

Astma yra lėtinė liga, kuriai būdingas kvėpavimo takų uždegimas, padidėjęs jų jaudrumas ir remodeliacija. Heterogeninė astmos prigimtis ir variabilumas gana dažnai sukelia diagnostinių sunkumų. Astmos diagnostika buvo paremta klinikiniais simptomais, tačiau jie nėra specifiški ir, remiantis vien jais, galima tiek astmos hiperdiagnostika, tiek nepakankama diagnostika [1, 2]. Spirometrijos tyrimo duomenys taip pat gana dažnai gali būti normalūs, ypač jei liga yra lengva arba nepaūmėjusi. Todėl ieškota objektyvaus, neinvazinio, lengvai atliekamo, nebrangaus tyrimo metodo. Tirta daug žymenų ir metodų: savaimė iškosėtų arba indukuotų skreplių tyrimas, kraujo eozinofilų skaičius, kraujo imunoglobulino E, perios-tino kiekis, bronchų reaktyvumo žymenys ir daugelis kitų [3]. Daug tikėtasi iš azoto oksido iškvėpiamame ore (FeNO) tyrimo. Nuo 1991 m. buvo atlikta daug tyrimų, kurių rezultatai teikė vilties, kad FeNO bus svarbus astmos diagnostikos, eozinofilinio uždegimo ir

gydymo įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais veiksmingumo predikcinis žymuo. Tačiau pastaraisiais metais paskelbtos skirtingų autorių grupių sisteminės FeNO naudojimo sergantiesiems astma publikacijų apžvalgos klinikinėje praktikoje nerekomenduoja remtis FeNO tiriant suaugusį pacientą dėl astmos, vertinant gydymo poveikį arba ligos kontrolę [4–6]. Nors FeNO yra intensyviai tiriamas ir rekomenduojamas naudoti įvairių draugijų astmos diagnostikos ir gydymo gairėse [7–9], tačiau išlieka vertinamas prieštarai. Vis dėlto, prasidėjus biologinės terapijos erai, tikėtina, šis rodiklis ras savo nišą klinikinėje praktikoje. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas tiksliau nustatant sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

FeNO BIOLOGIJA

Azoto oksidas (NO) yra dujinė molekulė, aptinkama žmogaus kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemos organuose [10]. NO yra 2 tipo uždegimo moduliato-

Pulmonologija ir alergologija

rius. Jo padidėjusi koncentracija dažnai nustatoma sergantiesiems astma, todėl FeNO laikomas netiesioginiu kvėpavimo takų uždegimo žymeniu [11]. NO dalyvauja daugelyje plaučiuose vykstančių fiziologinių ir patologinių procesų: vazodilatacijoje, neurotransmisijoje, uždegimo procese, pasižymi antimikrobinu ir citotoksiniu poveikiu. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad NO poveikis plaučiuose gali būti skirtingas, netgi priešingas – gali skatinti arba slopinti bronchų reaktyvumą [12]. NO išsiskiria biocheminės reakcijos metu, kai, veikiant azoto oksido sintazėms (NOS), iš L-arginino sintezuojamas L-citrulinas. Žinomi trys NO sintazių izofermentai: indukuojama azoto oksido sintazė (iNOS), konstitucinė azoto oksido sintazė (cNOS) ir neuroninė azoto oksido sintazė (nNOS). NO, kuris svarbus kvėpavimo takų reaktyvumui ir uždegimui, sintezuojamas reakcijose, kuriose dalyvauja iNOS izofermentas.

Tiek FeNO, tiek eozinofilų padidėjimą, sergant astma, lemia ta pati 2 tipo uždegimo kaskada, tačiau jų reguliacija ir sintezė vyksta skirtingais keliais: eozinofilų per interleukiną (IL) 5, FeNO per IL-13 ir IL-4 [13, 14]. Todėl kai kuriems sergantiesiems astma gali būti padidėjęs ir FeNO, ir eozinofilų skaičius, kitiems – tik FeNO arba tik eozinofilų skaičius. Nustatyta, kad didžiausia astmos paūmėjimų rizika pasireiškia tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius ir FeNO yra padidėję [15].

FeNO REIKŠMĖ PERSONALIZUOTAM SUNKIOS ASTMOS GYDYMUI BIOLOGINE TERAPIJA

Pastaraisiais dešimtmečiais astmos gydymas ir kontrolė labai pagerėjo, tačiau maždaug 5–10 proc. pacientų astma išlieka sunki ir nekontroliuojama, netgi ir tinkamai gydant didžiausiomis galimomis vaistų dozėmis. Tokiai astmai gydyti vartojami monokloniniai antikūnai, kurie visi veikia 2 tipo astmos patogenetinį kelią, t. y. slopina IgE (omalizumabas), IL-5 (mepolizumabas), IL-5 receptorių (benralizumabas), IL-4 (dupilumabas), IL-13 (lebrikizumabas), užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (tezepelumabas) ir kt.

Terapija, nukreipta prieš IL-5, mažina eozinofilų skaičių kraujyje, bet neveikia FeNO kiekio [16], o IL-13 blokavimas mažina FeNO, neveikdamas eozinofilų skaičiaus [17]. Vadinasi FeNO gali rodyti 2 tipo uždegimo aspektus, tiesiogiai nesusijusius su eozinofilais. Pacientų grupės, kuriai padidėję ir eozinofilai, ir FeNO identifikavimas gali padėti atrinkti tinkamus pacientus labiau personalizuotai biologinei terapijai, t. y. nukreiptai į IL-4 ir IL-13 grandį.

2021 m. publikuotas Italijos astma sergančiųjų tyrimas, kuriame išanalizuoti visi šalies astma sergančiųjų pacientų duomenys. Nustatyta, kad sunkios nekontroliuojamos astmos kriterijus atitinkančių pacientų grupėje 80 proc. buvo tinkami biologinei terapijai

dupilumabu. Iš jų 89,3 proc. buvo padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje, 51,9 proc. padidėjęs ir eozinofilų, ir FeNO kiekis, o 10,7 proc. buvo padidėjęs tik FeNO. Būtent šis pacientų fenotipas ir būtų tinkamiausias gydymui dupilumabu [18]. Šio tyrimo autoriai teigia, kad yra loginis pagrindas tirti biožymenis (eozinofilų skaičių, FeNO ir IgE), tiek diagnozuojant sunkią astmą, tiek stebint jos gydymo veiksmingumą, nes jie yra prieinami, nesudėtingai atliekami, nebrangūs ir padeda tiksliau išsiaiškinti paciento astmos fenotipą bei parinkti tinkamiausią individualizuotą gydymą.

Nustatyta, kad, sergant nekontroliuojama vidutinio sunkumo ir sunkia astma, aukštesnė FeNO koncentracija susijusi su didesne paūmėjimų rizika, ypač jei kartu nustatytas ir padidėjęs eozinofilų skaičius, o anamnezėje buvo paūmėjimų. Galima teigti, kad FeNO gali būti naudojamas kaip paūmėjimų prognostinis žymuo [19].

2023 m. paskelbtas Pavord vadovaujamos tyrėjų grupės darbas, kuriame tirtas FeNO kaip potencialus predikcinis gydymo dupilumabu veiksmingumo žymuo [20]. Ištyrus placebo gydytus pacientus, nustatyta, kad aukštesnis bazinis FeNO buvo susijęs su didesniu metiniu paūmėjimų skaičiumi. Pacientams, gydytiems dupilumabu, didesnis kvėpavimo funkcijos rodiklių (forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę) pagerėjimas buvo susijęs su aukštesne bazine FeNO verte. Geriausias gydymo dupilumabu rezultatas nustatytas tiriamųjų grupėje, kurios eozinofilų skaičius buvo ≥ 300 ląstelių mikrolitre, o FeNO buvo ≥ 50 ppb (paūmėjimų, palyginus su placebo grupe, sumažėjo 81 proc.).

IŠVADOS

FeNO gali būti nepriklausomas prognostinis ir predikcinis sunkios astmos žymuo. Daugėjant sunkios astmos gydymo galimybių, FeNO gali būti naudingas, siekiant tiksliau nustatyti sunkios astmos fenotipą ir parenkant tinkamiausią taikinių terapiją.

LITERATŪRA

1. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe* (Sheff). 2019;15(1):e20-7.
2. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269-79.
3. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:48.
4. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47(3):751-68.
5. Lehtimäki L, Csonka P, Mäkinen E, Isojärvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48(3):706-14.
6. Harnan SE, Essat M, Gomersall T, Tappenden P, Pavord I, Everard M, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in adults: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):410-29.
7. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW,

- Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
8. **Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.** London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
 9. **Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al.** European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* 2022;2101585.
 10. **Palmer RM, Ashton DS, Moncada S.** Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333(6174):664-6.
 11. **Barnes PJ, Kharitonov SA.** Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax.* 1996;51(3):233-7.
 12. **Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G.** Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* 2004;84(3):731-65.
 13. **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al.** Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-75.
 14. **Loewenthal L, Menzies-Gow A.** FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(5):635-45.
 15. **Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al.** Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:41.
 16. **Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al.** Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84.
 17. **Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al.** Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088-98.
 18. **Canonica GW, Blasi F, Crimi N, Paggiaro P, Papi A, Fanelli F, et al.** Defining type 2 asthma and patients eligible for dupilumab in Italy: a biomarker-based analysis. *Clin Mol Allergy.* 2021;19(1):5.
 19. **Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al.** Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1165-73.
 20. **Pavord ID, Deniz Y, Corren J, Casale TB, FitzGerald JM, Izuhara K, et al.** Baseline FeNO independently predicts the dupilumab response in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1213-20.e2.

Local and systemic immune markers of persistent airway inflammation induced by house dust mite allergens

NUOLATINIO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO, SUKELTO NAMŲ DULKIŲ ERKIŲ ALERGENO, VIETINIAI IR SISTEMINIAI IMUNINIAI ŽYMENYS

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ

LSMU MA MF Imunologijos ir alergologijos klinika

Summary. Laura Tamašauskienė successfully defended a doctoral dissertation “Local and Systemic Immune Markers of Persistent Airway Inflammation Induced by House Dust Mite Allergens” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on August 30, 2022. The Dissertation has been prepared at the Department of Immunology and Allergology of Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences during the period of the 2018–2022 year. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Brigita Šitkauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The Defense Council:

prof. Dr. Elona Juozaitytė, chairperson (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

prof. Dr. Juozas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

prof. Dr. Andrius Macas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

assoc. Prof. Dr. Vincas Urbonas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

dr. Nicholas Brodzki (Lund University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Santrauka. 2022 m. rugpjūčio 30 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Laura Tamašauskienė sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „NUOLATINIO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO, SUKELTO NAMŲ DULKIŲ ERKIŲ ALERGENO, VIETINIAI IR SISTEMINIAI IMUNINIAI ŽYMENYS“. Disertacija rengta 2018–2022 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Brigita Šitkauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Elona Juozaitytė, pirmininkė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Juozas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Andrius Macas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Vincas Urbonas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

dr. Nicholas Brodzki (Lundo Universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1160>

INTRODUCTION

Allergic airway diseases – allergic rhinitis (AR) and allergic asthma (AA) – cause a great burden worldwide (1–5). The prevalence of these diseases increases despite modern methods of treatment and better access to them (1, 5, 6). AR and AA, which usually affect children and young adults, are highly associated with poorer quality of life, disturbed social life, daily activity

and increased leave days at school or work (7, 8). There are a lot of factors that are suspected to be important for the risk of development and severity of allergic diseases such as genetic predisposition, allergen exposure, dietary changes, air pollution, microbiota changes, etc. (9). There is some evidence that low vitamin D level is associated with increased risk and more severe forms of allergic diseases (10, 11). It is suggested that vitamin

D may participate in immune regulation by increased production of anti-inflammatory cytokines and may reduce the level of pro-inflammatory cytokines (Fig. 1) (12–15). Active vitamin D form activates the vitamin D receptor (VDR), regulating the expression of genes involved in calcium metabolism, proliferation, differentiation, apoptosis and immunity. The VDR is a member of the nuclear receptor superfamily located in macrophages, dendritic cells (DCs), activated T cells and other types of cells in about 30 different tissue (16). VDR genetic variants have also been studied as a potential factor for autoimmune diseases and allergic diseases since they may influence VDR activity (17, 18).

Staphylococcus aureus is a frequent gram-positive opportunistic pathogen that colonizes the anterior nares of humans (19). There is evidence that nasal *Staphylococcus aureus* carriage is more frequent in patients with persistent AR caused by HDM or asthma than in healthy individuals (20–22). It is thought that *Staphylococcus aureus*-derived proteases may induce allergic airway inflammation (23). However, some experimental studies revealed that nasal commensal *Staphylococcus aureus* from subjects with AR mediated anti-allergic effects (24).

It is known that in allergic airway diseases, the main role belongs to T lymphocyte helper (Th) 2 producing interleukin (IL) 4, IL-5 and IL-13 (type 2 immunity) (25–27). Type 1 immunity consists of Th1 and its produced cytokines such as interferon- γ (IFN- γ) and type 3 immunity consists of Th17 cells producing IL-17 and IL-22 (25). It is thought that type 1 and type 3 immunity is important in the development of autoimmune disorders or chronic non-allergic airway inflammation (25, 27). However, there is increasing evidence that not only Th2, but other subtypes of T lymphocytes, such as recently discovered Th17 and Th22, may be involved in the pathogenesis of allergic airway diseases (Fig. 2).

AR and AA are heterogenous diseases and have a variety of symptoms, of which severity and response to treatment differs. Moreover, AR and AA are very often diagnosed together, which is why the hypothesis of united airway disease was proposed (28, 29). It is known that during allergic airway diseases both local and systemic inflammation develops. There is evidence that local and systemic inflammatory markers may

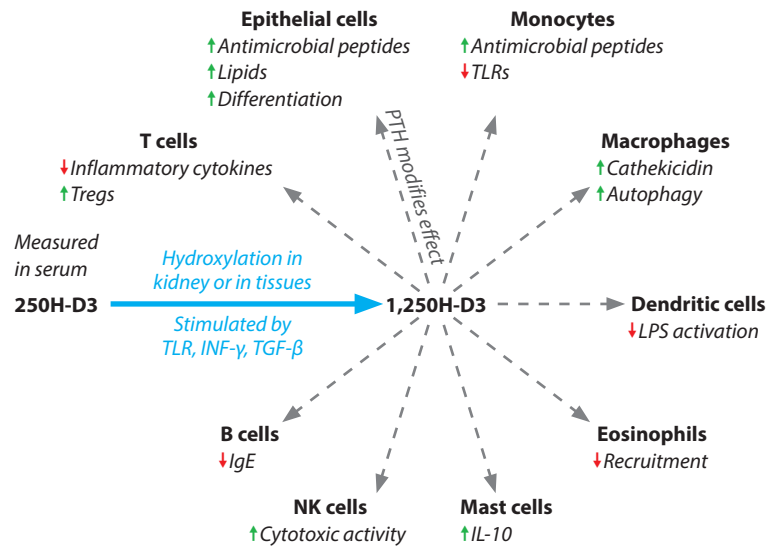


Figure 1. The main role of vitamin D in allergic airway diseases

Adapted according to Agrawal et al. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010.

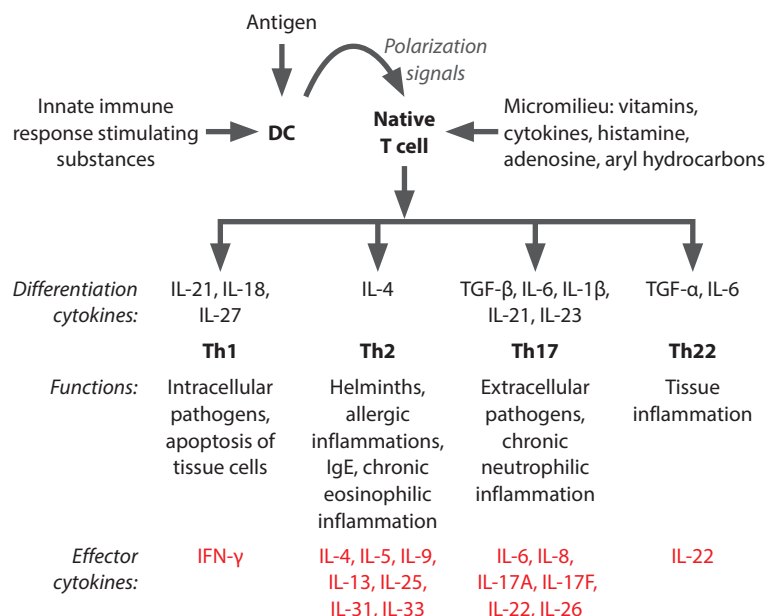


Figure 2. Overview of Th1, Th2, Th17 and Th22

Adapted according to Akdis et al. *Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1431–8.

not always reflect each other which is why not always analysis of serum is enough (30, 31). In addition, most of the research with novel biomarkers is conducted in severe forms of allergic diseases nowadays, and studies with mild and moderate forms are lacking. Milder forms of diseases not always are identified, diagnosed and treated properly and this can lead to the development of severe forms associated with poor quality of life and delayed treatment interventions.

Despite growing knowledge of the pathogenesis of AR and AA and the discovery of novel biomarkers and even modern individualized therapies, the diagnosis and treatment of these diseases are challenging. For better management of allergic airway diseases, early diagnosis

Disertacijos

and evaluation of the type and level of inflammation are particularly important (5, 32). This can ensure a personalized approach, treatment options and prognosis for the current patient especially when common medications are not effective enough. That is why this study analyses systemic and local cytokine profiles in persistent allergic airway inflammation in patients with mild or moderate AR and/or AA. The aim was to investigate local and systemic immune markers of persistent airway inflammation induced by house dust mite allergen.

METHODS

Study population

Patients (18–60 yrs.) with persistent AR diagnosed according to the guidelines of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) (5) and having symptoms for at least 2 years, patients with AR and AA diagnosed according to the guidelines of Global Initiative for Asthma (GINA) (1) and having symptoms for at least 2 years and healthy individuals without AR and AA or other diseases that can negatively impact the results, were involved into the study.

Information about the duration of disease symptoms and data about weight, height, and BMI were obtained. Only subjects who stopped using vitamin D supplements at least three months before the study were involved. The study was performed in the Department of Immunology and Allergology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2018–2022. The study was approved by the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. BE-2-28). Subjects gave their written informed consent.

A summary of the study protocol is presented in Fig. 3.

Assessment of symptoms severity and quality of life

All subjects were asked to complete Total Nasal Symptom Score (TNSS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (33, 34). Patients with AR completed the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (35). Patients with AA additionally were asked to complete the Asthma Control Test (ACT) (36) and the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (37). The permission to use validated questionnaires (Lithuanian versions) was received.

Evaluation of allergic sensitization

Allergic sensitization was determined by a skin prick test or allergen-specific IgE test. Skin prick test was performed according to the standard protocol with standard inhalant allergens (Diater, Spain). Measurement of allergen-specific IgE was performed using standard immunoblot analysis according to the manufacturer's instructions (Euroimmun, Germany). Total IgE in

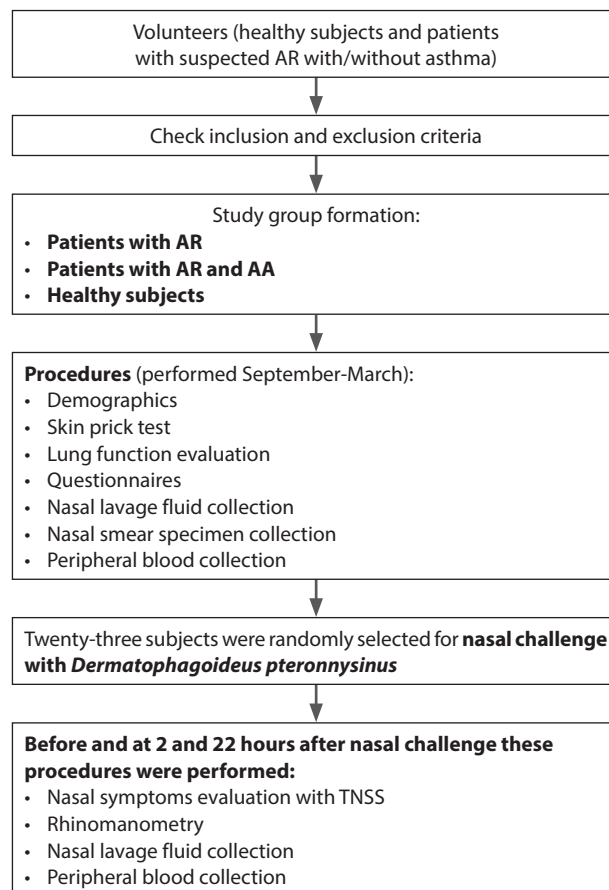


Figure 3. Summary of study protocol

serum was measured using enzyme immunoassays (AIA-FAC IgEII Tosoh Bioscience, Japan).

Lung function measurement

Lung function for all subjects was evaluated using the pneumotachometric spirometer (Smart PFT, GmbH, Germany). All subjects were asked to avoid the use of short-acting β_2 -agonists for at least 8 h before the testing. Forced Expiratory Volume in 1 s (FEV_1), Forced Vital Capacity (FVC) and FEV_1/FVC ratio were measured. The best value of the three measurements was selected.

The nasal challenge with *Dermatophagoideus pteronny sinus*

The nasal challenge was performed according to EAACI recommendations (38). *Dermatophagoideus pteronny sinus* allergen (Inmunotek, S.L., Spain) for provocation was prepared according to the manufacturer's recommendations. During the allergen application, the patient had to hold his breath to avoid inhaling the allergen into the lower airways. The applicator of the delivery device was inserted into the nasal vestibule and pointed upward and laterally toward the medial canthus of the eye to deposit allergen on the inferior and the middle turbinate mucosa when spraying the solution into the nose. After 2 and 22 hours, after the nasal challenge, peripheral blood and nasal lavage fluid were collected.

Peripheral blood collection and processing

Peripheral vein puncture was performed for all subjects. Blood for analysis was collected during the period of September – March. Blood samples were drawn into KEDTA tubes for investigation for a complete blood count. Blood eosinophilia was defined as a blood count $>0.3 \times 10^9/l$ (39). Blood samples were also drawn into serum tubes. Serum tubes were stored at room temperature for 30–60 minutes and centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes. Serum was separated and frozen at -80°C for further analysis.

Nasal smear and nasal lavage fluid specimen collection and processing

Nasal smears of patients were obtained by gently swabbing the nasal inferior turbinate with a cotton-tipped swab. The sample was then placed on the surface of a glass microscope slide and stained with Giemsa stain for eosinophil detection. All specimens were examined by a qualified pathologist. Eosinophil inflammation was diagnosed when the eosinophil count was $\geq 10\%$ (39).

A microbiological swab sample was taken from one nostril for confirmation of *Staphylococcus aureus* carriage.

Nasal lavage fluid was collected for all subjects using 5 ml isotone saline per nostril with a reclined neck (about 30° from the horizontal) and closed soft palate. After 30 seconds the subject flexed the neck draining lavage fluid into a sterile vessel. Nasal lavage fluid was frozen at -80°C for further analysis (cytokine measurement).

Laboratory evaluation of cytokines and vitamin D

Measurements of IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, IL-33, and IFN- γ in serum and nasal lavage were performed by ELISA using commercial kits (Elabscience Biotechnology Inc., USA) with Euroimmun Analyzer I (Germany). Intra-assay precision coefficient of variability for IL-10 was 5.42%, for IL-13 – 5.58%, for IL-17 – 5.04%, for IL-22 – 5.51%, for IL-33 – 4.99% and for IFN- γ – 4.89%.

25(OH)D level was measured using a one-step delayed competitive enzyme immunoassay using commercial kits (ST AIA-PACK 25-OH Vitamin D) with an automated enzyme immunoassay analyzer (TOSOH AIA-2000). Vitamin D deficiency was defined as a 25(OH)D below 50 nmol/l, and vitamin D insufficiency as a 25(OH)D of 50–72.5 nmol/l (40).

Investigation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the VDR gene

SNPs of the VDR gene were investigated for patients with AR and AA and healthy individuals. DNA from peripheral blood samples was extracted using

the QIAamp DNA blood mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the manufacturer's protocol. Ten SNPs (rs7975232, rs1544410, rs731236, rs3847987, rs2228570, rs4588, rs7041, rs4725, rs11168293, and rs3733359) on the 12q13.11 chromosomal region were analyzed in this study using TaqMan SNP Genotyping Assay probes.

Statistical methods

Statistical analysis was performed using the statistical program SPSS 27. The sample size was estimated according to data from the pilot study using sample size calculation formulas.

Non-parametric statistical methods were applied for non-parametric data analysis (Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis H tests) and parametric statistical methods were applied for parametric data analysis (one-way ANOVA) for comparison of variables between studied groups. Chi-Square (χ^2) test was used to examine the differences between categorical variables.

A comparison of variables before and after nasal challenge with HDM allergen was performed using the Friedman test.

Methods of correlation (Spearman's coefficient) were used to find associations between variables.

Logistic and multinomial regression analysis was applied to find risk factors for the development of allergic airway diseases.

A P value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Study population, demographic data and symptoms score and quality of life

Eighty-one subjects were involved in the study. Demographic characteristics are presented in table 1. The duration of nasal symptoms was slightly longer in patients with AR and AA compared with patients with AR only. FVC in percentage was significantly lower in all patients with allergic airway diseases than in healthy individuals (Table 1). The tendency of lower FEV₁ percentage in patients with allergic airway diseases than in healthy individuals was also observed ($p=0.08$).

TNSS score was significantly higher in patients with allergic airway diseases than in healthy individuals (Table 2). PSQI score was significantly higher in all patients with allergic airway diseases than in healthy individuals.

Peripheral blood cells, total IgE and Staphylococcus aureus, and eosinophil count in nasal smear

Eosinophil count in peripheral blood and serum IgE were significantly higher in patients with allergic airway diseases in comparison with healthy individuals

Disertacijos

(table 3). Neutrophil count in percentage was significantly lower in patients with allergic airway diseases than in a control group. Eosinophils count in nasal smear was significantly higher in all patients with allergic airway diseases and in AR only patients than in healthy individuals and a tendency was observed that eosinophil counts in nasal smear was higher in patients with AR and AA than in healthy individuals. A tendency that positive *Staphylococcus aureus* in nasal smear was more frequent in patients with allergic airway diseases than in healthy individuals was observed (Table 3).

Cytokines level in serum and nasal lavage fluid

A tendency was observed that serum IL-22 level was higher in patients with allergic airway diseases than in healthy individuals ($p=0.09$). Serum IL-17 and IL-33 level tended to be higher in patients with AR and AA than in patients with AR only and healthy individuals ($p=0.06$ and $p=0.08$, respectively).

IL-10 concentration in serum was significantly higher in patients with AR only than in patients with AR and AA. Serum IL-13 level was higher in patients with AR than in patients with healthy individuals and patients with AR and AA. IFN- γ level in nasal lavage fluid was higher in patients with AR and AA than in patients with AR only and in healthy individuals.

All cytokine level in serum and nasal lavage fluid is illustrated in Fig. 4 and Fig. 5.

Relation between immune markers, symptom severity, and quality of life

Serum IL-17 positively correlated with total IgE in patients with allergic airway diseases and in patients with AR and AA

($rs=0.74$, $p<0.01$). IL-17 in nasal lavage fluid had a negative link with eosinophils in a nasal smear in patients with AR and AA ($rs=-0.51$, $p<0.05$). IL-22 in nasal lavage fluid had a negative correlation with

Table 1. Demographic characteristics and lung function of patients with allergic airway diseases and healthy individuals

	Patients with allergic airway diseases (N=63)	Patients with AR (N=42)	Patients with AR and AA (N=21)	Control group (n=18)
Male/ female, N	25/38	17/25	8/13	3/15
Age, years, mean \pm SEM	31.22 \pm 1.22	30.12 \pm 1.50	33.43 \pm 2.10	34.06 \pm 2.85
BMI, kg/m ²	25.24 \pm 0.78	24.92 \pm 1.03	25.95 \pm 1.06	24.53 \pm 0.81
Weight, kg	75.67 \pm 2.27	75.91 \pm 2.95	75.20 \pm 3.40	72.13 \pm 2.53
Duration of rhinitis symptoms, years, mean \pm SEM	11.96 \pm 1.30	10.71 \pm 1.60	14.46 \pm 2.27	N/A
Duration of asthma symptoms, years, mean \pm SEM,	9.13 \pm 2.48	N/A	11.33 \pm 2.80	N/A
FEV ₁ , l, mean \pm SEM	3.67 \pm 0.12	3.76 \pm 0.14	3.50 \pm 0.22	3.57 \pm 0.16
FVC, l, mean \pm SEM	4.19 \pm 0.14	4.34 \pm 0.17	3.84 \pm 0.22	4.12 \pm 0.18
FEV ₁ /FVC, %, mean \pm SEM	84.13 \pm 0.75	84.40 \pm 0.92	83.56 \pm 1.33	82.85 \pm 1.32
FEV ₁ , % of predicted, mean \pm SEM	99.12 \pm 1.04	98.58 \pm 1.12	100.25 \pm 2.27	106.00 \pm 3.30
FVC, % of predicted, mean \pm SEM	96.90\pm1.08*	96.85 \pm 1.29	97.00 \pm 2.04	105.21 \pm 3.44

* $p<0.05$ compared with control group.

Table 2. Patients with allergic airway diseases and healthy individuals' severity of symptoms¹

	Patients with allergic airway diseases (N=63)	Patients with AR (N=42)	Patients with AR and AA (N=21)	Control group (n=18)
TNSS	4.25\pm0.30**	4.55\pm0.36**	3.67\pm0.50**	0.67 \pm 0.30
ACT	19.19 \pm 0.93	N/A	19.19 \pm 0.93	N/A
AQLQ	5.51 \pm 0.28	N/A	5.51 \pm 0.28	N/A
RQLQ	1.66 \pm 0.16	1.79 \pm 0.19	1.38 \pm 0.30	N/A
PSQI	7.47\pm0.53*	7.35 \pm 0.57	7.75 \pm 1.17	5.69 \pm 0.52

¹Data are presented as mean \pm SEM. ** $p<0.01$ compared with control group. * $p<0.05$ compared with control group.

Table 3. Peripheral blood cells, serum total IgE level, and eosinophil count in a nasal smear in patients with allergic airway diseases and healthy individuals¹

	Patients with Allergic Airway Diseases (N=63)	Patients with AR (N=42)	Patients with AR and AA (N=21)	Control group (n=18)
Eosinophils, $\times 10^9/l$	0.25\pm0.02**	0.22\pm0.02*	0.31\pm0.05**	0.13 \pm 0.03
Eosinophils, %	3.98\pm0.34**	3.77\pm0.38**	4.40\pm0.70**	2.13 \pm 0.42
Neutrophils, $\times 10^9/l$	3.45 \pm 0.15	3.31 \pm 0.18	3.72 \pm 0.26	3.88 \pm 0.24
Neutrophils, %	55.65\pm0.93*	55.43\pm1.29*	56.11\pm1.10*	60.74 \pm 1.81
Total IgE, kU/l	307.03\pm47.18**	313.34\pm64.48**	294.40\pm60.32**	40.47 \pm 11.91
Eosinophils in nasal smear, %	12.57\pm2.89*	11.43\pm3.21*	14.79 \pm 5.90	3.94 \pm 1.83
Positive <i>Staphylococcus aureus</i> in nasal smear, n (%)	16 (26.20)	8 (19.50)	8 (40.00)	3 (16.70)

¹Data are presented as mean \pm SEM. * $p<0.05$ compared with control group. ** $p<0.01$ compared with control group. # $p<0.01$ compared with AR.

blood eosinophil count in patients with AR and AA ($rs=-0.51$, $p<0.05$). IL-33 in serum positively correlated with total IgE in patients with allergic airway diseases. IL-33 in nasal lavage fluid positively correlated with blood eosinophils in patients with allergic airway diseases and in patients with AR and AA ($rs=0.66$, $p<0.05$). No significant correlation was found between cytokines and other inflammatory markers in patients with AR only.

IL-10 in nasal lavage fluid had a positive link with the duration of rhinitis symptoms in all patients with allergic airway diseases and in patients with AR only ($rs=0.49$, $p<0.01$). Serum IL-10, IL-22, and IFN- γ were positively related to lung function parameters in these patients. IL-17 and IL-33 in nasal lavage fluid were positively associated with the duration of asthma symptoms ($rs=0.60$, $p<0.05$ and $rs=0.64$, $p<0.05$, respectively). IFN- γ in nasal lavage fluid negatively correlated with TNSS and RQLQ in patients with allergic airway diseases and AR only ($rs=-0.30$, $p<0.05$). IL-13 in nasal lavage fluid had a positive correlation with PSQI component 2 ($rs=0.33$, $p<0.05$) and serum IL-13 had a positive link with PSQI component 6 ($rs=0.33$, $p<0.05$) in patients with allergic airway diseases. IL-13

in nasal lavage fluid positively correlated with TNSS domain assessing itching/ sneezing ($rs=0.24$, $p<0.05$) in patients with AR only. Serum IL-22 negatively correlated with PSQI score ($rs=-0.52$, $p<0.05$), whereas IL-22 in nasal lavage fluid positively correlated with PSQI score ($rs=0.64$, $p<0.05$) in patients with AR and AA.

Eosinophil in nasal smear and eosinophil in blood had a positive correlation ($rs=0.35$, $p<0.01$) in patients with allergic airway diseases. In these patients' serum, IL-22 negatively correlated with IL-22 in nasal lavage fluid (especially in patients with AA and AR: $rs=-0.78$, $p<0.01$), whereas serum IFN- γ positively correlated with IFN- γ in nasal lavage fluid (especially in patients with AA and AR: $rs=0.67$, $p<0.01$). Positive correlations between these cytokines in serum and nasal lavage fluid were found in patients with AR and AA only: IL-10 ($rs=0.54$, $p<0.05$) and IL-13 ($rs=0.66$, $p<0.01$).

Serum IL-17 is highly positively correlated with serum IL-33 as well as IL-17 and IL-33 in nasal lavage fluid. Other significant positive correlations were found between serum IL-22 and serum IL-10, IL-17, IL-33, and IFN- γ .

All correlations in patients with allergic airway diseases are presented in Table 4.

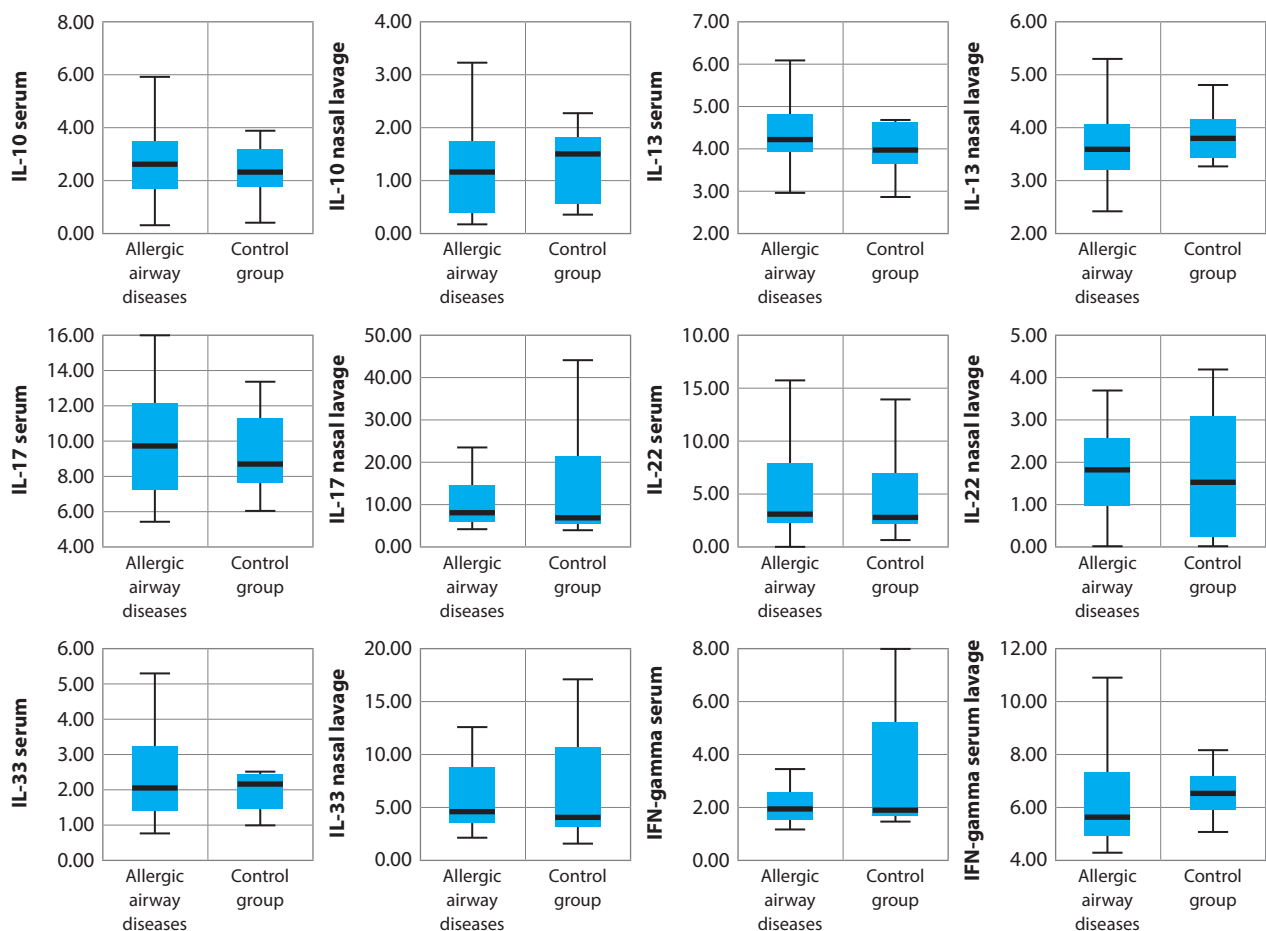


Figure 4. Cytokines level in serum and nasal lavage fluid in patients with allergic airway diseases and healthy individuals

Disertacijos

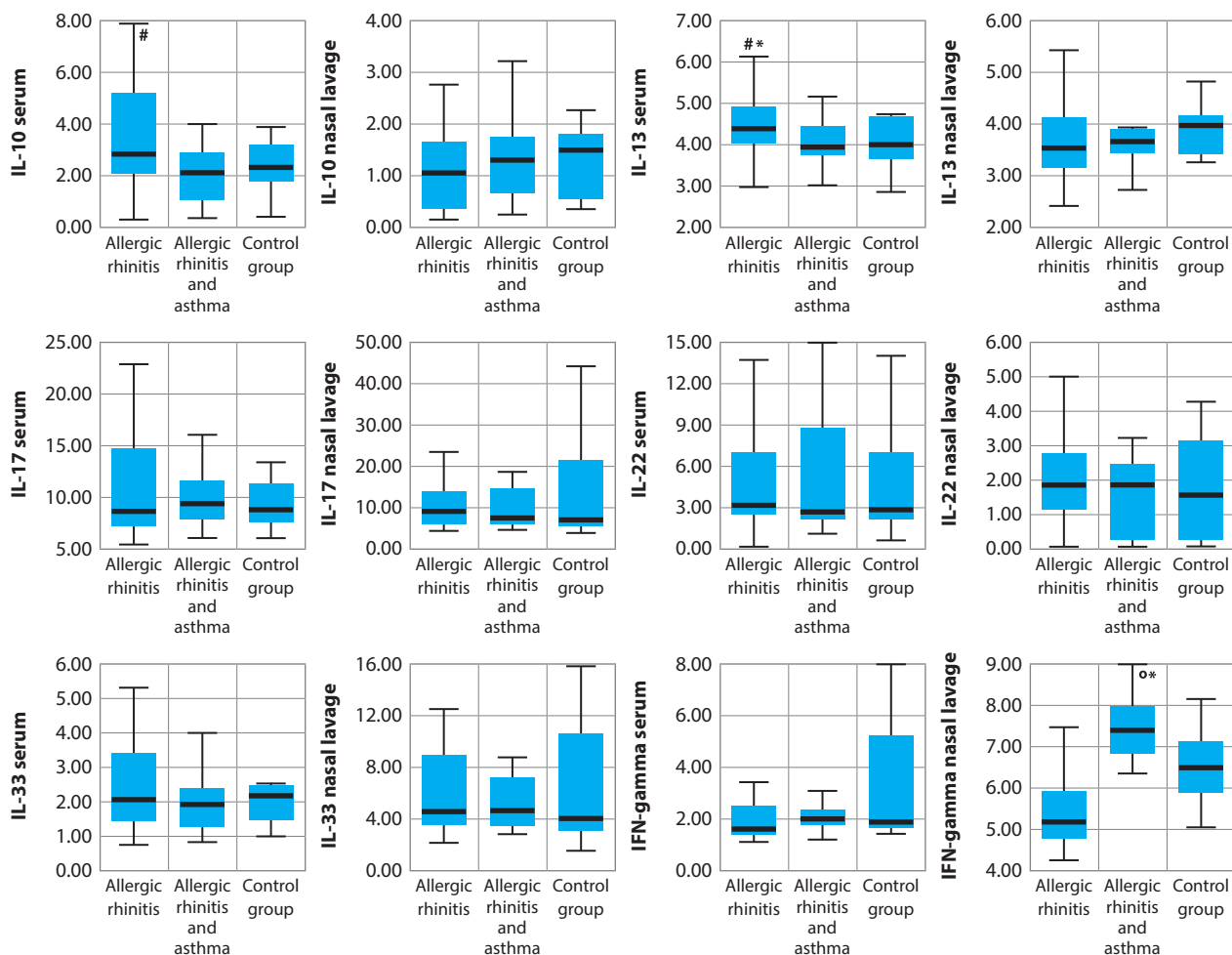


Figure 5. Cytokines level in serum and nasal lavage in patients with AR, AA, and AR and healthy individuals

*p<0.05 compared with control group. #p<0.05 compared with allergic rhinitis and asthma. °p<0.01 compared with allergic rhinitis.

Table 4. Correlation between local and systemic immune markers in patients with allergic airway diseases

	Serum IL-22	IL-22 in nasal lavage	Serum IL-13	IL-13 in nasal lavage	Serum IL-10	IL-10 in nasal lavage	Serum IL-17	IL-17 in nasal lavage	Serum IL-33	IL-33 in nasal lavage	Serum IFN- γ	IFN- γ in nasal lavage
Serum IL-22	–	-0.35**	0.35**	0.06	0.49**	0.28*	0.50**	-0.05	0.53**	0.07	0.55**	0.19
IL-22 in nasal lavage	-0.35**	–	-0.08	0.10	-0.08	-0.06	-0.01	0.16	-0.06	0.17	-0.24	-0.12
Serum IL-13	0.35**	-0.08	–	0.17	0.60**	0.12	0.21	0.13	0.30*	0.19	0.16	0.03
IL-13 in nasal lavage	0.06	0.10	0.17	–	0.23	0.27*	-0.01	0.50**	0.15	0.49**	0.18	0.31*
Serum IL-10	0.49**	-0.08	0.60**	0.23	–	0.20	0.30*	0.30	0.42**	0.34**	0.34**	0.13
IL-10 in nasal lavage	0.28*	-0.06	0.12	0.27*	0.20	–	-0.04	0.05	-0.14	0.22	0.23	0.37**
Serum IL-17	0.50*	-0.01	0.21	-0.01	0.28*	-0.04	–	-0.01	0.72**	-0.02	0.50**	0.18
IL-17 in nasal lavage	-0.05	0.16	0.13	0.45**	0.25	0.05	-0.01	–	0.12	0.90**	0.06	0.16
Serum IL-33	0.53**	-0.06	0.30*	0.15	0.42**	-0.14	0.72**	0.12	–	0.09	0.43**	0.15
IL-33 in nasal lavage	0.07	0.17	0.19	0.49**	0.34**	0.22	-0.02	0.90**	0.09	–	0.12	0.27*
Serum IFN-γ	0.55**	-0.24	0.16	0.18	0.34**	0.23	0.50**	0.06	0.43**	0.12	–	0.37**
IFN-γ in nasal lavage	0.19	-0.12	0.03	0.31*	0.13	0.37**	0.18	0.16	0.15	0.27*	0.37**	–

*p<0.05; **p<0.01.

Risk factors for allergic airway diseases

Logistic regression analysis showed that an increase in serum IFN- γ and age decreased the risk of AR for healthy individuals (Table 5). The risk for the development of AA for patients with AR and for all subjects increased when levels of IL-22 in serum and IL-10 and IL-33 in nasal lavage fluid increased. This risk decreased when serum IL-10 and vitamin D levels were higher (Table 5).

Comparison of cytokine level in patients with allergic airway diseases according to *Staphylococcus aureus* colonization, vitamin D status, and eosinophil count

Levels of IL-13, IL-17, IL-33, and IFN- γ in nasal lavage fluid were higher in patients with allergic airway diseases with *Staphylococcus aureus* carriage than in patients without *Staphylococcus aureus* carriage (Table 6).

Patients with blood eosinophil count $>0.3 \times 10^9/l$ (n=13) had significantly higher IL-13 levels in nasal lavage fluid than patients with blood eosinophil count $<0.3 \times 10^9/l$ (n=50) (median 3.99 (IR 1.16) vs. median 3.50 (IR 0.88), $p < 0.05$).

A significantly higher level of IL-10 in nasal lavage fluid was observed in patients with vitamin D level ≥ 75 nmol/l (N=8) than in patients with vitamin D level < 75 nmol/l (N=55) (median 1.92 (IR 1.21) vs. median 0.87 (IR 1.32), $p < 0.05$).

Cytokines level before and after nasal challenge with *Dermatophagoideus pteronnysinus* and the relation between cytokines and clinical parameters

Level of IL-13, IL-17, IL-22, and IL-33 was measured in serum and nasal lavage fluid before and at 2 and at 22 hours after nasal challenge with allergen. A tendency was observed that levels of IL-13, IL-17, IL-22, and IL-33 in serum and IL-17 and IL-33 levels in nasal lavage fluid before nasal challenge were higher in patients with allergic airway diseases than in healthy individuals ($p < 0.15$) (Fig. 6).

Serum and nasal lavage fluid IL-22 levels significantly increased after nasal challenge in patients with allergic airway diseases (Fig. 6). Serum IL-22 increased more in patients with AR and AA at 2 and 22 hours after nasal challenge in comparison with baseline data (38.73 (35.87)

Table 5. Risk for development of allergic airway diseases

	B	Sig.	Exp (B)	95% Confidence Interval for Exp(B)	
				Lower bound	Upper bound
Risk for development of AR for healthy individuals					
Serum IFN- γ	-0.71	0.02	0.49	0.274	0.874
Age	-0.08	0.04	0.92	0.851	0.996
Risk for development of AA for patients with AR					
Serum IL-22	0.14	0.02	1.15	1.024	1.299
Serum IL-10	-0.27	0.01	0.07	0.009	0.504
IL-10 in nasal lavage	2.30	0.03	9.98	1.198	83.138
IL-33 in nasal lavage	0.57	0.05	1.77	1.011	3.091
Vitamin D	-0.09	0.03	0.91	0.842	0.990
Risk for development of AA for all subjects					
Vitamin D	-0.07	0.01	0.93	0.881	0.984
Serum IL-22	0.10	0.03	1.10	1.013	1.202
Serum IL-10	-1.64	0.01	0.19	0.06	0.62
IL-10 in nasal lavage	1.32	0.05	3.75	0.999	14.060
IL-33 in nasal lavage	0.44	0.01	1.56	1.108	2.189

#Only significant predictors are provided.

Table 6. Cytokines level in patients with allergic airway diseases according to the presence of *Staphylococcus aureus* in nasal smear¹

	Positive <i>Staphylococcus aureus</i> in nasal smear (N=17)	Negative <i>Staphylococcus aureus</i> in nasal smear (N=46)
Serum IL-10, pg/ml	3.03 (2.96)	2.56 (1.45)
IL-10 in nasal lavage, pg/ml	1.22 (5.22)	1.07 (1.39)
Serum IL-13, pg/ml	4.20 (0.98)	4.40 (0.87)
IL-13 in nasal lavage, pg/ml	3.84 (1.47)*	3.46 (0.87)
Serum IL-17, pg/ml	8.75 (4.76)	8.38 (5.22)
IL-17 in nasal lavage, pg/ml	12.77 (13.11)**	6.88 (5.82)
Serum IL-22, pg/ml, pg/ml	2.92 (12.03)	3.82 (6.81)
IL-22 in nasal lavage, pg/ml	1.80 (1.98)	1.73 (2.07)
Serum IL-33, pg/ml, pg/ml	1.70 (2.55)	2.07 (1.88)
IL-33 in nasal lavage, pg/ml	6.80 (8.51)*	4.17 (3.01)
Serum IFN- γ , pg/ml	2.24 (3.29)	1.69 (1.06)
IFN- γ in nasal lavage, pg/ml	7.62 (4.57)**	5.39 (1.94)

¹Data are presented as median (interquartile range). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

vs. 19.37 (117.33) vs. 2.54 (9.87), $p < 0.05$, respectively), but IL-22 level in nasal lavage fluid increased significantly only in patients with AR. Serum IL-33 tended to increase after nasal challenge in patients with allergic airway diseases whereas IL-33 in nasal lavage fluid decreased. IL-17 levels in serum and nasal lavage fluid significantly decreased after nasal challenge in this group of subjects. IL-13 level in serum tended to increase after 2 and 22 hours compared with baseline only in patients with AR and AA (32.56 (33.39) vs. 11.90 (112.02) vs. 3.88 (1.96), respectively). IL-13 level in nasal lavage fluid decreased at 22 hours after nasal challenge compared with baseline data in patients with allergic airway diseases.

