

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL OJS
OPEN JOURNAL SYSTEMS

Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius



PIA

2024 TOMAS 8 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Idiopatinės plaučių fibrozės ir progresuojančios plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024 m.

Plaučių pažeidimas sergant, pirminiu humoraliniu imunodeficitu

Asthma: a new approach to the bronchial epithelium

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2022 m. indeksas 73,80)

„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 73.80 for 2022)

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, prof. dr.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, doc. dr.

Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, prof. dr., Tartu universitetas
Alfredas Bagdonas, doc. dr., LSMU
Ieva Bajoriūnienė, doc. dr., LSMU
Kristina Biekšienė, doc