Disertacijos

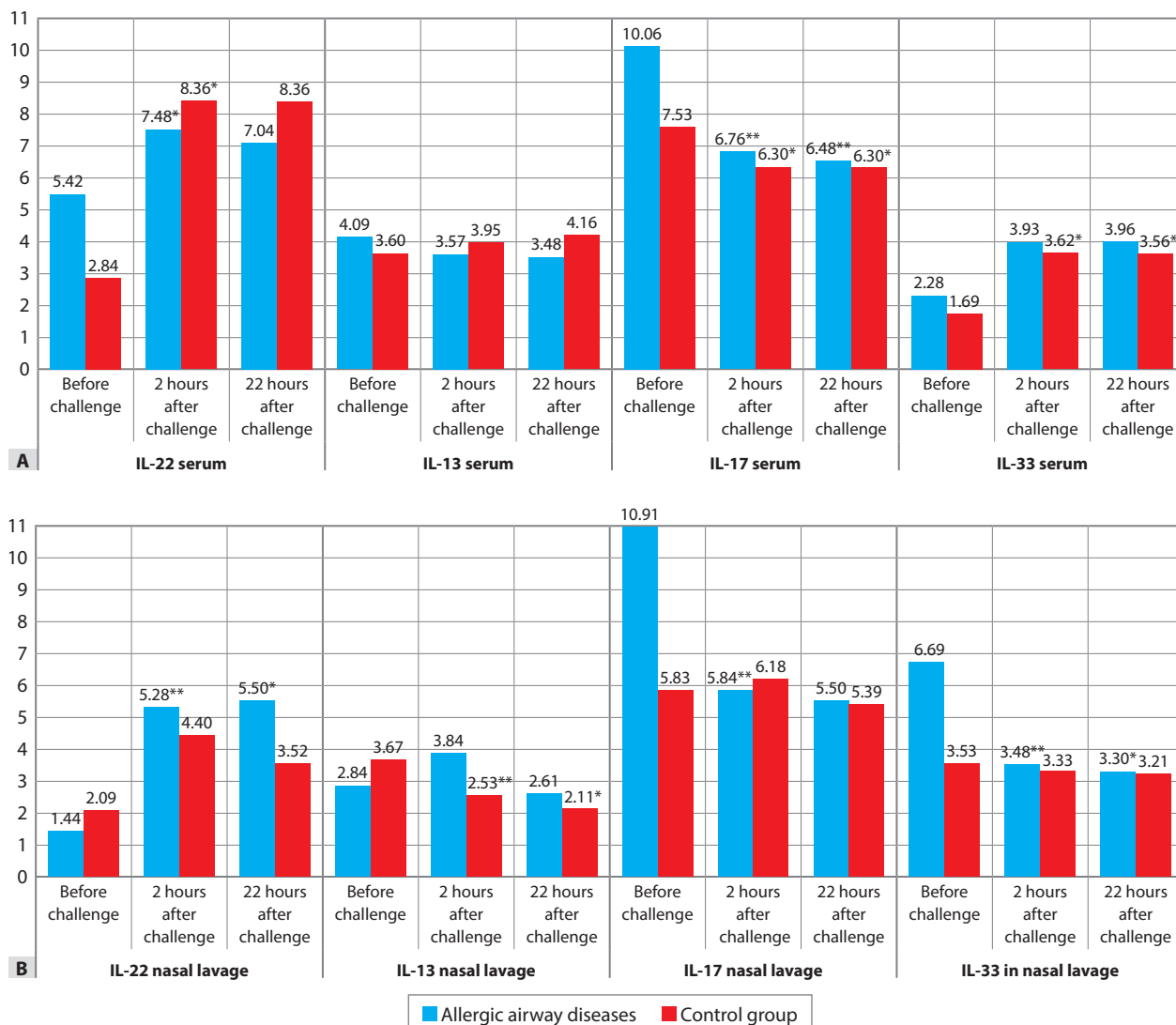


Fig. 6. Cytokines level before and after nasal challenge with *Dermatophagoideus pteronnisus* in serum (a) and nasal lavage fluid (b)¹

¹Data are presented as median. ** $p < 0.01$ compared with data before challenge in certain group. * $p < 0.05$ compared with data before challenge in certain group

SNPs of the VDR gene

The genetic analysis results revealed that the rs731236 A allele was more common in patients with AR and AA than in healthy individuals (table 9). A tendency was observed that the rs4588 TT genotype was more prevalent in patients with AR and AA ($p=0.10$). No other differences were found in the studied SNPs of a VDR gene.

CONCLUSIONS

1. Patients having allergic rhinitis with or without allergic asthma have more severe nasal symptoms, especially sneezing and nasal secretion and worse sleep quality than healthy individuals.
2. Analysis of immune markers revealed:
 - T2 type inflammatory cytokine IL-13 is higher only in serum from patients with allergic rhinitis and is related to nasal symptoms

and sleep quality; serum IL-13 and IL-33 are related to systemic eosinophilia in an allergic airway, whereas anti-inflammatory cytokine IL-10 did not differ from healthy subjects but was related to lung function and lower risk of allergic asthma.

- Th1 cytokine IFN- γ is higher in nasal secretion from patients with allergic rhinitis and allergic asthma and is related negatively to nasal symptoms showing its anti-inflammatory properties.
- Levels of IL-17 and IL-22 did not differ significantly between the groups but were negatively related to eosinophilia; IL-22 showed a higher risk for allergic asthma development.
- Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* showed an increase of IL-13, IL-17, IL-33, and IFN- γ in nasal lavage fluid from patients with allergic airway diseases.

3. Levels of nasal eosinophils and cytokines IL-10, IL-13, and IFN- γ are related to the same immune markers in the blood whereas IL-22 showed a negative correlation and IL-17 and IL-33 did not correlate between local and systemic compartments.
4. The nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen revealed an increase of IL-22 in nasal secretion and serum and an increase of IL-33 only in serum, whereas IL-17 levels after provocation decreased in both compartments.
5. Assessment of allergic asthma risk showed that a higher vitamin D level is associated with a lower risk of this disease development. The presence of vitamin D receptor gene rs731236 A allele is more prevalent in patients with allergic rhinitis and allergic asthma than in healthy individuals.

CLINICAL RELEVANCE

The results of the study provided additional knowledge about the pathogenesis of allergic airway diseases. It was found that novel cytokines such as IL-17, IL-22, and IL-33 together with Th1 and Th2 secreted cytokines, vitamin D level and VDR gene polymorphisms were important in the development of these diseases and can be predictors for their development. Differences in immune markers and their interactions between patients with AR only and AR and AA provide a more comprehensive view of the disparity of these diseases. Differences in levels of cytokines between serum and nasal lavage fluid illustrate that systemic inflammation does not always reflect local inflammation and suggest thinking about the investigation of local biomarkers in clinical practice. Moreover, adequate vitamin D level was associated with a lower risk of asthma development suggesting that vitamin D level should be measured, and if it is lower than recommended supplements should be considered.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
2. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis in adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43-52.e3.
3. Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):235-48.
4. Lee LK, Obi E, Paknis B, Kavati A, Chipps B. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma*. 2018;55(2):208-19.
5. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
6. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. 2018;8(1):1-15.
7. Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarria K,

- Cardenas-Escalante P, Jiménez-Feijoo R, Blasco-Lozano J, et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):438-45.
8. Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, Potter PC, Cingi C, Lopatin A, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42(12):1684-96.
9. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Khurana Hershey GK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(4):1504-1515.
10. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *International Reviews of Immunology*. 2017;36(1):41-53.
11. Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(8):839-47.
12. Pfeiffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 2018;153(5):1229-39.
13. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):161.
14. Tian H-Q, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2017;7(2):65-73.
15. Han JC, Du J, Zhang YJ, Qi G Bin, Li HB, Zhang YJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk. *J Asthma*. 2016;53(8):790-800.
16. Zhang Y-G, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and tissue barriers. *Tissue Barriers*. 2013;1(1):e23118.
17. Schedel M, Jia Y, Michel S, Takeda K, Domenico J, Joetham A, et al. 1,25D3 prevents CD8(+)Tc2 skewing and asthma development through VDR binding changes to the Cyp11a1 promoter. *Nat Commun*. 2016;7:10213.
18. Kamel MM, Fouad SA, Salaheldin O, El-Razek AE-RAA, El-Fatah AIA. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms in pathogenesis of Type-1 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5505-10.
19. Mehraj J, Witte W, Akmatov MK, Layer F, Werner G, Krause G. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal carriage patterns in the community. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:55-87.
20. Riechelmann H, Essig A, Deutsche T, Rau A, Rothermel B, Weschta M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in house dust mite allergic patients and healthy controls. *Allergy*. 2005;60(11):1418-23.
21. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, Sohn K-H, Kim M-H, Kim T-B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and asthma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):606-15.e9.
22. Hohchi N, Hashida K, Ohkubo J, Wakasugi T, Mori T, Nguyen K-H, et al. Synergism of *Staphylococcus aureus* colonization and allergic reaction in the nasal cavity in mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(1):33-40.
23. Teufelberger AR, Nordengrün M, Braun H, Maes T, De Grove K, Holtappels G, et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by *Staphylococcus aureus*-derived serine protease-like protein D. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):549-59.e7.
24. Jeon YJ, Gil CH, Won J, Jo A, Kim HJ. Symbiotic microbiome *Staphylococcus aureus* from human nasal mucus modulates IL-33-mediated type 2 immune responses in allergic nasal mucosa. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):301.
25. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-35.
26. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Eur Acad Allergy Clin Immunol*. 2015:1-442.
27. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotypedriven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:22.
28. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93-100.

Disertacijos

29. **Licari A, Castagnoli R, Denicolò CF, Rossini L, Marseglia A, Marseglia GL.** The nose and the lung: united airway disease? *Front Pediatr.* 2017;5:44.
30. **Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N, et al.** Local allergic rhinitis: implications for management. *Clinical and Experimental Allergy.* 2019; 49(1):6-16.
31. **de Farias CF, Amorim MMF, Dracoulakis M, Caetano LB, Santoro IL, Fernandes ALG.** Nasal lavage, blood or sputum: which is best for phenotyping asthma? *Respirology.* 2017;22(4):671-7.
32. **Global Initiative for Asthma.** Global strategy for asthma management and prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org.
33. **Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.** The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
34. **Tamasauskiene L, Gasiuniene E, Sitkauskiene B.** Translation, adaptation and validation of the total nasal symptom score (TNSS) for Lithuanian population. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):54.
35. **Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN.** Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(2 Pt 1):364-9.
36. **Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al.** Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
37. **Juniper EF, Norman GR, Cox FM, Roberts JN.** Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18(1):38-44.
38. **Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al.** EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy.* 2018;73(8):1597-608.
39. **Tutar B, Berkiten G, Aydoğdu İ, Kumral TL, Saltürk Z, Uyar Y, et al.** Nasal eosinophilia in nasal smears of patients with persistent and intermittent allergic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2022;132(11):1018-21.
40. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

Mirusiųjų nuo pirmą kartą nustatytos plaučių tuberkuliozės Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje analizė

ANALYSIS OF DEATHS FROM PULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSED FOR THE FIRST TIME IN THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS BRANCH ROMAINIAI TUBERCULOSIS HOSPITAL

GRETA MUSTEIKIENĖ¹, JURGITA ZAVECKIENĖ², DIANA BARKAUSKIENĖ¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Taikant rekomenduojamą jautrios vaistams tuberkuliozės (TB) gydymą, apie 85 proc. atvejų TB gali būti sėkmingai išgydoma. Kai nustatoma daugeliui vaistų atspari TB (DVA–TB), sėkmingos gydymo baigties tikimybė mažesnė. Vis tik nustatyta, kad TB gydymo baigtis gali lemti ne tik atsparumas vaistams, bet ir įvairios kitos priežastys, tokios kaip gretutinės ligos, socialiniai veiksniai arba TB išplitimas. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti, kokie galimi rizikos veiksniai buvo nustatyti ir galėjo turėti įtakos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje gydomų plaučių TB sergančių pacientų mirčiai. **Metodai.** Šiame tyrime buvo kviečiami dalyvauti visi hospitalizuoti į Romainių TB ligoninę nuo 2016 m. balandžio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn. pacientai, kuriems bakteriologiškai patvirtinta plaučių TB, nustatyta pirmą kartą gyvenime, ir kurie neturėjo kitų gretutinių ligų. Prieš pradėdant gydymą, pacientai užpildė Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), patikslinta anamnezė, įvertinti žalingi įpročiai ir socialiniai veiksniai, atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, iširtos C reaktyviojo baltymo (CRB), albumino, vitamino D koncentracijos kraujyje. Pagal validuotą skalę patyręs gydytojas radiologas apskaičiavo plaučių pažeidimo balus. Tyrime vertintos dvi pacientų grupės: sėkmingai išgydyti ir mirę pacientai. Statistinė analizė atlikta, naudojant „SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences“ (Chicago, IL, JAV). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinis patikimumas (p) buvo mažiau nei 0,05. **Rezultatai.** Išanalizuoti 107 pacientai: 93 buvo sėkmingai išgydyti, 14 patyrė gydymo nesėkmę (nutrauktas gydymas (7) arba mirtis (7)). Penki mirę pacientai priklausė vaistams jautrios TB, vienas – keliems vaistams atsparios, vienas – DVA–TB grupei. Šeši iš septynių mirusių pacientų mirė per pirmą gydymo mėnesį. Lyginant pacientų grupes, mirusiųjų grupėje nustatyta reikšmingai blogesnė gyvenimo kokybė ir sveikatos vertinimas, vyresnis amžius, didesnė CRB koncentracija kraujyje, didesnis rentgeninis plaučių TB išplitimas; mažesnė albumino, vitamino D koncentracija kraujyje, mažesnis kūno masės indeksas (KMI). **Apibendrinimas.** TB sukeltos mirtys dažniausiai įvyko per pirmąjį gydymo mėnesį. Didelis radiologinis išplitimas, didelė CRB koncentracija, mažas KMI ir maža albumino koncentracija, būdingi mirusių pacientų grupei, gali būti vertinami kaip ilgai nenustatytos ir negydytos TB požymiai.

Reikšminiai žodžiai: tuberkuliozė, mirtis, gydymo baigtis, socialiniai veiksniai, SGRQ.

Summary. Introduction. With the recommended treatment of drug-susceptible tuberculosis (TB), about 85 percent of TB cases can be successfully treated. When multidrug-resistant TB (MDR–TB) is diagnosed, the likelihood of a successful treatment outcome is lower. However, it has been found that TB treatment outcomes can be determined not only by drug resistance but also by various other factors, such as comorbidities, social factors or the dissemination of TB. **Aim of the study.** To evaluate what possible risk factors have been identified and may have influenced the death of pulmonary TB patients treated in Lithuanian University of Health Sciences hospital Kaunas Clinics Branch Romainiai Tuberculosis Hospital. **Methods.** All patients hospitalized at Romainiai TB Hospital from April 2016 to April 2018, who had been bacteriologically confirmed to have pulmonary TB, were diagnosed for the first time in their life and did not have other comorbidities, were asked to participate in this study. Before starting the treatment, the patients filled out the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), the anamnesis was revised to assess addictions and social factors, a chest x-ray was performed, and the concentrations of C-reactive protein (CRP), albumin, and vitamin D was examined. An X-ray score was calculated according to a validated scale by an experienced radiologist. In the course of the study, two groups of patients were evaluated: successfully treated and dead patients. Statistical

Moksliniai darbai ir apžvalgos

analysis was performed using “SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences” (Chicago, IL, USA). The results were considered statistically significant when the statistical reliability (p) was < 0.05 . **Results.** 107 patients were analysed: 93 were successfully treated, and 14 had treatment failure (discontinuation of treatment (7) or death (7)). Five dead patients belonged to the drug-susceptible TB group, 1 was poly-drug resistant, and 1 – MDR-TB. Six of the seven patients who died had died within the first month of treatment. Comparing patient groups, significantly worse quality of life and health self-assessment, older age, CRP concentration, X-ray score, lower blood albumin and vitamin D concentrations, lower body mass index (BMI) were found in the deceased group. **Conclusions.** In-hospital deaths from TB mostly occurred within the first month of treatment. High radiologic spread, low BMI, high CRP and low albumin concentrations in these patients can be seen as signs of prolonged undiagnosed and untreated TB.

Keywords: tuberculosis, death, treatment outcomes, social factors, SGRQ.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1161>

IVADAS

Remiantis tyrimų duomenimis, maždaug ketvirtadalis pasaulio populiacijos yra infekuoti *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Iki COVID-19 pandemijos, tuberkuliozė (TB) buvo pagrindinė mirties priežastis pasaulyje tarp infekcijų, sukeliama vieno infekcijos sukėlėjo, ir nusileido tik žmogaus imuniteto deficito viruso (ŽIV) infekcijai [2]. Neskiriant gydymo, mirtingumas nuo TB gali siekti 70 proc. per 10 metų, kai skrepliuose randama rūgščiai atsparių bakterijų (RAB), ir 20 proc. tuo atveju, kai plaučių TB patvirtinama tik išauginus tuberkuliozės mikobakterijas (TM) skreplių pasėlyje (bet nesant teigiamos mikroskopijos) [3]. Taikant šiuo metu rekomenduojamą 4–6 mėn. trukmės jautrios vaistams TB gydymą, apie 85 proc. atvejų TB gali būti sėkmingai išgydoma [2]. Kai nustatoma daugeliui vaistų atspari TB (DVA–TB), sėkmingos gydymo baigties tikimybė tampa mažesnė: remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis [4], pasaulyje maždaug 15 proc. suaugusiųjų, kuriems nustatyta DVA–TB, miršta gydymo metu, 21 proc. gydymo baigtis lieka neaiški ir tik 56 proc. pabaigia gydymą arba yra išgydomi. Remiantis literatūros šaltiniais, plaučių TB gydymo baigtis ir ligos mirtingumą gali sąlygoti ne tik atsparumas vaistams, bet ir kitos priežastys, tokios kaip ŽIV infekcija [5, 6], nepakankama mityba [6, 7], mažas kūno masės indeksas (KMI) [8], cukrinis diabetas [6], kai skrepliuose randamos RAB [6, 8, 9], didelis radiologinis TB išplitimas [7], pakartotinis TB gydymas [6], vyresnis amžius [6, 10], vyriškoji lytis [11], moteriškoji lytis [12], žemas išsilavinimas [11], alkoholio vartojimas [13], maža albumino koncentracija kraujyje [14]. Iki šiol nėra atlikta tyrimų, išsamiau analizuojančių TB sukeltą mirtį Lietuvoje. Šiame tyrime siekiama įvertinti, kokie galimi rizikos veiksniai buvo nustatyti ir galėjo turėti įtakos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje gydomų pacientų mirtingumui.

TYRIMO METODAI

Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos

klinikoje, gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Regioninio biomedicininio tyrimų Etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-11 2015.10.09) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimą (Nr. 2R-6540 (2.6-1.), 2015 m. lapkričio mėn. 10 d.). Tyrimas buvo prospektyvusis. Visi tyrime dalyvavę pacientai buvo tiriami ir gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje. Į tyrimą įtraukti tik informuoto asmens sutikimo formą pasirašę tiriamieji. Tyrimas atliktas, remiantis Helsinkio deklaracijos principais.

Tyrime dalyvauti buvo prašoma visų pacientų, hospitalizuotų į Romainių tuberkuliozės ligoninę nuo 2016 m. balandžio mėn. iki 2018 m. balandžio mėn., atitinkančių įtraukimo kriterijus ir neturinčių neįtraukimo kriterijų. Vėliau pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: gydymo metu mirę pacientai ir sėkmingai išgydyti pacientai. Išsamiau analizuoti pradiniai mirusių pacientų duomenys. Pacientai, kuriems nustatyta TB, buvo gydomi stacionare ne mažiau nei 1 mėn., užtikrinant tiesiogiai stebimą gydymą. Tiriamieji turėjo atitikti šiuos kriterijus: 18–90 metų amžiaus vyrai ir moterys, kuriems skreplių mikroskopijos tyrimu įtarta arba skreplių pasėlio tyrimu pirmą kartą gyvenime patvirtinta plaučių TB. Į tyrimą neįtraukti šie pacientai: nėščiosios arba krūtimi maitinančios moterys, autoimuninėmis ligomis sergantys asmenys, taip pat asmenys, kuriems penkerių metų laikotarpiu diagnozuota onkologinė liga, sergantys kitomis sunkiomis psichinės ir (arba) vidaus organų ligomis ir būklėmis, kurios gali paveikti imuninių žymenų koncentracijas arba, tyrėjo nuomone, yra neįtraukimo kriterijus. Iš tyrimo pašalinti pacientai, skreplių pasėlio metodu nustačius atipinę mikobakteriozę ar gydymo metu nustačius gretutines ligas, kurios aprašytos neįtraukimo kriterijuose. Tiriamųjų dalyvavimo tyrime trukmė buvo vieneri metai arba iki gydymo pabaigos.

Po informuoto asmens sutikimo formos pasirašymo, prieš pradėdant gydymą, pacientui pateiktas užpildyti Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimynas (angl. *St. George respiratory questionnaire*, SGRQ), patikslinta anamnezė, įvertinant rūkymą, alkoholio vartojimą,

socialinius veiksnius (gyvenamoji vieta (miestas arba kaimas), šeiminei padėtis, užsiėmimas (dirbantis arba nedirbantis), išsilavinimas, lytis, amžius), atlikta krūtinės ląstos rentgenograma, paimta kraujo iš periferinės venos ir ištirtos CRB, albumino, vitamino D koncentracijos. Praėjus 1 mėn. po gydymo pradžios, kartota skreplių mikroskopija dėl RAB, skreplių pasėlis dėl TM, paimta kraujo iš periferinės venos, ištirta CRB koncentracija. Toliau besigydančys pacientai po 5 mėn. tirti pagal patvirtintą protokolą, kuris išsamiau neaprašomas, nes šiame straipsnyje analizuojami pacientai mirė iki penkto gydymo mėnesio. Šie pacientai taip pat dalyvavo anksčiau publikuotuose tyrimuose, kur vertinta skreplių pasėlio konversija [28, 38].

Šiame tyrime naudota krūtinės ląstos rentgenogramos skalė – skaitine reikšme (nuo 0 iki 140) įvertintas TB sukeltas plaučių pažeidimas. Šis metodas aprašytas 2010 m. Ralph ir kt. [15, 17]. Skaitinė skalės reikšmė apskaičiuojama pagal tokią formulę: TB pažeista plaučių dalis (proc.) + 40 (jei nustatoma kavitacija).

Atskirai nuo SGRQ skalės rezultatų vertintas ir pirmo SGRQ klausimo atsakymas, kai pacientas pats įvertina savo sveikatos būklę 5 balų skale nuo 1 (labai gera) iki 5 (labai bloga).

Skreplių mikroskopija dėl RAB buvo atliekama dviem etapais pagal laboratorijoje patvirtintą metodiką: iš pradžių mėginys buvo dažomas fluorescencijos metodu, po to, jei mėginyje matomas būdingas švytėjimas, – Cylio-Nielsenio metodu. Rezultatai buvo pateikiami remiantis PSO bei Tarptautinės sąjungos prieš tuberkulozę ir plaučių ligas (angl. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) pasiūlyta sistema: „pavieniai“ arba užrašomas rastų bakterijų kiekis (1–9 RAB, peržiūrėjus 100 aliejaus imersijos regėjimo laukų); „1+“ (10–99 RAB 100 aliejaus imersijos regėjimo laukų); „2+“ (1–10 RAB viename aliejaus imersijos regėjimo lauke) ir „3+“ (> 10 RAB viename

aliejaus imersijos regėjimo lauke).

Mikobakterijų auginimui pasėlyje diagnozės nustatymo metu laboratorijoje naudotos skystosios terpės. Atmetus bakterijų užteršimą pašaline terpe, jos identifiкуotos, fenotipiniais metodais nustatytas *M. tuberculosis* komplekso bakterijų jautrumas prieš tuberkulioziniam vaistams.

Rūkymo pakmečių skaičius suskaičiuotas remiantis paciento apklausa: surūkomas cigarečių pakelių skaičius per dieną padaugintas iš rūkymo metų skaičiaus ir pateiktas gauta skaitine išraiška.

Statistinė analizė atlikta, naudojant „SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences“ (Chicago, IL, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Normaliojo skirstinio netenkinantys duomenys pateikti kaip mediana ir interkvartilinis intervalas. Kategoriniai kintamieji lyginti, taikant Pearson χ^2 testą, tolydieji kintamieji – naudojant Mann-Whitney U-testą. Dvireikšmė logistinė regresija naudota su dichotominiais kintamaisiais. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinis patikimumas (p) buvo < 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukta 113 pacientų. Penki vėliau iš tyrimo pašalinti (trys – nustačius ŽIV infekciją, du – skreplių pasėlyje identifikavus atipines mikobakterijas). Vienas pacientas atsisakė toliau dalyvauti po pirmojo vizito dėl asmeninių priežasčių. Išanalizuoti 107 pacientai: 62 nustatyta vaistams jautri TB, 14 – mono- arba keliems vaistams atspari TB, 31 – DVA–TB. Vertinta pacientų gydymo sėkmė: 93 pacientai buvo sėkmingai išgydyti, 14 patyrė gydymo nesėkmę (nutrauktas gydymas (7) arba mirtis (7)). Visų mirusių pacientų mirtis buvo vertinta, kaip sukelta TB.

Penki mirę pacientai priklausė vaistams jautrios TB grupei, vienas – keliems vaistams atsparios (nu-

1 lentelė. Mirusiųjų pacientų charakteristika

Mirė per pirmą gydymo mėn.	Lytis	Amžius, m.	Sveikatos vertinimas, atvykus	RAB kiekis skrepliuose	Rentgeno skalė	Rūkymo pakmečių skaičius	Alkoholio vartojimo dažnis	KMI, kg/m ²	CRB, mg/l	Albumino koncentracija, g/l	Šeiminė padėtis	Dirbant ar bedarbis	TM jautrumas	Gyvenamoji vieta
Taip	Vyras	48	5	2+	–	40	2–4 k./mėn.	15,0	179	23	Su šeima	Bedarbis	Jautri	Miestas
Taip	Vyras	52	5	3+	138	35	2–3 k./sav.	17,9	277	22	Vienišas	Bedarbis	Poli-vaistams atspari	Miestas
Taip	Vyras	56	4	3+	105	25	2–3 k./sav.	24,6	192	23	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Moteris	60	5	3+	140	0	Nevartoja	16,8	119	20	Vieniša	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Ne	Vyras	57	4	3+	138	25	2–3 k./sav.	19,6	128	25	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Vyras	60	5	3+	133	20	2–3 k./sav.	16,2	165	18	Vienišas	Bedarbis	Jautri	Kaimas
Taip	Vyras	53	5	2+	–	0	2–3 k./sav.	19,1	216	21	Vienišas	Bedarbis	DVA–TB	Kaimas

RAB – rūgščiai atsparios bakterijos; KMI – kūno masės indeksas; TM – tuberkuliozės mikobakterijos; DVA–TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė. Lentelėje nurodyti veiksniai išmatuoti prieš pradedant gydymą.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

statytas atsparumas etambutoliui, pirazinamidui, izoniazidui, streptomycinui), vienas – DVA–TB. Šeši iš septynių mirusių pacientų mirė per pirmą gydymo mėnesį. Mirusiųjų pacientų išsamesnė charakteristika pateikiama 1 lentelėje. Iš visų tirtų pacientų mirė 6,5 proc.

Atskirai pateikti duomenys apie mirusių ir pasveikusių pacientų grupes. Septyni pacientai, nutraukę gydymą, iš šios analizės pašalinti. Duomenys nelyginti statistiškai dėl didelių atvejų skaičiaus skirtumų tarp grupių.

DISKUSIJA

Šiame straipsnyje publikuojama tik dalis su šiais tiriamaisiais atlikto tyrimo rezultatų. Pagrindiniai tyrimo uždaviniai buvo susiję su įvertinimu veiksnių, sąlygojančių skreplių pasėlio konversiją pacientams, sergantiems plaučių TB, kuri nustatyta pirmą kartą gyvenime [15, 16]. Todėl į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie TB susirgo pakartotinai, taip pat tie, kurie turėjo gretutinių ligų (tarp jų ir cukrinis diabetas, ŽIV infekcija). Remiantis kitose šalyse atliktais tyrimais [5, 6], jau pastebėta, kad šios būklės turi įtakos mirtingumui nuo TB, tačiau mūsų tyrime šių veiksnių įtaka negalėjo būti įvertinta.

Kaip rodo mūsų tyrimo rezultatai, gydymo nuo plaučių TB metu mirę pacientai, prieš pradėdami gydymą, blogai vertino savo sveikatos būklę, jiems nustatytas didesnis radiologinis TB išplitimas plaučiuose, didelė CRB ir maža albumino koncentracijos kraujyje. TB gydymo metu bendrą sveikatos būklę tyrimų tikslais dažniausiai renkamasi matuoti, naudojant vieną iš gyvenimo kokybės klausimynų. Remiantis 2019 m. publikuota sistemine analize [16, 18], gyvenimo kokybei TB gydymo metu vertinti dažniausiai pasirenkamas SF-36 gyvenimo kokybės klausimynas, nors SGRQ taip pat naudojamas. Šių tyrimų metu pastebėta, kad, sergant TB, gyvenimo kokybė sumažėja [17, 19], tačiau medicininėje literatūroje pavyko rasti tik vieną tyrimą, kurio metu vertinta gyvenimo kokybės įtaka mirčiai gydymo nuo TB metu [18, 20]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatyta blogesnė gyvenimo kokybė, mirdavo daugiau, nei tų, kurių gyvenimo kokybė buvo geresnė. Kito tyrimo metu [19, 21], siekiant prognozuoti mirties nuo TB tikimybę, sudarytas prognozavimo modelis, į kurį įtraukti penki požymiai: hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas, amžius nuo 50 metų, abipusis plaučių pažeidimas, sunkios gretutinės ligos (ŽIV infekcija, cukrinis diabetas, kepenų nepakankamumas, širdies nepakankamumas

2 lentelė. Tirtų veiksnių pasiskirstymas pasveikusių ir gydymo metu mirusių pacientų grupėse

Veiksnys	Pasveikę pacientai (n = 93)	Mirę pacientai (n = 7)
Sveikatos vertinimas, atvykus (1–5 balų skale)	3 [2–3]	5 [4–5]
SGRQ skalė	27,53 [15,28–46,43]	60,87 [58,35–68,71]
Amžius	43 [35,5–53,5]	56 [52–60]
Rūkymo pakmečių skaičius	10 [5–25]	25 [0–35]
RAB kiekis skrepliuose	1+ [pavieniai – 3+]	3+ [2+–3+]
CRB, mg/l	19,08 [4,88–72,59]	179 [128,35–215,58]
Albumino koncentracija, g/l	37,5 [34–41]	22 [20–23]
Rentgeno skalė	70 [40–102,5]	138,33 [119,17–139,17]
Vitamino D koncentracija, nmol/l	40,4 [30,3–57,9]	28 [20,1–40,3]
KMI, kg/m ²	21,85 [19,94–24,55]	17,99 [16,18–19,59]
Gyvenamoji vieta (miestas / kaimas)	45 / 47	2 / 5
Šeiminė padėtis (su šeima / vienišas)	44 / 49	1 / 6
Dirbantis / bedarbis	48 / 45	0 / 7
Išsilavinimas (vidurinis ar žemesnis / aukštesnis)	52 / 41	5 / 2

SGRQ – Šv. Jurgio lignoninės kvėpavimo klausimynas; RAB – rūgščiai atsparios bakterijos; KMI – kūno masės indeksas; CRB – C reaktyvusis baltymas. Visi veiksniai išmatuoti prieš gydymą. Kiekybiniai kintamieji pateikiami kaip mediana [interkvartilinis plotas], nes nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. * Mann-Whitney; # Pearson χ^2 .

ir lėtinės kvėpavimo sistemos ligos) bei mažesnis nei 120 mg/l hemoglobino kiekis. Vertinant mirties nuo TB tikimybę, didžiausias šansų santykis šiame tyrime nustatytas hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo požymiui. Deja, negalime tiesiogiai palyginti šio ir mūsų tyrimo rezultatų, nes mūsų tyrimo metu nebuvo renkami duomenys apie objektyvius paciento apžiūros požymius arba arterinio kraujo dujų tyrimo rezultatus. Vis tik, galbūt galima daryti prielaidą, kad, esant hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui, pacientai turėtų blogiau įvertinti savo sveikatos būklę, nei tie, kurie nejaučia kvėpavimo nepakankamumo simptomų. SGRQ klausimai daugiausia orientuoti į fizinius simptomus, kurie galimi sergant kvėpavimo sistemos ligomis [20, 22]. Kadangi mūsų tyrimo metu tirti pacientai neturėjo kitų gretutinių ligų, galima manyti, kad gyvenimo kokybės blogėjimą sąlygojo plaučių TB.

Žinoma, kad pacientai, kuriems krūtinės ląstos rentgenogramoje nustatoma kavitacija, turi didesnę TM kiekį plaučiuose, jiems greičiau nustatomas TM augimas skreplių pasėliuose [21, 23] ir vėliau nustatoma skreplių pasėlio konversija [22–25]. Farmakokinetiniuose tyrimuose nustatyta, jog prieštuberkulioziniai vaistai neoptimaliai išsiskverbia į TB kavernas [24, 26], kuriose paprastai ir nustatoma didžiausia TM koncentracija. Tyrimo metu pavyko rasti tik vieną

validuotą krūtinės ląstos rentgenogramos skalę, skirtą TB gydymo stebėsenai [15, 17]. Ši Ralph ir kt. aprašyta skalė yra reikšmingai susijusi su pradiniu mikrobakterijų kiekiu skreplių mikroskopijoje [15, 17]. Daugelyje kitų tyrimų, kurių metu vertinamas plaučių pažeidimo išplitimas, sergant plaučių TB, vis tik naudojami kiti metodai (pavyzdžiui, kavitacijos buvimas arba nebuvimas [25, 27], vienpusis arba abipusis plaučių pažeidimas [19, 21]), todėl sudėtinga palyginti tyrimų rezultatus. Tačiau, netgi naudojant skirtingus metodus įvertinti krūtinės ląstos rentgenogramas, pastebima, kad mirusiųjų nuo TB pacientų grupei būdingas didesnis radiologinis TB išplitimas [22, 28].

Anksčiau publikuotuose tyrimuose pastebėta, kad RAB kiekis skreplių mikroskopijoje, prieš pradendant TB gydymą, gali padėti prognozuoti skreplių pasėlio konversiją [15, 27–29], taip pat didesnis RAB kiekis susijęs su didesniu mirtingumu nuo TB [6, 8]. Ir radiologinis išplitimas, ir didelis RAB kiekis skrepliuose yra išplitusios, sunkios TB infekcijos požymis, taigi šiems pacientams rečiau arba vėliau įvyksta skreplių pasėlio konversija, nustatomos blogesnės gydymo baigtys. Kituose tyrimuose taip pat pastebėta, kad mirtys nuo TB dažniausiai registruojamos pirmaisiais gydymo mėnesiais [6, 8, 12, 30], o tai taip pat siejama su išplitusia TB liga. Žinoma, kad didesnis radiologinis išplitimas, didesnis RAB kiekis skrepliuose, blogesnė sveikatos būklė įprastai rodo ilgesnį laiką užtrukusią ligą. Šie požymiai leidžia daryti prielaidą, kad mirę pacientai ilgiau dėsė kreiptis į gydytoją, TB buvo nustatyta vėliau. Vertinant per mažą KMI, albumino stygių ir nepakankamą mitybą TB atveju, išlieka klausimas, kas nutinka pirmiau: ar šie veiksniai yra TB rizikos veiksniai, ar aktyvios TB požymiai [30–32]. Yra tyrimų, kurių metu nustatyta, kad TB pacientai su per mažu KMI turėjo labiausiai radiologiškai išplitusią plaučių TB, jiems ilgiau truko pasėlio konversija ir buvo didesnė gydymo nesėkmės arba mirties tikimybė [25, 27, 32, 33]. Kadangi svorio kritimas yra vienas iš pagrindinių aktyvios TB ligos simptomų, šis simptomas taip pat gali rodyti, kad TB nustatyta vėlai.

CRB – vienas daugiausia tyrinėtų uždegiminių žymenų, esant aktyviai plaučių TB. Žinoma, kad didelis CRB kiekis siejamas su labiau išreikšta kavitacija plaučiuose ir plaučių funkcijos sutrikimu [33–35], vėlyvesne skreplių pasėlio konversija [36, 37]. Mūsų anksčiau atlikto tyrimo metu [16] nustatyta, kad įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos grupėse nustatytas reikšmingas skirtumas tarp CRB koncentracijų, nors CRB ir nebuvo naudingas, prognozuojant konversiją. Panašios tendencijos galėtų būti pastebimos ir vertinant mirtį nuo TB: visiems mirusiems pacientams nustatytas žymiai (> 100 mg/l) padidėjęs CRB.

Yra tyrimų, teigiančių, kad sergantiesiems TB dažniau nei bendrajai populiacijai nustatomas vitamino D deficitas [39], tačiau išlieka diskusinis klausimas, ar tikslinga TB pacientams tirti vitamino D koncentraciją, nes, nepaisant aprašytų imunomoduliuojamųjų vitamino D sąvybių [40], skiriant vitamino D papildus pacientams, sergantiems TB, ne visada pasireiškia teigiamas poveikis [41]. Kita vertus, nustatyta, kad pacientai, turėję didesnę vitamino D koncentraciją kraujo plazmoje, greičiau priaugo svorio gydymo metu [42].

Lietuvos TB registro duomenimis, 2020 m. tarp visų TB pacientų, 65,3 proc. buvo rūkantys [43]. Žinoma, kad tabako rūkymas yra TB rizikos veiksnys [23, 44], kai kuriuose tyrimuose susietas su pertekliniu uždegiminiu atsaku, sunkesne TB eiga ir mirtimi [45, 46].

Tyrimo metu taip pat vertinome įvairius socialinius veiksnius. Klinikinėje praktikoje pastebima ir mokslinėje literatūroje diskutuojama, kad TB gydymo sėkmei gali turėti įtakos socialiniai veiksniai. Gydymas negalės būti sėkmingai pabaigtas, jei pacientas dėl kokių nors socialinių veiksnių gydymą nutrauks, arba TB gali būti nustatoma per vėlai, jei pacientas nesikreips pagalbos laiku. Nors Lietuvoje sudarytos sąlygos gydytis TB net ir neturint sveikatos draudimo (gydymas ir vaistai nemokami), iš duomenų, pateiktų 1 lentelėje, galima pastebėti, kad gydymo metu mirę pacientai galimai į gydymo įstaigas kreipėsi, kai TB jau buvo išplitusi (didelis RAB kiekis skrepliuose, dideli rentgeno skalės įverčiai, įprastai per žemas KMI, „blogai“ arba „labai blogai“ vertinama sveikatos būklė). Vertinant 1 lentelėje pateiktas pacientų charakteristikas, nustatyta, kad visi pacientai buvo bedarbiai, tik vienas nebuvo vienišas, dauguma gyveno kaime ir gausiai vartojo alkoholį – tai, galbūt, galėjo prisidėti prie nepakankamų pacientų socialinių ryšių ir postūmio kreiptis pagalbos laiku.

Vienas didžiausių mūsų tyrimo ribotumų – maža mirusiųjų pacientų grupė. Mirštamumui nuo TB mažėjant, būtų tikslinga vertinti ilgesnio nei dvejų metų laikotarpio duomenis.

IŠVADOS

TB sukeltos mirtys Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje dažniausiai įvyko per pirmąjį gydymo mėnesį, daugiausia TB buvo jau išplitusi ir sunki. Mirusiųjų pacientų grupei buvo būdinga: didelis radiologinis išplitimas ir didelis CRB kiekis, mažas KMI bei maža albumino koncentracija. Šie požymiai gali būti vertinami kaip ilgai nenustatytos ir negydytos TB požymiai. Nesavalaikių kreipimas į medicinos įstaigas galėjo lemti nepalankūs socialiniai veiksniai.

*Gauta 2023 02 09
Priimta 2023 03 12*

Moksliniai darbai ir apžvalgos

LITERATŪRA

1. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
3. **Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ.** Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(4):e17601.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, Geneva; 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>.
5. **Chingonzoh R, Manesen MR, Madlavu MJ, Sopiseka N, Nokwe M, Emwerem M, et al.** Risk factors for mortality among adults registered on the routine drug resistant tuberculosis reporting database in the Eastern Cape Province, South Africa, 2011 to 2013. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202469.
6. **Heunis JC, Kigozi NG, Chikobvu P, Botha S, van Rensburg H.** Risk factors for mortality in TB patients: a 10-year electronic record review in a South African province. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1–7.
7. **Singla R, Raghu B, Gupta A, Caminero J, Sethi P, Tayal D, et al.** Risk factors for early mortality in patients with pulmonary tuberculosis admitted to the emergency room. *Pulmonology.* 2021;27(1):35–42.
8. **Min J, Kim JS, Kim HW, Shin AY, Koo H-K, Lee S-S, et al.** Clinical profiles of early and tuberculosis-related mortality in South Korea between 2015 and 2017: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–10.
9. **Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A.** Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253848.
10. **Belachew T, Yaheya S, Tilahun N, Gebrie E, Seid R, Nega T, et al.** Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcome and associated factors at the university of Gondar comprehensive specialized hospital: a ten-year retrospective study. *Infect Drug Resist.* 2022;15:2891.
11. **De Sousa Viana PV, Paiva NS, Villela DAM, Bastos LS, de Souza Bierrenbach AL, Basta PC.** Factors associated with death in patients with tuberculosis in Brazil: survival analysis with competitive risks. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240090.
12. **Abdullahi OA, Ngari MM, Sanga D, Katana G, Willetts A.** Mortality during treatment for tuberculosis; a review of surveillance data in a rural county in Kenya. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219191.
13. **Dos Santos DT, Arroyo LH, Alves YM, Alves LS, Berra TZ, Crispim J de A, et al.** Survival time among patients who were diagnosed with tuberculosis, the precocious deaths and associated factors in southern Brazil. *Trop Med Health.* 2021;49(1):1–14.
14. **Wang J-L, Yin Q-Y, Han C, Liu F-L, Wang M-S.** Risk factors for death in tuberculosis patients requiring ICU care. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e22.
15. **Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al.** A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2010;65(10):863–9.
16. **Aggarwal AN.** Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;17:100121.
17. **Kastien-Hilka T, Rosenkranz B, Sinanovic E, Bennett B, Schwenkglens M.** Health-related quality of life in South African patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174605.
18. **Datta S, Gilman RH, Montoya R, Cruz LQ, Valencia T, Huff D, et al.** Quality of life, tuberculosis and treatment outcome; a case-control and nested cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):1900495.
19. **Bastos HN, Osório NS, Castro AG, Ramos A, Carvalho T, Meira L, et al.** A prediction rule to stratify mortality risk of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162797.
20. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [Internet]. Available at: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>
21. **Perrin F, Woodward N, Phillips P, McHugh T, Nunn A, Lipman M, et al.** Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment response in pulmonary tuberculosis. *The International journal of tuberculosis and lung disease.* *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(12):1596–602.
22. **Hernandez-Romieu AC, Little BP, Bernheim A, Schechter MC, Ray SM, Bizune D, et al.** Increasing number and volume of cavitory lesions on chest computed tomography are associated with prolonged time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(6):ofz232.
23. **Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HM, et al.** Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PLoS One.* 2012;7(1):e29588.
24. **Kjellsson MC, Via LE, Goh A, Weiner D, Low KM, Kern S, et al.** Pharmacokinetic evaluation of the penetration of antituberculous agents in rabbit pulmonary lesions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):446–57.
25. **Murthy S, Chatterjee F, Crook A, Dawson R, Mendel C, Murphy M, et al.** Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC medicine.* *BMC Med.* 2018;16(1):1–11.
26. **Elhidsi M, Rasmin M.** In-hospital mortality of pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure and related clinical risk factors. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;23:100236.
27. **Mesquita ED, Gil-Santana L, Ramalho D, Tonomura E, Silva EC, Oliveira MM, et al.** Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):368.
28. **Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Žemaitis M, Vitkauskienė A.** Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(6):386–93.
29. **Avoi R, Liaw YC.** Tuberculosis death epidemiology and its associated risk factors in Sabah, Malaysia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9740.
30. **Matos E, Moreira Lemos A.** Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(12):1360–6.
31. **Shaviya N, Budambula V, Webale MK, Were T.** Circulating interferon-gamma levels are associated with low body weight in newly diagnosed Kenyan non-substance using tuberculosis individuals. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016;2016: 9415364.
32. **Assemie MA, Alene M, Petrucka P, Leshargie CT, Ketema DB.** Time to sputum culture conversion and its associated factors among multidrug-resistant tuberculosis patients in Eastern Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:230–6.
33. **Plit M, Anderson R, Van Rensburg C, Page-Shipp L, Blott J, Fresen J, et al.** Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1998;12(2):351–6.
34. **Rao S, Bernhardt V.** Serum C-reactive protein in pulmonary tuberculosis: correlation with bacteriological load and extent of disease. *Infect Dis Clin Pract.* 2009;17(5):314–6.
35. **Shaikh MK, Samo JA, Devrajani BR, Shah SZA, Shaikh S, Shaikh I.** C-reactive protein in patients with pulmonary tuberculosis. *World Appl Sci J.* 2012;17(2):140–4.
36. **Siawaya JFD, Bapela NB, Ronacher K, Veenstra H, Kidd M, Gie R, et al.** Immune parameters as markers of tuberculosis extent of disease and early prediction of anti-tuberculosis chemotherapy response. *J Infect.* 2008;56(5):340–7.
37. **Dominguez-Castellano A, Muniain M, Rodriguez-Bano J, Garcia M, Rios M, Galvez J, et al.** Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(5):432–8.
38. **Musteikienė G, Miliauskas S, Zaveckienė J, Urbonienė D, Vitkauskienė A, Žemaitis M, et al.** Is analysis of inflammatory biomarkers and lymphocyte subpopulations useful in prediction of tuberculosis treatment outcomes? *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;25:100275.

39. **Nnoaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113–9.
40. **Coussens AK, Martineau AR, Wilkinson RJ.** Anti-inflammatory and antimicrobial actions of vitamin D in combating TB/HIV. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014.
41. **Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, et al.** High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1059–69.
42. **Ralph AP, Ali MRSR, William T, Piera K, Parameswaran U, Bird E, et al.** Vitamin D and activated vitamin D in tuberculosis in equatorial Malaysia: a prospective clinical study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–11.
43. **Davidavičienė E.** Tuberkuliozės epidemiologija ir gydymo ypatumai Lietuvoje ir pasaulyje. Konferencijos, vykusios 2021 03 24, medžiaga.
44. **Mahishale V, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S.** Prevalence of smoking and its impact on treatment outcomes in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients: a hospital-based prospective study. *Chonnam Med J.* 2015;51(2):86–90.
45. **Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR.** Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):335–42.
46. **Lin H-H, Ezzati M, Murray M.** Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2007;4(1):e20.
47. **Tuberculosis. Key facts [Internet].** [cited 2023 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

Pacientų, gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje dėl ekstrapulmoninės tuberkuliozės, klinikinių duomenų analizė

ANALYSIS OF CLINICAL DATA OF PATIENTS TREATED FOR EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS AT THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS AT THE ROMAINIAI TUBERCULOSIS HOSPITAL

DOVILĖ KAZLAUSKIENĖ, GRETA MUSTEIKIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti pacientų, gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filiale Romainių tuberkuliozės ligoninėje dėl ekstrapulmoninės tuberkuliozės (EPTB), klinikinius duomenis. **Metodika.** Tyrime buvo analizuojamos pacientų, kurie buvo gydyti Romainių tuberkuliozės ligoninės EPTB skyriuje 2020–2021 m. ligos istorijos – 70 ligos atvejų. Pacientų gydymo stacionare ligos istorijos buvo atrinktos, naudojantis Kauno klinikų turima elektroninė sveikatos informacinė sistema. Tyrimo metu išanalizuotos pacientų ligos istorijos ir surinkti duomenys: amžius, lytis, diagnozė, gretutinės ligos, ligos simptomai, simptomų trukmė, kontaktas su tuberkulioze (TB) sergančiuoju, žalingi įpročiai, tuberkulino mėginio rezultatai, diagnozės nustatymo metodai, taikytas gydymas, gydymo rezultatai. **Rezultatai.** Analizuoti 70 pacientų, sirgusių EPTB, ligos atvejai. Tiriamieji – 20–91 metų amžiaus 33 vyrai ir 37 moterys. Daugiausia pacientų gydyta dėl inkstų (27 pacientai, 38,6 proc.) ir stuburo (27 pacientai, 38,6 proc.) TB. Inkstų TB moterys sirgo dažniau (19 pacienčių, 70,4 proc.) nei vyrai (aštuoni pacientai, 29,6 proc.). Vyrai dažniau (17 pacientų, 63,0 proc.) nei moterys (10 pacienčių, 37,0 proc.) sirgo stuburo TB. 84 proc. pacientų nežinojo turėję kontaktą su sergančiuoju TB. Gretutinės ligos buvo nustatytos 87,1 proc. pacientų. Tuberkulino mėginys buvo atliktas 64,3 proc. pacientų ir 72 proc. jų buvo nustatytas teigiamas. EPTB diagnozė dažniausiai buvo nustatyta vaizdiniais tyrimo metodais (51,9 proc.), histologiškai – 2,9 proc, bakteriologiškai – 18,6 proc., kliniškai – 5,7 proc. Invaziniai gydymo metodai (šlapimtakio stentavimas ir kitos chirurginės intervencijos) taikyti 11,4 proc. pacientų. Visiems pacientams buvo skiriamas prieštuberkuliozinis gydymas, 95,7 proc. pacientų pasveiko. **Išvados.** Daugiausia pacientų gydyta dėl inkstų ir stuburo TB. Inkstų TB moterys sirgo dažniau nei vyrai, stuburo TB dažniau pasireiškė vyrams. EPTB diagnozė dažniausiai buvo nustatyta vaizdiniais tyrimo metodais. Visiems pacientams buvo skiriamas prieštuberkuliozinis gydymas, o invaziniai gydymo metodai taikyti nedaugeliui.

Reikšminiai žodžiai: ekstrapulmoninė tuberkuliozė, stuburo tuberkuliozė, inkstų tuberkuliozė.

Summary. Objective. To evaluate the clinical data of patients treated for extrapulmonary tuberculosis (EPTB) at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno clinics at the Romainiai Tuberculosis Hospital. **Methods.** The study analyzed patients who were treated in the extrapulmonary tuberculosis department of the Romani Tuberculosis Hospital in 2020–2021 years medical histories – 70 cases of illness. Medical histories of patients treated in an inpatient setting were selected using the electronic health information system available at the Hospital of Lithuanian University of Health Science Kauno clinics. During the study, the patients' medical histories were analyzed, and data collected: age, gender, diagnosis, concomitant diseases, symptoms of the disease, duration of symptoms, contact with a person suffering from tuberculosis, bad habits. **Results.** Seventy patients with EPTB were analyzed, 33 men and 37 women, aged 20–91 age. Most patients were treated for tuberculosis (TB) in the kidneys 27 (38.6 %) and spine 27 (38.6 %). Renal TB was more common among women 19 (70.4 %) than men 8 (29.6 %). Men 17 (63.0 %) had spinal TB more often than women 10 (37.0 %). 84 % of patients did not know that they had contact with a TB patient. Co-morbidities were identified in 87.1 % of patients. A tuberculin sample was performed in 64.3 % of patients, and 72 % were found to be positive. The diagnosis of EPTB was mostly determined by imaging methods (51.9 %), histologically 2.9 %, bacteriologically 18.6 %, clinically 5.7 %. Anti-tuberculosis treatment was prescribed to all patients, invasive treatment methods

(ureteral stenting and other surgical interventions) were used in 11.4 % of patients. 95.7 % of patients recovered. **Conclusions.** Most patients were treated for renal and spinal TB. Renal TB was more common in women than men, spinal TB was more common in men. The diagnosis of EPTB was usually determined by imaging methods. All patients received anti-tuberculosis treatment, and few underwent invasive treatment.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, spinal tuberculosis, renal tuberculosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1162>

ĮVADAS

Tuberkuliozė – tai lėtinė, infekcinė, granuliozinė liga, kurią sukelia *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* pirmą kartą nustatyta 1882 m. vokiečių mikrobiologo Robert Koch [1]. Manoma, kad 2021 m. TB sergančių pacientų pasaulyje buvo 10,6 milijono [2, 3]. Nors TB dažniausiai pažeidžia plaučius, ji taip pat gali būti nustatoma kituose organuose. Tokia TB forma vadinama ekstrapulmonine tuberkulioze (EPTB). Iš 7,1 milijono naujų TB atvejų, apie kuriuos 2019 m. pranešė Pasaulio sveikatos organizacija (PSO), 16 proc. buvo EPTB atvejai [4]. Tarp Europos Sąjungos šalių EPTB sudarė 19 proc. visų naujų TB atvejų (nuo 6 iki 44 proc.) [5]. Didelės imties retrospektyvioji analizė, atlikta Kinijoje, parodė, kad iš 19 279 hospitalizuotų TB sergančių pacientų apie 33 proc. sirgo EPTB [6]. Dažniausios EPTB anatomicinės vietos yra limfmazgiai, pleura, kaulai, sąnariai, urogenitalinis traktas ir smegenų dangalai [7]. EPTB diagnozei pagrįsti taikomi bakteriologiniai, histologiniai ar radiologiniai tyrimo metodai arba ši diagnozė nustatoma tik remiantis klinikiniais požymiais bei atmetus kitą galimą patologiją [7, 8]. Jeigu pacientas serga plaučių TB, C reaktyviojo baltymo (CRB) reikšmė tyrinėta plačiai, stebėtas ryšys su ligos išplitimu, nepalankios baigties rizika. EPTB atveju tokių tyrimų stinga.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) filialo Romainių tuberkuliozės ligoninėje yra vienintelis šalyje EPTB skyrius, kuriame gydomi EPTB sergantys pacientai. Apie EPTB sveikatos priežiūros sistemoje kalbama retai. Mokslinių tyrimų EPTB tema Lietuvoje nėra atlikta arba jie atlikti, tačiau nepublikuoti. Kitose šalyse EPTB nagrinėjama plačiau, skelbiama įvairių klinikinių atvejų, ataskaitų, kuriose aprašomi pacientai, sergantys EPTB [5].

Mokslinėje literatūroje EPTB dažnai laikoma kliniškai būkle, o ne visuomenės sveikatos problema, nes ši liga įprastai nėra užkrečiama [8–11]. Tačiau EPTB reikšmingai padidina sergamumo TB statistiką ir gali sukelti komplikacijų [9].

METODIKA

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, vertinant 2020–2021 m. Kauno klinikų filialo Romainių tuberkuliozės ligoninės EPTB poskyrio pacientų ligos istorijų duomenis. Tyrime analizuota 70 ligos istorijų. Pacientų

ligos istorijos atrinktos, naudojantis Kauno klinikų elektroninės sveikatos informacinė sistema ir ligoninės archyvo duomenimis. Tyrimui atlikti gautas Bioetikos leidimas Nr. BEC-LSMU (R)-13. Iš ligos istorijų surinkti šie duomenys: amžius, lytis, diagnozė, gretutinės ligos, ligos simptomai, kontaktas su sergančiuoju TB, tuberkulino mėginio rezultatai, užregistruota informacija apie žalingus paciento įpročius. Remiantis Tarptautine statistine ligų klasifikacija (TLK-10), EPTB buvo pasirinkti šie diagnozių kodai: A18.0, A18.1, A18.3, A16.5, A17.0, A18.4, A17.9.

Statistinė duomenų analizė buvo atliekama statistiniu duomenų analizės paketu „SPSS 23“. Tiriamiems požymiams buvo taikomos aprašomosios statistikos charakteristikos. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Atlikta retrospektyvioji ligos istorijų analizė: 33 vyrai ir 37 moterys, kurių amžiaus vidurkis – 61,5 metų (standartinis nuokrypis – 16,1). Jauniausias tyrime dalyvavęs pacientas buvo 20 metų, o vyriausias – 91 metų. Tyrimo metu Romainių tuberkuliozės ligoninėje daugiausia pacientų buvo gydyta dėl inkstų (27 pacientai, 38,6 proc.) ir stuburo (27 pacientai, 38,6 proc.) TB. Dėl limfmazgių TB buvo gydyti septyni (10,0 proc.), pleuros TB – penki (5,1 proc.), sėklidžių TB – du (2,9 proc.) pacientai ir po vieną atvejį tuberkuliozinio meningito bei odos ir poodinių audinių TB atvejų. Pagal galiojančias rekomendacijas visiems pacientams, kuriems nustatyta TB, atliktas testavimas dėl žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos. Rūkančių pacientų buvo 13 (18,6 proc.), vartojančių alkoholį – 10 (14,3 proc.). Trims pacientams nustatyta ŽIV infekcija. Mirė du pacientai (sirgę inkstų TB ir limfmazgių TB). Kiti klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Tyrimo metu EPTB dažniausiai buvo nustatyta vaizdiniais tyrimo metodais. EPTB anatomicinės sritys ir diagnostiniai metodai pateikiami 2 lentelėje.

Inkstų tuberkuliozė

Inkstų TB dažniau sirgo moterys (19 pacienčių, 70,4 proc.) nei vyrai (aštuoni pacientai, 29,6 proc.). Dažniausi simptomai pacientams, kuriems vėliau nustatyta inkstų TB: šlapinimosi sutrikimai (21 pacientui, 77,8 proc.), skausmas (17 pacientų, 63,0 proc.), prakaitavimas (10 pacientų, 37,0 proc.), karščiavimas (devy-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

niems pacientams, 33,3 proc.). Maždaug pusei pacientų (14 pacientų, 51,9 proc.) diagnozė nustatyta per mėnesį nuo simptomų pasireiškimo. Penkių pacientų (19,2 proc.) simptomai iki TB nustatymo truko 1–2 metus, trims (11,5 proc.) pacientams – nuo 6 mėn. iki vienerių metų, dar trys pacientai simptomus jautė 10 metų arba ilgiau. Diagnozės nustatymo metu aštuoniems pacientams (29,6 proc.) nustatytas CRB padidėjimas. Tyrimo metu inkstų TB nustatyti radiologiškai dažniausiai naudotas radiologinių tyrimų derinys – intraveninės urogramos, ultragarsinis tyrimas, inkstų kompiuterinė tomografija (KT).

Mikrohematurija nustatyta daugiau nei pusei pacientų (17 pacientų, 63,0 proc.). Septyniems pacientams (25,9 proc.) diagnozės nustatymo metu nustatytas ir inkstų nepakankamumas. 17 pacientų (63 proc.) taip pat nustatyta ir arterinė hipertenzija. Visiems pacientams, kuriems nustatyta inkstų TB, skirtas prieštuberkuliozinis gydymas. Dviem pacientams buvo atliktas ir šlapimtakių stentavimas. 25 gydyti pacientai pasveiko. Vienas pacientas gydymo atsisakė, vienas pacientas mirė. 46,4 proc. pacientų, kuriems nustatyta inkstų TB, anksčiau jau sirgo TB.

Stuburo tuberkuliozė

Stuburo TB dažniau nustatyta vyrams (17 pacientų, 63,0 proc.) nei moterims (10 pacienčių, 37,0 proc.). Dažniausi simptomai, kuriuos hospitalizacijos metu išsakė pacientai: nugaros skausmas (92,6 proc.) ir judesių ribojimas (40,7 proc.). Pacientai, sergantys stuburo TB, simptomus iki ligos nustatymo įprastai jautė nuo 6 mėn. iki vienerių metų (37,0 proc.), septynis pacientus (25,9 proc.) TB simptomai vargino 1 mėn. arba mažiau, šeši pacientus (22,2 proc.) TB simptomai vargino 1–2 metus. Vieną pacientą TB simptomai vargino 2–5 metus, kitas pacientas TB simptomus iki ligos nustatymo jautė 10 metų arba ilgiau. 22,2 proc. pacientų TB buvo sirgę anksčiau. 37 proc. nustatyta ir arterinė hipertenzija, 18,5 proc. – cukrinis diabetas. 59,3 proc. pacientų, kuriems nustatyta stuburo TB, nustatytas CRB padidėjimas. Gydant stuburo TB, dažniausiai (85,2 proc. atvejų) taikytas tik medikamentinis gydymas prieštuberkulioziniais medikamentais, 14,8 proc. atvejų taikytas ir chirurginis gydymas.

Limfmazgių tuberkuliozė

Tarp tyrime analizuotų atvejų, septyniems pacientams (šešioms moterims ir vienam vyrui) nustatyta

1 lentelė. Pacientų klinikiniai duomenys

Požymiai	Duomenys, n (proc.)
TB anamnezė:	
Sirgo	22 (31,4)
Nesirgo	48 (68,6)
Kontaktas su sergančiuoju TB:	
Taip	11 (15,7)
Kontakto nežino	59 (84,3)
Gydymo rezultatas:	
Pasveiko	67 (95,7)
Mirė	2 (2,9)
Atsisakė gydymo	1 (1,4)
Tuberkulino mėginys ir jo rezultatas:	
Atliktas	25 (35,7)
Neatliktas	45 (64,3)
Tuberkulino mėginio rezultatas (jei buvo atliktas):	
Teigiamas	18 (72,0)
Neigiamas	7 (28,0)
Taikytas gydymas:	
Tik medikamentinis	62 (88,6)
Šlapimtakių stentavimas + medikamentinis	2 (2,9)
Kitas chirurginis + medikamentinis	6 (8,6)

TB – tuberkuliozė.

2 lentelė. EPTB anatininės sritys ir diagnostavimo metodai

EPTB lokalizacija	EPTB nustatyta, n (proc.)			
	Radiologiškai	Histologiškai	Bakteriologiškai	Kliniškai
Inkstų TB	22 (81,5)	0	4 (14,8)	1 (3,7)
Stuburo TB	23 (85,2)	0	4 (14,8)	0
Limfmazgių TB	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)	0
Pleuros TB	3 (60,0)	0	1 (20,0)	1 (20,0)
Tuberkuliozinis meningitas	0	0	1 (100,0)	0
Odos ir poodinių audinių TB	0	0	1 (100)	0
Sėklidžių TB	0 (0,0)	0	0	2 (100,0)
Visos EPTB formos	51 (72,9)	2 (2,9)	13 (18,6)	4 (5,7)

EPTB – ekstrapulmoninė tuberkuliozė; TB – tuberkuliozė.

limfmazgių TB. Šiems pacientams dažniausi buvo bendrieji simptomai: prakaitavimas (71,4 proc.), bendras silpnumas (57,1 proc.), karščiavimas (42,9 proc.). Simptomai iki ligos nustatymo dažniausiai truko 1 mėn. arba mažiau (57,1 proc.). Du pacientus (28,6 proc.) TB simptomai vargino nuo 6 mėn. iki vienerių metų, vieną – 1–2 metus. Hospitalizacijos metu CRB buvo padidėjęs penkiems iš septynių pacientų. Pacientams, kuriems nustatyta limfmazgių TB, taikytas medikamentinis gydymas.

Pleuros tuberkuliozė

Pleuros TB (kartu nepasireiškus plaučių TB) nustatyta penkiems pacientams (trims vyrams ir dviem moterims). Karščiavimu diagnozės nustatymo metu skundėsi trys pacientai, vienas – prakaitavimu, du – skausmu, du – silpnumu. Keturiems iš penkių pacientų nustatyta padidėjusi CRB koncentracija kraujyje.

Simptomai iki TB nustatymo dažniausiai (80,0 proc.) trukdo iki 1 mėn., vienam pacientui simptomai iki diagnozės nustatymo tęsiasi 6 mėn. Visiems pacientams taikytas medikamentinis gydymas prieštuberkulioziniais medikamentais, vienu atveju skirtas ir chirurginis gydymas.

Kitos EPTB formos

Tuberkuliozinis meningitas diagnozuotas tik vienam pacientui (45 metų vyrui). Pacientas diagnozės nustatymo metu skundėsi galvos skausmu ir karščiavimu. Simptomų trukmė iki diagnozės nustatymo – mažiau nei vienas mėnuo. Šis pacientas taip pat sirgo gretutinėmis ligomis (arterine hipertenzija ir inkstų nepakankamumu). CRB diagnozės nustatymo metu buvo normalus.

Odos ir poodinių audinių TB nustatyta vienam pacientui (45 metų vyrui). Pacientas jau buvo sirgęs TB, kitų gretutinių ligų neturėjo. Atlikus kraujo tyrimus, CRB ir šlapimo pokyčių nenustatyta. Simptomai iki TB diagnozavimo užtruko iki 1 mėn. Vienas iš pagrindinių simptomų buvo skausmas. Gretutinių ligų neturėjo, pacientas buvo gydomas chirurginiu būdu.

Dviem pacientams diagnozuota sėklidžių TB. Gretutinių ligų pacientai neturėjo, anksčiau TB nebuvo sirgę. Vienam iš dviejų nustatytas teigiamas tuberkulino mėginys, kitam šis mėginys buvo neigiamas. Simptomai (šlapinimosi sutrikimai, bendras silpnumas) iki diagnozės nustatymo tęsiasi ilgą laiką: vienas pacientas juos jautė 1–2 metus, kitas – daugiau nei 10 metų. CRB abiem atvejais padidėjęs nebuvo, šlapime pokyčių nerasta.

REZULTATŲ APTARIMAS

Įvairiose šalyse atliktų tyrimų rezultatų apžvalga atskleidžia sutapimus ir skirtumus tarp EPTB formų pasiskirstymo. Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad dažniausiai tarp hospitalizuotų pacientų Lietuvoje nustatoma inkstų ir stuburo TB. Kinijoje atlikto tyrimo (tiriamųjų imtis – 202 998 pacientai) duomenimis [10], tarp EPTB dažniausiai nustatomos formos buvo pleuros TB, kaklo limfmazgių TB, TB meningitas. Lenkijoje atlikto tyrimo (tiriamųjų imtis – 62 251 EPTB pacientai) duomenimis [11], EPTB dažniausiai pažeidė pleuros, periferinių limfmazgių, kaulų ir šlapimo sistemą. Ispanijos mokslininkų atliktame tyrime (tiriamųjų imtis – 44 050 atvejų) [12] dažniausios EPTB formos buvo limfmazgių TB, pleuros TB, tuberkuliozinis meningitas, kaulų ir sąnarių TB, urogenitalinė TB. Estijoje atliktame tyrime (tiriamųjų imtis – 622 atvejai) [13], kaip ir šiame atliktame tyrime, buvo fiksuoti pavieniai centrinės nervų sistemos TB (2,9 proc.), odos TB (1,9 proc.), akių TB (2,5 proc.) atvejai. Lenkijoje odos TB – 3,9 proc., centrinės nervų sistemos TB – 2,8 proc., lytinės sistemos TB – 2,9 proc. [11, 13]. Nustatyti skir-

tumai tarp EPTB formų pasiskirstymo įvairiose šalyse gali būti ir dėl didelio tiriamųjų imčių skirtumo tarp aprašyto ir kitų publikuotų tyrimų.

Kaip minėta rezultatuose, tyrime aprašytų tirtų pacientų amžiaus vidurkis – 61,5 metų. Kai kuriuose kitose šalyse atliktuose tyrimuose nustatoma, kad EPTB dažniau serga jaunesni žmonės [12], tačiau Ispanijos mokslininkų atliktame tyrime [12] didžiausią riziką susirgti EPTB turėjo vyresni nei 65 metų amžiaus pacientai. Nustatyta, kad jautrumas skirtingoms EPTB lokalizacijoms skiriasi pagal amžių, rasę, etninę kilmę, lytį ir kilmės šalį. Šių skirtumų priežastys iš esmės lieka neišaiškintos [14].

Vertinant pasiskirstymą tarp lyčių, rezultatai skiriasi. Nors atliktame tyrime EPTB dažniau nustatyta moterims, Lenkijoje EPTB dažniau nustatoma vyrams, nors skirtumas nedidelis [10, 11].

Urogenitalinė TB yra viena labiausiai paplitusių EPTB formų pasaulyje (27 proc.) [15, 16]. Atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad inkstų TB yra viena labiausiai paplitusių EPTB formų ir Lietuvoje. Remiantis kitose šalyse atliktais tyrimais, pacientui, sergančiam šlapimo takų infekcija, inkstų TB diagnozė įtariama tik tada, kai nepadaeda įprastas bakteriologinis šlapimo takų infekcijos gydymas [15]. Inkstų TB sergantiems pacientams dažniausiai pasireškia dizurija, dažnas šlapinimasis ir hematurija, retai – karščiavimas, svorio kritimas ir naktinis prakaitavimas [15, 16]. Ultragarso tyrimas nepadaeda anksti nustatyti inkstų TB. KT ir KT urografija – dažniausiai naudojami radiologiniai tyrimai inkstų TB diagnozuoti [17, 18].

Sisteminės apžvalgos [19] duomenimis, dažniausiai pasitaikantis stuburo tuberkuliozės TB simptomas yra nugaros skausmas, pasireiškiantis 80 proc. pacientų, o karščiavimas, naktinis prakaitavimas ir svorio kritimas yra retesni simptomai. Tokie rezultatai nustatyti ir remiantis atlikto tyrimo duomenimis. Stuburo TB diagnozė priklauso nuo tipiškų klinikinių ir neurologinių tyrimų rezultatų [20, 21]. Atlikto tyrimo metu stuburo TB buvo diagnozuota, remiantis magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) ir KT tyrimų duomenimis.

Limfmazgių TB – dažniausiai paplitusi (28 proc.) EPTB forma besivystančiose šalyse [22]. Daugumos tyrimų, tarp jų ir aprašyto, duomenimis, moterys dažniau nei vyrai serga limfmazgių TB [22–24]. Dažniausiai limfmazgių TB lokalizuojasi kaklo, kirkšnių, pažastų, tarpuplaučio, mezenterinėse srityse [24]. Pacientai dažnu atveju jaučia silpnumą, karščiavimą, skausmą [24]. Daugumos pacientų tuberkulino odos mėginys yra teigiamas ir krūtinės ląstos rentgenogramose pokyčių nerandama. Diagnozei nustatyti dažniausiai atliekama limfmazgių ekscizinė biopsija su histologiniu ir mikrobiologiniu tyrimu [24]. Atlikto tyrimo rezultatų atitikimą su kitų autorių duomenimis vertinti sudėtinga dėl nedidelio atvejų skaičiaus.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Visame pasaulyje pagerėjo EPTB diagnostika anks-tyvosiose stadijose dėl naujų tyrimų galimybių. Šiuo metu plačiai naudojami „GeneExpert“ molekuliniai tyrimo metodai, radiologiniai tyrimai, tokie kaip ultragarsas, KT, MRT ir pozitronų emisijos tomografija. Šie tyrimai EPTB diagnostikai pasitelkiami ir Lietuvoje. EPTB yra sunki liga, kuri gali pažeisti beveik visus kūno organus ir audinius [7]. Ankstyva diagnostika ir gydymas yra pagrindiniai veiksniai, mažinantys komplikacijų ir mirties nuo EPTB riziką.

IŠVADOS

Tyrimo metu nustatyta, kad Kauno klinikų filialo Romainių tuberkuliozės ligoninėje daugiausia pacientų gydyta dėl inkstų ir stuburo TB. Inkstų TB dažniau sergo moterys nei vyrai, o stuburo TB – vyrai.

Dėl įvairių priežasčių EPTB gali būti sudėtinga patvirtinti bakteriologiškai. Atlikto tyrimo metu EPTB diagnozė dažniausiai buvo nustatyta vaizdiniais tyrimo metodais.

EPTB gydymas buvo skiriamas pagal nacionalines ir pasaulines rekomendacijas. Visiems pacientams buvo skiriamas prieštuberkuliozinis gydymas, o invaziniai gydymo metodai taikyti nedaugeliui.

Šio tyrimo metu tik pradėta analizuoti EPTB situacija Lietuvoje ir, siekiant gauti tikslesnius duomenis, reikėtų tęsti tyrimus šia tema, naudojant didesnes tiriamųjų imtis.

*Gauta 2023 03 02
Priimta 2023 03 27*

LITERATŪRA

1. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What we know about tuberculosis transmission: an overview. *J Infect Dis.* 2017;10;216(6):S629.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (date last accessed: 11/Feb/2023).
3. Ismatov B, Sereda Y, Sahakyan S, Gadoev J, Parpieva N. Hospitalizations and treatment outcomes in patients with urogenital tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2016–2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4817.
4. World Health Organization. Progress towards global TB targets – an overview. Global tuberculosis report 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (date last accessed: 11/Feb/2023).
5. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European union and European economic area, 2002 to 2011. *Eurosurveillance.* 2013;18(12):20431.
6. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008–2017. *Emerging Infectious Diseases journal - CDC. Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457–64.
7. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinge CM, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;2021(1).
8. Sreeramareddy CT, Panduru K V, Verma SC, Joshi HS, Bates MN. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal - a hospital-based retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:8.
9. García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):502–9.
10. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. Ehtesham HS, editor. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237753.
11. Rowińska-Zakrzewska E, Korzeniewska-Kosela M, Roszkowski-Śliż K. Extrapulmonary tuberculosis in Poland in the years 1974–2010. *Adv Respir Med.* 2013;81(2):121–9.
12. Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos J de M. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007–2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(2):82–7.
13. Pehme L, Hollo V, Rahu M, Altraja A. Tuberculosis during fundamental societal changes in Estonia with special reference to extrapulmonary manifestations. *Chest.* 2005;127:1289–95.
14. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):347–51.
15. De E, Daher F, Bezerra Da G, Junior S, Guardá O Barros EJ. Review: renal tuberculosis in the modern era. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(1):54–64.
16. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019;16(10):573–98.
17. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Arul M, Prabhakar M, Dhinakaran CL, Palanisamy R. Spectrum of high-resolution sonographic features of urinary tuberculosis. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2004;23(5):585–94.
18. Sinan T, Sheikh M, Ramadan S, Sahwney S, Behbehani A. CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Med Imaging.* 2002;2:3.
19. Fuentes Ferrer M, Gutiérrez Torres L, Ayala Ramírez O, Rumayor Zarzuelo M, del Prado González N. Tuberculosis of the spine. A systematic review of case series. *Int Orthop.* 2012;36(2):221–31.
20. Polley P, Dunn R. Noncontiguous spinal tuberculosis: incidence and management. *Eur Spine J.* 2009;18(8):1096.
21. Kubihal V, Sharma R, Krishna Kumar RG, Chandrashekhara SH, Garg R. Imaging update in spinal tuberculosis. *J Clin Orthop Trauma.* 2022;25:101742.
22. Raul Popescu M, Călin G, Strâmbu I, Olaru M, Bălăsoiu M, et al. Lymph node tuberculosis—an attempt of clinico-morphological study and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(2):553–67.
23. Golden Mp, Vikram Hr. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician.* 2005;72(9):1761–8.
24. Yoon HJ, Song YG, Park W II, Choi JP, Chang KH, Kim JM. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J.* 2004;45(3):453–61.

2020–2022 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose gydytų sunkia COVID-19 sergančiųjų, kuriems skirta deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules, duomenų analizė

DATA ANALYSIS OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 WHO WERE TREATED WITH OXYGEN THERAPY THROUGH HIGH-FLOW NASAL CANNULAE IN HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNAS CLINICS IN 2020–2022

RUSNĖ GLINSKYTĖ-BIMBIRĖ¹, URTĖ GELČYTĖ², DIANA BARKAUSKIENĖ¹,
NERINGA VAGULIENĖ¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti sunkia koronaviruso liga 2019 (COVID-19) sergančių pacientų, kuriems skirta deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules (DTNK), demografinius ir klinikinius duomenis, ligos eigą, gydymą. **Tyrimo metodika.** Retrospektyviai analizuoti 110 sunkia COVID-19 sirgusių pacientų, kuriems buvo skirta deguonies terapija per DTNK, duomenys. Tyrimo dalyviai suskirstyti į dvi grupes: sėkmingas gydymas (sumažėjo arba išnyko deguonies poreikis) ir nesėkmingas gydymas (pacientas perkeltas į Intensyviosios terapijos skyrių, pradėta taikyti invazinė plaučių ventilacija ir (arba) mirė). Vertinti duomenys: amžius, lytis, kūno masės indeksas, deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, gretutinės ligos, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, leukocitų ir neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, neutrofilų ir limfocitų santykis, skirtas gydymas (antibiotikai, tocilizumabas, remdesiviras, COVID-19 imuninė plazma), vakcinacija nuo COVID-19.

Rezultatai. Ištirta 110 pacientų: sėkmingas gydymas deguonies terapija per DTNK – 53 pacientams (31 vyrams, 22 moterims); nesėkmingas – 57 pacientams (35 vyrams, 22 moterims). Sėkmingo gydymo grupėje pacientų amžius buvo reikšmingai jaunesnis nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientai reikšmingai dažniau sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis, sėkmingo gydymo grupės pacientai dažniau sirgo iki dviejų gretutinių ligų ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis limfocitų kiekis ir didesnis neutrofilų bei limfocitų santykis, palyginus su sėkmingo gydymo grupės pacientais ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo rizika padidėja 57,5 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, bei pacientams, kurie sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$).

Išvados. Nesėkmingos gydymo grupės pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis limfocitų kiekis ir didesnis neutrofilų bei limfocitų santykis, palyginus su sėkmingos gydymo grupės pacientais. Pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, deguonies terapijos taikymo per DTNK gydymo baigčiai įtakos turėjo pacientų amžius, gretutinių ligų skaičius ir skirtas gydymas tocilizumabu.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, deguonies terapija per DTNK, neutrofilų ir limfocitų santykis, tocilizumabas.

Summary. The aim of the study. To evaluate the demographic and clinical data and disease course of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving oxygen therapy via high-flow nasal cannula (HFNAC). **Methods.** A retrospective analysis was performed of data from 110 patients with severe COVID-19 who received oxygen therapy via HFNAC. Study participants were divided into two groups – successful treatment (the need for oxygen decreased or disappeared) and unsuccessful treatment (the patient was transferred to the intensive care unit, invasive lung ventilation was started, and/or died). Patient's age, sex, body mass index, duration of oxygen therapy via HFNAC, patient's comorbidities, C-reactive protein (CRB) concentration, leukocyte count, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, the ratio of neutrophils to lymphocytes, prescribed treatment (antibiotics, Tocilizumab, Remdesivir, COVID-19 immune plasma), vaccination against COVID-19 data were evaluated.

Results. One hundred ten patients were included in the study: successful treatment with oxygen therapy via HFNAC – 53 patients (31 males, 22 females), unsuccessful – 57 patients (35 males, 22 females). The age of the patients in the successful treatment group was significantly younger than that in the unsuccessful treatment group ($p < 0,05$). Patients in the unsuccessful treatment group were significantly more likely to have more than two comorbidities, while patients in the successful treatment group were

Moksliniai darbai ir apžvalgos

more likely to have up to two comorbidities ($p < 0.05$). The patients of the unsuccessful treatment group had a significantly lower absolute number of lymphocytes and a higher ratio of neutrophils to lymphocytes compared to the patients of the successful treatment group ($p < 0.05$). The risk of treatment failure increases in patients 57.5 years of age and older who are not prescribed tocilizumab treatment and in patients who have more than two comorbidities ($p < 0.05$). **Conclusion.** Patients in the unsuccessful treatment group had a significantly lower absolute number of lymphocytes and a higher ratio of neutrophils to lymphocytes compared to patients in the successful treatment group. Age, the number of comorbidities and the administration of Tocilizumab influenced the treatment outcome of patients with severe COVID-19 using oxygen therapy via HFNC.

Keywords: COVID-19, oxygen therapy via HFNC, the ratio of neutrophils to lymphocytes, tocilizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1163>

IVADAS

Pasaulyje pirmą kartą koronavirusų sukelta koronaviruso liga 2019 (COVID-19) paminėta 2019 m. pabaigoje. Naujasis koronavirusas 2 (SARS-CoV-2) buvo identifikuotas kaip pneumonijos protrūkio Uhane (Kinija) priežastis. Jis greitai paplito, sukėlė epidemiją Kinijoje, o vėliau ir pandemiją visame pasaulyje. 2020 m. vasario mėn. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) suteikė ligai COVID-19 pavadinimą [1–3]. COVID-19 gali pasireikšti besimptomė, lengva (nekomplikuota viršutinių kvėpavimo takų infekcija), vidutine (pneumonija), sunkia (sunki pneumonija) ir kritiškai sunkia (kvėpavimo nepakankamumas, ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS), sepsis, sepsinis šokas ir (arba) dauginis organų disfunkcijos sindromas) ligos formomis [4].

Pacientams, sergantiems sunkia COVID-19, pasireiškia plaučių pažeidimas ir jo sąlygotas kvėpavimo nepakankamumas, todėl šiuo atveju yra svarbu užtikrinti tikslius oksigenacijos rodiklius. Deguonies terapija per didelės tėkmės nosies kaniules (DTNK) COVID-19 pandemijos metu pradėta naudoti ne tik Intensyviosios terapijos, bet ir terapinio profilio skyriuose [2]. Šis neinvazinis plaučių ventilacijos metodas taikomas, kai negalima užtikrinti tikslių oksigenacijos rodiklių įprastomis deguonies terapijos priemonėmis (mažos tėkmės nosies kaniulėmis, deguonies kauke, deguonies kauke su rezervuaru), padeda atitolinti bei išvengti intubacijos ir dirbtinės plaučių ventilacijos [5]. Skiriant deguonį per DTNK, užtikrinamas stabilus ir pastovus deguonies tiekimas (30–80 l/min.), palaikant 31–37 °C temperatūrą ir iki 100 proc. drėgmę. Didele tėkme tiekiant deguonį per DTNK, sumažinamas negyvasis tarpas kvėpavimo takuose, sumažinamas pakartotinis CO₂ įkvėpimas ir pagerinama plaučių ventilacija. Lyginant su įprastomis deguonies terapijos priemonėmis, DTNK yra patogiau naudoti, ji gerai toleruojama ir turi akivaizdų gydomąjį poveikį – sumažėja dusulys ir kvėpavimo dažnis [6, 7]. Deguonies terapija per DTNK rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo hipokseminio normokapninio kvėpavimo nepakankamumo gydymo metodas pacientams, sergantiems sunkia COVID-19, tačiau gali būti naudojama ir hiperkapninio kvėpavimo nepakankamumo gydymui [8].

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vyresnis amžius gali turėti įtaką blogesnei ligos eigai sergantiesiems sunkia COVID-19 [9]. Tačiau apie kitų veiksnių (lyties, gretutinių ligų, paciento svorio ir kt.), galėjusių lemti gydymo baigtį, sergant sunkia COVID-19, duomenys yra įvairūs ir prieštaringi, nes Lietuvoje nėra pakankamai atliktų tyrimų šia tema [10]. Šiame tyrime atlikta sunkia COVID-19 sergančių pacientų, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK, duomenų analizė, įvertinant demografinius ir klinišnius rodiklius, laboratorinius žymenis, skirtą gydymą.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. BEC-LSMU(R)-11). Atlikta retrospektyvioji pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, kuriems buvo skirta deguonies terapija per DTNK ir kurie buvo gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) COVID-19 Antrajame skyriuje nuo 2020 m. lapkričio mėn. iki 2022 m. birželio mėn., duomenų analizė. Buvo renkami pacientų demografiniai duomenys (lytis, amžius), antropometriniai duomenys (pagal paciento kūno masės indeksą suskirstyti į grupes: normalaus svorio, turintys antsvorio, nutukę), deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, gretutinės ligos (plaučių ligos: astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių fibrozė, plaučių sarkoidozė; širdies ir kraujagyslių ligos: arterinė hipertenzija, ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas; inkstų ligos: ūminis ir lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, glomerulonefritas; endokrinologinės sistemos ligos: cukrinis diabetas; reumatologinės ligos: reumatoidinis artritas, jungiamojo audinio ligos), periferiniame kraujyje vertinta C reaktyviojo baltymo koncentracija (CRB), leukocitų kiekis, neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, prieš pradedant deguonies terapiją per DTNK, bronchų aspirato pasėlio rezultatai, skirtas gydymas (remdesiviras, antibakterinis gydymas, COVID-19 imuninė plazma, tocilizumabas) bei kiti duomenys: paciento pozicija, taikant gydymą (kniūbsčia padėtis), vakcinacija nuo COVID-19. Deksametazonas buvo skirtas visiems pacientams. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi

Moksliniai darbai ir apžvalgos

grupės: sėkmingas gydymas (pacientui sumažėjo arba išnyko deguonies poreikis) ir nesėkmingas gydymas (pacientas perkeltas į Intensyviosios terapijos skyrių, pradėta taikyti invazinė plaučių ventilacija ir (arba) mirė). Buvo analizuojami dviejų nepriklausomų grupių duomenys, turėję įtakos geresnei arba blogesnei gydymo baigčiai.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „R“ ir „Python“ programavimo kalbas, duomenų kaupimas – „Microsoft Excel“ programą. Diagramų braižymas atliktas „Microsoft Excel“ programa. Rezultatai pateikti taikant duomenų aprašomąją statistiką: kiekybiniais kintamiesiems: vidurkis, standartinio vidurkio paklaida; kategoriniams duomenims – procentinis pasiskirstymas. Tolydaus kintamojo normalumo prielaidai tikrinti taikytas Kolmogorov-Smirnov metodas. Jei kintamojo skirstinys tenkino skirstinio normalumo prielaidą, dviejų nepriklausomų grupių kiekybiniais kintamiesiems palyginti buvo taikomas Studento (t) kriterijus. Atitinkamai, kai kintamieji netenkino pasiskirstymo normalumo sąlygos, buvo taikomas neparаметrinis Mann-Whitney U metodas. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas įvertintas, taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų. Remiantis prognostine ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreive, nustatytos slenksinės kiekybinių kintamųjų reikšmės, kurios reikšmingai prognozuoja sunkia COVID-19 sergančių pacientų, kuriems buvo taikyta deguonies terapija per DTNK, gydymo baigtį. Apskaičiuotas gydymo baigties, pacientų sirgusių sunkia COVID-19, taikant deguonies terapiją per DTNK, šansų santykis (ŠS). Sudarant pasikliautinąjį intervalą (PI), pasirinktas 95 proc. pasikliautinumo lygmuo. Prognozei taikytas binarinės logistinės regresinės analizės metodas. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukta 110 asmenų: 66 vyrai (60 proc.) ir 44 moterys (40 proc.). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $57,3 \pm 1,0$ metų, jauniausiam pacientui – 20, vyriausiam – 93 metai. Sėkmingo gydymo grupėje pacientų amžius buvo reikšmingai jaunesnis nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo

gydymo grupėje aštuoni pacientai (14,0 proc.) išgyveno, 49 (86,0 proc.) pacientai mirė.

35 (66,0 proc.) sėkmingo gydymo grupės pacientai turėjo gretutinių ligų, 18 (34,0 proc.) – neturėjo; 44 (77,2 proc.) nesėkmingo gydymo grupės pacientai turėjo gretutinių ligų, 13 (22,8 proc.) – neturėjo ($p > 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupės pacientai reikšmingai dažniau sirgo daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis, sėkmingo gydymo grupės pacientai sirgo mažiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$).

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, taikytas gydymas

Požymiai	Sėkmingas gydymas (n=53)	Nesėkmingas gydymas (n=57)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	31 (58,5)	35 (61,4)
Moterys	22 (41,5)	22 (38,6)
Amžius (metai), vidurkis* \pm SEM	51,1 \pm 2,1	63,1 \pm 1,8
Svoris, n (proc.)		
Normalus (KMI 18,5–24,9 kg/m ²)	6 (11,3)	11 (19,3)
Antsvoris (KMI 25,0–29,9 kg/m ²)	6 (11,3)	4 (7,0)
Nutukimas (KMI \geq 30 kg/m ²)	21 (39,6)	17 (29,8)
Nežinomas	20 (37,8)	25 (43,9)
Gretutinės lėtinės ligos**, n (proc.)		
Nėra	18 (34,0)	13 (22,8)
1–2	22 (41,5)	14 (24,6)
> 2	13 (24,5)	30 (52,6)
Deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė, mediana (min.; maks.)	5 (1;15)	4 (1;24)
Kniūbsčia padėti, n (proc.)		
Taikyta	30 (56,6)	34 (59,6)
Netaikyta	23 (43,4)	23 (40,4)
Tocilizumabas***, n (proc.)		
Skirta	16 (30,2)	5 (8,8)
Neskirta	37 (69,8)	52 (91,2)
Remdesiviras, n (proc.)		
Skirta	43 (81,1)	42 (73,7)
Neskirta	9 (17,0)	9 (15,8)
Neskirtas dėl IFN	1 (1,9)	4 (7,0)
Nutrauktas dėl IFN	-	2 (3,5)
COVID-19 imuninė plazma, n (proc.)		
Skirta	8 (15,1)	13 (22,8)
Neskirta	45 (84,9)	44 (77,2)
Bronchų pasėlis****, n (proc.)		
Imtas	10 (18,9)	38 (66,7)
Neimtas	43 (81,1)	19 (33,3)
Bakterijos bronchų pasėlyje*****, n (proc.)		
Augo	6 (11,3)	21 (36,8)
Neaugo	4 (7,6)	17 (29,8)
Nežinoma	43 (81,1)	19 (33,4)
Antibakterinis gydymas*****, n (proc.)		
Skirtas	41 (77,4)	57 (100,0)
Neskirtas	12 (22,6)	-
Vakcinacija nuo COVID-19, n (proc.)		
Taip	4 (7,5)	8 (14,0)
Ne	47 (88,7)	42 (73,7)
Nežinoma	2 (3,8)	7 (12,3)

SEM – standartinio vidurkio paklaida (angl. *standard error mean*); DTNK – didelės tėkmės nosies kaniulės; IFN – inkstų funkcijos nepakankamumas; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²). *t – 4,3, p<0,05; ** χ^2 – 9,2, p < 0,05; *** χ^2 – 8,2, p < 0,05; **** χ^2 – 25,5, p < 0,05; ***** χ^2 – 26,1, p < 0,05; ***** χ^2 – 14,5, p < 0,05.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Gydymas tocilizumabu skirtas 21 pacientui, iš jų 16 pacientų (76,2 proc.) išnyko arba sumažėjo deguonies poreikis, penkiems pacientams (23,8 proc.) pradėta taikyti invazinė plaučių ventiliacija ir (arba) jie mirė ($p < 0,05$).

Nesėkmingo gydymo grupėje bronchų aspiratų pasėlių imta daugiau nei sėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$) ir nesėkmingo gydymo grupėje bronchų pasėlyje bakterijos augo dažniau nei sėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nesėkmingo gydymo grupėje visiems tiriamiesiems skirtas antibakterinis gydymas.

Tiriamosiose grupėse pasiskirstymas, atsižvelgiant į lytį, kūno masės indeksą, deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmę, kniūbsčios padėties taikymą, remdesiviro ir COVID-19 imuninės plazmos skyrimą, tiriamojo vakcinaciją nuo COVID-19, nesiskyrė ($p > 0,05$).

Laboratoriniai kraujo tyrimų rezultatai pateikiami 2 lentelėje. Periferiniame kraujyje, vertinant CRB koncentraciją, leukocitų kiekį, neutrofilų kiekį tiriamosiose grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$). Sumažėjęs limfocitų kiekis nustatytas 43 pacientams (81,1 proc.) sėkmingo gydymo grupėje ir 49 pacientams (86,0 proc.) nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Limfocitų kiekis reikšmingai mažesnis nesėkmingo gydymo grupėje, palyginus su sėkmingo gydymo grupe ($p < 0,05$). Vertinant sisteminio uždegimo pokyčius, apskaičiuotas neutrofilų ir limfocitų santykis. Padidėjęs neutrofilų ir limfocitų santykis nustatytas 21 pacientui (39,6 proc.) sėkmingo gydymo grupėje ir 34 pacientams (60,7 proc.) nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,05$). Nustatytas reikšmingai didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis nesėkmingo gydymo grupės pacientams, palyginus su sėkmingo gydymo grupės pacientais ($p < 0,05$) (1 pav.).

Nesėkmingo gydymo rizika padidėja 57,5 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, bei pacientams, kurie serga daugiau nei dviem gretutinėmis ligomis ($p < 0,05$) (3 lentelė).

REZULTATŲ APTARIMAS

COVID-19, sukeliama SARS-CoV-2 viruso, pirmą kartą Lietuvoje nustatyta 2020 m. vasario mėn. 28 d. Ši virusinė liga gali pasireikšti besimptomė arba vidutinio sunkumo formomis, tačiau daliai pacientų išsivysto kvėpavimo nepakankamumas, kuomet reikalingas gydymas ligoninėje ir sunki ligos forma gali sukelti mirtį.

Pirmosios mokslinės publikacijos apie deguonies terapijos taikymą per DTNK, sergant sunkia COVID-19,

2 lentelė. Pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, CRB koncentracija, leukocitų kiekis, neutrofilų kiekis, limfocitų kiekis, neutrofilų ir limfocitų santykis

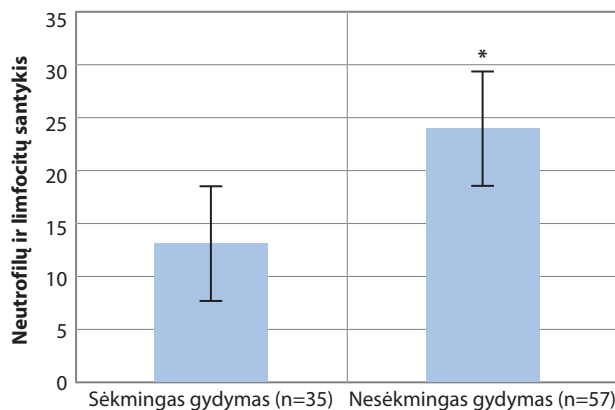
Parametrai, tiriamųjų grupės	Sėkmingas gydymas	Nesėkmingas gydymas	p
CRB (mg/l)	86,2 ± 10,0	118,2 ± 13,2	0,065
Leukocitai (10 ⁹ /l)	8,6 ± 0,5	10,7 ± 0,5	0,95
Neutrofilai (10 ⁹ /l)	7,2 ± 0,5	9,2 ± 1,6	0,44
Limfocitai (10 ⁹ /l)	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,009
Neutrofilų ir limfocitų santykis	13,1 ± 1,6	23,9 ± 8,2	0,004

Duomenys lentelėje pateikiami vidurkiu ir standartinio vidurkio paklaida (angl. *standard error mean*). CRB – C reaktyvusis baltymas.

3 lentelė. Sėkmingo gydymo galimybių santykiai, atsižvelgiant į amžių, tocilizumabo skyrimą, gretutinių ligų skaičių

Analizuojami požymiai	Sėkmingo gydymo ŠS (95 proc. PI)
Amžius	
< 57,5 metų	4,26 (1,89–9,48)
≥ 57,5 metų	1
Tocilizumabas	
Skirtas	4,35 (1,54–14,62)
Neskirtas	1
Gretutinės ligos	
≤ 2	1
> 2	0,30 (0,13–0,66)

ŠS – šansų santykis; PI - pasiskliautinis intervalas.



1 pav. Neutrofilų ir limfocitų santykis sėkmingo ir nesėkmingo gydymo grupėse

Duomenys grafike pateikiami vidurkiu (sėkmingas gydymas – 13,1; nesėkmingas gydymas – 23,9). * $p < 0,05$.

publikuotos 2020 m. [11, 12]. Deguonies terapija per DTNK yra vienas iš neinvazinės plaučių ventiliacijos būdų, taikomų gydant kvėpavimo nepakankamumą sergantiesiems COVID-19. Tačiau veiksniai, galintys turėti įtakos, vertinant deguonies terapijos per DTNK veiksmingumą, gydant sergančiuosius sunkia COVID-19, nepakankamai ištirti [13–15]. Dėl šios priežasties šiame tyrime buvo analizuojami pacientų, kuriems skirta deguonies terapijos per DTNK, duomenys bei prognozuojami veiksniai, galėję turėti įtakos gydymo baigčiai.

Atlikto tyrimo imtis nereprezentuoja visos populiacijos, nes tyrimas atliktas tik vienoje gydymo įstaigoje,

tačiau pastebėta, kad deguonies terapijos taikymo per DTNK, sergant sunkia COVID-19, esant tam tikroms gretutinėms būklėms, baigtis panaši kaip ir kitose šalyse. 2022 m. vokiečių mokslininkų publikuotame straipsnyje padaryta prielaida, kad gydymo veiksmingumas nepriklauso nuo lyties ($p = 0,83$) [10]. Šio tyrimo rezultatų duomenimis, lytis neturėjo įtakos gydymo baigčiai. Tačiau 2020 m. atliktame tyrime Kinijoje (Wuhan mieste) nustatyta, kad vyrams buvo didesnė nesėkmingo gydymo deguonies terapija per DTNK tikimybė (iš 54 tiriamųjų – 25 vyrai, iš kurių nesėkmingas gydymas – 16, o moterų – 29, iš kurių nesėkmingas gydymas – 1 ($p < 0,001$) [16]. Kelių Kinijos universitetų ir ligoninių bendrame tyrime nustatyta, kad deguonies terapijos per DTNK taikymas buvo nesėkmingas vyrams ($p = 0,037$) [17]. Atsižvelgiant į atliktus tyrimus Azijoje ir Europoje, pastebėta, kad nėra vieningos nuomonės apie lyties įtaką gydymo, taikant deguonies terapiją per DTNK COVID-19 sergantiems pacientams, baigčiai.

Daugelyje tyrimų pastebėta, kad kuo vyresnis pacientas, tuo didesnė nesėkmingo gydymo baigties tikimybė [9, 10, 16, 17]. 2020 m. Filadelfijoje (Jungtinėse Amerikos Valstijose) atliktame retrospektyviame tyrime nustatyta, kad pacientams, vyresniems nei 65 metų amžiaus, sirgusiems sunkia COVID-19, taikant deguonies terapiją per DTNK, šansų santykis (ŠS) nesėkmingai gydymo baigčiai padidėjo 1,5 karto [18]. Šiame tyrime nustatyta, kad jaunesniems nei 57,5 metų pacientams ŠS sėkmingam gydymui yra didesnis (4,2 karto), todėl galima teigti, kad amžius gali turėti įtakos gydymo deguonies terapija per DTNK baigčiai.

Europoje, Šiaurės ir Pietų Amerikoje pastebėta, kad gretutinės ligos buvo viena iš nesėkmingo gydymo deguonies terapija per DTNK priežasčių. Atliktų tyrimų duomenimis, tiek sėkmingoje, tiek nesėkmingoje gydymo grupėse pacientai sirgo gretutinėmis ligomis, tačiau nesėkmingo gydymo grupėje pacientai jų turėjo daugiau nei vieną [9, 19–21]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad didesnis gretutinių ligų skaičius turėjo įtakos nesėkmingo gydymo baigčiai.

Šiaurės ir Pietų Amerikoje atliktuose tyrimuose nustatyta, kad nutukę pacientai turėjo didesnę nesėkmingo gydymo baigties riziką [19–22]. Aprašytų tiriamųjų pasiskirstymas pagal kūno masės indeksą abejose gydymo grupėse reikšmingai nesiskyrė, todėl pacientų svoris neturėjo didelės įtakos gydymo baigčiai. Įprastai antsvoris arba nutukimas yra sunkios COVID-19 rizikos veiksnys, tačiau tokie rezultatai galimai gauti todėl, kad didžiosios dalies tiriamųjų svoris buvo nežinomas.

Vakcinacija nuo COVID-19 yra pagrindinis sunkios COVID-19 prevencijos veiksnys. Kroatijoje atlikto tyrimo duomenimis, pacientams, skiepytiems bent viena vakcinos nuo COVID-19 doze, poreikis de-

guonies terapijai sumažėja 17 proc. [23]. Lietuvoje pacientų skiepijimas nuo COVID-19 pradėtas 2020 m. pabaigoje [24] ir dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų nebuvo paskiepyti arba nebuvo susiformavęs imuninis atsakas. Tai galėjo turėti įtakos šio tyrimo rezultatams, rodantiems, kad imunizacija dėl COVID-19 tiriamosiose grupėse nesiskyrė ir neturėjo įtakos gydymo baigčiai ($p > 0,05$).

Deguonies terapijos per DTNK taikymo trukmė tiriamosiose grupėse nesiskyrė. Kitų tyrėjų duomenys yra priešaringi. Meksikos mieste atliktame tyrime nustatyta, kad sėkmingo gydymo grupėje DTNK taikymo trukmė buvo ilgesnė nei nesėkmingo gydymo grupėje ($p < 0,001$) [19], o Italijoje atliktame tyrime nustatyta, kad tiems pacientams, kuriems trumpiau skirta deguonies terapija per DTNK, gydymo baigties sėkmė buvo didesnė [25]. Atlikto tyrimo tiriamųjų imtis buvo maža, todėl reikėtų atlikti išsamesnius tyrimus, norint teigti, jog gydymo baigtis galėjo priklausyti nuo DTNK taikymo trukmės.

Kelių Ispanijos ligoninių bendro prospektyviojo tyrimo duomenys parodė, kad kniūbsčia padėtis, skiriant deguonies terapiją per DTNK, nesumažina intubacijos rizikos ($p = 0,60$) [26]. Atlikto tyrimo rezultatai patvirtino, kad pozicinė terapija neturėjo įtakos pacientų, kuriems skirtas gydymas deguonimi per DTNK, baigčiai.

Atlikto tyrimu nustatyta, kad limfocitų kiekis buvo reikšmingai mažesnis nesėkmingo gydymo grupėje. Viename 2020 m. Ispanijoje atliktame tyrime pastebėta, kad absoliučią limfocitų skaičius buvo mažesnis pacientams, kuriems išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, lyginant su pacientais, kuriems neprireikė deguonies terapijos ($p < 0,001$) [27]. Šio tyrimo duomenimis, nesėkmingo gydymo grupėje buvo reikšmingai didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis. Tačiau duomenų apie neutrofilų ir limfocitų santykio pokyčius, sergantiesiems sunkia COVID-19, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK, vis dar stinga. Atliktame tyrime nustatyta, kad bakterinė plaučių infekcija galėjo pabloginti gydymo baigtį sergantiesiems sunkia COVID-19, kuriems skirta deguonies terapija per DTNK. Vieno atlikto tyrimo duomenimis, skiriant deguonies terapiją per DTNK, padidėja hospitalinė infekcijos rizika [28].

Tocilizumabas yra monokloninis imunoglobulino G1 poklasio antikūnas prieš žmogaus interleukino 6 receptorius, kurį Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino COVID-19 gydymui suaugusiems asmenims, kuriems yra skiriami sisteminio poveikio gliukokortikoidai ir taikoma deguonies terapija arba dirbtinė plaučių ventilacija [29]. Vienos Karibų jūros salyno ligoninės (Prancūzijoje) atliktame tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 su deguonies terapija

Moksliniai darbai ir apžvalgos

per DTNK, kuriems neskirtas gydymas tocilizumabu, blogos baigties rizika padidėja 3,5 karto [30]. Kitame Indijoje atliktame tyrime pastebėta, kad, skyrus tocilizumabą, sulėtinamas COVID-19 ligos progresavimas, o tai padeda išvengti invazinės plaučių ventiliacijos ir blogos gydymo baigties. Iš 50 tiriamųjų, kuriems buvo skirtas vaistas, 42 pacientams (84 proc.) gydymo baigtis buvo sėkminga, iš 41 asmens, kuriam buvo neskirtas šis vaistas, 27 (66 proc.) gydymo baigtis – nesėkminga [31]. Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad remdesiviro ir imuninės COVID-19 plazmos skyrimas neturėjo įtakos gydymo baigčiai. Cochrane duomenų bazės COVID-19 tyrimų registre atlikta analizė parodė, kad remdesiviras nelemia sergančiųjų sunkia COVID-19, kuriems skiriama deguonies terapija per DTNK, gydymo baigties [32]. Buvo manoma, kad pasveikusiuju nuo COVID-19 kraujo plazmoje gali būti antikūnių prieš SARS-CoV-2, galinčių padėti sustiprinti imuninį atsaką, tačiau tokio gydymo nauda šiuo metu nėra moksliskai pagrįsta [33].

Visgi daugelyje tyrimų pastebėta, kad deguonies terapijos per DTNK taikymas sergantiesiems sunkia COVID-19 gali turėti įtakos geresnei ligos baigčiai. Tai patvirtina ir 2022 m. Vilniuje atliktas tyrimas. Jo metu nustatyta, kad, skiriant deguonies terapiją per DTNK, sumažėja gydymo nesėkmės rizika bei mirtingumas, lyginant su pacientais, kuriems prireikė neinvazinės plaučių ventiliacijos [34]. Tačiau, atsižvelgiant į ribotą patirtį ir paskelbtų tyrimų šia tema skaičių Lietuvoje, manoma, kad straipsnyje aprašytas tyrimas pateikia vertingų išvadų apie DTNK taikymo galimybes, sergantiesiems sunkia COVID-19 su kvėpavimo funkcijos nepakankamumu.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo duomenimis, pacientų, sirgusių sunkia COVID-19, deguonies terapijos taikymo per DTNK gydymo baigčiai įtakos turėjo pacientų amžius, gretutinių ligų skaičius ir tocilizumabo skyrimas. Deguonies terapija per DTNK gali pagerinti ligos eigą, padėti išvengti intubacijos bei dirbtinės plaučių ventiliacijos.

*Gauta 2023 03 16
Priimta 2023 04 02*

LITERATŪRA

1. Procopio G, Cancelliere A, Trecarichi EM, Mazzitelli M, Arrighi E, Perri G, et al. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in severe respiratory failure caused by Sars-Cov-2 infection: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;1753466620963016.
2. Teng XB, Shen Y, Han MF, Yang G, Zha L, Shi JF. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(3):e13435.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. kovo 16 d. įsakymo Nr. V-383 „Dėl Vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2020 m. gruodžio 2 d. pakeitimo Nr. V-2781. Pasiikiama: https://e-seimas.lrs.lt/rs/legalact/TAD/b37c528034e011eb8c97e01ffe050e1c/format/MSO2010_DOCX/
5. Suffredini DA, Allison MG. A rationale for use of high flow nasal cannula for select patients with suspected or confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Intensive Care Med.* 2021;36(1):9-17.
6. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-96.
7. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care.* 2013;58(4):597.
8. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care.* 2021;25(1):58.
9. Polydora E, Alexandrou M, Tsipilis S, Athanasiou N, Katsoulis M, et al. Predictors of high flow oxygen therapy failure in COVID-19-related severe hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis.* 2022; 14(4): 851-6.
10. Schmidt F, Nowak L, Obereisenbuchler F, Hetzrodt J, Heiß-Neumann M, Schönlebe A, et al. Predicting the effectiveness of high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: a single-centre observational study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2022;54(1):12-7.
11. Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. 2020;68(2):168-74.
12. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth.* 2020;67(9):1217-48.
13. Andino R, Vega G, Pacheco SK, Arevalillo N, Leal A, Fernández L, et al. High-flow nasal oxygen reduces endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620956459.
14. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth.* 2020; 67: 1217-48.
15. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2185-96.
16. Ma XH, An MM, Yin F, Zhang J, Peng MY, Guan H, et al. Factors associated with failure of high-flow nasal cannula oxygen therapy in patients with severe COVID-19: a retrospective case series. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221103525.
17. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, et al. High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter, retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1079-86.
18. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, et al. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7(1):e000650.
19. Chavarria AP, Lezama ES, Navarro MG, Vazquez RRV, Bello HH, Gascon JL, et al. High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8:20499361211042959.
20. Nguyen PL, Osman H, Watza D, Khicher S, Sharma A, Dyson G, et al. High-flow nasal cannula therapy in a predominantly African American population with COVID-19 associated acute respiratory failure. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e000875.
21. Garner O, Dongarwar D, Salihu HM, Barrantes Perez JH, Abraham J, et al. Predictors of failure of high flow nasal cannula failure in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respir Med.* 2021; 185: 106474.
22. Yang L, Chen G, Cai Y, An Y, Li X, Chen Y, et al. The relation-

- ship between oxygen therapy, drug therapy, and COVID-19 mortality. *Open Med (Wars)*. 2022; 17(1): 1833–9.
23. **Busic N, Lucijanic T, Barsic B, Luksic I, Busic I, Kurdija G, et al.** Vaccination provides protection from respiratory deterioration and death among hospitalized COVID-19 patients: Differences between vector and mRNA vaccines. *J Med Virol* 2022;94(6):2849–54.
 24. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=LTU> (date last accessed: 5/Feb/2023).
 25. **Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al.** High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax* 2020;75(11):998–1000.
 26. **Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al.** Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):597.
 27. **Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, Rubio-Rivas M, Mendo CL, Martínez MLT, et al.** Clinical characteristics and risk factors of respiratory failure in a cohort of young patients requiring hospital admission with SARS-CoV2 infection in Spain: results of the multicenter SEMI-COVID-19 registry. *J Gen Intern Med*. 2021; 36(10): 3080–7.
 28. **Jermy MC, Spence CJT, Kirton R, O'Donnell JE, Kabaliuk N, Gaw S, et al.** Assessment of dispersion of airborne particles of oral/nasal fluid by high flow nasal cannula therapy. *Clinical Trial*. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246123.
 29. EMA. RoActemra apžvalga ir kodėl jis buvo registruotas Europos Sąjungoje (ES). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/roactemra-epar-medicines-overview_lt.pdf. Date last update: December 6 2021 (date last accessed: 5/Feb/2023).
 30. **Ouissa R, Le Guillou C, Broudic M, Markowicz S, Curlier E, Roger PM.** Successful high flow nasal cannula therapy for severe COVID-19 pneumonia is associated with tocilizumab use. *Infect Dis Now*. 2022; 52(3): 145–8.
 31. **Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al.** Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Clinical Trial*. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):511–21.
 32. **Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2021(8): CD014962.
 33. **Nontawong N, Siripongboonsitti T, Tawinprai K, Boonpratoom M, Krailassiri N, Boonkhum C, et al.** The clinical outcomes of high neutralizing antibodies titer convalescent plasma therapy in early developed severe COVID-19 patients; a case-control study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):51.
 34. **Zablockis R, Šlekytė G, Mereškevičienė R, Kėvelaitienė K, Zablockienė B, Danila E.** Predictors of noninvasive respiratory support failure in COVID-19 patients: a prospective observational study. *Medicina*. 2022; 58(6):769.

Kriobiopsijos ir vaizdo torakoskopijos vertė, diagnozuojant intersticines plaučių ligas

DIAGNOSTIC YIELD OF CRYOBIOPSY AND VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC LUNG BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

ERNESTAS RINKEVIČIUS, MARIUS ŽEMAITIS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti bei palyginti plaučių kriobiopsijos ir vaizdo torakoskopijos (VATS) biopsijos vertę, diagnozuojant intersticines plaučių ligas. **Tyrimo metodika.** Retrospektyvioji pacientų, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose 2013–2021 m. įtarta intersticinė plaučių liga ir atlikta plaučių kriobiopsija arba VATS biopsija, ligos istorijų duomenų analizė. **Tyrimo rezultatai.** Tiriamųjų imtį sudarė 48 pacientai, kuriems Kauno klinikose 2013–2021 m. įtarta intersticinė plaučių liga ir atlikta plaučių kriobiopsija arba VATS biopsija. Iš viso buvo atliktos 22 (45,8 proc.) plaučių kriobiopsijos ir 26 (54,2 proc.) VATS biopsijos. Tiriamieji – 26 vyrai ir 22 moterys, jų amžiaus vidurkis buvo $60,7 \pm 10,1$ metų. Rūkančių tiriamųjų buvo 13 (27,1 proc.), metusių rūkyti – 8 (16,7 proc.). Vidutinė rūkymo trukmė buvo $22,97 \pm 15,13$ pakmečių. Kontaktas su kenksmingais aplinkos veiksniais buvo nustatytas 21 (43,8 proc.) pacientui. Dažniausi histologinio tyrimo atsakymai po kriobiopsijos buvo įprastinė intersticinė pneumonija (IIP) (22,7 proc.) ir nespecifinė intersticinė pneumonija (22,7 proc.), o atlikus VATS biopsiją – IIP (30,7 proc.) ir nenekrotizuojantis granulomatozinis susirgimas (19,2 proc.). Plaučių kriobiopsijos informatyvumas, diagnozuojant intersticines plaučių ligas, buvo 77,3 proc., o VATS biopsijos – 88,5 proc. ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Pacientams, kuriems buvo atlikta kriobiopsija, 4,5 proc. pasireiškė pneumotoraksas ir 4,5 proc. kraujavimas. VATS biopsijos vienintelė komplikacija – infekcija, kuri pasireiškė 11,5 proc. tiriamųjų. **Išvados.** Šio tyrimo metu nustatyta, kad kriobiopsijos vertė, diagnozuojant IPL, prilygsta auksiniam standartui – VATS biopsijai. Vertinant procedūrų saugumą, komplikacijų dažnis tarp kriobiopsijos ir VATS statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Reikšminiai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, kriobiopsija, VATS, diagnostinė vertė.

Summary. Objective. To assess and compare the diagnostic yield of lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic (VATS) lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. **Methods.** A retrospective study of patients, who were examined in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos and underwent lung tissue cryobiopsy or VATS biopsy, was performed. **Results.** The study included 48 patients who underwent cryobiopsy or VATS biopsy for interstitial lung disease diagnostics. A total of 22 (45.8 %) lung tissue cryobiopsies and 26 (54.2 %) VATS biopsies were performed. There were 26 men and 22 women involved, whose mean age was 60.7 ± 10.1 years. A total of 13 (27.1 %) patients were smokers, and 8 (16.7 %) were previous smokers at the time of the biopsy procedure. The average smoking period of these patients was 29.97 ± 15.13 pack years. Exposure to potential harmful environmental factors was identified in 21 (43.8 %) patients. The most common histological pattern after cryobiopsy was usual interstitial pneumonia (UIP) (22.7 %) and non-specific interstitial pneumonia (NSIP) (22.7 %), and after VATS biopsy – UIP (30.7 %) and non-necrotizing granulomatous disease (19.2 %). There was no significant difference between the diagnostic yield of cryobiopsy (77.3 %) and VATS biopsy (88.5 %) ($p > 0.05$). 4.5 % of patients developed procedure-related pneumothorax, and the same percentage of patients had bleeding after cryobiopsy. The rate of infectious complications was higher after VATS biopsy than cryobiopsy (0 % vs. 11.5 %). **Conclusions.** Cryobiopsy diagnostic yield is as high as the gold diagnostic standard – VATS biopsy. Considering the safety of these two procedures, there was no significant difference between complication rates of cryobiopsy and VATS biopsy.

Keywords: interstitial lung diseases, cryobiopsy, VATS, diagnostic yield.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1164>

IVADAS

Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai grupė žinomos ir nežinomos kilmės plaučių ir kitų organų bei sisteminių ligų, kurioms būdingas difuzinis plaučių parenchimos pažeidimas, pasireiškiantis įvairaus

poūdzio, stiprumo bei išplitimo uždegimu ir (arba) fibroze, židiniiais plaučiuose [1]. Skaičiuojama, kad bendras IPL paplitimas gali būti iki 76 atvejų 100 000 gyventojų Europoje ir 74,6 atvejų 100 000 JAV [2]. IPL diagnostika yra sudėtinga, nes šių ligų simptomai yra

nespecifiniai, todėl neretai diagnozė iš pradžių būna klaidinga, o specifinės ligos diagnozė nustatoma tik vėliau – jau progresuojant ligai [3]. Vienas pagrindinių tyrimų, naudojamų IPL diagnostikoje, yra krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT). Šio tyrimo metu galima įtarti, diagnozuoti ir diferencijuoti skirtingas IPL bei jas klasifikuoti, o tai būtina, norint skirti specifinį gydymą ir prognozuoti galimą ligos eigą. Negalint nustatyti tikslios IPL diagnozės KT tyrimo metu, reikalingas patvirtinimas – plaučių audinio biopsija [4].

Chirurginė plaučių audinio biopsija, atliekant VATS, ilgą laiką buvo auksinis standartas histologinei medžiagai paimti, siekiant diagnozuoti IPL, tačiau šis tyrimas turi ir didesnę mirties dažnį (1,9 proc.) bei komplikacijų riziką (13,9 proc.), todėl buvo ieškoma kitų metodų, kurie būtų geresni [5]. Pradinis tyrimas, kuris bandytas taikyti kaip alternatyva VATS biopsijai, buvo transbronchinė žnyplinė plaučių audinio biopsija, tačiau šio tyrimo metu paimtos medžiagos informatyvumas buvo žemas (34,1 proc.) dėl mažo dydžio bei bioptato sutraikymo procedūros metu [6]. Kriobiopsija, nors tai visai naujas intervencinis tyrimas, bet vis dažniau naudojamas IPL patvirtinti ir savo diagnostine verte beveik prilygsta VATS biopsijai bei neretai turi mažesnę komplikacijų riziką, tačiau dar nėra standartizuotas [7–9].

Šio tyrimo tikslas – nustatyti bei palyginti plaučių kriobiopsijos ir vaizdo torakoskopijos (VATS) vertę, diagnozuojant intersticines plaučių ligas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikose).

TYRIMO METODIKA

Atlikta retrospektyvioji pacientų, kuriems Kauno klinikose 2013–2021 m. įtarta intersticinė plaučių liga ir atlikta plaučių kriobiopsija arba VATS biopsija, ligos istorijų duomenų analizė. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-LSMU(R)-12.

Į tyrimą įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems Kauno klinikų Pulmonologijos ir Krūtinės chirurgijos skyriuose atlikta kriobiopsija arba plaučių audinio biopsija VATS metu. Analizuoti duomenys: tiriamųjų lytis ir amžius, simptomai, spirometrijos ir dujų difuzijos rodikliai, sąlytis su kenksmingomis aplinkos medžiagomis, komplikacijos, biopsijos rezultatai.

Kriobiopsija atlikta taikant intubaciją rigidiniu bronchoskopu ir dirbtinę plaučių ventiliaciją bendrosios anestezijos sąlygomis. Biopsijai atlikti naudotas 1,9 mm kriozondas. Biopsija laikyta informatyvia, kai pagal histologinio tyrimo atsakymą

buvo rasta patologinių pokyčių, priskiriant ir IPL grupei, kitų atveju medžiaga laikyta neinformatyvia.

Statistinė atrinktų duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą „IBM SPSS 29.0“ (angl. *Statistical package for the social sciences*) programą. Kiekybiniai kintamieji buvo analizuojami apskaičiuojant jų vidurkį, standartinį nuokrypį (SN), maksimalias ir minimalias reikšmes. Kokybiniai kintamieji vertinti naudojant dažnių lenteles. Požymių priklausomybei nustatyti sudarytos susijusių požymių lentelės, apskaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus, kai duomenys aprašomi keturlauke (2x2) dažnių lentele ir kai nors vienas tikėtinas stebėjimų skaičius – mažiau penkių, papildomai skaičiuotas tikslusis Fišerio kriterijus. Požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 48 pacientai, kuriems Kauno klinikose 2013–2021 m. įtarta intersticinė plaučių liga ir atlikta plaučių kriobiopsija arba VATS biopsija. Iš viso buvo atliktos 22 plaučių kriobiopsijos (45,8 proc.) ir 26 VATS procedūros (54,2 proc.). Tiriamųjų imtį sudarė 26 vyrai ir 22 moterys.

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $60,7 \pm 10,1$ metų (jauniausiam pacientui buvo 26, o vyriausiam – 74 metai). Vyrų amžiaus vidurkis buvo $60,2 \pm 11,1$ metų, o moterų – $61,2 \pm 9,1$ metų. Amžius tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Rūkančių tiriamųjų buvo 13 (27,1 proc.), metusiųjų rūkyti – 8 (16,7 proc.), nerūkančiųjų – 27 (56,3 proc.). Vidutinė rūkymo trukmė buvo $23,0 \pm 15,1$ pakmečių. Kontaktas su kenksmingais aplinkos veiksniais buvo nustatytas 21 pacientui (43,8 proc.). Tiriamųjų demografiniai duomenys bei rizikos veiksniai pateikiami 1 lentelėje.

39 iš 48 tiriamųjų (81,3 proc.) jautė simptomus: dusulį – 75,0 proc., kosulį – 47,9 proc., skrepliavimą –

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai duomenys bei rizikos veiksniai

Tiriamųjų duomenys	Kriobiopsija (n = 22)	VATS (n = 26)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	11 (50,0)	15 (57,7)
Moterys	11 (50,0)	11 (42,3)
Amžius, metais (vidurkis \pm SN)	$59,7 \pm 10,1$	$61,5 \pm 10,3$
Rūkymas, n (proc.)		
Rūko	4 (18,2)	9 (34,6)
Metę rūkyti	6 (27,3)	2 (7,7)
Niekada nerūkę	12 (54,5)	15 (57,7)
Rūkymo trukmė pakmečiais (vidurkis \pm SN)	$20,2 \pm 5,4$	$25,5 \pm 4,1$
Aplinkos veiksniai, n (proc.)		
Nėra	10 (45,5)	10 (38,5)
Dulkės	7 (31,8)	7 (26,9)
Sieros ir azoto junginiai	0 (0,0)	1 (3,8)
Suvinimo medžiagos	3 (13,6)	2 (7,7)
Asbestas	1 (4,5)	0 (0,0)
Nežinoma	1 (4,5)	6 (23,1)

SN – standartinis nuokrypis.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

12,5 proc., bendrą silpnumą – 10,4 proc., subfebrilų karščiavimą – 2,1 proc. Spirometrijos ir dujų difuzijos duomenys tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Tiriamųjų simptomai bei plaučių funkcijos tyrimų duomenys pateikiami 2 lentelėje.

Dažniausi histologinio tyrimo atsakymai po kriobiopsijos buvo įprastinė intersticinė pneumonija (IIP) (22,7 proc.) ir nespecifinė intersticinė pneumonija (22,7 proc.), o atlikus VATS biopsiją – IIP (30,7 proc.) ir nenekrotizuojantis granulomatozinis susirgimas (19,2 proc.). Histologijos rezultatų pasiskirstymas tarp kriobiopsijos ir VATS biopsijos pateiktas 3 lentelėje.

Plaučių kriobiopsijos informatyvumas, diagnozuojant intersticines plaučių ligas, buvo 77,3 proc. (17 iš 22), o VATS – 88,5 proc. (23 iš 26) ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Pacientams, kuriems buvo atlikta kriobiopsija, komplikacijų dažnis siekė 9 proc. (dviem iš 22): 4,5 proc. (vienam iš 22) pasireiškė pneumotoraksas ir 4,5 proc. (vienam iš 22) kraujavimas. Vienintelė nustatyta VATS biopsijos komplikacija – infekcija, kuri pasireiškė 11,5 proc. (3 iš 26) tiriamųjų, kitų komplikacijų po VATS biopsijos nenustatyta. Visiems pacientams, kuriems buvo atlikta VATS biopsija, operacijos metu sukeltas dirbtinis pneumotorakas, kuriam buvo reikalingas pooperacinis drenažas, tačiau tai nebuvo traktuota kaip komplikacija. Taigi, komplikacijų dažnis tarp kriobiopsijos ir VATS biopsijos skyrėsi nedaug ir statistiškai reikšmingai tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė ($p > 0,05$).

REZULTATŲ APTARIMAS

Atliktame tyrime intervenciniai diagnostikos metodai, diagnozuojant IPL, taikyti vyresnio amžiaus pacientams (vidutinis amžius – $60,7 \pm 10,1$ metų), pacientų amžius ir lytis tarp tiriamųjų grupių (kriobiopsijos ir VATS) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. 2016 m. Ravaglia su bendraautorais atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje, kurios imtis 447 tiriamieji, gauti panašūs duomenys. Šio tyrimo metu tiriamųjų vidutinis amžius buvo 59 metai VATS grupėje ir 60 metų kriobiopsijos grupėje ($p > 0,05$), vyrų ir moterų skaičius tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė [10].

Rūkymo, galimų kenksmingų aplinkos veiksnių duomenys, taip pat plaučių funkcijos tyrimų – spirometrijos ir dujų difuzijos rodikliai tarp kriobiopsijos

2 lentelė. Tiriamųjų klinikiniai požymiai, spirometrijos bei dujų difuzijos duomenys

Klinikiniai požymiai	Kriobiopsija (n = 22)	VATS (n = 26)
Simptomai, n (proc.)		
Dusulys	18 (54,5)	18 (47,4)
Kosulys	8 (24,2)	15 (39,5)
Skrepliavimas	3 (9,1)	3 (7,9)
Subfebrilus karščiavimas	1 (3,0)	0 (0,0)
Bendras silpnumas	3 (9,1)	2 (5,3)
Auskultuojant girdima krepitacija	6 (27,3)	11 (42,3)
Spirometrijos duomenys, proc.		
FEV ₁	84,8	86,1
FVC	70,6	75,8
FEV ₁ / FVC	89,2	84,2
Dujų difuzijos duomenys, proc.		
DLCO ^c	61,5	64,1

DLCO – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.

3 lentelė. Biopsijos rezultatų pasiskirstymas

Biopsijos išvada	Kriobiopsija (n = 22)	VATS (n = 26)
	n (proc.)	
Įprastinė intersticinė pneumonija	5 (22,7)	8 (30,7)
Nespecifinė intersticinė pneumonija	5 (22,7)	4 (15,4)
Nenekrotizuojantis granulomatozinis susirgimas	0 (0,0)	5 (19,2)*
Alveolinė proteinozė	2 (9,1)	1 (3,8)
Hipersensityvinis pneumonitas	1 (4,5)	0 (0,0)
Deskvamacinė intersticinė pneumonija	0 (0,0)	1 (3,8)
Alveolitas	1 (4,5)	0 (0,0)
Uždegimas su fibroze	0 (0,0)	1 (3,8)
Langerhanso ląstelių histiocitozė	1 (4,5)	0 (0,0)
Pokyčiai neprieštarautų IPL	2 (9,1)	3 (11,5)
Normali histologija	2 (9,1)	2 (7,7)
Neinformatyvi medžiaga	3 (13,6)	1 (3,8)

* $p < 0,05$.

ir VATS biopsijos grupių atliktame tyrime statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Panaši tendencija nustatyta ir kitų autorių atliktuose tyrimuose [10–12].

Atlikto tyrimo metu nustatytas plaučių kriobiopsijos ir VATS informatyvumas IPL diagnostikoje atitinkamai buvo 77,3 proc. ir 88,5 proc. Lyginant aprašyto ir kitų autorių atliktus tyrimus – duomenys skyrėsi nedaug ir kriobiopsijos diagnostinė vertė svyruoja nuo 75,9 iki 94 proc. [10, 13, 14], o VATS – nuo 84,9 iki 98,7 proc. [9, 10, 15]. Dažniausi histologinio tyrimo atsakymai po kriobiopsijos buvo IIP ir nespecifinė intersticinė pneumonija. Šie rezultatai taip pat gauti ir kitų autorių atliktuose tyrimuose [16]. Histologinių rezultatų pasiskirstymas po VATS taip pat atitinka literatūros duomenis – dažniausiai nustatyta IIP ir nenekrotizuojantis granulomatozinis susirgimas [17].

Atsižvelgiant į kriobiopsijos ir VATS biopsijos saugumą, atlikto tyrimo metu komplikacijų dažnis tarp šių procedūrų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Kitų autorių atliktuose tyrimuose nustatytas komplikacijų

dažnis po kriobiopsijos buvo nuo 2,9 iki 17,6 proc. [18], o VATS – nuo 10,1 iki 19,1 proc. [19–21]. Dažniausios komplikacijos nustatytos po kriobiopsijos yra pneumotoraksas ir kraujavimas. Ravaglia su bendraautoriais atlikto tyrimo duomenimis, pneumotoraksas dažniau nustatytas tiems pacientams, kuriems kriobiopsija buvo atlikta naudojant 2,4 mm dydžio kriozondą [10]. Taigi, aprašyto tyrimo metu nustatytas bendras komplikacijų dažnis kriobiopsijos metu yra panašus su kitų autorių atliktais tyrimais. Komplikacijos po VATS procedūros yra įvairesnės ir, literatūros duomenimis, gali būti: užsitęsęs (> 7 d.) pleuros drenavimas, infekcija, hemotoraksas, pneumotoraksas po išleidimo į namus, ūminis IPL paūmėjimas [22]. Atlikto tyrimo metu komplikacijos po VATS buvo stebėtos 3 (11,5 proc.) tiriamiesiems (infekcija). Atliktais tyrimais vertinama, jog didesnė pooperacinė komplikacijų rizika buvo tiems pacientams, kurie iki operacijos (VATS) turėjo lėtinį kvėpavimo funkcijos nepakankamumą su papildomo deguonies poreikiu bei plautinę hipertenziją. Atsižvelgiant į šias būkles, pacientui galima parinkti geriausią ir mažiausiai komplikacijų galintį sukelti patvirtinimo metodą [21].

IŠVADOS

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad kriobiopsijos diagnostinė vertė, diagnozuojant IPL, prilygsta aukšniau standartui – VATS biopsijai. Vertinant procedūrų saugumą, komplikacijų dažnis tarp kriobiopsijos ir VATS biopsijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Manoma, jog kriobiopsija galėtų būti atliekama kaip alternatyva VATS biopsijai arba kaip pirmojo pasirinkimo patvirtinimo metodas, diagnozuojant IPL.

*Gauta 2023 03 09
Priimta 2023 03 20*

LITERATŪRA

1. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Aleksonienė R, Baranauskaitė A, ir kt. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vaistų žinios (Vilnius), 2020; 280 p.
2. Ferri FF. Interstitial Lung Disease. In: Ferri's Clinical Advisor 2023. Elsevier; 2023. p. 868–71.
3. Guler SA, Corte TJ. Interstitial lung disease in 2020: a history of progress. Clin Chest Med. 2021;42(2):229–39.
4. Adegunsoye A, Ryerson CJ. Diagnostic Classification of Interstitial Lung Disease in Clinical Practice. Clin Chest Med. 2021;42(2):251–61.
5. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. Eur Respir J. 2016;48(5):1453–61.
6. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. Respirology. 2014;19(6):900–6.
7. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. Respiration. 2009;78(2):203–8.
8. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. Clin Med (Lond). 2017;17(2):146–53.
9. Rodrigues I, Estêvão Gomes R, Coutinho LM, Rego MT, Machado F, Morais A. Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev. 2022;31(166):210280.
10. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. Respiration. 2016;91(3):215–27.
11. Katgi N, Çimen P, Çirak AK, Şimşek T, Ceylan KC, Samancılar Ö, et al. Complication and cost analysis of transbronchial lung cryobiopsy and awake video-assisted thoracic surgery in diagnosis of interstitial lung disease. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2022;39(1):e2022005.
12. Han Q, Chen X, Xu X, Qian W, Zhao G, Mao M, et al. The application of transbronchial lung cryobiopsy and uniportal and tubeless video-assisted thoracic surgery in the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung disease – a real-world prospective study. Front Mol Biosci. 2021;8:681669.
13. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. QJM. 2017;110:207–14.
14. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and metaanalysis. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1828–38.
15. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, Baba T, Omori T, Tsuboi M, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015;23(2):191–7.
16. Davidsen JR, Skov IR, Louw IG, Laursen CB. Implementation of transbronchial lung cryobiopsy in a tertiary referral center for interstitial lung diseases: a cohort study on diagnostic yield, complications, and learning curves. BMC Pulm Med. 2021;21(1):67.
17. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L, Facchini A, Conti V, Castiglioni M, Spanevello A. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32(3):251–8.
18. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, Chaudhuri N, Hayton C. Transbronchial lung cryobiopsy in idiopathic pulmonary fibrosis: a state of the art review. Adv Ther. 2019;36(9):2193–204.
19. Otsuka H, Sano A, Azuma Y, Sakai T, Koezuka S, Sugino K, et al. Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases—a single center study of 129 patients. J Thorac Dis. 2022;14(6):1972–9.
20. Sugino K, Otsuka H, Matsumoto Y, Nakamura Y, Matsumoto K, Azuma Y, et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of interstitial lung disease. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019;36(2):148–56.
21. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. Ann Thorac Surg. 2007;83(3):1140–4.
22. Nagano M, Miyamoto A, Kikunaga S, Suzuki S, Takaya H, Fujii T, et al. Outcomes of video-assisted thoracic surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2021;27(5):290–6.

Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre 2018–2020 m. gydytų asmenų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis

ANALYSIS OF CLINICAL DATA OF ADULT PATIENTS TREATED IN CYSTIC FIBROSIS
CENTER IN 2018–2020. ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTER EXPERIENCE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, GINTARĖ MEIŽENYTĖ²

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) centre 2018–2020 m. gydytų ir Europos CF draugijos Pacientų registre (ECFSPR) registruotų suaugusių CF sergančių pacientų duomenis; pagrindinius rodiklius palyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. analizės duomenimis. **Tyrimo metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas. Vertinta 2018–2020 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų ir stebėtų pacientų pagrindiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys, kurie lyginti su 2014–2017 m. atliktos analizės duomenimis. **Tyrimo rezultatai.** Analizuotu laikotarpiu Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 20 sergančiųjų (12 vyrų ir 8 moterų). Stebimų pacientų skaičius augo (4 nauji pacientai). Vidutinis CF nustatymo amžius – $10,3 \pm 8,4$ metai. Visiems pacientams liga patvirtinta genetiškai, o 13 – ir padidėjusia chloridų koncentracija prakaitu. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$ (85 proc., $n = 17$). Vidutinis pacientų amžius 2018 m. buvo $27,3 \pm 4,6$ metai, 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metai; 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metai. KMI analizuotu laikotarpiu buvo atitinkamai $19,9 \pm 2,8$ kg/m²; $21,6 \pm 2,6$ kg/m²; $21,2 \pm 2,7$ kg/m². Plaučių funkcija vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁) ir 2018 m. buvo $54,5 \pm 25,5$ proc. normos; 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc.; 2020 m. – $58,4 \pm 29,1$ proc. Dažniausiai nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *Staphylococcus aureus*: 43,8 proc. pacientų ($n = 7$) 2018 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2019 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2020 m.; kiek rečiau – *Pseudomonas aeruginosa*: 2018 m. 25,0 proc. ($n = 4$); 2019 m. – 10,5 proc. ($n = 2$); 2020 m. – 10,5 proc. ($n = 2$). Palyginus 2014–2020 m. laikotarpio duomenis, užfiksuotas pacientų amžiaus vidurkis, KMI augimas, išlaikyta stabili plaučių funkcija bei mažėjantis lėtinės *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* infekcijos nustatymo dažniai. 2020 m. 36,8 proc. pacientų ($n = 7$) nustatyta COVID-19. Per analizuotą laikotarpį mirė vienas pacientas. **Išvados.** 2018–2020 m. laikotarpiu Suaugusiųjų CF centro pacientų skaičius augo, visiems pacientams liga buvo patvirtinta genetiškai. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$. 2014–2020 m. laikotarpiu vidutinis pacientų amžius ilgėjo, didėjo KMI ir buvo išlaikoma stabili kvėpavimo funkcija. Dažniausia nustatytos lėtinės infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Jų dažnis buvo mažėjantis. Gauti rezultatai siejami su gerėjančia CF pacientų priežiūra.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, analizė, ECFSPR.

Summary. The aim of the study was to analyze the data of adult CF patients treated in the Adult Cystic Fibrosis (CF) Center of the Hospital of Lithuanian University of Health Science Kauno klinikos (Kauno klinikos) in 2018–2020 and registered in the European CF Society Patient Register (ECFSPR) and to compare the main data with the previously analyzed data of 2014–2017. **Methods.** A retrospective study was performed. The main demographic and clinical data of patients treated and monitored at the Adult CF Center in 2018–2020 were evaluated and compared with the analysis data of 2014–2017. **Results.** During the analyzed period, a total of 20 patients (12 men and 8 women) were treated at the Adult CF Center. The number of monitored patients increased (4 new patients). The average age of CF diagnosis was 10.3 ± 8.4 years. All patients had the disease confirmed genetically, and 13 had an increased concentration of chlorides in sweat. The most commonly identified mutation was $\Delta F508$ (85%, $n = 17$). The average age of patients in 2018 was 27.3 ± 4.6 years; in 2019 – 27.2 ± 5.0 years; in 2020 – 27.8 ± 5.0 years. BMI in the analyzed period was 19.9 ± 2.8 kg/m², respectively; 21.6 ± 2.6 kg/m²; 21.2 ± 2.7 kg/m². Lung function was assessed by forced expiratory volume in the first second (FEV₁), and 2018 was $54.5 \pm 25.5\%$ of predicted; in 2019 – $67.1 \pm 25.7\%$; in 2020 – $58.4 \pm 29.1\%$. The most common chronic infection was caused by *Staphylococcus aureus*: 43.8% patients ($n = 7$) in 2018; 52.6% ($n = 10$) in 2019; 52.6% ($n = 10$) in 2020; less often – *Pseudomonas aeruginosa*: in 2018 25.0% ($n = 4$); in 2019 – 10.5% ($n = 2$); in 2020 – 10.5% ($n = 2$). After comparing the data from 2014 to 2020 during the period, an increase in the average age and BMI of the patients was observed, stable lung function was maintained and the frequency of detection of chronic *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *B. cepacia* was decreasing. In 2020 COVID-19 infection was found in 36.8% of patients ($n = 7$). One patient

died during the analyzed period. **Conclusions.** In the period of 2018–2020, the number of patients at the Adult CF Center increased, and all patients had the disease confirmed genetically. The most common mutation observed was $\Delta F508$. In the period from 2014 to 2020, the average age of patients and BMI increased and respiratory function was maintained. The most common chronic infections were caused by *S. aureus* and *P. aeruginosa*. Their frequency was decreasing. The results obtained are associated with improving care for CF patients.

Keywords: cystic fibrosis, analysis, ECFSPR.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1194>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) yra reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, daugiausia paplitusi tarp baltosios rasės atstovų. CF Europoje serga apie 30 000 žmonių, Jungtinėse Amerikos Valstijose – apie 50 000 žmonių [1]. Dažniausiai liga diagnozuojama vaikystėje, tačiau gali pirmą kartą būti nustatoma ir suaugus. Liga pasireiškia dėl CF transmembraninį potencialą reguliuojančio baltymo geno (CFTR) mutacijos. Defektyvus CFTR sąlygoja sumažėjusią chloridų sekreciją ir padidėjusią natrio jonų absorbciją epitelyje, dėl to egzokrininių liaukų sekretas tampa tirštas ir klampus. Ligos atveju dominuoja kvėpavimo sistemos pažaida. Taip pat gali būti pažeista kasa, kepenys, inkstai, žarnynas, reprodukcinė sistema [2]. CF yra invalidizuojanti ir santykinai trumpo išgyvenamumo liga [1]. Tobulėjant diagnostikai, atsirandant naujoms gydymo galimybėms, ilgėja CF sergančių pacientų išgyvenamumas – gyvenimo trukmės mediana daugelyje Europos šalių jau siekia 40 metų [3]. Manoma, kad geresnių rezultatų pasiekti padeda specializuota CF sergančiųjų priežiūra, vykdoma daugiadalykės komandos, turinčios patirties gydant ligą. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto liginės Kauno klinikose veikia Suaugusiųjų CF centras, vykdamas suaugusių CF sergančių pacientų medicininę priežiūrą. Nuo 2014 m. centras įtrauktas į Europos CF draugijos pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) veiklą. Siekiant gerinti CF sergančių suaugusiųjų priežiūrą Lietuvoje, tikslinga periodiškai analizuoti pacientų demografinius ir klinikinius duomenis, palyginti juos su kitų šalių duomenimis. Šiuo tikslu atlikta Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų ir įtrauktų į ECFSPR pacientų demografinių bei klinikinių duomenų analizė, gauti rezultatai įvertinti ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių duomenų kontekste bei palyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. veiklos analizės rezultatais, siekiant vertinti rodiklių kitimo tendencijas. 2018–2020 m. analizė pasirinkta remiantis naujaisiais prieinamais ECFSPR duomenimis (2020 m. metinė ataskaita).

METODAI

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, kurio metu analizuoti Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų ir

ECFSPR registruotų suaugusių CF sergančių pacientų duomenys; pagrindiniai rodikliai lyginti su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centre 2014–2017 m. analizės duomenimis [4]. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas (leidimo Nr. BEC-MF-03).

Rinkti, analizuoti ir apibendrinti demografiniai duomenys (lytis, amžius, antropometriniai duomenys, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI), ligos klininiai duomenys (CF nustatymo amžius ir metodas: CFTR mutacijos ir chloridų koncentracija prakaitė), plaučių funkcija (vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_1), egzokrininė kasos funkcija (matuota kasos elastazės išmatose koncentracija), mikrobiologiniai duomenys, skirtas gydymas, ligos paūmėjimai, komplikacijos, nustatyti COVID-19 atvejai. Gauti duomenys lyginti su viešai prieinamomis ECFSPR metinėmis ataskaitomis, o amžiaus, FEV_1 , KMI, lėtinės infekcijos duomenys – su anksčiau atliktos Suaugusiųjų CF centro 2014–2017 m. analizės rezultatais.

Surinkti pacientų duomenys sukaupti „Microsoft Excel“ programoje. Statistinė duomenų analizė atlikta „IBM SPSS 23“ programoje. Aprašomoji statistika kiekybiniam kintamiesiems pateikta aritmetiniu vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu arba vidurkiu ir mažiausia bei didžiausia vertėmis. Pateiktos ir amžiaus, plaučių funkcijos, KMI, lėtinės respiracinės infekcijos nustatymo dažnio kitimo tendencijos pagal regresijos modelį.

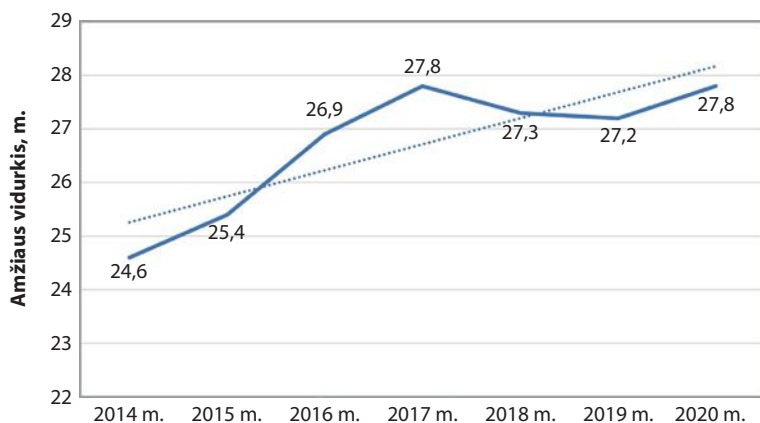
REZULTATAI

Nuo 2018 m. sausio mėn. iki 2020 m. gruodžio mėn. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 20 sergančiųjų (12 vyrų ir 8 moterys). 2018 m. buvo 16 pacientų, 2019 m. – 19 pacientų, 2020 m. – 19 pacientų. Prie trejus metus centre stebėtų pacientų prisidėjo keturi nauji pacientai (3 pacientai 2019 m. ir 1 pacientas 2020 m.), vienas pacientas mirė. Vidutinis Suaugusiųjų CF centro pacientų amžius 2018 m. buvo $27,3 \pm 4,6$ metai; 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metai ir 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metai. Lyginant su 2014–2017 m. laikotarpio duomenimis (2014 m. – 24,6 metai (19,1–30,5), 2015 m. – 25,4 metai (18,1–31,5), 2016 m. – 26,9 metai (19,1–32,5), 2017 m. – 27,8 metai (20,1–33,5), jis augo (1 pav.). Minimalus diagnozės nustatymo amžius buvo 0,3 metai, maksimalus – 27,1 metai. Iki 18 metų amžiaus CF diagnozuota 78,9 proc. pacientų ($n = 15$) (amžiaus

Moksliniai darbai ir apžvalgos

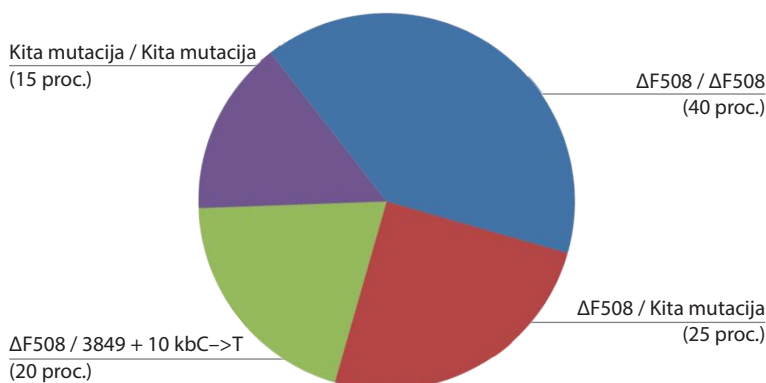
vidurkis – $7,1 \pm 6,0$ metai), suaugusiojo amžiuje – 21 proc. ($n = 4$) (amžiaus vidurkis – $22,5 \pm 3,3$ metai). Visiems pacientams liga patvirtinta genetiškai, o 13 – ir padidėjusia chloro jonų koncentracija prakaitu ($73,0$ – $135,0$ mmol/l, vidurkis – $93,7 \pm 15,6$ mmol/l), trims pacientams chloridų koncentracija nebuvo padidėjusi

($13,0$ – $49,0$ mmol/l, vidurkis – $29,6 \pm 14,8$ mmol/l), keleriems pacientams chloridų koncentracija netirta arba duomenys nepateikti. Dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$: homozigotai pagal $\Delta F508$ buvo aštuoni pacientai (40 proc.), heterozigotai – devyni pacientai (45 proc.); antra dažniausiai nustatyta mutacija buvo $3849 + 10 \text{ kbC} \rightarrow \text{T}$ (tirotoje populiacijoje 44,4 proc., $n = 4$) (2 pav.).



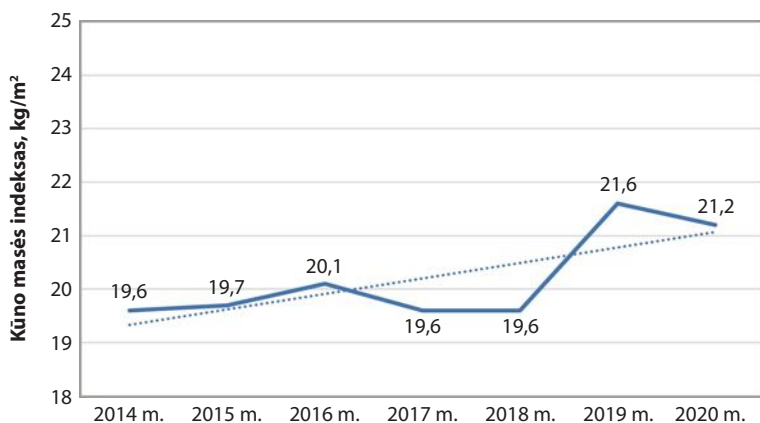
1 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų asmenų amžiaus vidurkis metais

Punktyrinė linija rodo amžiaus kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė.



2 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. laikotarpiu gydytų pacientų CFTR mutacijų pasiskirstymas

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį potencialą reguliuojančio baltymo genas.



3 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų KMI vidurkių kitimas

Punktyrinė linija rodo KMI kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė; KMI – kūno masės indeksas.

KMI analizuotu laikotarpiu buvo atitinkamai $19,9 \pm 2,8$ kg/m²; $21,6 \pm 2,6$ kg/m²; $21,2 \pm 2,7$ kg/m² ir, lyginant su 2014–2017 m. duomenų analize (2014 m. – $19,6$ ($15,6$ – $23,0$) kg/m²; 2015 m. – $19,7$ ($15,3$ – $24,4$) kg/m²; 2016 m. – $20,1$ ($15,3$ – $24,7$) kg/m²; 2017 m. – $19,6$ ($15,3$ – $24,4$) kg/m²) (3 pav.), turėjo tendenciją didėti. Nepakankamas kūno svoris (kai KMI ≤ 20 kg/m²), 2018 m. nustatytas 33,3 proc. pacientų ($n = 5$), 2019 m. – 9,1 proc. ($n = 1$), 2020 m. per mažą svorį turinčių pacientų nebuvo. Plaučių funkcija vertinta pagal FEV₁ ir 2018 m. buvo $54,5 \pm 25,5$ proc. normos; 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc.; 2020 m. – $58,4 \pm 29,1$ proc., lyginant su 2014–2017 m. duomenimis (2014 m. – $59,7$ ($21,4$ – $95,0$) proc. normos), 2015 m. – $63,9$ ($25,3$ – $107,6$) proc. normos; 2016 m. – $63,8$ ($29,1$ – $107,1$) proc. normos; 2017 m. – $60,5$ ($22,6$ – $101,4$) proc. normos), išliko stabili (4 pav.).

Vertinant egzokrininę kasos funkciją, tirta kasos elastazė išmatose ($n = 15$). Sumažėjusi kasos elastazė (≤ 200 $\mu\text{g/g}$) analizuojamu 2018–2020 m. laikotarpiu rasta 66,7 proc. ($n = 10$) pacientų, ≥ 200 $\mu\text{g/g}$ – 33,3 proc. ($n = 5$).

2018–2020 m. dažniausia nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *Staphylococcus aureus*: 43,8 proc. pacientų ($n = 7$) 2018 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2019 m.; 52,6 proc. ($n = 10$) 2020 m. (5 pav.). Kiek rečiau buvo diagnozuota *Pseudomonas aeruginosa* sukelta lėtinė infekcija: 2018 m. 25,0 proc. sergančiųjų ($n = 4$); 2019 m. – 10,5 proc. ($n = 2$); 2020 m. – 10,5 proc. ($n = 2$) (5 pav.). Lėtinė *Burkholderia cepacia* infekcija nustatyta 6,2 proc. pacientų 2018 m. ($n = 1$); 5,2 proc. ($n = 1$) 2019 m.; 10,5 proc. ($n = 2$) 2020 m. Suaugusiųjų CF centro duomenimis, tarp lėtinių infekcijų dominavo *S. aureus*, dviem trečdaliais atvejų nustatyta kaip izoliuota infekcija, trečdaliui – derinyje su *P. aeruginosa* arba *B. cepacia*. Iš viso nagrinėjamo laikotarpio metu nebuvo nustatyta metiliciliniui atspa-

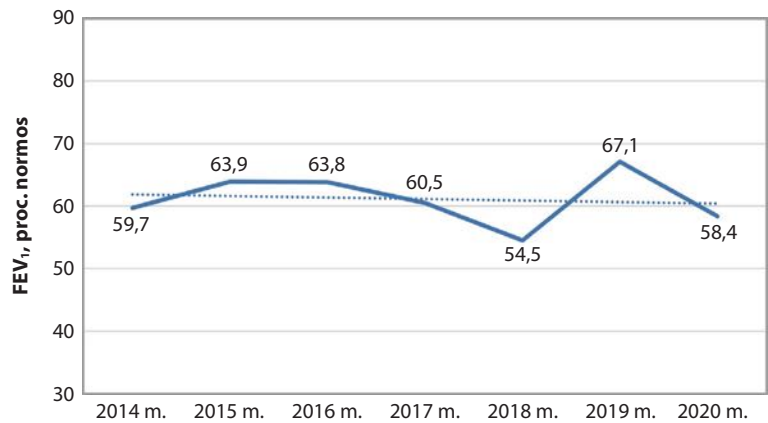
Moksliniai darbai ir apžvalgos

raus *S. aureus* atvejų, nebuvo patvirtintos nė vienos lėtinės *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* sukeltos infekcijos. Lyginant su 2014–2017 m. analizės duomenimis, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* lėtinės infekcijos nustatymo dažnis mažėjo (lėtinė *S. aureus* infekcija – 75,0 proc. sergančiųjų (n = 9) 2014 m.; 57,1 proc. (n = 8) 2015 m., 58,3 proc. (n = 7) 2016 m. ir 64,3 proc. (n = 9) 2017 m.; lėtinė *P. aeruginosa* infekcija – rečiau – 18,3 proc. (n = 1) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 16,7 proc. (n = 2) – 2016 m. ir 14,3 proc. (n = 2) – 2017 m. *B. cepacia* infekcija identifiukuota 16,7 proc. (n = 2) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 8,3 proc. (n = 1) – 2016 m., 7,1 proc. sergančiųjų (n = 1) – 2017 m.; bent vieną kartą einamaisiais metais rasta *S. maltophilia* – 8,3 proc. (n = 1) – 2014 m., 14,3 proc. (n = 2) – 2015 m., 8,3 proc. (n = 1) – 2016 m.) (pav.).

2018 m. CF paūmėjimus patyrė ir buvo hospitalizuoti 31,2 proc. (n = 5) pacientų, vidutinė hospitalizacijos trukmė $7,5 \pm 15,0$ d.; 2019 m. – 36,8 proc. (n = 7) pacientų, vidutinė hospitalizavimo trukmė – $10,8 \pm 20,7$ d.; 2020 m. – 47,4 proc. (n = 9) ir vidutinė hospitalizavimo trukmė – $9,4 \pm 14,6$ d. (6 pav.).

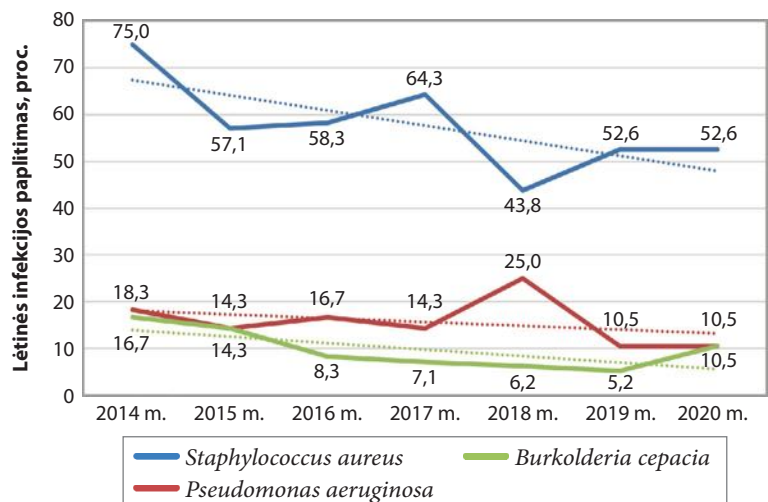
Dažniausiai CF sergantys pacientai gydyti bronchų sekretą skystinančia dornazė alfa ir kasos fermentais. 2018 m. dornazė alfa buvo skirta 62,5 proc. pacientų (n = 10); 2019 m. – 63,2 proc. (n = 12); 2020 m. – 78,9 proc. (n = 15); kasos fermentai – atitinkamai 2018 m. 62,5 proc. (n = 10) pacientų; 2019 m. – 57,9 proc. (n = 11); 2020 m. – 73,7 proc. (n = 14). Bronchus plečiamieji vaistai skirti nustačius bronchų obstrukciją: 2018 m. – 50,0 proc. pacientų (n = 8); 2019 m. – 42,0 proc. (n = 8); 2020 m. – 63,2 proc. (n = 12).

Ilgalaikis gydymas įkvepiamuoju antibiotiku tobramicinu 2018 m. buvo skirtas 18,8 proc. pacientų (n = 3), 2019 m. 15,8 proc. (n = 3) ir 10,5 proc. (n = 2) 2020 m., o kolistiną 2018 m. vartojo 6,2 proc. pacientų (n = 1); 2019 m. 5,3 proc. (n = 1); 2020 m. vartojančių nebuvo. Pavieniams pacientams buvo skiriami protonų siurblio inhibitoriai (2018 m. vartojančių nebuvo, 2019 ir 2020 m. vartojo 5,3 proc. pacientų (n = 1). Azitromicinas ir nuolatinė deguonies



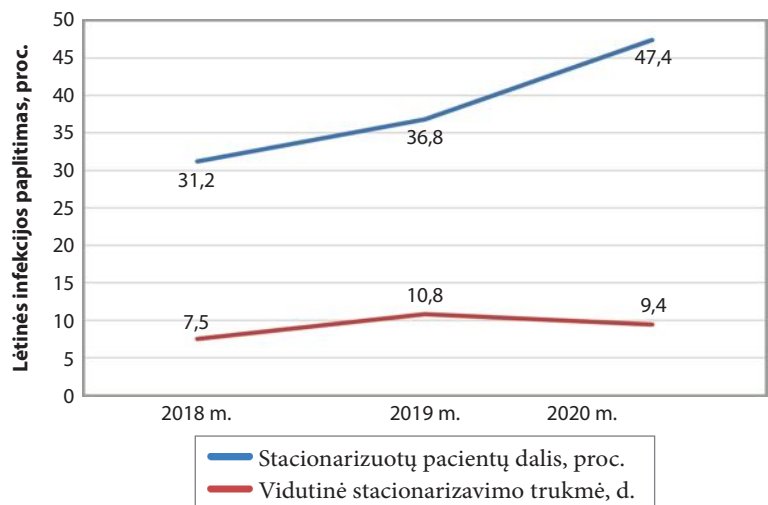
4 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų FEV₁ kitimas 2018–2020 m.

Punktyrinė linija rodo FEV₁, proc. normos kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.



5 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų lėtinės infekcijos paplitimo atvejai 2018–2020 m.

Punktyrinės linijos rodo atitinkamo patogeno dažnio kitimo tendencijas (pagal regresijos lygtį). CF – cistinė fibrozė.



6 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų hospitalizavimo duomenys 2018–2020 m.

CF – cistinė fibrozė.

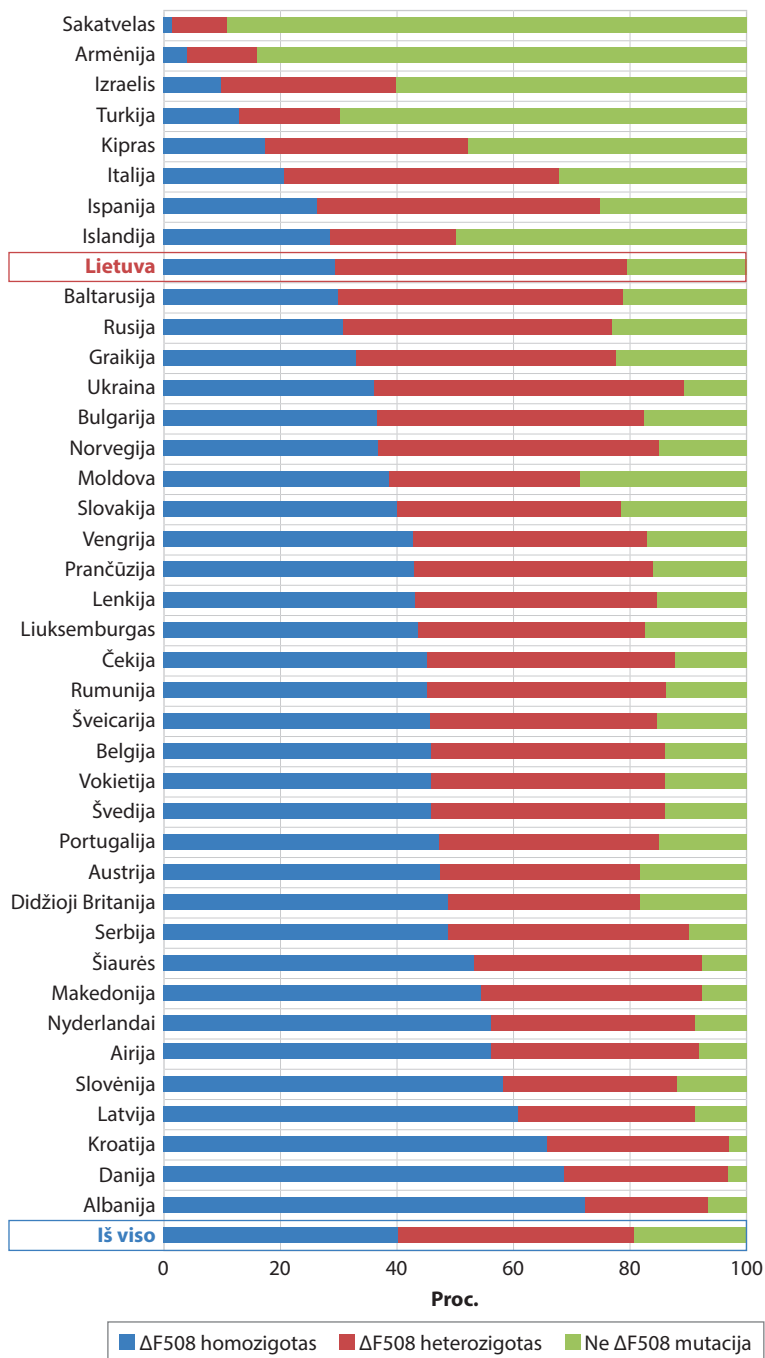
Moksliniai darbai ir apžvalgos

terapija buvo skiriama vienam pacientui nuo 2018 m. iki 2019 m. (2019 m. pacientas mirė). Ursodeoksicholio rūgštis nuo 2018 m. buvo skiriama ir tęsiama vienam pacientui. Patogenetinio CF gydymo CFTR modulatoriais nebuvo skiriama (Lietuvoje šie vaistai nekompensuojami). Visiems stacionare gydytiems pacientams (n = 16) buvo taikomos reabilitacinės procedūros, gerinančios mukociliarinį klirensą. Ambulatoriškai gydomi pacientai buvo apmokomi fizinės terapijos metodų, kvėpavimo mankštų, atliekamų namuose. Funkciškai pajėgūs pacientai buvo skatinami reguliariai mankštintis, įtraukiant aerobinius pratimus į kasdienę veiklą.

Visu analizuotu laikotarpiu 75 proc. pacientų (n = 15) buvo nustatytos su CF susijusios komplikacijos. Dažniausia nustatyta komplikacija – bronhektazės (53,3 proc., n = 8 tirtose populiacijoje). Kiek rečiau nustatytas lėtinis polisinusitas – 20 proc. (n = 3), atsikosėjimas krauju – 20 proc. (n = 3). Vienam pacientui (6,7 proc.) nustatyta bronchopulmoninė aspergiliozė ir vienam pacientui (6,7 proc.) – 1 tipo cukrinis diabetas. 2020 m. nustatyta 36,8 proc. pacientų (n = 7) COVID-19 infekcija, eiga nebuvo sunki.

REZULTATŲ APTARIMAS

Išanalizavus 2018–2020 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis, CF sergančių vyrų skaičius buvo kiek didesnis nei moterų. CF dviem trečdaliu tirtų asmenų nustatyta iki 18 metų amžiaus. Visais atvejais liga diagnozuota genetiškai (dažniausiai nustatyta CFTR mutacija buvo ΔF508) ir dviem trečdaliu pacientų nustatyta padidėjusi chloridų koncentracija prakaitu (vidurkis – $93,7 \pm 15,6$ mmol/l). Įvertinus 2018–2020 m. duomenis bei palyginus juos su 2014–2017 m., nustatytas pacientų amžiaus vidurkio, KMI augimas, išlaikyta stabili plaučių funkcija. Daugiau nei pusei pacientų, 2018–2020 m. duomenimis, rastas kasos elastazės išmatose sumažėjimas. Dažniausiai nustatyta lėtinė infekcija buvo sukelta *S. aureus*, antra pagal dažnį – *P. aeruginosa* ir trečioji – *B. cepacia*. Suaugusiųjų CF centro 2014–2020 m. duomenimis, stebimas mažėjantis lėtinių *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* dažnis. Dažniausiai taikytas CF gydymas buvo dornazė alfa ir kasos fermentai bei bronchus plečiamieji vaistai. Pavieniai pacientai buvo gydyti įkvėpiamuoju antibiotiku tobramicinu, kolistinu, ge-



7 pav. ΔF508 mutacijos paplitimas ECFSPR veikloje dalyvaujančiose šalyse 2020 m. (bendrai vaikų ir suaugusiųjų populiacijoje) [5]

ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras

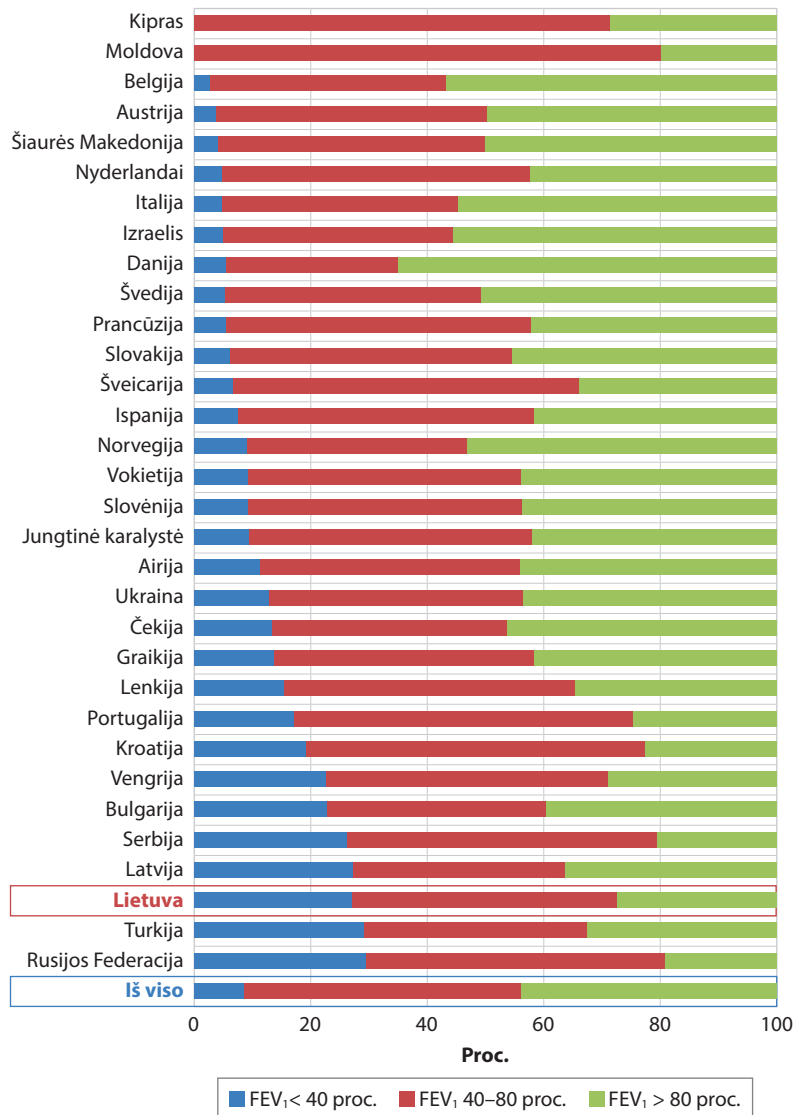
riamuoju azitromicinu, nuolatine deguonies terapija, protonų siurblio inhibitoriais, ursodeksicholio rūgštimi. Analizuotu 2018–2020 m. laikotarpiu 75 proc. pacientų (n = 15) buvo nustatytos su CF susijusios komplikacijos, dažniausiai – bronhektazės. 2020 m. septyniems pacientams nustatyta COVID-19 infekcija; eiga nebuvo sunki.

Išanalizavus 2018–2020 m. demografinius ir klinikinius (amžius, KMI, plaučių funkcija ir lėtinės infekcijos vertintos platesniame – 2014–2020 m. –

laikotarpyje) Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis bei palyginus juos su ECFSPR veikloje dalyvaujančių kitų šalių naujausiais prieinamais (2020 m.) duomenimis, nustatytas didesnis vyrų sergamumas. Didžiausias CF sergančių vyrų procentas užfiksuotas Armėnijoje, Islandijoje, Kipre ir Lietuvoje [5]. Įprasta manyti, kad CF serga vienodai dažnai tiek vyrai, tiek moterys, vis tik yra duomenų, kad Skandinavijos šalyse dažniau CF serga vyrai [6]. Kitas svarbus aspektas, kad moterų, sergančių CF, išgyvenamumas trumpesnis, baigtys blogesnės [7], todėl tam tikrose šalyse, tarp jų ir Lietuvoje, vyrų ir moterų proporcijos gali kisti, priklausomai nuo sergančiųjų mirties atvejų.

Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre nustatytas vyresnis vidutinis CF nustatymo amžius, lyginant su kitomis ECFSPR veikloje dalyvaujančiomis šalimis. Lietuvoje iki 2023 m. nebuvo atliekama visuotinė naujagimių patikra dėl CF. Visuotinė naujagimių patikra lemia ankstesnę ligos diagnostiką ir medicininę priežiūrą jaunesniame amžiuje. Liuksemburge 2018 m. pradėta naujagimių patikra dėl CF leido pasiekti ankstyvą vidutinį ligos nustatymo amžių (2020 m. – 1,19 metų). Nuo 2023 m. Lietuvoje CF įtraukta į visuotinę naujagimių genitinių ligų patikrą.

Suaugusiųjų CF centre gydytiems asmenims dažniausia nustatyta mutacija buvo $\Delta F508$. Beveik pusė pacientų buvo heterozigotai pagal $\Delta F508$ mutacija ir 40 proc. – homozigotai. Lyginant su kitomis ECFSPR šalimis (7 pav., duomenys pateikiami bendrai tiek vaikų, tiek suaugusiųjų populiacijoje), $\Delta F508$ homozigotų skaičius yra santykinai mažesnis, lyginant su didžiąja ECFPR analizuotos populiacijos dalimi, ir priešingi rezultatai, vertinant $\Delta F508$ heterozigotus. Lietuvos Suaugusiųjų CF centro pacientai išsiskyrė santykinai dažnai randama $3849 + 10kbC \rightarrow T$ mutacija. Literatūros duomenimis, $\Delta F508$ mutacija yra dažniausiai nustatoma mutacija sergant CF [8]. Ši mutacija Lietuvoje taip pat nustatyta dažniausiai (skaičiuojant dažnį tiek pagal homozigotus, tiek pagal heterozigotus). Kitų CFTR mutacijų paplitimas skiriasi skirtinguose regionuose ir tarp skirtingų etninių grupių [9]. Kas lemia minėtus skirtumus, aiškaus atsakymo nėra. Nėra aišku, ir kodėl būtent Lietuvoje egzistuoja konkrečių, rezultatuose paminėtų CFTR mutacijų paplitimas. Reikalingi tolesni tyrimai.



8 pav. Suaugusiųjų FEV₁ pasiskirstymas ECFSPR šalyse (2020 m. duomenys) [5]

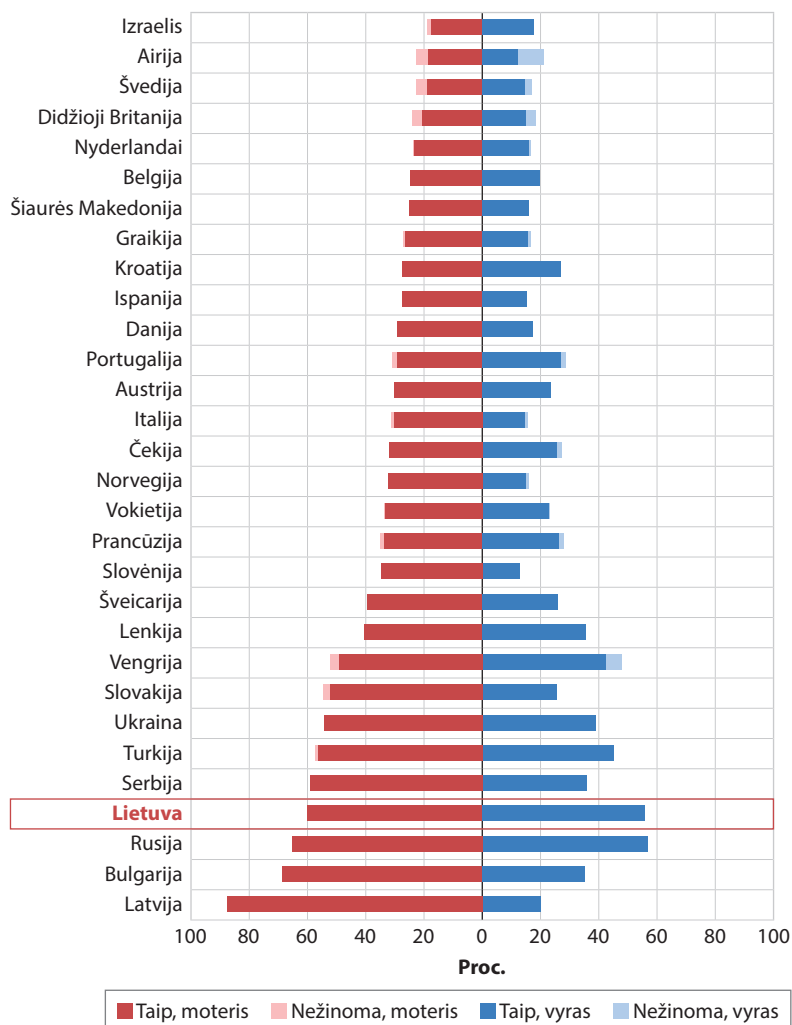
ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

Suaugusiųjų CF centro pacientams 2014–2020 m. laikotarpiu stebėta išlaikyta plaučių funkcija ir didėjantis KMI (3, 4 pav.). Tai galima vertinti kaip geros priežiūros ir gydymo rodiklį (vertinant CF būdingą plaučių funkcijos prastėjimą, atsižvelgiant į pacientų amžių). Vis tik nuodugniau vertinant Suaugusiųjų CF centro sergančiųjų duomenis, stebima santykinai didelė procentinė dalis pacientų, turinčių prastą plaučių funkciją (FEV₁ < 40 proc. normos). Panašią dalį turi Latvija ir Serbija, daugiau pacientų su prasta plaučių funkcija turi Turkija ir Rusijos Federacija (8 pav.). Vertinant KMI, nors Suaugusiųjų CF centre stebimos jo didėjimo tendencijos, vis tik ECFSPR apimtyje Lietuvos pacientai (apie 60 proc. moterų ir netoli 60 proc. vyrų) turi nepakankamą KMI (9 pav.). Panašūs rezultatai, vertinant abi lytis, stebimi Rusijoje, vertinant moteriškąją lytį – Serbijoje, Turkijoje, Rusijos Federacijoje, Bulgarijoje (9 pav.). Visose ECFSPR veikloje dalyvaujančiose

Moksliniai darbai ir apžvalgos

šalyse dažniau nepakankamą svorį turi moterys nei vyrai. Suaugusiųjų CF centre taip pat dažniau nepakankamo svorio buvo moterys. Kūno sudėtis natūraliai skiriasi įvairiose populiacijose ir tarp lyčių [10]. Taip pat svarbus aspektas ir tai, kad moteriškoji lytis, sergant CF, siejama ir su trumpesniu išgyvenamumu, sunkesne ligos eiga [11]. Santykinai prastą plaučių funkciją ir tam tikrais atvejais nepakankamą KMI galima sieti su natūraliai progresuojančia CF liga, taip pat ir su neprieinamu gydymu CFTR modulatoriais (jie neskiriami suaugusiems asmenims ir daugelyje kitų šalių, kurių plaučių funkcija ir KMI panašūs į Suaugusiųjų CF centro; tarp jų – Turkijoje, Rusijos Federacijoje, Serbijoje, arba prieinami tik vaikams, pavyzdžiui, Bulgarijoje) [5]. CF pacientus gydant CFTR modulatoriais, gali didėti KMI, kiek pagerėti arba stabilizuotis plaučių funkcija [12, 13].

Kvėpavimo takų infekcijas CF sergantiems pacientams dažnai sukelia *S. aureus* ir *P. aeruginosa* [14, 15]. Šie mikroorganizmai yra du labiausiai paplitę CF kvėpavimo takų patogenai. ECFSPR registro tyrimai rodo, kad *S. aureus* labiausiai paplitęs tarp jaunesnių pacientų, o *P. aeruginosa* – tarp vyresnių nei 24 metų amžiaus [16] (10, 11 pav.). Analizuojant 2014–2020 m. Suaugusiųjų CF centro pacientų duomenis, gauti panašūs rezultatai. Dominuojanti lėtinė infekcija dažniausiai buvo sukeliama *S. aureus*, kiek rečiau – *P. aeruginosa* ir trečioje vietoje pagal dažnį – *B. cepacia*. *P. aeruginosa* sukelta infekcija yra siejama su sunkesne ligos eiga, spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu (dėl didelio virulentiškumo, ekspresijos ir adaptyvių mutacijų) [15], todėl retesnis *P. aeruginosa* infekcijos dažnis yra siektinas rodiklis. Vertinant lėtinės *S. aureus* ir *P. aeruginosa* infekcijos paplitimą Suaugusiųjų CF centre, nuo 2014 m. iki 2020 m. stebimos tiek *S. aureus*, tiek *P. aeruginosa* sukeltos lėtinės infekcijos dažnio mažėjimo tendencijos. Abiejų patogenų sukeltos lėtinės infekcijos paplitimas, lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, išliko panašus. Suaugusiųjų CF centre stebėta santykinai dažnai nustatoma *B. cepacia* sukelta lėtinė infekcija. Panašūs rezultatai gauti ir kai kuriose kitose ECFSPR veikloje dalyvaujančiose šalyse: Čekijos Respublikoje, Rumunijoje, Rusijoje, Serbijoje. Viso nagrinėjamo laikotarpio metu nebuvo nustatyta nė vieno lėtinės *S. maltophilia* ar *Achromobacter* sukeltos



9 pav. Suaugusiųjų, kurių KMI < 20 kg/m², pasiskirstymas pagal lytį skirtingose ECFSPR šalyse (2020 m. duomenys) [5]

Spalvotos juostos (raudona – moterims, mėlyna – vyrams) rodo nepakankamo svorio (kai KMI ≤ 20 kg/m²) suaugusiųjų procentinę dalį kiekvienoje šalyje. Šviesios spalvos juostos (šviesiai raudonos – moterims, šviesiai mėlynos – vyrams) rodo trūkstamų suaugusiųjų KMI verčių procentą kiekvienoje šalyje. ECFSPR (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) – Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras; KMI – kūno masės indeksas.

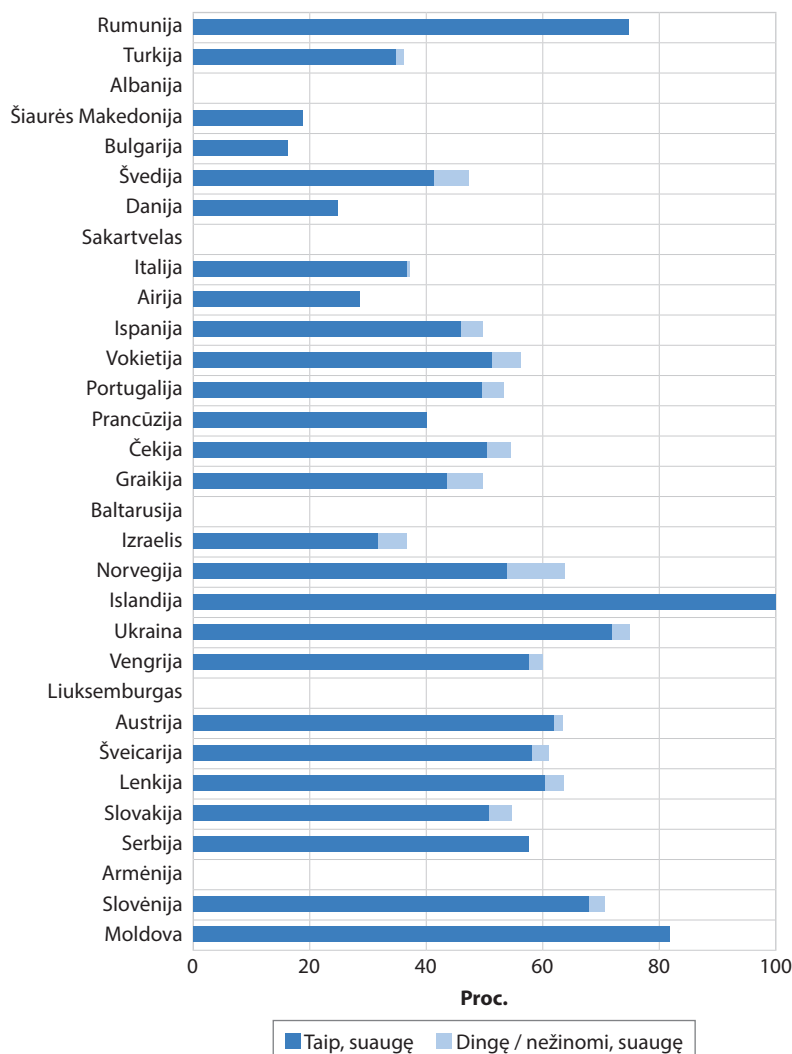
infekcijos atvejo. Šių patogenų sukeltų lėtinių infekcijų taip pat nebuvo užfiksuota Moldovoje, Šiaurės Makedonijoje, Portugalijoje. O daugiausia *S. maltophilia* sukeltų infekcijų diagnozuota Norvegijoje, Danijoje ir Islandijoje. Daugiausiai *Achromobacter* sukeltų infekcijų nustatyta Islandijoje, Kipre ir Danijoje [5]. Abu šie patogenai būdingi sunkėjančiai ligos eigai dėl savo gebėjimo kolonizuotis, turimų patofiziologinių savybių, būdingų ir kitiems CF patogenams, tokiems kaip *P. aeruginosa*, bei gebėjimo prisitaikyti prie greitai kintančių aplinkos sąlygų [16]. Suaugusiųjų CF centro mažėjančio lėtinės infekcijos dažnio rezultatus galima sieti su gerėjančia pacientų priežiūra.

Įvertinus CF pacientų ligos gydymą, dornazę alfa gavo daugiau nei pusė CF centro pacientų. Dornazės alfa skyrimo rezultatai nesiskiria ir nuo kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių. Panašiausi rezultatai gauti Izraelyje, Rumunijoje, Serbijoje ir Bulgarijoje. Dažniausiai

dornazė alfa buvo skiriama Islandijoje, Turkijoje, Danijoje, Belgijoje ir Lenkijoje. Iki šiol dornazė alfa yra vienintelė bronchų sekretą skaidanti medžiaga, kurios veiksmingumas, sergant CF, yra įrodytas. Ji CF pacientams mažina plaučių paūmėjimų skaičių ir gerina FEV₁ [17–19]. Kalbant apie kasos fermentų skyrimą, pastebėta, jog taip pat daugiau nei pusei Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro pacientų buvo skiriami kasos fermentai. Panašiausi rezultatai gauti Lenkijoje, Sakartvele, Nyderlanduose, Vokietijoje ir Čekijoje. Toks skyrimas galėtų būti paaiškintas retai atliekamu kasos funkcijos nepakankamumo vertinimu pagal išmatų elastazės koncentraciją. Vertinant bronchus plečiamųjų vaistų skyrimą, Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centras pateko prie kiek rečiau bronchus plečiamųjų vaistų skiriančių šalių kartu su Čekijos Respublika, Kipru, Turkija, Rumunija ir Moldova [5]. Trumpo veikimo bronchus plečiamieji vaistai dažnu atveju lengvina CF simptomus, mažina kosulį dienos metu, kosulio intensyvumą ir naktinių pabudimų skaičių [20]. Ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai naudingi CF pacientams su nustatyta bronchų obstrukcija, gali pagerinti plaučių funkciją [21]. Bronchų plečiamųjų vaistų skyrimas tikslingas esant bronchų obstrukcijai, todėl šių vaistų skyrimas susijęs su plaučių funkcijos rodikliais ir skiriasi priklausomai nuo analizuojamos populiacijos.

Kauno klinikos Suaugusiųjų CF centras yra vienas iš mažiausiai įkvepiamuosius antibiotikus skiriančių šalių, kartu su Čekija, Švedija, Albanija, Liuksemburgu ir Lenkija [5]. Dažniausiai įkvepiamuosius antibiotikus skyrė Moldova, Graikija, Slovakija, Didžioji Britanija ir Bulgarija. Įkvepiamieji antibiotikai reikšmingai susiję su mažesniu CF sergančių pacientų mirtingumu, geresniais klinikiniais rezultatais, jei nustatoma *P. aeruginosa* infekcija [22]. *P. aeruginosa* atvejų skaičius – mažėjantis ir tai koreliuoja su pakankamai retu įkvepiamųjų antibiotikų vartojimu.

Lietuvos Suaugusiųjų CF centras pateko į penketą šalių, mažiausiai skiriančių ursodeksicholio rūgštį ir protonų siurblio inhibitorius. Panašus ursodeksicholio rūgšties skyrimas užfiksuotas Kipre, Airijoje, Islandijoje ir Norvegijoje, o protonų siurblio inhibitoriai rečiausiai skirti Turkijoje, Austrijoje, Moldovoje ir Sakartvele [5]. Dažniausiai protonų siurblio inhibitoriai buvo skiriami Armėnijoje, Islandijoje, Belgijoje, Nyderlanduose ir



10 pav. *Staphylococcus aureus* paplitimas tarp suaugusių CF sergančių asmenų 2020 m. duomenimis [5]

Grafike nepateikta informacija iš šalių, kuriose nėra *S. aureus* paplitimo duomenų iš >10 proc. vaikų ir (arba) suaugusiųjų. CF – cistinė fibrozė.

Didžiojoje Britanijoje. O daugiausia ursodeksicholio rūgšties skirta Ukrainoje, Baltarusijoje, Lenkijoje, Slovakijoje ir Albanijoje. Toks vartojimas siejamas su dažnesniais kepenų ligų atvejais [23–25]. Paminėtina, kad ursodeksicholio rūgšties skyrimo tikslingumas, sergant CF, vis dar išlieka diskusiniu klausimu.

ECFSPR duomenų apie visas dažniausiai pasitaikančias komplikacijas nepateikiama. Analizuojant literatūros šaltinius [26, 27], komplikacijų dažnis varijuoja, tačiau CF dažnai siejama su bronhektazėmis, kas nustatyta ir Suaugusiųjų CF centro duomenų analizės metu.

Apie COVID-19 nustatymo dažnį ir ligos eigą duomenų 2020 m. ECFSPR metinėje duomenų analizėje nepateikiama. CF sergantieji priskiriami rizikos grupei sirgti sunkia COVID-19 forma [28]. Suaugusiųjų CF centre pavyko išvengti sunkių COVID-19 ligos formų, o tai sietina su informacijos sklaida, rekomenduojant mažinti nebūtinius kontaktus ir skatinant dėvėti medcines kaukes, nuolat dezinfekuoti rankas.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Vertinant atliktos Suaugusiųjų CF centre 2018–2020 m. gydytų asmenų kliniki- nių duomenų analizės ribotumus, ateityje būtų tikslinga išplėsti analizę įtraukiant ir vaikų, sergančių CF, duomenis.

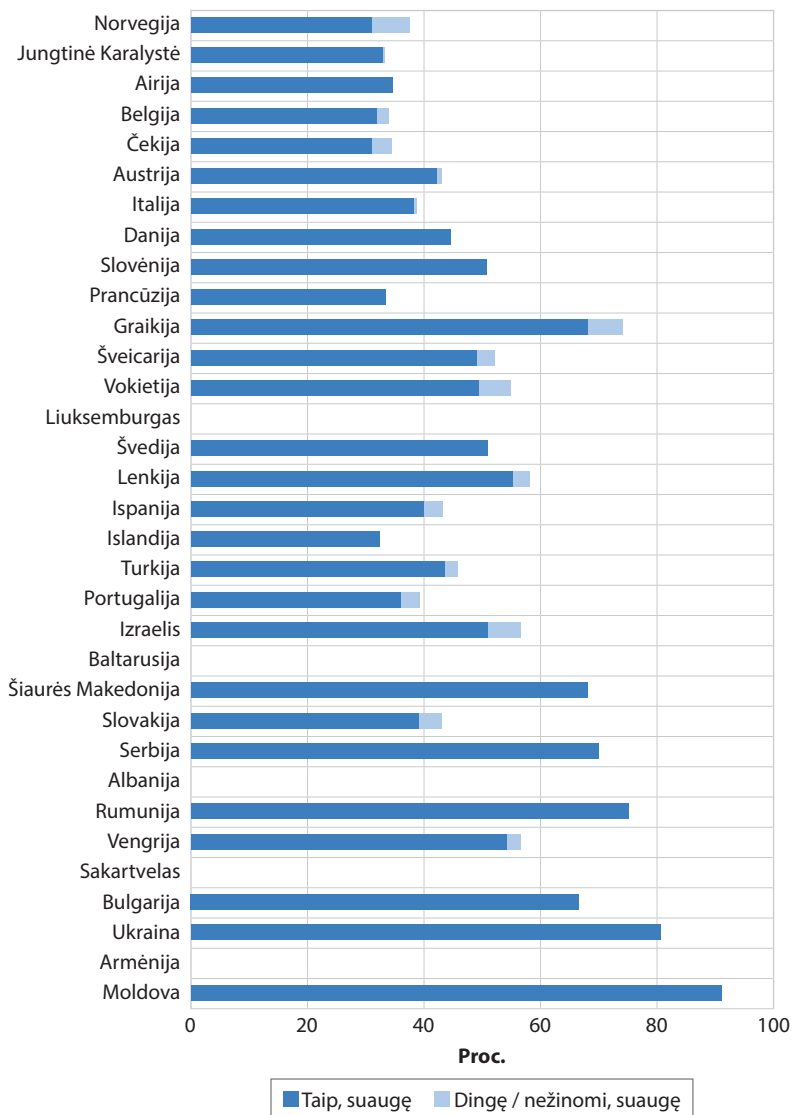
APIBENDRINIMAS

2018–2020 m. laikotarpiu Kauno klini- kų Suaugusiųjų CF centro pacientų skai- čius augo, visiems pacientams liga buvo patvirtinta genetiškai. Dažniausia nusta- tyta mutacija buvo $\Delta F508$. 2014–2020 m. laikotarpiu vidutinis pacientų amžius ilgėjo, didėjo KMI ir buvo išlaikoma stabili kvėpavimo funkcija. Dažniausia nustatytos lėtinės infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Jų dažnis buvo mažėjantis. Gauti rezultatai siejami su ge- rėjančia CF pacientų priežiūra teikiama daugiadalykės komandos specializuotuo- se CF centruose. Periodiškai atliekamos analizės sudaro sąlygas nuodugniau įvertinti priežiūrimų CF sergančių pa- cientų duomenis ir taip gerinti tolesnę priežiūros ir gydymo taktiką.

Gauta 2023 03 01
Priimta 2023 05 04

LITERATŪRA

1. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B.** Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.
2. **Keiser NW, Birket SE, Evans IA, Tyler SR, Croke AK, Sun X, et al.** Defective innate immunity and hyperinflammation in new-born cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(6):683-94.
3. **Elborn JS.** Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
4. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K.** Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų kliniki- nių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistine fibrozės centro patirtis. *Pulmonologija ir alergologija.* 2019;3(2):146-53.
5. **ECFS Patient Registry.** Annual data report 2020. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr (Date last accessed: Feb 24 2023).
6. **Olesen HV, Pressler T, Hjelte L, Mared L, Lindblad A, Knudsen PK, Laerum BN, Johannesson M; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium.** Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(10):959-65.
7. **Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R.** Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(12):1012-20.
8. **Cystic Fibrosis Foundation.** Types of CFTR mutations. Available at: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations> (Date last accessed: Feb 24 2023).
9. **Petrova N, Balinova N, Marakhonov A, Vasilyeva T, Kashiřskaya N, Galkina V, Ginter E, Kutsev S, Zinchenko R.** Ethnic differences in the frequency of CFTR gene mutations in populations of the European and north Caucasian part of the Russian Federation. *Front Genet.* 2021;12:678374.



11 pav. *Pseudomonas aeruginosa* paplitimas tarp suaugusių CF sergančių asmenų 2020 m. duomenimis [5]

Grafike nepateikta informacija iš šalių, kuriose nėra *P. aeruginosa* paplitimo duomenų iš > 10 proc. vaikų ir (arba) suaugusiųjų. CF – cistine fibrozė.

10. **Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A.** Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100272.
11. **Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R.** Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(12):1012-20.
12. **Bass R, Brownell JN, Stallings VA.** Impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutrition status. *Nutrients.* 2021;13(9):2907.
13. **Benden C, Schwarz C.** CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther.* 2021;7(2):377-393.
14. **Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al.** Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1963-70.
15. **Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, et al.** Impact of *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients with chronic inflammatory airway diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):3800.
16. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B, Terlizzi V, Castellani C, et al.** Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.

17. **Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Wiewrodt R, Buhl R.** Short-term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2307-11.
18. **Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, Morgan WJ; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis.** Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):545-53.
19. **Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B.** Dornase alfa in cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141.
20. **Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Wiewrodt R, Buhl R.** Short-term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2307-11.
21. **Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, Von Wartburg M, Wu EQ, et al.** Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(1):44-52.
22. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt.** Cistinė fibrozė. *Vitae Litera,* 2022.
23. **Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Naamani K Al, Sultan R.** Cystic fibrosis liver disease: Know more. *Oman Med J.* 2019;34(6):482-9.
24. **Gursli S, Quittner A, Jahnsen RB, Skrede B, Stuge B, Bakkeheim E.** Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276310.
25. **Cheng K, Ashby D, Smyth RL.** Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD000222
26. **Garcia B, Flume PA.** Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):804-9.
27. **Sly PD, Wainwright CE.** Diagnosis and early life risk factors for bronchiectasis in cystic fibrosis: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(9):1003-10.
28. **Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Padoan R, Chiappini E.** Risk factors for severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: A systematic review. *Front Pediatr.* 2022;10:958658.

A rare case of thermoplastic pneumoconiosis: polyvinyl chloride pneumoconiosis: a case report

YUSUF SAMIR HASANLI¹ [ORCID number 0000-0001-6514-6789](https://orcid.org/0000-0001-6514-6789), MERAL TÜRK² [ORCID number 0000-0002-1288-7097](https://orcid.org/0000-0002-1288-7097),
ŞİRİN ERGÜDEN KENDIRLINAN² [ORCID number 0000-0002-7599-8675](https://orcid.org/0000-0002-7599-8675)

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Department of Occupational Diseases,
²Ege University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Department of Occupational Diseases

Summary. Polyvinyl chloride is a widely used synthetic plastic polymer worldwide. Today, it is used in many areas, such as health, electricity, electronics, and construction, especially in the building sector. It is known to have many harms to human health. Our case is a 39-year-old male patient who has been working in the plastics industry for 16 years. The patient, who was diagnosed with a gastric neuroendocrine tumor while working, applied to us to investigate the relationship between his tumor and work. Although a clear relationship could not be established, it was found that he had pneumoconiosis during the examination. It was thought this was due to the polyvinyl chloride he had been exposed to for years. As a result, pneumoconiosis can also be seen in people working in the thermoplastic industry, apart from classical pneumoconiosis-forming dust such as silica, silicate and coal. It is very important to detect these patients early with screening and prevent exposure.

Keywords: polyvinyl chloride, pneumoconiosis, thermoplastic, polyvinyl chloride pneumoconiosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1166>

INTRODUCTION

Pneumoconiosis is defined as a generally irreversible disease characterized by a fibrotic tissue response that develops as a result of the accumulation of inorganic dust in the lungs. The vast majority of pneumoconiosis develops secondary to occupational exposure. Environmental dust exposure is responsible for a very small part of it. The diagnosis of pneumoconiosis is based on a well-acquired occupational history, lung imaging and the inability to explain this imaging finding for any other reason. Radiological findings occur earlier than clinical signs, findings and pulmonary function test changes. The majority (more than 80%) of dust causing disease worldwide are silica, silicates, asbestos and coal dust. The remaining part is pneumoconiosis, which is generally reported as a case developing due to metal powders, human-made mineral fibers (Man-Made Mineral Fiber, MMMF) and various thermoplastics under the name of “other pneumoconiosis” [1].

Thermoplastics soften and can be molded without disintegrating when exposed to heat, harden again when cooled and dissolve in organic solvents. There is a long list of thermoplastics and a wide range of their uses. For example, Polyvinyl chloride (PVC) and Vinyl copolymers, Polyethylene, Polystyrene, Polypropylene, Polycarbonate, Polyester, Polyurethane, Styrene acrylonitrile, ABS, Polyacrylate and Nylon are among them [1].

Polyvinyl chloride is a thermoplastic used in industry for many years. It is known that PVC seriously affects health in long-term exposure (such as Raynaud’s phenomenon, hepatic angiosarcoma, immune complex diseases, acro-osteolysis, and systemic sclerosis). The most well-known of these is hepatic angiosarcoma [2, 3]. Cases of pneumoconiosis have been reported in occupations exposed to PVC dust and fumes. PVC production work, vinyl chloride polymerization bagging work, plastic scrap work and plastic mill cleaning work are among the professions where PVC pneumoconiosis is reported. In PVC pneumoconiosis, micronodular opacities in the upper and lower zones are characteristic of chest radiography. It may be associated with decreased pulmonary function and obstructive pulmonary disease [1].

CASE REPORT

Our case is a 39-year-old male patient diagnosed with a gastric neuroendocrine tumor and applied because he thought it was related to his job. He has been working as a printing computer operator in a plastics industry company for 16 years. Three years ago, he was diagnosed with a neuroendocrine tumor by the Gastroenterology department in an external center with tremors, palpitations and excitement in the hands and feet. He was operated and followed up. The patient was evaluated by us and the relationship of his illness to the chemicals he was exposed to

at work was investigated. A detailed work history of the patient was taken. He works three shifts, six days a week. He was filling the pump of the printing machine with chemicals in accordance with the formulas prepared beforehand. In the examination of documents from the workplace, it was determined that the main component of these substances is polyvinyl chloride. The patient said that he was exposed to intense chemical dust and fumes during this procedure. He had no history of any other dust exposure. He has a ten-pack-year smoking history. No restrictive or obstructive findings were found in the Pulmonary Function Test. There were no abnormalities in biochemical blood tests. High-resolution computed tomography (HRCT) was planned for the patient due to the presence of multiple millimetric nodular areas in the bilateral lower zones, prominent on the left, on the chest X-ray (Figure 1). HRCT reported apical emphysema, interstitial thickenings (“parenchymal bands”), nodular opacities and ground glass areas in both lungs (Figure 2). Occupational exposure was considered as a result of the opinions of Radiology, Chest Diseases, Medical Oncology and Gastroenterology in terms of the origin of the nodules. Additional procedures (such as bronchoscopy and pathological diagnosis) were not required, and the patient was considered to have polyvinyl chloride-induced pneumoconiosis. The chest X-ray of the patient was reported as p/p 1/0 according to the ILO (International Labor Organization).

DISCUSSION

Since polyvinyl chloride is a material with high added value and increasing in today’s industry, its effects on the health system have been instrumental in various research. PVC, which is in the group 1 carcinogen class, is accused of cancer in many organs. Although the most known among them is liver angiosarcoma, it also causes testicular cancer, brain neuroblastoma, lymphoma and lung adenocarcinoma. On the other hand, cases, such as systemic sclerosis, hypertension, due to vascular fibrosis, Raynaud’s phenomenon and pneumoconiosis have also been reported due to fibrogenic tissue reaction [3].

Polyvinyl chloride pneumoconiosis was first reported as a case in 1970 by Szenda [4] et al. In one case, pneumoconiosis and systemic sclerosis were detected in a worker exposed to cumulative polyvinyl chloride dust (ambient measurement $>10 \text{ mg/m}^3$) for more than ten years [2]. In a case report published in 1995, a 58-year-old male patient was found to have a nodular pattern in the upper zones of the chest X-ray after ten years of exposure to Polyvinyl chloride. HRCT of the patient showed a nodular pattern and thickened intralobular septal lines (“parenchymal bands”) in

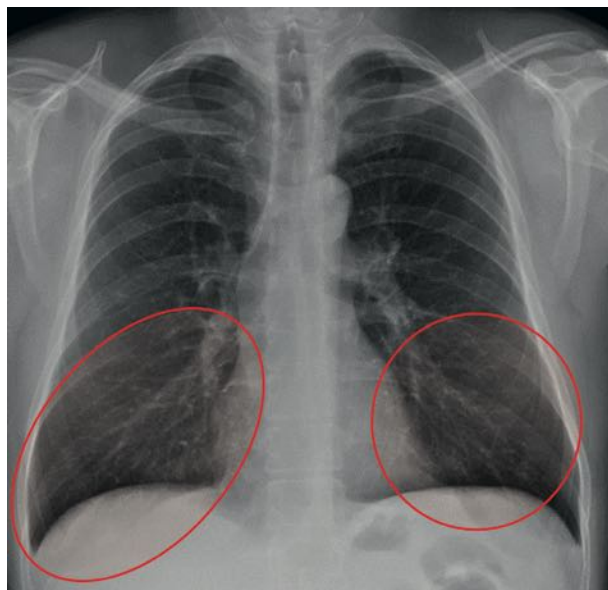


Figure 1. Millimetric nodule image on the patient’s posteroanterior chest X-ray (red areas)

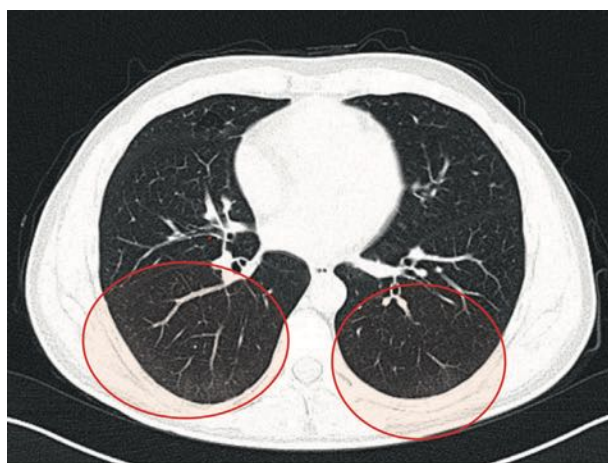


Figure 2. Ground glass and faint millimetric nodules in the patient’s high-resolution computed tomography image (red areas)

the upper lobes, subpleural cysts and traction bronchiectasis in the lower lobes. In the transbronchial lung biopsy performed on this patient, macrophages containing polyvinyl chloride inclusions and

Moksliniai darbai ir apžvalgos

granuloma tissue were detected. HRCT performed one year later revealed scleroderma-like lesions [5]. White et al. reported a case of pneumoconiosis due to heavy PVC exposure in a 35-year-old male patient with dyspnea and restrictive respiratory dysfunction. It was observed that the clinical and radiological findings of the patient improved after weaning from exposure [6]. Workplaces with a polyvinyl chloride dust ambient measurement of more than 10 mg/m³ pose a risk in terms of pneumoconiosis. Exposure to cumulative doses of vinyl chloride dust causes mild small airway disease as well as small nodular opacities in the lungs [7]. A study conducted in Turkey indicates that exposure to polyvinyl chloride dust increases the rate of pathology detection in HRCT by 4.2 times. Unlike irregular/linear opacity and emphysema, round opacity, ground glass pattern and inhomogeneous attenuation were detected only in the PVC exposure group [8].

CONCLUSION

Today tissue diagnosis is not used in the diagnosis of pneumoconiosis. Diagnosis can be made with a detailed occupational history, appropriate differential diagnosis and imaging (HRCT is more sensitive than chest x-ray). Although pneumoconiosis cases in the world and in our country are mostly seen due to silica, silicates, coal dust and metal dust, we know that they sometimes develop due to different exposures. It is important to examine these patients

well, to diagnose them early and to ensure that they are not exposed.

Gauta 2023 02 25

Priimta 2023 03 22

REFERENCES

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Pnömokonyozlarda Sağlık Gözetimi, Klinik Tanı, Kayıt, Bildirim ve İzlem Protokolü. Ankara, 2021. Available at: <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-79088/pnomokonyozlarda-saglik-gozetimi-klinik-tani-kayit-bildirim-ve-izlem-protokolu-yayinlanmistir.html> [Date last accessed: 2023 Mar 20].
2. **Balmes JR.** Occupational lung diseases. In: Ladou J, Harrison RJ. Current diagnosis and treatment, occupational and environmental medicine. 5th edition. San Francisco: McGraw Hill Education, Lange; 2014: 23: 901-60.
3. **Fralish MS, Downs JW.** Vinyl chloride toxicity. [Updated 2021 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544334/> [Date last accessed: 2023 Mar 20].
4. **Arnaud A, Pommier De Santi P, Garbe L, Payan H, Charpin J.** Polyvinyl chloride pneumoconiosis. *Thorax*. 1978; 33(1):19-25.
5. **Studnicka MJ, Menzinger G, Drlicek M, Maruna H, Neumann MG.** Pneumoconiosis and systemic sclerosis following 10 years of exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax*. 1995;50(5):583-5; discussion 589.
6. **White NW, Ehrlich RI.** Regression of polyvinylchloride polymer pneumoconiosis. *Thorax*. 1997;52(8):748-9.
7. **Harrison RJ.** Chemicals. In: Ladou J, Harrison RJ. Current diagnosis and treatment, occupational and environmental medicine. 5th edition. San Francisco: McGraw Hill Education, Lange; 2014.
8. **Süyük H, Bayram N.** Polivinil klorür maruziyetinin pulmoner sisteme etkileri/Pulmonary manifestations of polyvinyl chloride exposure [Dissertation]. Gaziantep, Türkiye: Gaziantep Üniversitesi; 2009. Available at: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=Geimer1trRBSf-ydxCEKEg&no=y9HD8ciT7nnyO3fBxv9TYQ> [Date last accessed: 2023 Mar 20].

Mokslinės tezės

Skirtingų kraujo eozinofilų potipių poveikis bronchų lygiųjų raumenų ląstelių migracijai ir su tarpląstelinio užpildu susijusiai proliferacijai sergant astma

BLOOD EOSINOPHIL SUBTYPES AFFECT MIGRATION OF AIRWAY SMOOTH MUSCLE CELLS AND THEIR ECM-RELATED PROLIFERATION IN ASTHMA

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², IEVA JANULAITYTĖ³, GRETA ŠEŠKAITĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika, ³Kauno klinikos Laboratorinės medicinos klinika

Įvadas. Manoma, kad skirtingų kraujo eozinofilų potipių – uždegiminių eozinofilų (EOS_{užd}) ir plaučių rezidentinių eozinofilų (EOS_{rez}) – biologinės savybės skiriasi, todėl jie gali nevienodai veikti bronchų lygiųjų raumenų ląsteles (BLRL), taip prisidedant prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi, sergant astma. **Tikslas.** Įvertinti eozinofilų potipių poveikį BLRL migracijai, su tarpląstelinio užpildu susijusiai proliferacijai ir COL1A1, FN, TGF-β₁, kontraktinio aparato baltymų genų raiškai, sergant astma. **Metodai.** Tyrimo metu buvo ištirta 17 įkvėpamųjų gliukokortikoidų nevartojusių nesunkia alergine astma (AA) ir 15 sunkia eozinofiline astma (SEA) sergančių pacientų bei 12 sveikų asmenų (SA) kontrolės grupėje. Kraujo eozinofilai išskirti naudojant centrifugavimą aukšto tankio Ficoll gradientu ir magnetinę separaciją, tuomet buvo skirstomi potipiais, naudojant magnetinę žymę konjuguotus antikūnus prieš CD62L. Eozinofilų potipių poveikis BLRL migracijai buvo vertintas žaizdos gijimo metodu po 72 val. inkubacijos. Genų raiškos vertinimas buvo atliktas naudojant atvirkštinės transkriptazės kiekybinę polimerazės grandininės reakcijos analizę. BLRL proliferacija įvertinta praėjus 48 val. nuo naujų BLRL užsėjimo ant tarpląstelinio užpildo komponentų, naudojant Alamaro mėlio reagentą. **Rezultatai.** Visų tiriamųjų grupių eozinofilų potipiai skatino BLRL migraciją, lyginant su BLRL, inkubuotomis be eozinofilų ($p < 0,05$). Po inkubacijos su AA ir SEA pacientų eozinofilų potipiais, BLRL migracija, su tarpląstelinio užpildu susijusi proliferacija ir COL1A1, FN, TGF-β₁, sm-MLCK, sm-MHC, SM22, α-sm-aktino genų raiška BLRL ląstelėse buvo reikšmingai didesnė, lyginant su SA ($p < 0,05$). Be to, abiejų astmos grupių EOS_{rez} poveikis BLRL migracijai, su tarpląstelinio užpildu susijusiai proliferacijai ir FN, sm-MHC ir SM22 genų raiškai BLRL buvo reikšmingai didesnis nei EOS_{užd}, o sergančiųjų SEA pacientų kraujo eozinofilų poveikis buvo didesnis nei atitinkamų eozinofilų potipių AA grupėje ($p < 0,05$). **Išvados.** Kraujo eozinofilų potipiai, ypač EOS_{rez}, skatina BLRL migraciją, su tarpląstelinio užpildu susijusią proliferaciją bei didina FN, sm-MHC ir SM22 genų raišką sergant AA, o didžiausias poveikis nustatytas SEA grupėje.

CD4+CD25+FoxP3+ T reguliaciniai limfocitai ir su jais susiję citokinai sergantiesiems atopinėmis ligomis

CD4+CD25+FoxP3+ T REGULATORY LYMPHOCYTES AND THEIR ASSOCIATED CYTOKINES IN ATOPIC DISEASES

DAINA BASTYTĖ^{1,2}, LAURA TAMAŠAUSKIENĖ^{1,2}, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija

Įvadas. Atopinės ligos (ypač atopinis dermatitas ir alerginė astma), susijusios su išreikštu imuniniu atsaku į išorinius aplinkos alergenų, yra paplitusios pasaulyje ir sergamumas jomis sparčiai didėja. Pastaraisiais metais nustatyta, kad T reguliaciniai limfocitai (T_{reg}) yra vienos svarbiausių ląstelių, kurios slopina imuninį uždegimą atopijos metu, todėl imuninių mechanizmų, susijusių su T_{reg} limfocitais, ištyrimas gali būti naudingas, vertinant atopijos raišką ir ieškant geresnių atopinių ligų kontrolės

Moksliniai darbai ir apžvalgos

strategijų. **Tikslas.** Įvertinti CD4+CD25+FoxP3+ T_{reg} limfocitų ir su jais susijusių citokinų kiekį, sergant atopinėmis ligomis ir palyginti šiuos rodiklius su sveikų asmenų tyrimo duomenimis. **Metodai.** Ištirti 39 asmenų, sergančių atopinėmis ligomis (19 – vidutinio sunkumo arba lengvos eigos alergine astma, 20 – vidutinio sunkumo arba lengvos eigos atopiniu dermatitu) ir 15 sveikų asmenų periferinio kraujo mėginiai. CD4+CD25+FoxP3+ T_{reg} limfocitų vertinimui iš periferinio kraujo išskirtos mononuklearinės ląstelės buvo nudažytos specifiniais monokloniniais antikūnais ir analizuotos tėkmės citometrijos metodu. Citokinų interleukino (IL) 5, IL-10, transformuojančio augimo faktoriaus β_1 (TGF- β_1), bendrojo imunoglobulino E (IgE) kiekis serume nustatytas standartiniu imunofermenitinės analizės (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) metodu. **Rezultatai.** Sergančiųjų atopiniu dermatitu ir alergine astma periferinio kraujo mėginiuose nustatytas reikšmingai mažesnis CD4+CD25+FoxP3+ T_{reg} limfocitų kiekis nei sveikiems tiriamiesiems ($0,44 \pm 0,04$; $0,43 \pm 0,03$ ir $0,65 \pm 0,05$ proc., $p < 0,05$), vertinant citokinus – didesnis IL-5 ($122,3 \pm 13,5$; $117,7 \pm 0,05$ ir $74,9 \pm 9,7$ pg/ml) bei mažesni IL-10 ($18,6 \pm 0,8$; $20,5 \pm 0,9$ ir $27,9 \pm 3,7$ pg/ml) ir TGF- β_1 ($9,2 \pm 0,8$; $9,3 \pm 0,7$ ir $12,6 \pm 0,7$ ng/ml, atitinkamai, $p < 0,05$) kiekis serume. Sergančiųjų atopiniu dermatitu ir alergine astma grupėse bendrojo IgE ir eozinofilų kiekiai kraujyje buvo reikšmingai didesni, lyginant su sveikais tiriamaisiais ($577,7 \pm 356,6$; $938,4 \pm 338,5$ ir $12,9 \pm 5,7$ IU/ml, $p < 0,05$; $0,44 \pm 0,16$; $0,42 \pm 0,05$ ir $0,03 \pm 0,01 \times 10^9/l$, $p < 0,01$). Nustatyta, kad atopinių ligų grupėje CD4+CD25+FoxP3+ T_{reg} limfocitai buvo susiję su bendruoju IgE ($r = 0,36$, $p < 0,01$) ir kraujo eozinofilų kiekiu ($r = 0,50$, $p < 0,01$), rastos reikšmingos sąsajos tarp eozinofilų kiekio ir TGF- β_1 ($r = -0,38$, $p < 0,01$), IL-10 ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Išvados. Sergant alergine astma ir atopiniu dermatitu, sumažėjęs CD4+CD25+FoxP3+ T_{reg} limfocitų, IL-10 ir TGF- β_1 kiekis, bei jų ryšys su atopijos žymenimis, leidžia daryti prielaidą apie šių ląstelių ir jų išskiriamų citokinų reikšmę atopinių ligų patogenezėje.

Įsijautrinimo namų dulkių erkių alergenams profiliai, sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis. Pilotinis tyrimas

SENSITIZATION PROFILES TO HOUSE DUST MITE ALLERGENS IN ALLERGIC AIRWAY DISEASES. A PILOT STUDY

SANDRA SAKALAUSKAITĖ¹, EDITA GASIŪNIENĖ^{1,2}, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija,

²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Namų dulkių erkės (NDE) yra vienas labiausiai paplitusių įkvepiamųjų alergenų šaltinių, turinčių reikšmę alerginėms kvėpavimo takų ligoms (alerginei astmai (AA) ir alerginiam rinitui (AR). Nors dažniausiai įsijautrinimą lemia NDE rūšys: *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *D. farinae*, kurių pagrindiniai komponentai: Der p 1, Der p 2 ir Der f 1, Der f 2, tačiau naujausi tyrimai rodo, kad AA metu reikšmingas ir Der p 23 komponentas. **Tikslas.** Įvertinti įsijautrinimo NDE alergenams profilius, sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis. **Metodai.** Tyrimui buvo atrinkta 40 suaugusiųjų (17 vyrų ir 23 moterys), nuo 20 iki 56 metų amžiaus, kuriems pasireiškė AR ir (arba) AA simptomai. Jiems buvo atliktas specifinių imunoglobulinų E (sIgE) nustatymas kraujo serume *in vitro* diagnostikos sistema „Alex2“ (Macro Array Diagnostics GmbH, Austrija). **Rezultatai.** 65 proc. tirtų pacientų, nepriklausomai nuo jų ligos pobūdžio, buvo įsijautrinę *D. pteronyssinus* ir 62,5 proc. *D. farinae* išskiriamiems alergenams. Didžiausias įsijautrinimo dažnis nustatytas pagrindiniams komponentams: Der f 2 (72 proc.), Der p 2 (68 proc.), Der p 1 (52 proc.), Der f 1 (48 proc.). 52 proc. tiriamųjų buvo įsijautrinę Der p 23 komponentui, dažniau sergant AA+AR nei AR. 84 proc. pacientų, įsijautrinusių NDE išskiriamiems alergenams, buvo nustatytas įsijautrinimas maisto erkės *Lepidoglyphus destructor* alergenui Lep d 2. sIgE vertės, nustatytos prieš šį alergeną, buvo reikšmingai susijusios su sIgE rodmenimis, nustatytais prieš Der f 2 ir Der p 2 komponentus ($r = 0,950$; $0,906$; $p < 0,001$). **Išvados.** Tyrimo rezultatai rodo, kad daugiau nei 60 proc. sergančiųjų alerginėmis kvėpavimo takų ligomis yra įsijautrinę NDE išskiriamiems alergenams (dažniausiai Der f 2 ir Der p 2). Didžioji dalis šių pacientų yra įsijautrinę ir maisto erkės *Lepidoglyphus destructor* alergenui Lep d 2. Tai leidžia daryti prielaidą, kad, vertinant įsijautrinimą NDE alergenams, tikslinga rinktis platesnio šio alergeno komponentų spektro paletes.

Nepageidaujamos reakcijos į vakcinas nuo COVID-19, sergant alerginėmis ligomis

SIDE EFFECTS OF THE COVID-19 VACCINES IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

EGIDIJA KUKARSKYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Matricinės ribonukleino rūgšties (mRNR) vakcinų nuo koronaviruso ligos 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) klinikiniai tyrimai įrodė veiksmingumą, kuriant specifinę imuninės sistemos apsaugą. Rizikos patirti nepageidaujamas reakcijas (NR) į vakciną valdymas padėtų išvengti pavojingos alergijos apraiškų bei įrodytų, kad naujų mRNR vakcinų naudojimas yra saugus. **Tikslas.** Nustatyti NR į mRNR vakciną dažnį ir pobūdį, įsijautrinimą vakcinai sergančiųjų alerginėmis ligomis grupėje. **Metodai.** Retrospektyviai analizuoti 166 pacientų duomenys, kurie dėl NR į mRNR vakciną konsultuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos ambulatorijoje nuo 2021 m. kovo mėn. 3 d. iki 2022 m. gegužės mėn. 5 d. 118 asmenų atlikti provokuojamieji odos mėginiai (POM) su mRNR vakcina: 98 (83,1 proc.) moterims ir 20 (16,9 proc.) vyrų nuo 21–87 metų, amžiaus mediana – 51,5 metų. Visiems tiriamiesiems POM atlikti su „Comirnaty“ („BioNTech“ / „Pfizer“) 30 µg, odos dūrio 1:1 ir įodiniai 1:10 mėginiai, vertintos greitojo (po 20 min.) ir lėtojo (po 24 val.) tipo reakcijos. **Rezultatai.** Remiantis anamnezės duomenimis, išskirtos šios tiriamųjų grupės: patyrę NR į medikamentus – 51 (43,2 proc.); patyrę NR į skiepus – 51 (43,2 proc.), tarp jų po pirmosios mRNR vakcinų dozės – 31 (26,3 proc.); sergantieji kitomis alerginėmis ligomis – 16 (13,6 proc.). Patyrusieji NR į mRNR vakciną, suskirstyti į dvi grupes: patyrusieji vietines – 16 (51,6 proc.) ir sisteminės – 15 (48,4 proc.) reakcijas. Teigiami POM su mRNR vakcina nustatyti 16 (13,6 proc.) asmenų: greitojo tipo – 9 (56,3 proc.) ir lėtojo tipo – 7 (43,8 proc.). Visose tiriamųjų grupėse reikšmingo skirtumo tarp nustatytų teigiamų POM nebuvo. **Išvados.** Teigiami POM su mRNR vakcina nuo COVID-19 vienodai dažnai nustatyti visose sergančiųjų alerginėmis ligomis grupėse ir nepriklausė nuo kitų veiksnių, pavyzdžiui, buvusios sisteminės NR po pirmos mRNR vakcinų dozės.

Biologiškai aktyvios medžiagos kaip potencialūs biologiniai žymenys 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui atpažinti

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR THE RECOGNITION OF TYPE 2 AIRWAY INFLAMMATION

JOLITA PALAČIONYTĖ¹, AIRIDAS RIMKŪNAS², EGLĖ VASYLĖ², ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS²,
ASTRA VITKAUSKIENĖ³, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

³LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Įvadas. Astma yra heterogeninė liga, todėl svarbu suprasti jos patogenezę, nustatyti fenotipą ir parinkti tinkamą gydymą. Sergantiems astma dažniausiai nustatomas 2 tipo (T2) kvėpavimo takų uždegimas, kurį atpažinti padeda biologiniai žymenys. Tirta daug biologinių žymenų, tačiau tik keletas iš jų taikomi klinikinėje praktikoje. **Tikslas.** Iširti kraujyje cirkuliuojančias biologiškai aktyvias medžiagas (tirozin-proteinkinazę Met (MET), tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetą (sIL-5Ra), pentaksiną 3 (PTX3), tioredoksiną 1 (TRX1), I C telopeptido I tipo kolageną (ICTP), matriksinio metaloproteinazę-9 (MMP-9) kaip biologinius žymenis T2 kvėpavimo takų uždegimui atpažinti. **Metodai.** Į tyrimą įtraukta 20 asmenų, sergančių nesunkia alergine astma (AA) ir 16 sveikų asmenų (kontrolinė grupė). Visiems tiriamiesiems paimti veninio kraujo mėginiai. AA sergantiems pacientams papildomai atliktas bronchų provokacinis mėginys alergenu (lot. *Dermatophagoides pteronyssinus*), o kraujo mėginiai pakartotinai paimti praėjus 24 val. po provokacinio mėginio. Tirtų biologiškai aktyvių medžiagų koncentracija kraujyje matuota naudojant imunofermentinę analizę (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) ir Luminex technologiją (Luminex® 100/200™ System). **Rezultatai.** AA grupėje eozinofilų skaičius ir TRX1 kiekis buvo

Moksliniai darbai ir apžvalgos

reikšmingai didesnis, lyginant su kontroline grupe, o po bronchų provokacinio mėginio dar padidėjo ($p < 0,05$). sIL-5Ra ir MMP-9 kiekis AA grupėje taip pat buvo reikšmingai didesnis, lyginant su kontroline grupe ($p < 0,05$), tačiau bronchų provokacinis mėginys reikšmingos įtakos neturėjo ($p > 0,05$). O PTX3 ir ICTP kiekis AA grupėje buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su kontroline grupe ($p < 0,05$), o po bronchų provokacinio mėginio nepakito ($p > 0,05$). ICTP ir MMP-9 kiekis AA grupėje reikšmingai koreliavo su eozinofilų skaičiumi (atitinkamai $r = -0,57$; $0,46$, $p < 0,05$). **Išvados.** ICTP ir MMP-9 potencialūs 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys.

1 lentelė. Eozinofilų skaičius ir biologiškai aktyvių medžiagų kiekis

	AA		Sveiki asmenys (kontrolinė grupė)
	V1	V2	
Eozinofilų skaičius kraujyje ($\times 10^9/l$)	$0,34 \pm 0,05^{*#}$	$0,46 \pm 0,05^{\#}$	$0,10 \pm 0,01$
sIL-5Ra (ng/ml)	$71,0 \pm 13,4^{\#}$	$55 \pm 15,9$	$26,4 \pm 7,4$
PTX3 (pg/ml)	$562,7 \pm 88,2^{\#}$	$492,5 \pm 106,6$	$1498,0 \pm 273,5$
TRX1 (ng/ml)	$130,6 \pm 15,3^{*#}$	$136,1 \pm 19,5$	$107,7 \pm 13,1^{\xi}$
ICTP (pg/ml)	$518,6 \pm 18,8^{\# \xi}$	$476,3 \pm 35,9$	$614,9 \pm 38$
MMP-9 (pg/ml)	$338,9 \pm 64,6^{\#}$	$262,8 \pm 67,4^{\xi}$	$255,2 \pm 59,0^{\xi}$

AA – alerginė astma; ICTP – I C telopeptido I tipo kolagenas; MMP-9 – matriks metaloproteinazė-9; PTX3 – pentaksinas-3; sIL-5Ra – tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetas; TRX1 – tioredoksinas-1; V1 – pirmas vizitas (prieš atliekant bronchų provokacinį mėginį); V2 – antras vizitas (24 val. po bronchų provokacinio mėginio).

* $p < 0,05$, lyginant su AA grupės antru vizitu, $^{\#}p < 0,05$, lyginant su kontroline grupe, $^{\xi}p < 0,05$ koreliacija su eozinofilų skaičiumi.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimai, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei mirštamumas – pavojingas, bet koreguojamas derinys

EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CARDIOVASCULAR DISEASE AND MORTALITY ARE A DANGEROUS BUT MODIFIABLE COMBINATION

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje. Vieni labiausiai įtaką darančių veiksnių – ligos paūmėjimai ir pastaruoju metu vis dažniau minimos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. LOPL paūmėjimai, ypač vidutinio sunkumo ir sunkūs, susiję su dažnesniais pakartotiniais paūmėjimais ateityje, didesnėmis gydymui tenkančiomis išlaidomis, lyginant su stabilios eigos LOPL. Sergant LOPL, dažnai nustatoma ir gretutinių, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, ligų, kurios gali prisidėti prie LOPL paūmėjimo apraiškų. Tiek LOPL paūmėjimai, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra susiję su didesniu mirštamumu. Dėl šios priežasties svarbu neuždelstas trigubos terapijos skyrimas po dviejų vidutinio arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo, kai pacientas buvo gydytas dviguba terapija, siekiant išvengti būsimų ligos paūmėjimų bei sumažinti gydymui tenkančias išlaidas, taip pat mažinti mirštamumą. Siekiant geresnių rezultatų, LOPL gydymas turi būti nuolat peržiūrimas ir optimizuojamas pagal atnaujinamas rekomendacijas bei naujus duomenis. Išskirtinis dėmesys, sergant LOPL, taip pat turi būti skiriamas širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, jų gydymo optimizavimui dėl pavojingo tarpusavio ryšio.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimas, širdies ir kraujagyslių ligos, mirštamumas, triguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide. One of the most influencing factors are COPD exacerbations and cardiovascular diseases. Exacerbations of COPD, especially moderate and severe, are associated with more frequent future exacerbations and higher costs of treatment compared to stable COPD. When suffering from COPD, concomitant diseases, especially diseases of the cardiovascular system, are often detected, which can contribute to the manifestation of exacerbation of COPD. Both COPD exacerbations and cardiovascular disease are associated with higher mortality. Therefore, prompt administration of triple therapy after two moderate or one severe COPD exacerbation when the patient has been treated with dual therapy is important in order to prevent future exacerbations and reduce treatment costs, as well as mortality. To achieve better outcomes, COPD treatment must be continuously reviewed and optimized based on updated recommendations and new data. Due to the dangerous interrelationship, special attention must be paid to diseases of the cardiovascular system and the optimization of their treatment in COPD.

Key words: COPD, exacerbation, cardiovascular disease, mortality, triple therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1179>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje [1]. Vieni labiausiai jai įtaką darančių veiksnių – ligos paūmėjimai ir pastaruoju metu vis dažniau minimos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos.

LOPL paūmėjimas yra reikšminga klinikinė problema, susijusi su prastesne plaučių funkcija, blogėjančia gyvenimo kokybe ir sumažėjusiu fiziniu aktyvumu, didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis bei didesniu mirtingumu [2]. LOPL paūmėjimų paplitimas yra

didelis, pavyzdžiui, vertinant trejų metų ir ilgesnės trukmės tyrimus, per vertinimo laikotarpį juos patyrė daugiau nei 50 proc. pacientų [3]. Kiti duomenys rodo, kad 29–47 proc. pacientų, sergančių LOPL, kasmet patiria bent vieną paūmėjimą [4]. Taip pat paūmėjimai gali kartotis: 23 proc. LOPL sergančių pacientų pasireiškia ≥ 2 vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, o 14 proc. pacientų – ≥ 3 paūmėjimai per metus [3, 5, 6]. Didžiausia našta tenka pasireiškus vidutinio sunkumo arba sunkiems paūmėjimams [7]. Jau vienas patirtas vidutinio sunkumo paūmėjimas di-

dina paūmėjimų riziką ateityje [7]. Patyrus bent vieną LOPL paūmėjimą, patenkama tarsi į uždara spiralę su nuolat blogėjančiomis baigtimis. Skaičiuojama, kad daugiau nei penktadalis pacientų, pirmą kartą gydytų stacionare dėl LOPL paūmėjimo, miršta per vienerius metus nuo išrašymo [2].

LOPL yra susijusi su daugeliu gretutinių ligų [8, 9]. Vienomis svarbiausių, sergant LOPL, įvardijamos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. Tiek LOPL, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos turi panašius rizikos veiksnius (pvz., senėjimas, rūkymas, sėslus gyvenimo būdas [10–12]) bei yra dažnai nustatomos kartu [8, 9, 13]. Atliktų tyrimų duomenimis, LOPL, ypač jos paūmėjimai, yra nepriklausomas ir vienas labiausiai su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis susijęs rizikos veiksnys, o širdies ir kraujagyslių sistemos ligos susijusios su padidėjusiu mirtingumu nuo visų priežasčių, sergant plaučių ligomis [14].

Straipsnyje pateikiami duomenys, kodėl svarbu išvengti arba bent suretinti vidutinio sunkumo ir sunkius LOPL paūmėjimus, laiku koreguoti skiriamą LOPL gydymą bei kaip tai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis.

LOPL IR VIDUTINIO SUNKUMO, SUNKŪS PAŪMĖJIMAI

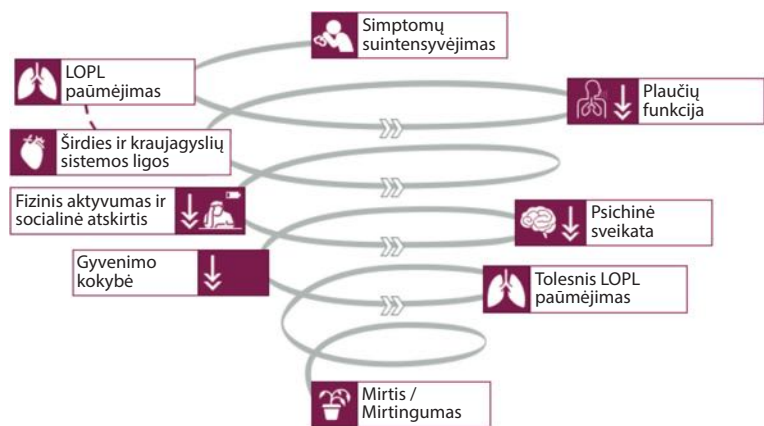
LOPL yra nuolat progresuojanti liga. Spartesnę ligos progresavimą gali lemti ligos paūmėjimai [15], kurie yra vieni svarbiausių LOPL gydymo taikinių [2, 3, 16, 17]. Priklausomai nuo jų dažnio ir sunkumo, galima numatyti ligos eigą. Daugiausia dėmesio skiriama vidutinio sunkumo (gydomi geriamaisiais gliukokortikoidais, antibiotikais; paprastai – ambulatorinėmis sąlygomis) ir sunkiems (kai reikalingas hospitalizavimas) ligos paūmėjimams. Vertinant tokių paūmėjimų sukeltą žalą, siekiama gydymą optimizuoti taip, kad pavyktų jų išvengti arba bent suretinti. Netgi vienas patirtas LOPL paūmėjimas blogina savijautą, stebima blogėjanti plaučių funkcija, didėja širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, apribojamas fizinis aktyvumas, socialinis gyvenimas, nukenčia psichinė sveikata, gyvenimo kokybė ir tai tampa tolesnius LOPL paūmėjimus skatinančiu veiksniumi. Sukuriama tarsi spiralė, kurios pabaigoje – mirtis [2, 18] (1 pav.).

Įrodyta, kad vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas padidina gydymo stacionare riziką 21 proc. [15]. Be to, vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas padidina būsimų vienas po kito sekančių paūmėjimų riziką, dėl kurių liga progresuos sparčiau, didės mirties rizika [4]. Paūmėjimų riziką gali padidinti ir gretutinės, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, didinančios stacionarizavimo poreikį, gydymo išlaidas

ir mirštamumą. Pavyzdžiui, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, praėjus 30 dienų po vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, padidėja daugiau nei keturis kartus ir yra dar didesnė (iki 10 kartų) praėjus 30 dienų po paūmėjimo, kurį gydyti reikėjo stacionare [19].

Atliktas retrospektyvusis stebėsenos kohortinis tyrimas [20], kuriuo siekta įvertinti, kaip dažnai po pirmo sunkaus LOPL paūmėjimo pacientai pakartotinai stacionarizuojami, koks taikomas gydymas, kokios yra gretutinės ligos ir koks mirtingumas. Tyrimo populiacija – 51 247 pacientai; 35 proc. pacientų iki stacionarizavimo nevartojo įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IKS), ilgo veikimo β_2 agonistų (IVBA) arba ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistų (IVMA), 38 proc. pacientų netęsė gydymo ir po stacionarinio LOPL paūmėjimo gydymo. Pakartotinis stacionarizavimas dėl antro sunkaus LOPL paūmėjimo per 30 dienų įvyko 11,5 proc., per 90 dienų – 17,8 proc. ir per 365 dienų – 24 proc. asmenų. Per pirmuosius stebėsenos metus po patirto sunkaus LOPL paūmėjimo mirė 24 proc. pacientų. Mirtingumo rizika tiek dėl visų priežasčių, tiek dėl LOPL didėjo kiekvieną kartą po pakartotinio stacionarizavimo. Gretutinės ligos, pavyzdžiui, išeminė širdies liga, širdies nepakankamumas, pneumonija, buvo dažnesnės pacientams, kurie buvo stacionarizuoti pakartotinai, nei tiems, kuriems neprireikė gydymo ligoninėje.

LOPL paūmėjimai yra susiję su reikšminga ekonomine našta, nes jų ir kylančių komplikacijų gydymui tenka didžioji metinių su LOPL susijusių medicininių išlaidų dalis [21]. Taigi, paūmėjimų dažnio ir sunkumo mažinimas turėtų būti vienas pagrindinių gydymo tikslų, siekiant sumažinti tenkančią klinikinę ir ekonominę LOPL naštą [16]. LOPL gydymas pagal Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) [22] rekomendacijas grindžiamas simptomais ir paūmėjimų dažniu. Todėl, jei per pastaruosius metus



1 pav. LOPL paūmėjimų spiralė [2, 18]

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Farmakoterapija

pacientui kartojasi vidutinio sunkumo arba įvyko bent vienas sunkus LOPL paūmėjimas, gydymas turi būti stiprinamas ir šiuo aspektu sprendžiama apie trigubą terapiją (IKS / IVBA / IVMA), nepaisant kokia dviguba terapija buvo skirta iki tol – IVBA / IVMA arba IVBA / IKS [16]. Svarbu ir tai, kad gydymo korekcija neužtrukėtų, siekiant užkirsti kelią vėlesniems paūmėjimams arba juos retinti, taip pat ir mažinti gydymui tenkančias išlaidas.

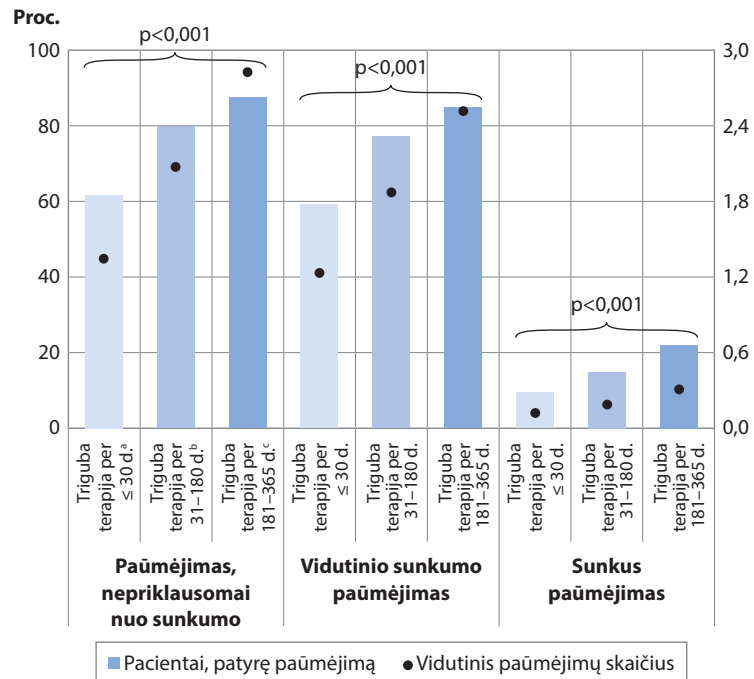
LAIKU SKIRTOS TRIGUBOS TERAPIJOS LOPL GYDYTI NAUDA. PRIMUS KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas retrospektyvusis stebėsenos tyrimas [16]. Jame dalyvavo ≥ 40 metų amžiaus LOPL sergantys pacientai, kuriems skirtas gydymas triguba terapija (būtina sąlyga – ≥ 2 vidutinio arba ≥ 1 sunkus paūmėjimas per praėjusius metus). Pirminės vertinamos baigtys buvo LOPL paūmėjimai, sveikatos priežiūros išteklių naudojimas ir sveikatos priežiūros išlaidos per 12 mėn. stebėsenos. Pacientai suskirstyti pagal trigubos terapijos skyrimo laiką (laikas matuotas nuo antro vidutinio sunkumo paūmėjimo arba nuo pirmo sunkaus paūmėjimo): laiku skirtas gydymas – per ≤ 30 dienų; kiek uždelstai – praėjus 31–180 dienų arba gerokai vėluojant – 181–365 dienų. Vertinta, kokį poveikį trigubos terapijos atidėjimas 30 dienų intervalais turi LOPL paūmėjimams ir jų dažniui, taip pat medicininėms išlaidoms.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 24 770 pacientų. Beveik trys ketvirtadaliai (73,3 proc.) pacientų pradinio tyrimo vizito metu buvo gydomi bent vienu ilgo veikimo bronchus plečiančiu įkvėpiamuoju vaistu ir 81,6 proc. – trumpo veikimo bronchus plečiančiu įkvėpiamuoju vaistu. Dažniausiai vartoti vaistai buvo IKS / IVBA (45,3 proc.) ir IVMA (26,2 proc.). 7 577 pacientams triguba LOPL terapija po dviejų vidutinio sunkumo arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo buvo skirta per ≤ 30 dienų (vidutiniškai – $7,5 \pm 9,4$ d.), 9 676 – per 31–180 d. ($98,5 \pm 43,7$ d.), o 7 517 – net per 181–365 d. ($260 \pm 48,9$ d.). Vidutinė trukmė nuo paūmėjimo iki trigubos terapijos paskyrimo buvo 120 (± 107) dienų.

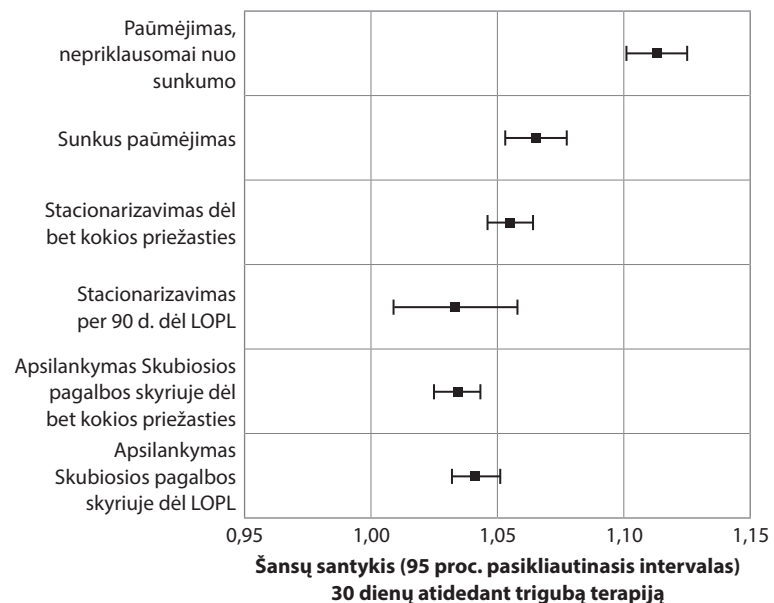
Išanalizavus tyrimo rezultatus, nustatyta, kad laiku neskyrus trigubos terapijos, daugiau išlaidų teko sprendžiant turimas gretutines ligas, reikėjo vartoti daugiau

trumpo veikimo bronchus plečiančių vaistų ir papildomo deguonies ($p < 0,05$) [16]. Kiekvieną kartą 30 dienų atidedant gydymą triguba terapija, 11 proc. padidėjo paūmėjimų ir 7 proc. sunkių paūmėjimų tikimybė (šansų santykis (ŠS) [95 proc. pasikliautinis intervalas (PI)] atitinkamai: 1,11 [1,10–1,13] ir 1,07 [1,05–1,08]), 4,3 proc. padažnėjo paūmėjimai (95 proc. PI: 3,9–4,6 proc.) (2 pav.), 1,8 proc. padidėjo



2 pav. LOPL paūmėjimai per 12 mėn. stebėsenos laikotarpi [16]

*Trigubas gydymas per 30 dienų po antro vidutinio sunkumo arba pirmo sunkaus paūmėjimo, arba paūmėjimo dieną; ^bTriguba terapija per 31–180 d. po paūmėjimo; ^cTrigubas gydymas per 181–365 d. po paūmėjimo.



3 pav. Koreguoti šansų santykiai (95 proc. pasikliautiniai intervalai) dėl visų priežasčių ir su LOPL susijusių sveikatos priežiūros išteklių naudojimo ir LOPL paūmėjimų per 12 mėn. stebėsenos laikotarpi, 30 dienų atidėjus trigubos terapijos skyrimą [16]

medicininės išlaidos dėl įvairių priežasčių (95 proc. PI: 1,3–2,3 proc.) ir 2,1 proc. su LOPL susijusios išlaidos (95 proc. PI: 1,6–2,6 proc.). Vėluojant skirti trigubą terapiją, sveikatos priežiūros išlaidos per 12 mėn. stebėsenos laikotarpį padidėjo: per 31–180 d. – 28 proc., per 181–365 d. – 42 proc., palyginus su tais, kuriems triguba terapija skirta per ≤ 30 d. ($p < 0,001$) [16]. Nustatyta ir tai, kad laiku pradėjus skirti trigubą terapiją, receptų gretutinių ligų gydymui išrašyta iki 13–14 proc. mažiau.

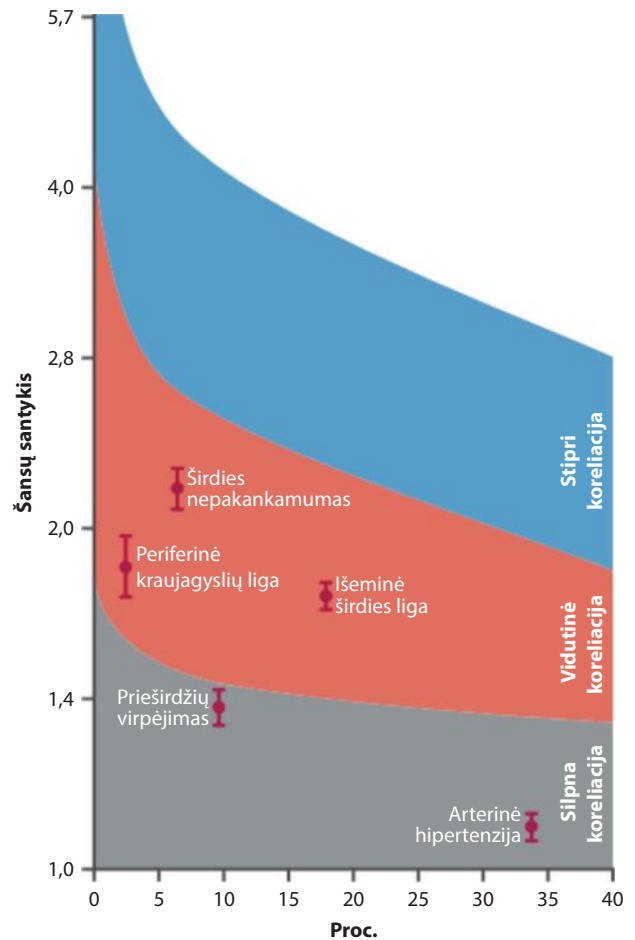
Kiekvienas papildomas 30 d. trigubos terapijos atidėjimas buvo susijęs su reikšmingai – 5,5 proc. ir 3,3 proc. – didesne tikimybe būti stacionarizuotam dėl bet kokios priežasties arba pakartotinai kreiptis pagalbos per 90 dienų dėl LOPL (3 pav.).

LOPL IR ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS LIGOS

LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligos dažnai pasireiškia kartu ir yra susijusios su blogesniais rezultatais nei vertinant kiekvieną ligą atskirai [23, 24]. Nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp LOPL ir širdies nepakankamumo, išeminės širdies ligos ir periferinių kraujagyslių ligos; silpnas ryšys – tarp LOPL ir prieširdžių virpėjimo bei arterinės hipertenzijos (4 pav.) [25].

Patofiziologiniu požiūriu svarbūs aspektai: lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, plaučių hiperinfliacija ir LOPL paūmėjimai, o tai rodo, jog gydymas ir turėtų būti nukreiptas į juos. Tai yra svarbu, nes lėtinis kvėpavimo takų uždegimas gali paskatinti sisteminį uždegimą, kurio pasekmė gali būti širdies ir kraujagyslių sistemos aterotrombozė [26]. Dėl hiperinfliacijos suspaudžiama širdis, o tai trukdo pumpuoti kraują ir užtikrinti jo išotinimą deguonimi, todėl sumažėja fizinio krūvio toleravimas [27]. Hipoksijos sukelta vazokonstrikcija plaučiuose gali lemti plautinės hipertenzijos atsiradimą, dėl to gali išsivystyti dešinės širdies nepakankamumas ir sumažėti širdies minutinis tūris [23, 28]. LOPL paūmėjimai visus šiuos mechanizmus tik paskatina [23, 26, 28, 29]. Taigi, kalbant apie trigubos terapijos skyrimą LOPL gydyti, veikiamos visos išvardytos patogenezės grandys: IKS komponentas slopina uždegiminius procesus kvėpavimo takuose ir taip prisideda prie paūmėjimų retinimo [30]; IVMA / IVBA gali sumažinti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir plaučių hiperinfliaciją, pagerinti įkvėpimo talpą, sumažinti liekamąjį tūrį ir, tikėtina, pagerinti širdies funkciją [23, 31]; tiek IKS, tiek bronchus plečiantys vaistai gali pagerinti ventilacijos ir perfuzijos atitikimą, siekiant mažinti hipoksemijos riziką [32–34].

Dar stinga aiškesnių rekomendacijų, kokią gydymą pasirinkti, kartu diagnozavus LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligas [23]. Yra duomenų, kad



4 pav. Ryšys tarp širdies ir kraujagyslių ligų ir LOPL [25]

LOPL gydymas gali turėti teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, pvz., ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai yra susiję su arterijų standumo, plaučių kraujagyslių vazokonstrikcijos ir širdies funkcijos pagerėjimu. Tačiau stinga duomenų, kiek tai turi įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos ligų gydymo rezultatams. Kai kurie tyrimai rodo, kad gydymas IVBA ir IVMA padidina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką, ypač gydymo pradžioje, kita vertus, vertinant ilgalaikį vartojimą, šių vaistų saugumas yra akivaizdus. Skiriant IKS, pastebėta, kad krūtinės anginos, miokardo infarkto ir vainikinių arterijų pažaidos atvejai nustatomi rečiau, lyginant su placebo [31]. Kai kurie širdies ir kraujagyslių sistemai gydyti skirti vaistai gali daryti teigiamą poveikį LOPL, tačiau kyla diskusijų dėl β adrenoblokatorių, galinčių sukelti bronchų spazmą, vartojimo sergant LOPL (rekomenduojama rinktis labiau kardioselektyvius β adrenoblokatorius). Vis tik naudos ir rizikos santykį nusveria tai, kad, tinkamai gydant LOPL bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligas, nepageidaujamų poveikių rizika mažesnė, lyginant su galimomis nepakankamo gydymo baigtimis, įskaitant mirtį tiek nuo kvėpavimo sistemos, tiek nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [2, 18].

Farmakoterapija

LOPL GYDymo VEIKSMINGUMAS, MAŽINANT MIRTINGUMĄ. ETHOS KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

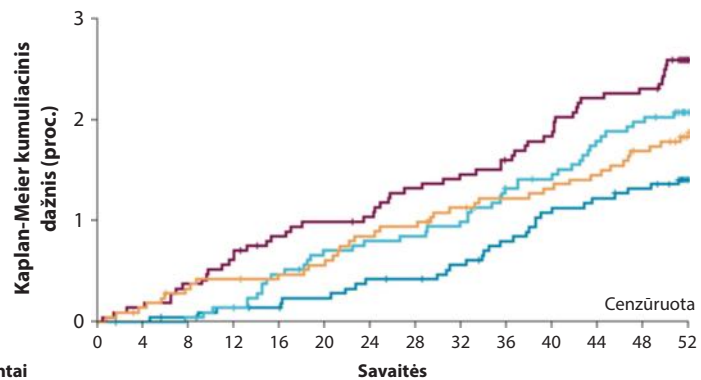
Atliktas III fazės, 52 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių klinikinis tyrimas [17], siekiant įvertinti mirtingumą nuo bet kokios priežasties LOPL sergantiems pacientams, kai taikomas gydymas dviguba arba triguba terapija. Tyrime dalyvavo 40–80 amžiaus ir vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantys pacientai su išreikštais simptomais (LOPL vertinimo testas, angl. *COPD Assessment Test*, CAT, ≥ 10 b., nepaisant skiriamos dvigubos terapijos) ir paūmėjimų anamneze. Iš viso 56,5 proc. tiriamųjų per pastaruosius metus patyrė ≥ 2 vidutinio sunkumo arba sunkius paūmėjimus, 59,9 proc. nustatytas padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje (≥ 150 ląstelių/ mm^3), o 80,5 proc. atrankos metu vartojo IKS. Tiriamieji suskirstyti į grupes: vieni vartojo budesonidą / glikopironį / formoterolio fumaratą 320 / 18 / 9,6 μg (BGF 320) 2 k./d., kiti – budesonidą / glikopironį / formoterolio fumaratą 160 / 18 / 9,6 μg (BGF 160) 2 k./d. arba glikopironį / formoterolio fumaratą (GFF) 18 / 9,6 μg 2 k./d., arba budesonidą / formoterolio fumaratą (BFF) 320 / 9,6 μg 2 k./d. (visi vaistai skirti per *Aerosphere* inhaliatorių).

Nustatyta, kad mirties rizika nuo įvairių priežasčių, vartojant BGF 320, buvo žymiai mažesnė, palyginus su GFF (rizikos santykis [RS] – 0,51, 95 proc. PI – 0,33–0,80; $p = 0,0035$). Atlikus galutinę duomenų analizę, mirštamumo dėl visų priežasčių, įskaitant mirtis, įvykusias gydymo metu ir po jo, rizika BGF 320 grupėje sumažėjo net 49 proc. Lyginant BGF 320 su BFF, mirtingumui reikšmingų skirtumų nenustatyta (RS – 0,72, 95 proc. PI – 0,44–1,16; $p = 0,1721$), taip pat kaip ir lyginant BGF 160 su bet kuriuo kitu dvigubos terapijos lygintu preparatu (5 pav.). Nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų mirė 0,5 proc. BGF 320 grupėje, 0,8 proc. – BGF 160 grupėje, 1,4 proc. GFF grupėje ir 0,5 proc. BFF grupėje tirtų asmenų.

Vertintas ryšys tarp vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų bei įvykusių mirčių, nustatyta, kad pastaruoju atveju buvo fiksuojami dažnesni vidutinio sunkumo arba

sunkūs paūmėjimai. Iš 134 pacientų, mirusių gydymo metu, 76 (56,7 proc.) patyrė vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, o 43 (32,1 proc.) – sunkų paūmėjimą. Asmenims, patyrusiems vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, mediana nuo paūmėjimo iki mirties buvo 30 dienų (diapazonas – 0–239 d.). Jei nustatyti sunkūs paūmėjimai, vidutinė trukmė nuo paūmėjimo iki mirties buvo 19 dienų (diapazonas – 0–278 d.). Pacientai, kurie mirė po gydymo BGF 320 grupėje, atitinkamai – 36,0 proc. ir 60,0 proc. nepatyrė vidutinio arba sunkaus paūmėjimo ir sunkaus paūmėjimo. Palyginimui, 57,8 proc. ir 82,2 proc. pacientų, kurie mirė po gydymo GFF grupėje, atitinkamai nepatyrė vidutinio sunkumo arba sunkaus ir sunkaus paūmėjimo.

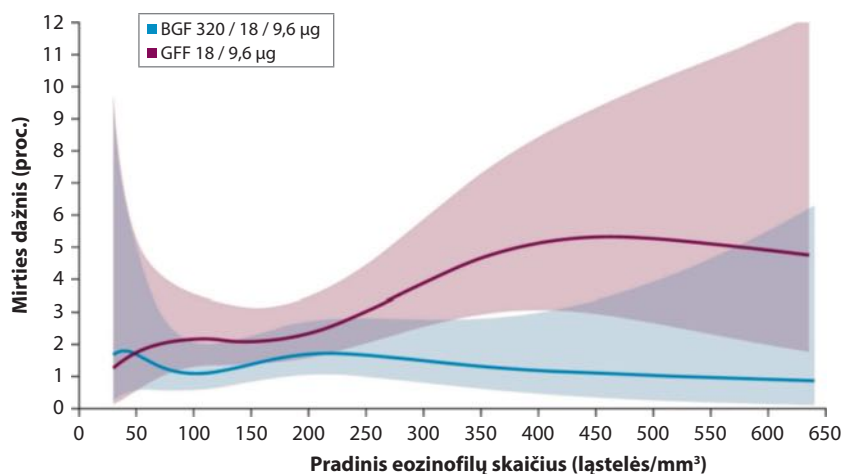
Detalizuojant 156 mirčių priežastis, 67 atvejais buvo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (BGF 320, BGF 160, GFF ir BFF grupėse buvo atitinkamai 0,5 proc., 0,8 proc., 1,4 proc. ir 0,5 proc.), o 34 – dėl kvėpavimo



Rizikos pacientai	Savaitės															
■ BGF 320 / 18 / 9,6 μg	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075		
■ BGF 160 / 18 / 9,6 μg	2121	2121	2120	2118	2110	2104	2102	2101	2098	2087	2084	2076	2072	2062		
■ GFF 18 / 9,6 μg	2120	2117	2112	2106	2100	2097	2095	2089	2086	2082	2077	2069	2067	2045		
■ BFF 320 / 9,6 μg	2131	2137	2122	2120	2118	2116	2110	2108	2102	2099	2097	2094	2088	2075		

5 pav. Kaplan-Meierio kreivės, vertinant mirtingumą nuo bet kokios priežasties [17]

BFF – budesonidas / formoterolio fumaratas; BGF – budesonidas / glikopironis / formoterolio fumaratas; GFF – glikopironis / formoterolio fumaratas.



6 pav. Mirties dažnis pagal pradinį eozinofilų skaičių kraujyje, skiriant BGF 320 / 18 / 9,6 μg , palyginus su GFF [17]

BGF – budesonidas / glikopironis / formoterolio fumaratas; GFF – glikopironis / formoterolio fumaratas.

sistemos priežasties (atitinkamai – 0,3 proc., 0,6 proc., 0,4 proc. ir 0,3 proc.).

Mirties atvejai vertinti ir pagal eozinofilų kiekį kraujyje. Nustatyta, kad, vartojant BGF 320, palyginus su GFF, mirtingumą mažinantis poveikis padidėjo, didėjant eozinofilų skaičiui (6 pav.).

IŠVADOS

LOPL paūmėjimai, ypač vidutinio sunkumo ir sunkūs, yra susiję su dažnesniais pasikartojančiais paūmėjimais ateityje, didesnėmis gydymui tenkančiomis išlaidomis, lyginant su stabilios eigos LOPL. Sergant LOPL, dažnai nustatoma ir gretutinių, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, ligų, kurios gali prisidėti prie LOPL paūmėjimų. Tiek LOPL paūmėjimai, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra susiję su didesniu mirštamumu. Dėl šios priežasties svarbu neuždelstas trigubos terapijos skyrimas po dviejų vidutinio arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo, kai pacientas buvo gydytas dviguba terapija, siekiant išvengti būsimų ligos paūmėjimų bei sumažinti gydymui tenkančias išlaidas, o taip pat mažinti mirštamumą. Siekiant geresnių rezultatų, LOPL gydymas turi būti nuolat peržiūrimas ir optimizuojamas pagal atnaujinamas rekomendacijas bei atsirandančius naujus duomenis. Išskirtinis dėmesys, sergant LOPL, turi būti skiriamas ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligoms bei jų gydymo optimizavimui dėl pavojingo tarpusavio ryšio.

Straipsnį remia „AstraZeneca“

LITERATŪRA

- World Health Organization. Global health estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region 2000–2016. [serial online] 2018 [cited 11 April 2019]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
- Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020;73:1-6.
- Hoogendoorn M, Feenstra TL, Boland M, Briggs AH, Borg S, Jansson SA, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3183–94.
- Sethi S, Make BJ, Robinson SB, Kumar S, Pollack M, Moretz C, et al. Relationship of COPD exacerbation severity and frequency on risks for future events and economic burden in the medicare fee-for-service population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:593-608.
- Thomas M, Radwan A, Stonham C, Marshall S. COPD exacerbation frequency, pharmacotherapy and resource use: an observational study in UK primary care. *COPD.* 2014;11:300–9.
- Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014;4:e006171.
- Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:427-37.
- Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6836.
- Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases—a claims data analysis. *Respir Res.* 2018;19:73.
- Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 155–61.
- Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871–88.
- Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1046–8.
- Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S, et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2859–68.
- Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2166–77.
- Lokke A, Hilberg O, Lange P, Ibsen R, Stratelis G, de Fine Licht S, Lykkegaard J. Disease trajectories and impact of one moderate exacerbation in Gold B COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:569-78.
- Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, et al. PRIMUS – prompt initiation of maintenance therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:329-42.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091-7.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al.; SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51–7.
- Janson C, Nwaru BI, Wiklund F, Telg G, Ekström M. Management and risk of mortality in patients hospitalised due to a first severe COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2673-82.
- Lokke A, Lange P, Lykkegaard J, Ibsen R, Andersson M, de Fine Licht S, et al. Economic burden of COPD by disease severity – a nationwide cohort study in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:603-13.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 report: global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
- André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso. COPD and cardiovascular disease. *J Pulmon.* 2019; 25(3):168-76.
- Rogliani P, Cazzola M, Calzetta L. Cardiovascular Disease in Chronic Respiratory Disorders and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2178-80.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):11-6.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2791-802.

Farmakoterapija

28. **Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT.** Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:199-208.
29. **Crisan L, Wong N, Sin DD, Lee HM.** Karma of cardiovascular disease risk factors for prevention and management of major cardiovascular events in the context of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:79.
30. **Celi A, Latorre M, Paggiaro P, Pistelli R.** Chronic obstructive pulmonary disease: moving from symptom relief to mortality reduction. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;14:20406223211014028.
31. **Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A.** Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1115-9.
32. **Hwang HJ, Lee SM, Seo JB, Lee JS, Kim N, Kim C, Oh SY, Lee SW.** Assessment of changes in regional xenon-ventilation, perfusion, and ventilation-perfusion mismatch using dual-energy computed tomography after pharmacological treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: visual and quantitative analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2195-203.
33. **Singh D, Wild JM, Saralaya D, Lawson R, Marshall H, Goldin J, et al.** Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation and perfusion in COPD: a randomized trial. *Respir Res.* 2022;23(1):26.
34. **Voskrebenzev A, Kaireit TF, Klimeš F, Pöhler GH, Behrendt L, Biller H, et al.** PREFUL MRI depicts dual bronchodilator changes in COPD: a retrospective analysis of a randomized controlled trial. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2022;4(2):e210147.

Flutikazono furoato ir vilanterolo derinio veiksmingumas ir sisteminis poveikis, gydant astmą

EFFICACY AND SYSTEMIC EFFECT OF THE COMBINATION OF FLUTICASONE FUROATE AND VILANTEROL IN THE TREATMENT OF ASTHMA

IEVA DIMIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Flutikazono furoatas ir vilanterolas (FF / VI) yra fiksuotų dozių įkvėpamojo gliukokortikoido (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) derinys, patvirtintas paauglių nuo 12 metų ir suaugusiųjų astmai gydyti. Šis preparatas mažina astmos simptomų pasireiškimą bei paūmėjimų (taip pat ir sunkių) dažnį. Klinikiniais tyrimais pagrįsta, kad FF / VI reikšmingai pagerina kvėpavimo funkciją, remiantis forsuito iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę pokyčiu gydymo metu, lyginant su monoterapija IGK bei kitais IGK / IVBA deriniais. Be to, įrodyta, kad šiame derinyje esantis FF sukelia geresnį vietinį gydymo poveikį, tačiau turi mažesnę sisteminių poveikį, lyginant su kitais IGK, dėl to gali lemti mažesnę sisteminių astmos gydymo įkvėpiamaisiais vaistais nepageidaujamų poveikių riziką. Dėl šių priežasčių FF / VI yra naudinga alternatyva pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia astma.

Reikšminiai žodžiai: flutikazono furoatas, vilanterolas, astma, simptomų kontrolė, sisteminis poveikis.

Summary. Fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) is a fixed-dose combination of inhaled glucocorticoid (ICS) and long-acting beta-2 agonist (LABA) approved for the treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older. This combination reduces asthma symptoms and exacerbation rates (including severe asthma-related exacerbations). Clinical research has demonstrated that FF/VI significantly improves respiratory function by measuring the change of the forced expiratory volume in 1 second compare to ICS monotherapy and other ICS/LABA alternatives. Moreover, there is evidence that FF can provide greater protection against airway hyperresponsiveness, with less systemic activity than other ICSs, which might cause less systemic adverse events in patients with asthma. These findings suggest that FF/VI is a useful alternative for patients with moderate-to-severe asthma.

Keywords: fluticasone furoate, vilanterol, asthma, symptom control, systemic effect.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1180>

IVADAS

Per pastaruosius tris dešimtmečius pasaulyje stebimos sergamumo bei mirštamumo nuo astmos mažėjimo tendencijos, tačiau astma išlieka svarbia sveikatos sistemos problema. Remiantis registru duomenimis, net 10 proc. Europos gyventojų serga šia liga, o išlaidos, susijusios su astma, yra didelės – Europoje siekia net 17,7 milijardų eurų per metus [1, 2]. Nors daugeliui sergančiųjų įmanoma užtikrinti tinkamiausią astmos kontrolę, vis dėlto daliai jų išlieka nuolatiniai simptomai ir kartojasi ligos paūmėjimai [3, 4].

Viena iš blogos astmos kontrolės priežasčių yra perteklinis simptomus lengvinančių (trumpo veikimo bronchus plečiančių) vaistų vartojimas, ypač jei pacientai nesilaiko gydymo kontroliuojamaisiais vaistais (t. y. įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais (IGK) arba jų deriniais su ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais) režimo [5–7]. Remiantis tyrimų

duomenimis, astmos gydymo nurodymų laikymąsi gali būti sunku užtikrinti dėl tokių priežasčių, kaip pacientų užmaršumas, nepakankamas skirtumų tarp kontroliuojamųjų ir simptomus lengvinančių vaistų suvokimas bei stereotipų sąlygota IGK nepageidaujamų poveikių baimė [8]. Vis dėlto, astmos gydymas kontroliuojamaisiais vaistais yra būtinas, siekiant sumažinti ligos simptomų bei paūmėjimų pasireiškimą, užtikrinti geresnę gyvenimo kokybę ir pagerinti kvėpavimo funkciją [9].

Flutikazono furoatas ir vilanterolas (FF / VI) yra fiksuotų dozių IGK ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) derinys, skirtas paauglių nuo 12 metų bei suaugusiųjų astmai gydyti. Šis vaistinis preparatas vartojamas po vieną įkvėpimą vieną kartą per parą ir yra įkvėpiamas iš dozuoto įkvėpiamųjų miltelių inhaliatoriaus Ellipta® [10]. Šiame apžvalginiam straipsnyje apibendrinamas FF / VI veiksmingumas ir pranašumai, gydant astmą.

1 lentelė. Papildomos naktys be astmos simptomų vienam pacientui per savaitę, skyrus gydymą skirtingais kontroliuojamaisiais vaistais arba placebo (lyginant su tyrimo pradžia) tarp pacientų, kurie iki gydymo nurodė bent vieną naktį per savaitę, kai pasireiškė astmos simptomai. Modifikuota pagal [11]

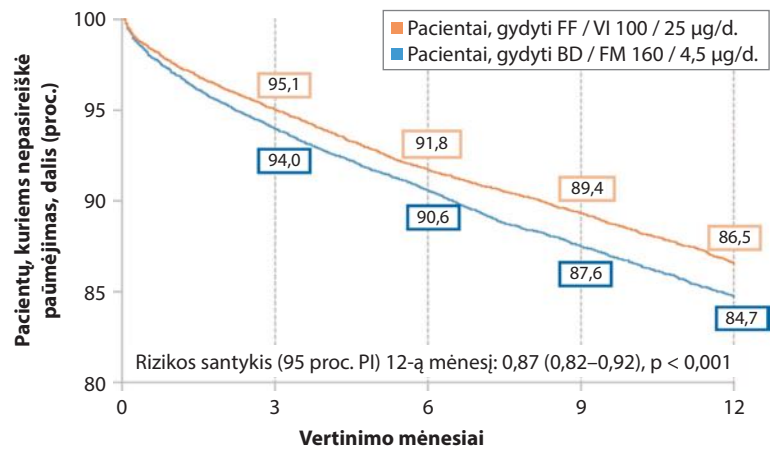
Tyrimas	FF / VI 100 / 25 µg/d.	FF / VI 200 / 25 µg/d.	FF 100 µg/d.	FF 200 µg/d.	FP 500 µg/d.	Placebas
Bleecker ir kt. (2014)	2,7	–	1,9	–	–	1,1
Bernstein ir kt. (2015)	2,0	2,3	1,7	–	–	–
O'Byrne ir kt. (2014)	–	2,2	–	1,6	1,9	–

FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas.

ASTMOS SIMPTOMŲ IR PAŪMĖJIMŲ KONTROLĖ

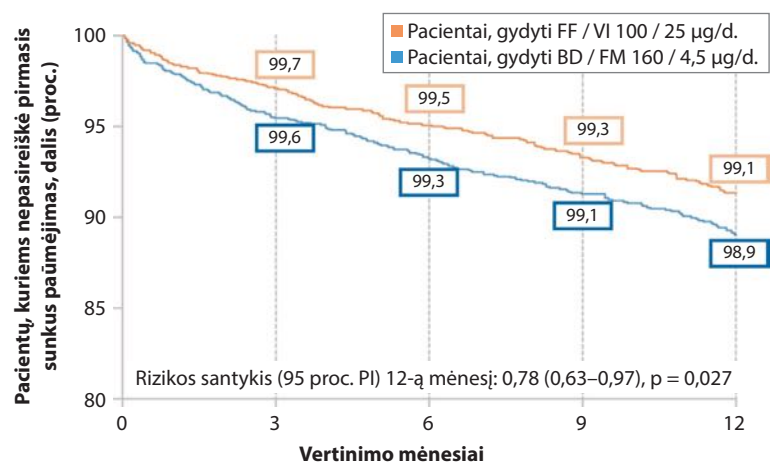
Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, FF / VI reikšmingai pagerina astmos kontrolę, lyginant su kitais kontroliuojamojo gydymo pasirinkimais [11, 12]. Pasaulinėse gairėse nurodoma, kad astma nepakankamai kontroliuojama, jei pacientas per praėjusias keturias savaites buvo priverstas dėl simptomų pabusti naktimis [13]. Be to, geresnė naktinių simptomų kontrolė turi teigiamos įtakos miego kokybei ir mažina dieninių simptomų skaičių [14]. Kerwin ir bendraautorių atliktos trijų III fazės klinikinių tyrimų (n = 2 234) analizės metu nustatyta, kad FF / VI gydyti pacientai turėjo daugiau naktų be astmos simptomų, lyginant su tais, kuriems buvo skirtas tik IGK arba placebo (1 lentelė). Be to, vartojant FF / VI pavyko greičiau pasiekti astmos kontrolės lygį, kai pacientai visai nebeturėjo naktinių simptomų [11]. Kad būtų pasiektas septynių naktų be astmos simptomų rezultatas, pacientams, gydytiems FF / VI, prirėkė 44 dienų, o vartojusiems flutikazono furoato (FF) monoterapiją – 70 dienų; placebo grupei šio rezultato pasiekti nepavyko per visas 12 tyrimo savaitių [15]. Kiti du Kerwin ir bendraautorių nagrinėti tyrimai parodė panašius rezultatus – gydant FF / VI, pavyksta reikšmingai greičiau pasiekti astmos naktinių simptomų kontrolę, lyginant su IGK monoterapija [16, 17]. 2021 m. Averell ir bendraautorių atliktas tyrimas (n = 37 062), kurio metu lygintos dviejų astma sergančių statistiškai panašių individų grupių (vartojusių FF / VI 100 / 25 µg po vieną įkvėpimą vieną kartą per parą ir gydytų budesonido ir formoterolio deriniu (BD / FM) 160 / 4,5 µg po du įkvėpimus du kartus per parą) kontrolė. Astmos kontrolė buvo vertinama pagal trumpo veikimo β₂ agonistų (TVBA) flakonų išsigyjimą per metus pacientui trejų metų stebėsenos laikotarpiu, taip pat skaičiuotas laikas iki pirmo (išskiriant ir sunkų) astmos paūmėjimo bei

bendras ir sunkių paūmėjimų rodiklis. Nustatyta, kad pacientai, gydyti FF / VI, suvartojo kliniškai reikšmingai mažiau salbutamolio flakonų, lyginant su BD / FM grupe (FF / VI – 1,47, BD / FM – 1,64; p < 0,001). Be to, FF / VI yra susijęs su 13 proc. mažesne bendra ir 22 proc. mažesne sunkių astmos paūmėjimų rizika, lyginant su BD / FM grupe (atitinkamai – p < 0,001 ir p = 0,027; 1 ir 2 pav.). Vartojant FF / VI, nustatyta



1 pav. Laikas iki pirmo astmos paūmėjimo, skiriant skirtingus IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančio vaisto derinius. Modifikuota pagal [12]

BD / FM – budesonidas / formoterolis; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; PI – pasikliautinis intervalas.



2 pav. Laikas iki pirmo sunkaus astmos paūmėjimo, skiriant skirtingus IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančio vaisto derinius. Modifikuota pagal [12]

BD / FM – budesonidas / formoterolis; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija

žymiai mažiau astmos paūmėjimų (taip pat ir sunkių) per 100 dienų pacientui, lyginant su BD / FM (visų paūmėjimų $p < 0,001$, sunkių paūmėjimų $p = 0,020$) [12]. Apibendrinus aukščiau aprašytų tyrimų duomenis, galima teigti, kad FF / VI padeda užtikrinti veiksmingesnę astmos kontrolę, ne tik lyginant su IGK monoterapija, tačiau ir su alternatyviais IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų deriniais.

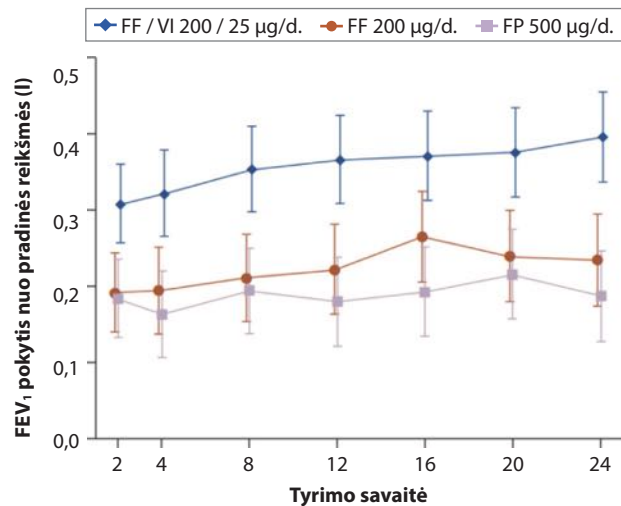
PLAUČIŲ FUNKCIJA

Prieš dešimtmetį publikuotame O'Byrne ir bendraautorijų tyrime ($n = 586$) buvo nustatyta, kad FF / VI kliniškai reikšmingai labiau pagerino forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) paros vidurkį 24 gydymo savaitę nei FF arba flutikazono propionatas (FP) (3 pav.) [17]. Be to, kalbant apie kvėpavimo funkciją, pastaraisiais metais atlikto RERACS tyrimo metu nustatyta, kad FF / VI yra pranašesni ir prieš kitų IGK ir ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų derinių ekvivalentines dozes (flutikazono propionato ir salmeterolio (FP / SM) bei BD / FM). Pakeitus gydymą (iš FP / SM arba BD / FM į FF / VI), po keturių savaičių stebėtas statistiškai reikšmingas FEV₁ padidėjimas, kuris išliko iki pat tyrimo pabaigos – 12 savaitės ($p < 0,05$) (4 pav.) [18].

TERAPINIS INDEKSAS IR SISTEMINIS POVEIKIS

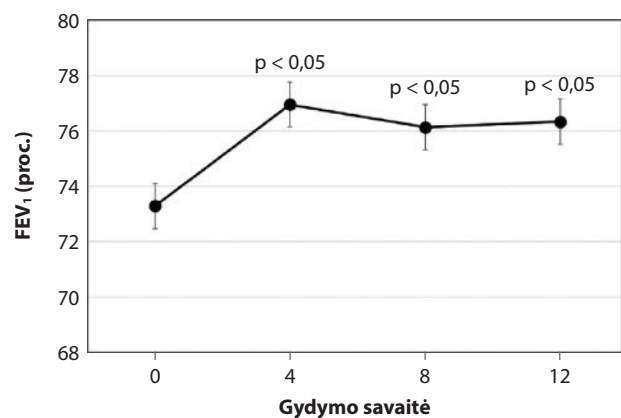
Žinoma, kad įvairūs IGK pasižymi skirtingomis farmakokinetinėmis, fizikocheminėmis savybėmis bei turi skirtingą gebėjimą prisijungti prie gliukokortikoidų receptorių. Nors, gydant astmą, svarbu užtikrinti gerą ligos kontrolę ir išvengti paūmėjimų, vis dėlto būtina įvertinti, jog IGK turi ir sisteminį poveikį, dėl kurio gali atsirasti nepageidaujamų poveikių, tokių kaip kaulų tankio ir jų augimo pokyčiai, akių, odos pažeidimai, taip pat imuniteto sutrikimai, dėl kurių padidėja pneumonijos rizika [19]. Tačiau vienas svarbiausių astmos gydymo IGK sisteminių nepageidaujamų poveikių – hipotalamo-hipofizės-antinksčio ašies slopinimas. Daley-Yates ir bendraautorijai tyrime ($n = 54$) palygino trijų IGK (FF, FP ir BD) vietinį ir sisteminį poveikį bei apskaičiavo jų terapinį indeksą. Tyrimo metu kvėpavimo takų atsakas buvo vertintas atliekant adenozino-5-monofosfato provokacinį mėginį (AMP PC20) aštuntą tyrimo parą, sisteminis atsakas – vertinant kortizolio koncentraciją plazmoje, prieš skiriant gydymą IGK ir po 6–7 parų [20].

Gydymo FF metu buvo pasiektas geresnis kvėpavimo takų atsakas – vaisto dozė, kurią skiriant pasiekta 50 proc. maksimalaus poveikio (ED₅₀), atliekant AMP PC20, buvo 48,52 μg/d. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 18,21–129,32). O skiriant FP arba BD, atitinkamai – 1081,27 μg/d. (95 proc. PI – 448,00–2609,66) ir 1467,36 μg/d. (95 proc.



3 pav. FEV₁ pokytis 24 savaičių laikotarpiu, skiriant gydymą skirtingais kontroliuojamaisiais vaistais. Modifikuota pagal [17]

FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; PI – pasikliautinis intervalas.



4 pav. FEV₁ procentinės normos dalies kintamumas, kai gydymas kitu IGK ir IVBA deriniu buvo pakeistas į FF / VI derinį. Modifikuota pagal [18]

$p < 0,05$, lyginant su reikšme, prieš skiriant gydymą FF / VI. FF / VI – flutikazono furoatas / vilanterolas; FEV₁, proc. – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę, proc. normos; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas.

PI – 546,51–3939,84). Nustatyta, kad FF 100 μg/d. ir 200 μg/d. dozių poveikis kvėpavimo takams buvo panašus kaip FP ≥ 2000 μg/d. ir BD ≥ 3000 μg/d. Be to, esant mažiausioms astmos gydymui patvirtintoms dozėms, FF vartojimas lėmė 3,5–4,0 kartus veiksmingesnę kvėpavimo takų apsaugą nei FP arba BD [20].

Sisteminio poveikio reikšmės, vertinant kortizolio slopinimą pagal ED50: FF – 899,99 μg/d. (95 proc. PI – 698,36–1101,62), FP – 1986,05 μg/d. (95 proc. PI – 1574,70–2397,39), o BD – 1927,42 μg/d. (95 proc. PI – 1698,46–2156,37). Be to, kortizolio slopinimas, skiriant FF tiek mažesnėmis (100 μg/d.), tiek didesnėmis (200 μg/d.) dozėmis (kortizolio slopinimas atitinkamai – 7,21 proc. ir 14,28 proc.), yra panašus kaip mažų dozių FP (200 μg/d. ir 500 μg/d.) arba BD

(200 µg/d. ir 400 µg/d.). Atlikus skaičiavimus, nustatyta, kad FF pasižymi didžiausiu terapiniu indeksu, kuris apibūdinamas kaip ED50 kortizolio slopinimui ir ED50 AMP PC20 santykis (FF – 18,55; F – 1,84; BD – 1,31) [20].

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant straipsnyje pateiktų tyrimų rezultatus, galima teigti, kad FF / VI derinys, gydant astmą, reikšmingai gerina simptomų kontrolę, mažina paūmėjimų riziką bei turi teigiamos įtakos kvėpavimo funkcijos rodikliams. Be to, lyginant su kitais kontroliuojamaisiais vaistais, FF / VI derinys sukelia mažesnę sisteminių poveikį, taip galimai mažindamas sisteminių nepageidaujamų poveikių pasireiškimo riziką. Todėl FF / VI sausų miltelių dozuotas inhaliatorius (Ellipta®) – naudinga alternatyva pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia astma.

LITERATŪRA

1. Cao Y, Chen S, Chen X, Zou W, Liu Z, Wu Y, et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2022 Nov 22;10:1036674.
2. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013;42(3):559-63.
3. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, Kolilekas L, Papiris S, Gaga M. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):361-9.
4. Pavord ID, Mathieson N, Scowcroft A, Pedersini R, Isherwood G, Price D. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting β₂-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):17.
5. Senthilselvan A, Lawson JA, Rennie DC, Dosman JA. Regular use of corticosteroids and low use of short-acting beta₂-agonists can reduce asthma hospitalization. *Chest*. 2005;127(4):1242-51.
6. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Eriksson I, Caillet P, Chatte G, et al. Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC Fam Pract*. 2015;16:49.
7. Urrutia I, Delgado J, Domínguez-Ortega J, Mascarós E, Pérez M, Resler G, et al. Clinical factors associated with overuse of asthma reliever medication. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):42-8.
8. Amin S, Soliman M, McIvor A, Cave A, Cabrera C. Understanding patient perspectives on medication adherence in asthma: a targeted review of qualitative studies. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:541-51.
9. Demarche SF, Schleich FN, Henket MA, Paulus VA, Van Hees TJ, Louis RE. Effectiveness of inhaled corticosteroids in real life on clinical outcomes, sputum cells and systemic inflammation in asthmatics: a retrospective cohort study in a secondary care centre. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018186.
10. Relvar Ellipta 92 mikrogramai/22 mikrogramai preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/relvar-ellipta-epar-product-information_lt.pdf (žiūrėta 2023 03 20).
11. Kerwin E, Barnes N, Gibbs M, Leather D, Forth R, Jacques L, et al. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves nighttime awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(8):890-7.
12. Averell CM, Laliberté F, Germain G, Duh MS, Lima R, Mahendran M, et al. Symptom control in patients with asthma using inhaled corticosteroids/long-acting β₂-agonists (fluticasone furoate/vilanterol or budesonide/formoterol) in the US: a retrospective matched cohort study. *J Asthma*. 2022;59(9):1805-18.
13. Global Initiative for Asthma. 2022 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://ginasthma.org> [Date last accessed: 2023 Mar 20].
14. Svedsater H, Hilton E, Leather D, T Robinson, L Bradshaw, H Doll, et al. Evaluation and quantification of treatment preferences for patients with asthma or COPD using discrete choice experiment surveys. *Thorax*. 2016;71(3):A161-2.
15. Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):553-61.
16. Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, Toler WT, Forth R, Jacques L, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52(10):1073-83.
17. O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(3):773-82.
18. Shimizu Y, Shiobara T, Arai R, Chibana K, Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1877-3.
19. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59-65.
20. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: a dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):483-93.

Idiopatinės plaučių fibrozės ir kitų intersticinių plaučių ligų, pasižyminčių progresuojančia plaučių fibroze, gydymas nintedanibu

TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND OTHER PROGRESSING INTERSTITIAL FIBROSING LUNG DISEASES USING NINTEDANIB

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, priešfibrozinis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) gydyti. 2022 m. parengtos naujos IPF ir kitų intersticinių plaučių ligų, susijusių su progresuojančia plaučių fibroze (PPF), rekomendacijos. Šios rekomendacijos, derinant su atliktais klinikiniais tyrimais, įrodo nintedanibo veiksmingumą, kitų, nesusijusių su IPF, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, gydyme.

Reikšminiai žodžiai: nintedanibas, intersticinė plaučių liga, idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė.

Summary. Nintedanib is an intracellular tyrosine kinase receptor inhibitor, an antifibrotic drug approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). New guidelines for IPF and progressive pulmonary fibrosis (PPF) for adults were released in 2022. According to these recommendations and clinical trials, nintedanib efficacy was approved for interstitial lung diseases with PPF.

Keywords: nintedanib, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1182>

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai nežinomos kilmės lėtinė, fibrozuojanti intersticinė pneumonija, susijusi su radiologiniais bei histologiniais įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiais. Ši blogos prognozės liga dažniau pasireiškia suaugusiems vyrams ir pasižymi progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais bei išsivystančiu kvėpavimo nepakankamu. Nors liga neišgydoma, tačiau daug vilčių teikia priešfibroziniai vaistai, kurių tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą. Vienas iš jų – nintedanibas. Šis vaistas buvo patvirtintas Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (angl. *United States of America Food and Drug Administration*, FDA) 2014 m. spalio mėn., o Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) – 2015 m. sausio mėn. Sėkmingai pritaikius priešfibrozinius vaistus IPF gydyti, pradėti šių vaistų taikymo kitoms intersticinėms plaučių ligoms (IPL), pasireiškiančioms progresuojančia plaučių fibroze (PPF), klinikiniai tyrimai. IPL, kurios gali būti komplikuotos progresuojančia fibroze, apima nespecifinę intersticinę pneumoniją, idiopatinę intersticinę pneumoniją, hipersensitivityvinį pneumonitą,

autoimunines IPL (susijusias su reumatoidiniu artritu bei sistetine skleroze), sarkoidozę bei profesines plaučių ligas [1]. Visoms šioms ligoms būdingas forsotos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) sumažėjimas, kuris yra vienas iš predikcinių mirties veiksnių. Todėl, išvelgiant klinikinius ir patofiziologinius šių retų ligų panašumus, rekomenduota visas fibrozuojančias IPL sujungti į vieną apibendrinantį terminą – progresuojanti plaučių fibrozė. 2022 m. Amerikos krūtinės draugija (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratology Society*, ERS), Japonų respiratologų draugija (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos krūtinės draugija (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) išleido IPF ir PPF praktines rekomendacijas [2]. Šios apžvalgos tikslas – supažindinti ir atkreipti dėmesį į kitas, nesusijusias su IPF, IPL, kurios pasireiškia progresuojančia plaučių fibroze.

PPF APIBRĖŽIMAS

Pacientui, sergančiam žinomos arba neaiškios kilmės IPL, bet ne IPF, bei kuriam nustatyti radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, PPF yra apibrėžiama kai

yra bent du iš žemiau minimų trijų kriterijų, pasireiškę per pastaruosius metus, nesant kitos alternatyvios priežasties.

1. Progresuojantys su kvėpavimo sistema susiję simptomai.
2. Fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (kuris nors iš minėtų):
 - FVC sumažėjimas ≥ 5 proc. per vienerių metų stebėsenos laikotarpį.
 - Plaučių difuzinės gebos anglies monoksido pernašos rodiklio (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO), koreguoto atsižvelgiant į hemoglobina, sumažėjimas ≥ 10 proc. per vienerių metų stebėsenos laikotarpį.
3. Radiologiniai ligos progresavimo požymiai (vienas arba daugiau iš paminėtų):
 - Tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių padidėjimas.
 - Nauji „matinio stiklo“ plotai su tempimo bronhektazių atsiradimu.
 - Naujai atsiradęs tinklinis pažeidimas arba jo progresavimas.
 - Naujai atsiradęs arba progresuojantis korėtumas.

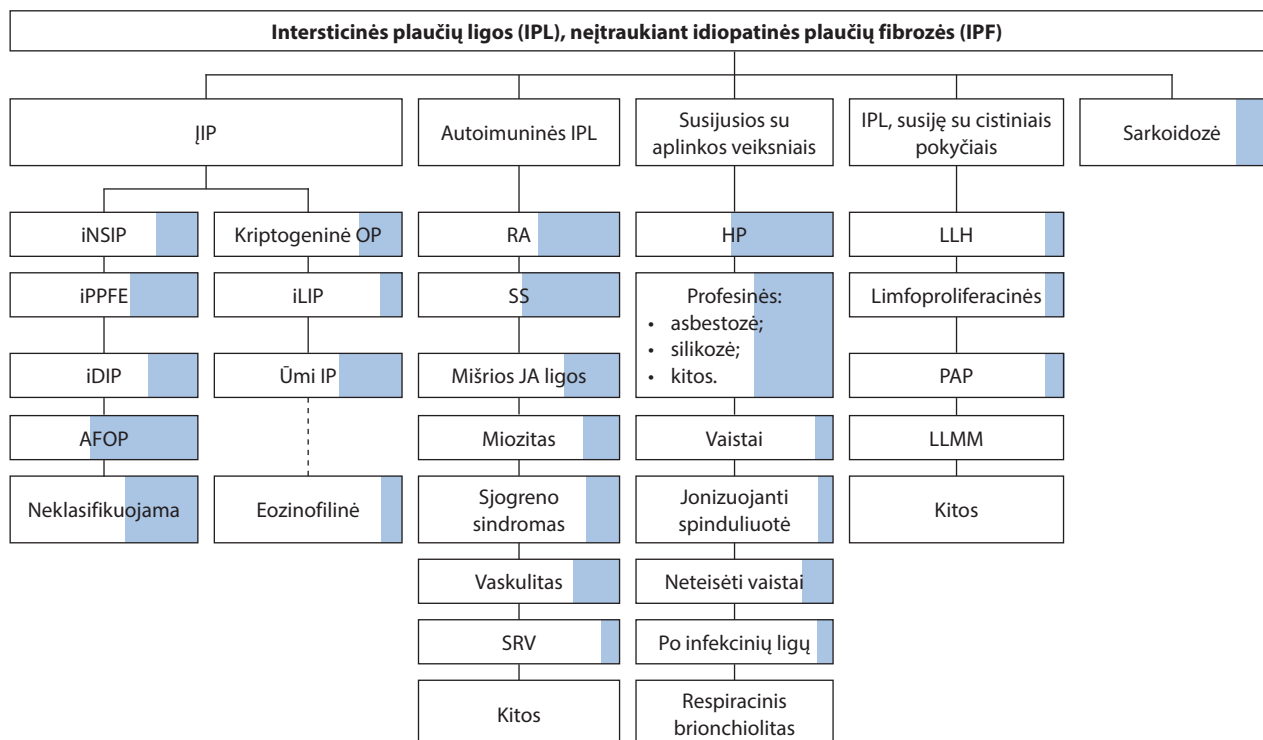
- Progresuojantis skilčių tūrio sumažėjimas.

Šiose naujausiose rekomendacijose išskiriami keli esminiai aspektai: PPF vertinama kaip atskiras komponentas ligų, o IPF nėra įtraukta į PPF apibrėžimą, lyginant su ankstesnėmis rekomendacijomis [3, 4] (1 pav.). Taip pat pabrėžiama, kad PPF nėra diagnozė, o PPF apibrėžimas pagrįstas jau nustatytos fibrozuojančios plaučių ligos pagrindu. PPF kriterijai yra susiję tik su prognostiniais veiksniais. Vis dar neaišku, ar šie kriterijai galėtų padėti atrinkti pacientus, tinkamus priešfibroziniam gydymui.

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ, PASIREIŠKIANČIŲ PPF, GYDYMAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, slopinantis daugelį signalinių receptorių (fibroblastų, kraujagyslių endotelio, trombocitų kilmės augimo veiksnio), dėl to blokuojantis pagrindinius plaučių fibrozės patogenezės kelius [5].

Remiantis anksčiau minėtomis rekomendacijomis [2], gydymas nintedanibu siūlomas tais atvejais, kai, nepaisant skiriamo klinikinėje praktikoje priimto pagrindinės ligos gydymo, nustatoma PPF. Pagrindinės ligos gydymas kiekvienam pacientui skirsis. Gydymas imuninę sistemą slopinamaisiais vaistais yra dažniau-



1 pav. Intersticinės plaučių ligos, pasireiškiančios progresuojančia plaučių fibroze [2]

Paryškinta sritis rodo pacientų, sergančių įvairiomis PPF, IPL, proporciją. IPF nėra įtraukta į šią schemą, nes ji neįeina į PPF apibrėžimą. Priešfibrozinis gydymas skiriamas pacientams, sergantiems IPF. Kitoms PPF, IPL ligoms priešfibrozinis gydymas yra tik rekomendacinio pobūdžio.

AFOB – ūminė fibrozuojanti organizuojanti pneumonija; HP – hipersensityvinis pneumonitas; iDIP – idiopatinė deskvamacinė intersticinė pneumonija; iLIP – idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija; iNSIP – idiopatinė nespecifinė pneumonija; IP – intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; iPPFE – idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; JA – jungiamasis audinys; LLH – Langerhanso ląstelių histiocitozė; LLM – limfangiolejomiomatozė; OP – organizuojanti pneumonija; PAP – plaučių alveolinė proteinozė; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė; RA – reumatoidinis artritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; SS – sisteminė sklerozė.

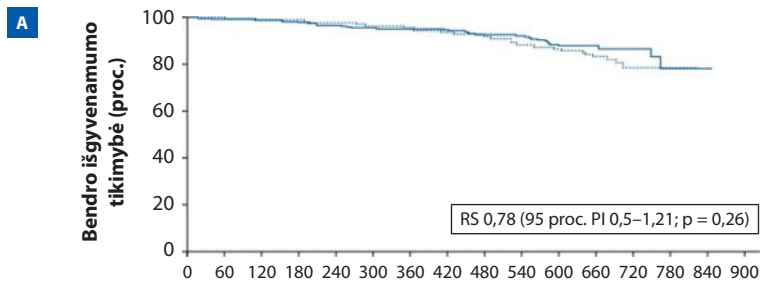
Farmakoterapija

šias gydymo metodus, siekiant stabilizuoti pagrindinę ligą. Tačiau kitiems pacientams pagrindinės ligos gydymas gali būti pagrįstas biologine terapija, dar kiti pacientai tiesiog paliekami stebėsenai be skiriamo gydymo. Rekomenduojama tirti nintedanibo veiksmingumą bei saugumą ne su IPF susijusiomis IPL, pasireiškiančiom PPF, didesnės imties klinikiniuose tyrimuose.

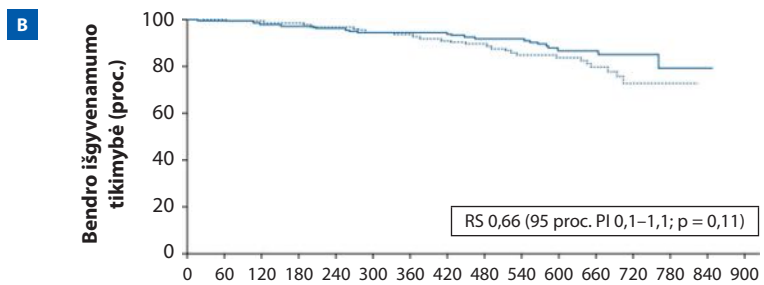
Atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, 52 savaičių INBUILD trukmės klinikiniame tyrime dalyvavo 663 pacientai, kuriems nustatyta ne su IPF susijusi IPL, pasireiškianti PPF [6]. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes – gydymo nintedanibu bei placebo. Nintedanibo (n = 332) ir placebo (n = 331) grupėse tiriamųjų, kuriems nustatytas IPL progresavimas (t. y. FVC sumažėjimas ≥ 10 proc.) arba mirties atvejais, buvo atitinkamai 40,4 proc. ir 54,7 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,66; 95 proc. Pasikliautinis intervalas (PI) – 0,53–0,83; p = 0,0003). Ūminis IPL paūmėjimas arba mirtis nustatyti 13,9 proc. gydymo nintedanibu grupėje bei 19,6 proc. gydymo placebo grupėje (RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,46–0,98; p = 0,04). Tiriamųjų, kuriems didelės skiriamosios gebos kompiuterinėje tomografijoje (DSGKT) buvo į JIP panašūs fibrozės požymiai (n = 412), ūminis IPL paūmėjimas arba mirtis nustatyta 15,0 proc. nintedanibo bei 22,8 proc. placebo grupėse (RS – 0,62, 95 proc. PI – 0,39–0,97; p = 0,03) (2 pav.).

INBUILD klinikiniame tyrime FVC sumažėjimas per 52 savaičių laikotarpį buvo nustatytas abiejose tiriamųjų grupėse, tačiau nintedanibo tiriamųjų grupėje sumažėjimas buvo mažesnis – 107 ml (95 proc. PI – 65,4–148,5, p < 0,001). Metinis FVC sumažėjimas buvo –80,8 ml nintedanibo grupėje, o placebo grupėje – –187,8 ml. Tiriamiesiems, kuriems DSGKT buvo nustatyta į JIP panašių fibrozės požymių, metinis FVC sumažėjimas buvo –82,9 ml nintedanibo grupėje ir –211,1 ml placebo grupėje, o skirtumas tarp grupių – 128,2 ml (95 proc. PI – 70,8–185,6; p < 0,001) [7] (3 pav.).

Pacientų, kuriems buvo nustatyta PPF ir skiriamas nintedanibas, metinis FVC pokytis buvo mažesnis, jei jų pagrindinė IPL buvo susijusi su jungiamojo audinio (JA) ligomis (106,2 ml), fibrozinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) (141,7 ml) arba fibrozinė profesinė IPL (252,8 ml). Metinio FVC pokyčio PPF dėl hipersensitivityvinio pneumonito (HP), sarkoidozės,



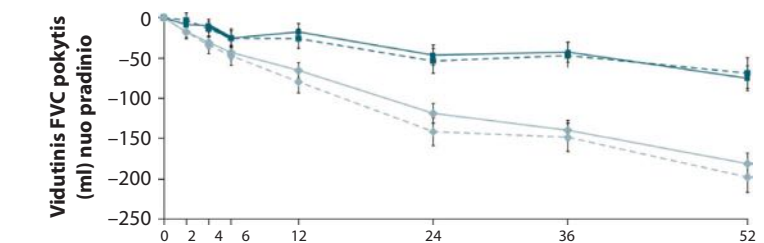
Pacientai (n)	Laikotarpis iki mirties (dienomis)															
— Nintedanibas	332	330	329	326	322	317	315	311	273	199	129	84	36	14	1	0
..... Placebas	331	331	328	327	324	317	312	306	268	183	129	81	35	14	0	0



Pacientai (n)	Laikotarpis iki mirties (dienomis)															
— Nintedanibas	206	204	203	201	198	194	194	192	172	126	87	57	24	11	1	0
..... Placebas	206	206	203	202	199	193	190	186	164	112	78	50	17	9	0	0

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo tikimybė INBUILD klinikiniame tyrime visoje tiriamųjų grupėje (A) ir tiriamųjų, kuriems DSGKT buvo nustatyti į JIP panašūs fibrozės požymiai (B).

DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; JIP – įprastinė intersticinė pneumonija; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



Pacientai (n)	Laikotarpis (savaitės)							
Visa tiriamųjų grupė								
— Nintedanibas	332	326	320	322	314	298	285	265
..... Placebas	331	325	326	325	320	311	296	274
Tiriamieji su JIP požymiais								
..... Nintedanibas	206	203	200	199	193	180	171	160
..... Placebas	206	202	202	201	197	190	176	162

3 pav. FVC pokytis (ml) nuo pradinio lygio INBUILD klinikiniame tyrime.

FVC – forsuoja gyvybinė talpa (angl. *Forced Vital Capacity*); JIP – įprastinė intersticinė pneumonija.

neklasifikuojamos IPL pacientų grupėse nerasta. Svarbu pabrėžti, kad paskaičiavimai yra atlikti tarp mažų tiriamųjų grupių: JA – IPL, n = 147; fibrozinė NSIP, n = 125; fibrozinė profesinė IPL, n = 39; HP, n = 173; sarkoidozė, n = 12; neklasifikuojama IPL, n = 114; kitos IPL, n = 53 [8].

Tarp visų pacientų, kuriems nustatyta PPF, nintedanibas padidino virškinamojo trakto nepageidaujamų poveikių (NP) pasireiškimą, pavyzdžiui, pilvo skausmas (4,2 karto; 10,2 proc. nintedanibo grupėje ir 2,4 proc.

placebo grupėje), pykinimas (3,1 karto; 28,9 proc. nintedanibo grupėje ir 9,4 proc. placebo grupėje), vėmimas (3,6 karto; 18,4 proc. nintedanibo grupėje ir 5,1 proc. placebo grupėje), viduriavimas (2,8 karto; 66,9 proc. nintedanibo grupėje ir 23,9 proc. placebo grupėje), sumažėjęs apetitas (2,8 karto; 14,5 proc. nintedanibo grupėje ir 5,1 proc. placebo grupėje), svorio kritimas (3,7 karto; 12,3 proc. nintedanibo grupėje ir 3,0 proc. placebo grupėje), padidėjusi aspartataminotransferazė (3,2 karto; 11,4 proc. nintedanibo grupėje ir 3,6 proc. placebo grupėje), padidėjusi alaninaminotransferazė (3,6 karto; 13,0 proc. nintedanibo grupėje ir 3,6 proc. placebo grupėje). Taip pat šiems pacientams 1,1 karto padidėjo bet kokio NP tikimybė (95,5 proc. nintedanibo grupėje ir 89,4 proc. placebo grupėje), 7,9 karto NP, lėmusio nintedanibo dozės sumažinimą (33,1 proc. nintedanibo grupėje ir 4,2 proc. placebo grupėje), bei 1,9 karto NP, lėmusio gydymo nutraukimą (19,6 proc. nintedanibo grupėje ir 10,3 proc. placebo grupėje). Su kvėpavimo sistema susijusių NP (pvz., kosulys, dusulys, bronchitas, nazofaringitas) pasireiškimo dažnis nebuvo didesnis [2, 7]. NP dažnis nepriklausė, ar pacientai buvo į IIP panašių fibrozės požymių tiriamųjų grupėje, ar ne, vertinant pagal DSGKT [9].

IŠVADOS

2022 m. ekspertų parengtos naujos IPF ir PPF praktinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, į klinikinę praktiką įtraukia naują apibrėžimą – progresuojanti plaučių fibrozė. Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamasis klinikinis tyrimas INBUILD įrodė nintedanibo veiksmingumą, mažinant FVC mažėjimo greitį, gydant

ne IPF, bet kitas IPL, pasireiškiančias PPF. Nintedanibo poveikis nepriklausė nuo pradinio FVC dydžio, IPL ligos pobūdžio arba fibrozės požymių DSGKT. FVC mažėjimą lėtinantis nintedanibo poveikis buvo ilgalaikis tarp įvairių fibrozuojančių IPL.

LITERATŪRA

1. **Wongkarnjana A, Ryerson CJ.** Progressive fibrosing interstitial lung disease: we know it behaves badly, but what does that mean? *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000894.
2. **Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-47.
3. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
4. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.** Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-68.
5. **Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al.** Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900161.
6. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al.** Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2004538.
7. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.** Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
8. **Selman M, Pardo A.** When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004507.
9. **Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.** Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.

Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 penkerių metų duomenys: metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu derinyje su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais

5-YEAR OUTCOMES FROM KEYNOTE-189 STUDY: PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND PLATINUM IN METASTATIC NONSQUAMOUS NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1) inhibitorius, patvirtintas metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti tiek monoterapijai, kuomet navikiniame audinyje nustatyta didelė programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiška, tiek skiriant kartu su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 atnaujinti penkerių metų duomenys parodė, kad pembrolizumabas kartu su chemoterapija lemia ilgesnį sergančiųjų metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija, bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus su gydymu tik chemoterapija, ir yra pirmosios eilės gydymo standartas sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas, imunoterapija, pembrolizumabas.

Summary. Pembrolizumab is the PD-1 inhibitor approved for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy for patients with tumors that produce high PD-L1 level or combined with chemotherapy, regardless of tumor PD-L1 expression. In phase 3 KEYNOTE-189 study, 5-year data update, pembrolizumab plus pemetrexed-platinum maintained OS and PFS benefits versus placebo plus pemetrexed-platinum, regardless of PD-L1 expression. These data continue to support pembrolizumab in combination with pemetrexed-platinum as a standard of care in previously untreated metastatic non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK translocations.

Keywords: non-small cell lung cancer; programmed cell death ligand 1, immunotherapy, pembrolizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1183>

IVADAS

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1), kuris patvirtintas metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti, kuomet navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija, tiek monoterapijai, tiek skiriant kartu su chemoterapija.

III fazės klinikinis tyrimas KEYNOTE-189 parodė, kad sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų ne-

plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija, pembrolizumabas kartu su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais (karboplatina arba cisplatina) reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą (mirties rizikos santykis – 0,49; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) nuo 0,38 iki 0,64; $p < 0,001$) ir gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (gyvenimo trukmė be ligos progresavimo – 0,52; PI 0,43–0,64; $p < 0,001$), palyginus su sergančiaisiais, kuriems skirtas gydymas placebo kartu su pemetreksedu ir platinos

Farmakoterapija

deriniu. Šiame straipsnyje pateikiami klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 penkerių metų analizės duomenys.

KLINIKINIS TYRIMAS KEYNOTE-189

Sergantieji metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1, kuriems palaikomajam gydymui skirtas pembrolizumabas 200 mg ir placebo kas tris savaites iki 35 kursų (apytiksliai iki dvejų metų). Pacientams taip pat buvo skirta chemoterapija – iš viso keturi kursai: pemetreksedu 500 mg/m² ir cisplatina 75 mg/m² arba karboplatina 5 AUC (angl. *area under the curve*, liet. plotas po kreive) vieną dieną kas tris savaites, po to tęsiant pemetreksedo vartojimą palaikomajam gydymui. Palaikomasis gydymas buvo skiriamas kas tris savaites iki 35 gydymo kursų arba iki radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo, gydytojo sprendimo nutraukti gydymą arba paciento atsisakymo dalyvauti tyrime. Pacientams, kuriems skirtas palaikomasis gydymas pemetreksedu ir placebo, radiologiškai patvirtinus ligos progresavimą, pagal solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijus (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST; versiją 1.1), buvo leidžiama skirti pembrolizumabo monoterapiją (persidengiantis gydymas, angl. *crossover*), jei atitiko protokole nurodytus saugumo kriterijus. Tyrimo metu buvo galima skirti antrą palaikomojo gydymo kursą monoterapijos pembrolizumabu iki

17 kursų (apytiksliai iki vienerių metų), pasireiškus ligos progresavimui pacientams, kuriems po baigto 35 gydymo kursų pembrolizumabu bendras atsakas į gydymą buvo stabilus arba geresnis, arba esant tyrėjo patvirtintam visiškam atsakui po aštuonių gydymo kursų pembrolizumabu ir dviejų papildomų kursų po pradinio visiško atsako įvertinimo.

Pirminiai tyrimo tikslai buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1) ir bendrasis išgyvenamumas. Antriniai tyrimo tikslai buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR), atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR) (pagal RECIST 1.1) ir saugumas. Remiantis protokolu, buvo apibrėžtas antras išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) taškas (PFS-2), t. y. laikas nuo atsitiktinės atrankos iki ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1), skiriant kitos eilės gydymą, arba mirtis nuo bet kokios priežasties.

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Požymiai	Pembolizumabas ir chemoterapija	Chemoterapija ir placebo	Pembrolizumabas (35 kursai)
Amžius, metais (mediana (min.–maks.))	65,0 (34–84)	63,5 (34–84)	66,0 (42–82)
Lytis: Vyrų Moterys	254 (62,0) 156 (38,0)	109 (52,9) 97 (47,1)	34 (59,6) 23 (40,4)
Funkcinė būklė pagal ECOG: 0 balų 1 balas 2 balai Nėra duomenų	185 (45,1) 221 (53,9) 1 (0,2) 3 (0,7)	79 (38,3) 126 (61,2) 0 1 (0,5)	35 (61,4) 22 (38,6) 0 0
Rūkymas: Rūkantieji arba neberūkantieji Nerūkantieji	362 (88,3) 48 (11,7)	181 (87,9) 25 (12,1)	52 (91,2) 5 (8,8)
Histologija: Adenokarcinoma Nepatikslintas NSLPPV Kita	394 (96,1) 10 (2,4) 6 (1,5)	199 (96,6) 4 (1,9) 3 (1,5)	57 (100,0) 0 0
Metastazės smegenyse	37 (17,8)	35 (17,0)	6 (10,5)
Metastazės kepenyse	66 (16,1)	50 (24,3)	8 (14,3)
PD-L1: < 1 proc. ≥ 1 proc. 1–49 proc. ≥ 50 proc. Nežinoma	127 (31,0) 260 (63,4) 128 (31,2) 132 (32,2) 23 (5,6)	63 (30,6) 128 (62,1) 58 (28,2) 70 (34,0) 15 (7,3)	6 (10,5) 48 (84,2) 17 (29,8) 31 (54,4) 3 (5,3)
Chemoterapija: Cisplatina Karboplatina	113 (27,6) 297 (72,4)	58 (28,2) 148 (71,8)	17 (29,8) 40 (70,2)
Prieš tai skirtas gydymas: Radioterapija Neoadjuvantinis gydymas Adjuvantinis gydymas	29 (7,1) 5 (1,2) 25 (6,1)	19 (9,2) 6 (2,9) 14 (6,8)	5 (8,8) 0 5 (8,8)

NSLPPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Į tyrimą buvo įtraukta 616 pacientų, kurie atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: 1) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu (n = 410); 2) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir placebo (n = 206) (1 lentelė). Penkerių metų duomenų analizės metu (2022 m. kovo 8 d.) septyniems pacientams (visi pacientai buvo tiriamojoje grupėje, kurioje skirtas gydymas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu) toliau skirtas palaikomasis gydymas pemetreksedu. Tarp pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, 224 (54,6 proc.) vėliau skirtas priešvėžinis gydymas (103 buvo gydomi PD-1 arba programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) inhibitoriais). Tarp pacientų, kuriems skirtas gydy-

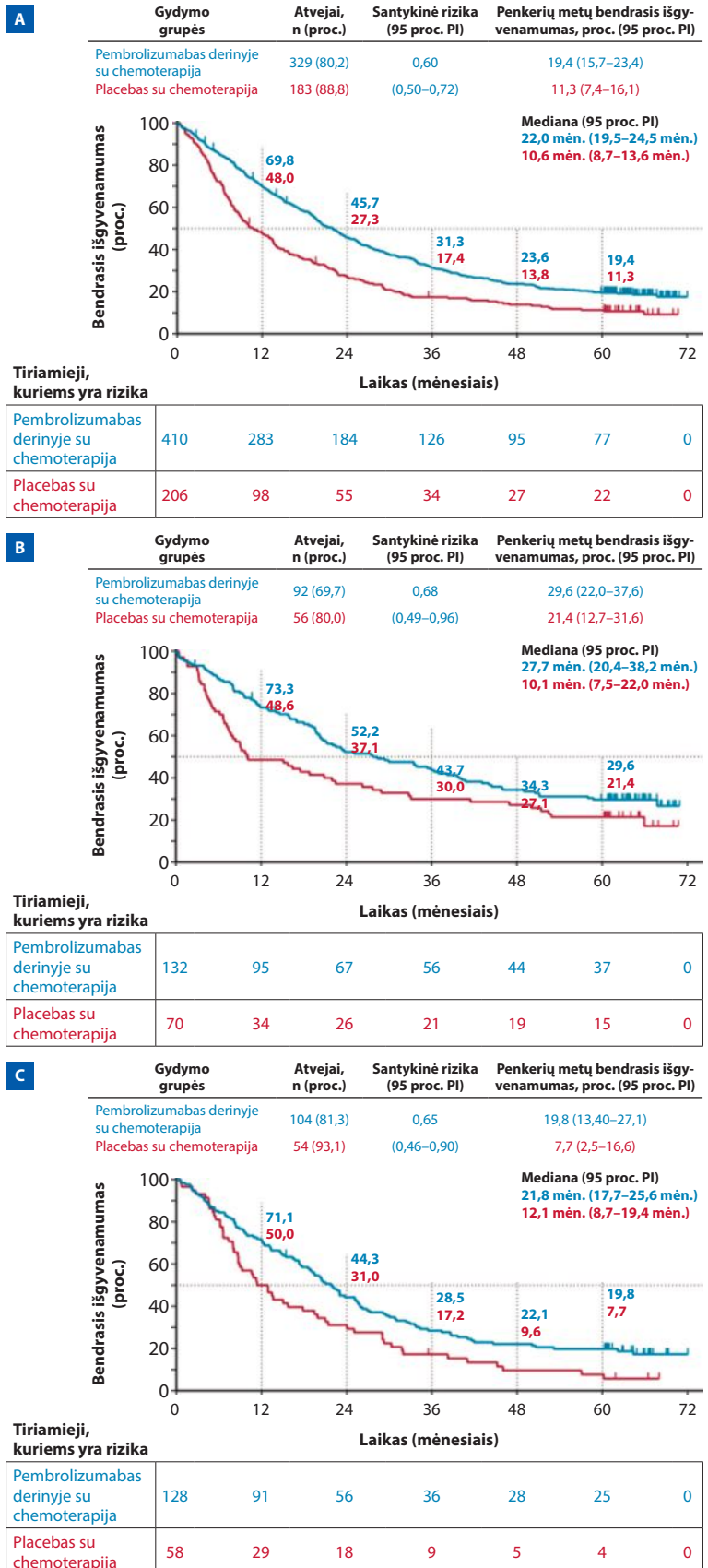
mas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo, 84 tyrimo metu buvo toliau skirta monoterapija pembrolizumabu bei trims pacientams vėliau, ne tyrimo metu, skirtas gydymas PD-1 arba PD-L1 inhibitoriais.

REZULTATAI

Stebėsenos trukmės mediana nuo atsitiktinio suskirstymo į gydymo grupes buvo 64,6 (nuo 60,1 iki 72,4) mėn. Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje rizikos santykis pacientams, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, palyginus su pacientais, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo, buvo 0,60 (95 proc. PI 0,50–0,72), vertinant bendrąjį išgyvenamumą, ir 0,50 (95 proc. PI 0,42–0,60), vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo (1A ir 1E pav.). Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas buvo 19,4 proc., palyginus su 11,3 proc., ir penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 7,5 proc., palyginus su 0,6 proc. Objektyvaus atsako dažnis atitinkamai buvo 48,3 proc. (95 proc. PI 43,4–53,2) ir 19,9 proc. (95 proc. PI 14,7–26,0). Atsako trukmės mediana atitinkamai buvo 12,7 (95 proc. PI 1,11–68,31) ir 7,1 (95 proc. PI 2,4–31,5) mėn. (2 pav.). Panašios tendencijos pastebėtos ir atliekant PD-L1 pogrūpių analizę (1B-1D ir 1F-1H pav.). Pacientams, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 17,0 mėn. (95 proc. PI 15,0–19,2), palyginus su pacientais, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo – 9,1 mėn. (95 proc. PI 7,6–10,8) (santykinė rizika (SR) 0,54; 95 proc. PI 0,45–0,65). Penkerių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo taškas PFS-2 atitinkamai buvo 16,7 proc. (95 proc. PI 13,2–20,5), palyginus su 7,8 proc. (95 proc. PI 4,7–12,1) [1].

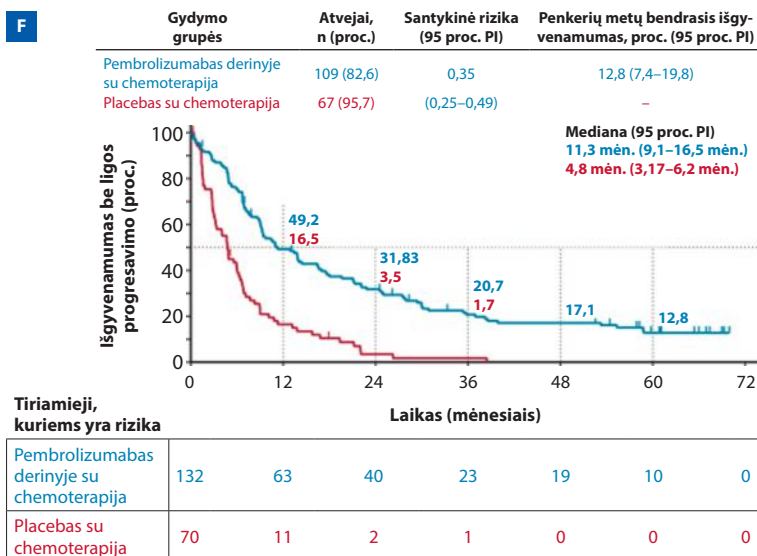
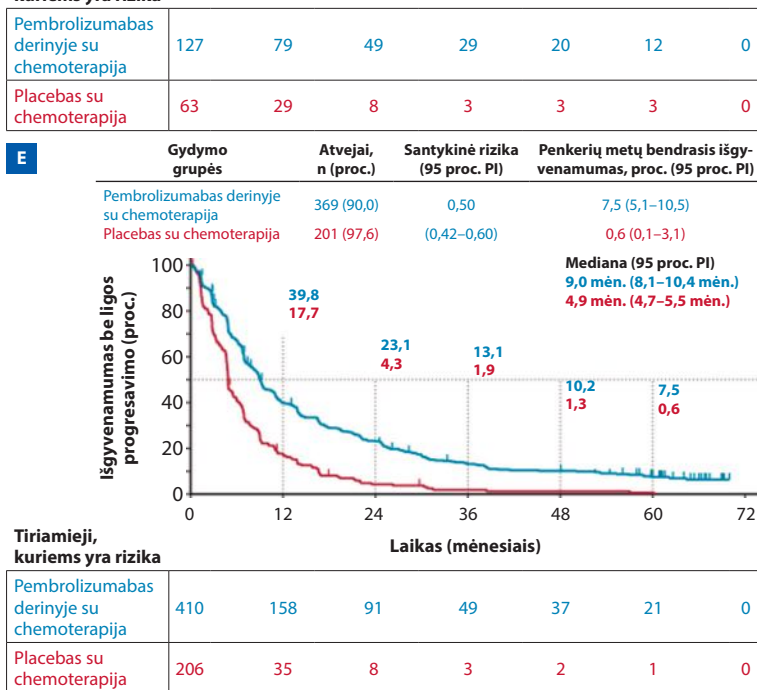
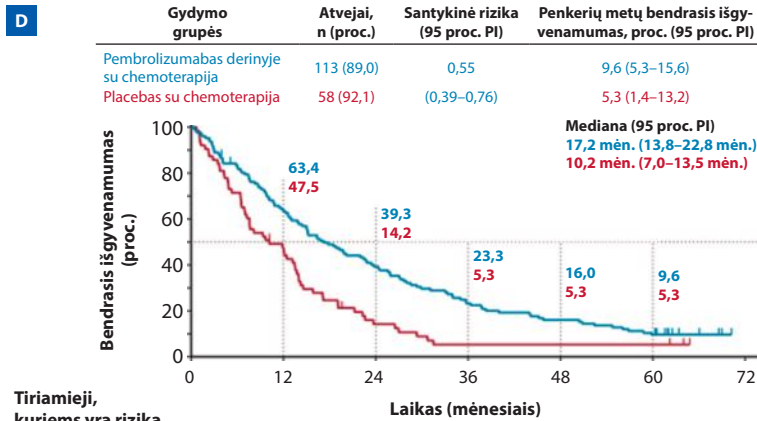
SAUGUMAS

Nepageidaujami poveikiai pasireiškė 404 pacientams (99,8 proc.) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 200 (99,0 proc.) placebo su chemoterapija grupėje (2 ir 3 lentelės). Imuniniai nepa-



1 pav. (A–C) Bendrasis išgyvenamumas: (A) Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje; (B) PD-L1 ≥ 50 proc.; (C) PD-L1 1–49 proc.

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.



1 pav. (D–F) Bendrasis išgyvenamumas: (D) PD-L1 < 1 proc.; išgyvenamumas be ligos progresavimo: (E) Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje; (F) PD-L1 ≥ 50 proc.

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.

geidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos nustatytos atitinkamai – 113 (27,9 proc.) ir 27 (13,4 proc.) pacientams (4 lentelė).

PACIENTAI, KURIEMS SKIRTI 35 GYDymo KURSAI PEMBROLIZUMABU

Iš tiriamosios grupės, kuriems skirtas gydymas chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, 57 (13,9 proc.) baigtas 35 kursų gydymas pembrolizumabu (1 lentelė) ir vidutiniškai skirti 35 (nuo 2 iki 98) gydymo kursai pemetreksedu. Objektivaus atsako dažnis buvo 86,0 proc. (8 – visiškai atsakas, 41 – atsakas iš dalies) ir aštuoniems pacientams diagnozuota stabili liga. Atsako trukmės mediana – 57,7 mėn. (nuo 4,2 iki 68,31). Bendrasis išgyvenamumas po trejų metų, baigus 35 kursų gydymą (praėjus maždaug penkeriems metams nuo atsiktinės atrankos) – 71,9 proc. (95 proc. PI 58,3–81,8). Duomenų analizės metu 23 iš 57 pacientų (40,4 proc.) buvo gyvi, nepatvirtinus ligos progresavimo ir neskyrus tolesnio gydymo. Visiems pacientams pasireiškė bent vienas šalutinis poveikis (3–4 laipsnio 38 pacientams (66,7 proc.), 5 laipsnio šalutinis poveikis nenustatytas nei vienam pacientui. Imuniniai šalutiniai poveikiai ir infuzinės reakcijos nustatytos 23 pacientams (40,4 proc.; 3–4 laipsnio – septyniems pacientams (12,3 proc.).

APTARIMAS

Šiais metais paskelbtoje KEYNOTE-189 atnaujintų penkerių metų stebėsenos duomenų analizėje tyrėjai pateikia išvada, kad išlieka ir tęsiasi aiški sergančiųjų metastazavusių nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nenustatytos EGFR mutacijos ir ALK translokacijos, gydymo pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platina nauda: ilgesnis bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje, palyginus su tais, kuriems skirtas gydymas placebo kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platina, bei pasižymi geru saugumo profiliu (tyrimo duomenys atitinka ankstesnes analizes [1–3]).

ITT populiacijoje penkerių metų išgyvenamumas pembrolizumabo kartu su chemoterapija grupėje buvo apie 20 proc.,

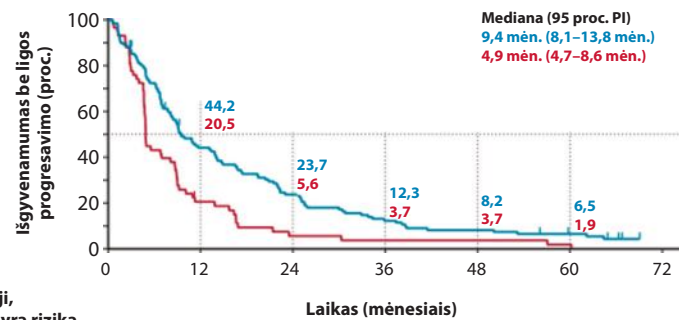
2 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas ≥ 1 gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)	Chemoterapija ir placebo (n = 202)
Visi nepageidaujami poveikiai	404 (99,8)	200 (99,0)
3–5 laipsnis	295 (72,8)	136 (67,3)
Mirtis	29 (7,2)	14 (6,9)
Gydymo nutraukimas	145 (35,8)	35 (17,3)
Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai	377 (93,1)	183 (90,6)
3–5 laipsnis	212 (52,3)	85(42,1)
Bet kurio gydomojo vaisto nutraukimas	111 (27,4)	20 (9,9)
Pembrolizumabo arba placebo nutraukimas	71 (17,5)	11 (5,4)
Pemetreksedo nutraukimas	96 (23,7)	17 (8,4)

o placebo kartu su chemoterapija grupėje – 11 proc. bei ypač geri penkerių metų išgyvenamumo rezultatai nustatyti pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 50 proc. (29,6 proc., palyginus su 21,4 proc.). Panašūs penkerių metų išgyvenamumo rezultatai nustatyti klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu, lyginant monoterapiją pembrolizumabu su chemoterapija (31,9 proc., palyginus su 16,3 proc.) [4]. Geresnis bendrasis išgyvenamumas nustatytas pembrolizumabo ir pemetreksedo kartu su platina grupėje, palyginus su placebo ir pemetreksedo kartu su platina grupe, nepaisant 57 proc. pacientų perėjimo iš placebo į pembrolizumabo grupę (persidengiantis gydymas, angl. *crossover*). Pembrolizumabas parodė ilgalaikį priešvėžinį poveikį pacientams, kuriems skirti 35 gydymo pembrolizumabu kursai, bei didesnę dalis pacientų (72 proc.) buvo gyvi, praėjus trejiems metams po gydymo pabaigos (maždaug penkeriems metams nuo atsitiktinio paskirstymo). Šie duomenys patvirtina gydymo pembrolizumabu ir pemetreksedu kartu su platinos vaistiniais preparatais naudą ir atitinka klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu gautus rezultatus pacientams, kuriems baigti 35 gydymo monoterapija pembrolizumabu kursai

G

Gydymo grupės	Atvejai, n (proc.)	Santykinė rizika (95 proc. PI)	Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas, proc. (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	118 (92,2)	0,57	6,5 (3,1–11,8)
Placebas su chemoterapija	57 (98,3)	(0,41–0,80)	1,9 (0,2–8,7)

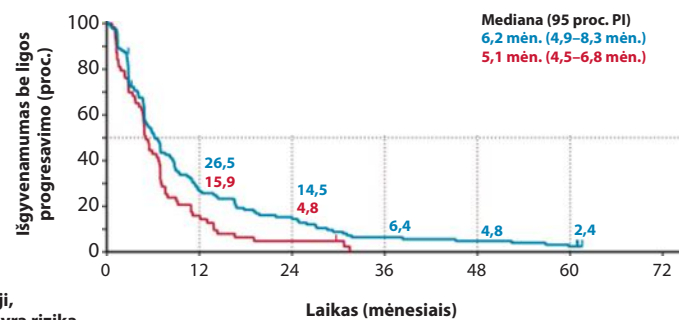


Tiriamieji, kuriems yra rizika

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	128	54	29	15	10	6	0
Placebas su chemoterapija	58	11	3	2	2	1	0

H

Gydymo grupės	Atvejai, n (proc.)	Santykinė rizika (95 proc. PI)	Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas, proc. (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	122 (96,1)	0,67	2,4 (0,7–6,3)
Placebas su chemoterapija	62 (98,4)	(0,49–0,92)	–

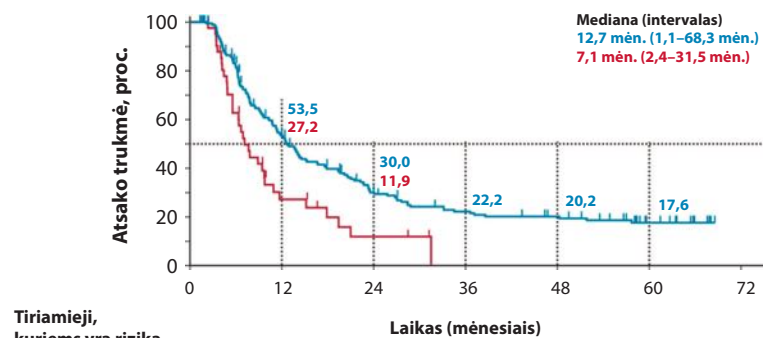


Tiriamieji, kuriems yra rizika

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	127	33	18	8	6	3	0
Placebas su chemoterapija	63	10	3	0	0	0	0

1 pav. (G–H) Išgyvenamumas be ligos progresavimo: (G) PD-L1 1–49 proc.; (H) PD-L1 < 1 proc.

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.



Tiriamieji, kuriems yra rizika

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	198	95	48	33	27	11	0
Placebas su chemoterapija	41	9	3	0	0	0	0

2 pav. Atsako trukmė ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje

Farmakoterapija

3 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas ≥ 1 gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)		Chemoterapija ir placebo (n = 202)	
	Visi laipsniai	3–5 laipsnis	Visi laipsniai	3–5 laipsnis
Pykinimas	235 (58,0)	14 (3,5)	108 (53,5)	8 (4,0)
Anemija	196 (48,4)	77 (19,0)	98 (48,5)	36 (17,8)
Nuovargis	174 (43,0)	31 (7,7)	80 (39,6)	7 (3,5)
Vidurių užkietėjimas	144 (35,6)	4 (1,0)	67 (33,2)	1 (0,5)
Viduriavimas	131 (32,3)	21 (5,2)	44 (21,8)	6 (3,0)
Sumažėjęs apetitas	122 (30,1)	5 (1,2)	64 (31,7)	2 (1,0)
Neutropenija	114 (28,1)	68 (16,8)	50 (24,8)	24 (11,9)
Vėmimas	109 (26,9)	16 (4,0)	48 (23,8)	6 (3,0)
Kosulys	104 (25,7)	0	62 (30,7)	0
Dusulys	103 (25,4)	17 (4,2)	54 (26,7)	8 (4,0)
Periferinės edemos	103 (25,4)	2 (0,5)	35 (17,3)	0
Astenija	90 (22,2)	27 (6,7)	47 (23,3)	7 (3,5)
Pireksija	89 (22,0)	1 (0,2)	34 (16,8)	1 (0,5)
Išbėrimas	89 (22,0)	8 (2,0)	27 (13,4)	3 (1,5)
Trombocitopenija	77 (19,0)	35 (8,6)	30 (14,9)	15 (7,4)
Padidėjęs ašarojimas	75 (18,5)	0	22 (10,9)	0
Artralgija	71 (17,5)	5 (1,2)	28 (13,9)	1 (0,5)
Nugaros skausmas	71 (17,5)	7 (1,7)	27 (13,4)	4 (2,0)
Galvos svaigimas	62 (15,3)	3 (0,7)	23 (11,4)	0

4 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas ≥ 1 gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninėmis reakcijomis

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)		Chemoterapija ir placebo (n = 202)	
	Visi laipsniai	3–5 laipsnis	Visi laipsniai	3–5 laipsnis
Miozitas	3 (0,7)	0	0	0
Pankreatitas	4 (1,0)	3 (0,7)	0	0
Antinksčių nepakankamumas	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,5)
Encefalitas	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
1 tipo cukrinis diabetas	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
Vaskulitas	2 (0,5)	1 (0,2)	0	0
Sklerozinis cholangitas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Miokarditas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Tiroiditas	1 (0,2)	0	0	0
Guillain-Barre sindromas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0

[4–5], bei klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 rezultatus, kuriame pembrolizumabas buvo skiriamas kartu su karboplatina ir paklitakseliu / nab-paklitakseliu sergantiesiems anksčiau negydytu metastazavusiu plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu [6].

APIBENDRINIMAS

Nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu kartu su pemetreksedu ir platinos preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija. Ši gydymo schema yra saugi, gerai toleruojama ir yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK translokacijos, pirmos eilės gydymo standartas

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.

LITERATŪRA

1. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
2. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881-95.
3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-49.
5. De Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1986-91.
6. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautorai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo ir dauginimo.

1.2. Skelbiama medžiaga turi būti nauja arba aktuali, visais atvejais teisinga, tiksli, aiškiai ir logiškai išanalizuota bei aptarta.

1.3. Negalima siųsti anksčiau spaudoje publikuotų straipsnių, išskyrus skelbtus kaip tezes, paskaitas arba apžvalgos dalis. Jeigu bent vienas iš autorių anksčiau publikavo spaudoje straipsnį, kuriame panaudota ta pati tiriamoji medžiaga arba jos dalis, jis privalo apie tai pranešti leidėjui, pateikdamas anksčiau spausdinto (-ų) straipsnio (-ių) kopiją (-as).

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomencijoms autorių skaičiaus apribojimams netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant tyrimą (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantįjį konkrečios temos klausimais.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimančys visą atsakomybę už tos informacijos teisingumą.

Visi autoriai turi atitikti visus tris išvardytus kriterijus. Kitu būdu prie straipsnio rašymo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

1.6. Straipsniuose pateikti autorių vertinimai, nuomonės ir rekomencijos nebūtinai sutampa su redaktorių arba leidėjo nuomonėmis. Dėl to nei redaktoriai, nei leidėjas neprisiima atsakomybės už šią informaciją.

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

1.8. Kiekvienas rankraštis peržiūrimas žurnalo redaktorių, kalbos redaktorių, maketuojamas ir prieš spausdinimą persiunčiamas autoriaus peržiūrai. Autorius atsakingas už spausdinimo klaidų suradimą, teksto pakeitimus, papildymus. Korektūros turi būti gražintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus išspausdintas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami**. Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra atitiktens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis įspėja vyriausiąjį redaktorių laiške, atsiųstame kartu su straipsniu.

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spaus-

dinama atsiuntus originalų knygos egzempliorių, kuris negražinamas.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

2.1. Visas rankraštis neturi viršyti 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus „Farmakoterapija“ skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 25 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Klinikinių atvejų aprašymas neturi viršyti 5000 spaudos ženklų, remtis ne daugiau nei 10 literatūros šaltiniais.

2.2. Rankraštis turi būti pateikiamas elektroniniu paštu kaip tekstinis *Word* dokumentas, eilutes spausdinant per 6 mm (1,5 intervalo), *Times New Roman* 12 pt. dydžio šriftu, lygiavimas – iš abiejų pusių, reikia palikti 2,5 cm paraštes. Pusp lapiai ir eilutės turi būti sunumeruoti.

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima straipsnį spausdinti:
 - Aktualijos.
 - Rekomencijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Disertacijos.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (straipsniai yra recenzuojami).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija.
- **Straipsnio santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių.

„Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės.

Struktūrizuota santrauka. Jos apimtis iki 2000 spaudos ženklų. Struktūrizuotą santrauką sudaro šios dalys: *Įvadas. Tyrimo tikslas (-ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada (-os) / apibendrinimas.*

Standartinė santrauka. Jos apimtis yra iki 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

2.4. **Reikalavimai moksliniam straipsniui (recenzuojami):**

- *Įvadas.* Jame įvardijama tyrimo problema, jos ištirtumo laipsnis, sprendimo naujumo argumentacija, pažymimi svarbiausi tos srities mokslo darbai, tyrimo tikslas, objektas.
- *Tyrimo metodų* dalyje nurodoma tyrimo atlikimo vieta, tirtų asmenų arba medžiagos skaičius ir apibūdinimas, aprašomas gydymas arba intervencijos,

naudoti statistinės analizės metodai. Jei taikomi tyrimo metodai nelabai paplitę arba pripažinti, reikia nurodyti priežastis, skatinusias juos pasirinkti. Aprašomi originalūs metodai arba pateikiamos nuorodos į literatūroje aprašytus standartinius metodus, nurodoma naudota aparatūra. Tyrimai, kuriuose dalyvauja žmonės, turi būti atlikti remiantis Helsinkio deklaracijos principais.

- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, nurodomas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalu.
- *Rezultatų aptarimas*. Aptarimo pradžioje rekomenduojame pateikti pagrindinius originalius straipsnio teiginius (išvadas), kilusius iš tyrimo duomenų. Rezultatų aptarimą rekomenduojama struktūrizuoti išskiriant potemes (kiekvieną originalų atrastą teiginį rekomenduojame aptarti atskira poteme). Tyrimo rezultatai ir išvados lyginami su kitų autorių paskelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų tapatumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvados / apibendrinime* aprašoma tyrimo rezultatų svarba ir naudingumas. Rekomenduojama nurodyti tolesnių tyrimų perspektyvas.
- *Literatūros sąrašas* (geriau išsamesni reikalavimai pateikiami 2.11 punkte).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. Rankraštis neturi viršyti 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

Metodų skyriuje reikėtų nurodyti duomenų bazes, kuriomis buvo naudotasi. Atskirai apibendrinami retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų rezultatai. Reikalavimai literatūros sąrašui pateikiami 2.10 punkte.

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

Tekstas turi būti parašytas laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti struktūrinės santraukos dalis: Įvadas. Tyrimo tikslas(ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada (-os) / Apibendrinimas. Apimtis iki 2000 spaudos ženklų (skaičiuojant be tarpų). Gali būti viena lentelė arba grafikas.

2.7. Teksto rašymo stilius. Svoriumi, matmenimis, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % vartojamas angliškame tekste ir lentelėse. Lietuviškame tekste rašoma proc. Nurodykite visų farmakologinių preparatų (medikamentų) tarptautinius pavadinimus, grupę, kuriai jie priklauso ir, kur reikia, skliaustuose pažymėkite firminį pavadinimą bei įmonės pavadinimą.

Pirmą kartą tekste minimi sutrumpinimai turi būti paaiškinti. Skaičių trupmeninė dalis skiriama kableliu (pvz., 2,15, o ne 2.15).

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas

rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint paveikslu eilės numerį, pvz., 1 pav. Paveikslus pateikti atviru formatu (kad būtų galima redaguoti). Visi skaitiniai arba raidiniai žymėjimai paveiksle turi būti aiškūs ir pakankamo dydžio (1,5–2 mm).

2.9. Lentelės. Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

2.10. Padėka. Padėka rašoma tik asmenims arba organizacijoms, kurie tiesiogiai dalyvavo studijos vykdyme arba ją parėmė tiek intelektualiai, tiek materialiai.

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąraše pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose skliaustuose pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“.

Literatūros sąrašo pavyzdžiai:

- **Straipsnis iš žurnalo**
Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. J Immunol. 2016; 197(9):3445–53.
- **Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos**
Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: Pneumo update Europe 2017, 4th European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.
- **Straipsnis iš knygos**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **Knyga**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.
- **Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai**
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

2.12. Rankraščiai žurnalo skiltims „Moksliniai darbai ir apžvalgos“, „Mokslinės tezės“ pateikiami atitinkamai iki einamų metų kovo 1 d. arba rugpjūčio 1 d., kiti straipsniai – iki kovo 15 d. arba rugpjūčio 1 d.

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento (kurio pasirašymui prilyginamas rankraščio pateikimas redakcijai) pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>

Requirements for authors

1. GENERAL INFORMATION

1.1. By submitting the manuscript to the editorial office of the journal "Pulmonology and Allergology", the author confirms that the other co-authors (if there is any) have reviewed the manuscript and agreed to publish it; there is no conflict of interest. Manuscript submission to the editorial office is equivalent to a signed "Copyright Confirmation Document". Thus, the publisher acquires the right to the manuscript, protecting it from illegal copying and reproduction.

1.2. The published material must be new and relevant; correct, accurate, clearly and logically analyzed and discussed in all cases.

1.3. Previously published articles may not be submitted, except those published as abstracts, lectures or reviews. If at least one of the authors has previously published an article using the same research material or part of it, he must inform the publisher by providing a copy(s) of the previously printed article(s).

1.4. The number of manuscript authors should not exceed six. Recommendations do not object to authorship restrictions. Each author of the manuscript must be actively involved both in the study and in writing the manuscript.

1.5. Authors can be individuals:

- Directly involved in planning the study (hypothesizing, selecting research methods) or analyzing and interpreting the results.
- Writing a manuscript or advising the writer on a specific topic.
- Agree to all information provided in the final version of the manuscript and take full responsibility for the accuracy of that information.

All authors must meet all three criteria listed. Other people who contributed to the manuscript may be mentioned separately in the section 'Acknowledgments'.

1.6. Assessments, opinions and recommendations of the authors reflected in the articles do not necessarily coincide with the opinions of the editors or the publisher. Therefore, neither the editors nor the publisher accepts responsibility for this information.

1.7. The manuscript must be free of typing errors.

1.8. Each manuscript is reviewed by a journal editor, language editor, the layout is performed, and forwarded to the author for review before printing. The author is responsible for finding typing errors; text changes and additions are made if necessary. Proofread PDF files must be returned to the publisher within 48 hours. After this last alignment, the manuscript will be published. Subsequent additions will not be accepted.

1.9. Manuscript in the "Scientific Papers and Reviews" section of the journal is **peer-reviewed**. Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style, and the terms must be written in the original language of the manuscript or in Latin if there is no equivalent. The terms are the responsibility of the author.

1.10. The author may choose a secret review whilst the reviewers are not provided with information about the author of the manuscript. In this case, the author must request the

editor-in-chief for a secret review in an email when sending the manuscript.

1.11. Information on newly published books is printed after the original non-returnable copy of the book has been received by the editorial office.

2. REQUIREMENTS FOR THE STRUCTURE OF THE MANUSCRIPT

2.1. The whole manuscript must not exceed 30,000 characters, counting without spaces (including tables), except for articles in the Pharmacotherapy section, which must not exceed 25,000 characters, counting without spaces (including tables). The description of clinical cases should not exceed 5,000 characters, based on up to 10 literature sources.

2.2. The manuscript must be submitted by email as a Word text document, 6 mm between printed lines (1.5 intervals), font size Times New Roman 12 pt., alignment of 2.5 cm the margin on both sides. The lines and pages of the manuscript must be numbered.

2.3. All scientific papers have the same general format. They are divided into distinct sections, and each section contains a specific type of information:

- **Title page:** Title of the manuscript (in Lithuanian and English), names and surnames of the authors, their workplaces, person contacting the editorial board, email address, preferably, a mobile number. Specified section of the journal wherein the manuscript should be printed:
 - Topic news.
 - Recommendations.
 - Pulmonology and allergology.
 - Dissertations.
 - Scientific articles and reviews (articles are peer-reviewed).
 - Scientific theses.
 - Pharmacotherapy.

- **Manuscript summary and keywords** (in Lithuanian and English). Each summary must not exceed 1,000 characters, except for scientific papers and reviews, up to 2,000 characters, without spaces. Up to five informative words or phrases as keywords.

The summary of the manuscript in the "Scientific articles and reviews" section should be structured, all others are written in standard.

Structured summary. Up to 2,000 characters. Consists of the following parts: *Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion/Summary.*

Standard summary. Up to 1,000 characters. The clinical case summary should not exceed 600 characters.

2.4. **Requirements for a scientific article (peer-reviewed):**

- *Introduction.* Names the purpose of the scientific research project, the most important scientific works in the field, the aim and objective(s) of the research, novelty and the originality of the research idea.
- *Materials and methods* section indicates the location of the research project, the number and description of subjects or substances tested, describes the treatment or interventions and statistical analysis methods used.

If any methods used are uncommon or not commonly accepted, the reasons for the authors choice must be stated. Original methods should be described or references to standard methods provided in references, any used equipment should be specified. Research involving human must be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

- *Results* section describes the outcome of the study, provides a concise, consistent and logical summary, and indicates its statistical reliability. Some of the results can be presented in the form of graphs, tables.
- *Discussion of results*. At the beginning of the discussion, we recommend presenting the main original statements (conclusions) of the article, derived from the research data. It is recommended to structure the discussion of results by distinguishing subtopics (we recommend discussing each original statement discovered in a separate subtopic). Results and conclusions of the research are compared with the analogous data published by other authors; their identities and differences are evaluated. It is especially important to emphasize the originality and novelty of the research. Avoid repeating the facts presented in the research results section.
- *Conclusion/summary* describe the importance and usefulness of the research results. Indication of perspectives of further research is recommended.
- *References* (detailed requirements are given below).

2.5. Requirements for scientific review (peer-reviewed).

Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and preferably comply with the structural parts of the scientific article (see 2.4). However, when submitting a scientific review, singling out points 2.4.3–2.4.7 is not necessary (the coherence of these points can be felt in the text), omitting points that would be illogical by the nature of the manuscript. The manuscript must not exceed 30,000 characters without spaces (including tables). The summary should be in a standard format, with 1,500–3,000 characters without spaces and 3–5 keywords.

The methods section should indicate the databases used. The results of retrospective and prospective studies are summarized separately. Requirements for the bibliography can be found in 2.10.

2.6. Requirements for scientific thesis. The text must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and comply with the parts of the structural summary: Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion, Summary. The volume of the thesis must not exceed 2,000 characters without spaces. There can be one table or graph.

2.7. Text writing style. Arabic numerals and the International System of Units (SI): kg, g, mg, mmol, m, cm, etc. must be used to indicate weights, dimensions, percentages and degrees. The % sign is used in English text and tables. Use the abbreviation 'proc.' in the Lithuanian text. Indicate the international names of all pharmacological preparations (medicinal products), the group to which they belong and, where appropriate, the trade name and company name in brackets. Abbreviations mentioned for the first time in the text should be explained.

The fractional part of numbers in Lithuanian is separated by a comma (for example, 2,15), in English – by a dot (for example, 2.15).

2.8. Figures (preferably no more than 4-5 figures) are marked in Arabic numerals in sequence and presented in a

separate document from the main text. The title is written below the figure, first marking the sequence number of the figure, e.g., Figure 1. Submit images in an open format (for editing). All numerical or alphanumeric markings in the figure must be clear and of sufficient size (1.5–2 mm).

2.9. Tables. The title of each table must be numbered in Arabic numerals and printed on a separate sheet. Only standard universally understood abbreviations explained below the table should be used. The authors must prepare the material of the tables in an understandable way. In the text, they must be marked as "Table 1", etc.

2.10. Acknowledgements. Acknowledgements are written only to individuals or organizations who were directly involved in or supported the study, both intellectually and materially.

2.11. References. The bibliography is based on the Vancouver system and the Uniform Requirements for Manuscripts of Biomedical Journals (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). A maximum of 50 references should be cited, with the exception of scientific reviews and recommendations, a maximum of 100 references; preferably in the last decade. References are listed in the language in which they were published, and in the manuscript, they are indicated in Arabic numerals in square brackets starting with a citation from [1]. Indicate all authors if there are six or fewer. When there are more authors, the first six are listed and "ir kt." (in Lithuanian) or "et al." (in English) is written.

Examples of references:

- **A journal article:**
Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197(9):3445–53.
- **An article from conferences, congresses:**
Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: *Pneumo update Europe 2017, 4th European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.*
- **An article from a book:**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory medicine.* 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung transplantation: principles and practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC; 2015.
- **The internet addresses and other electronic sources:**
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

2.12. Manuscripts for the sections "Scientific Papers and Reviews" and "Scientific Theses" of the journal are submitted by March 1 or 1 August of the current year, other articles - until 15 March or August 1, respectively.

2.13. Electronic forms of the requirements for authors, the review and the copyright confirmation document (the signing of which is equivalent to the submission of the manuscript to the editor) are submitted at <http://www.pulmoalerg.lt>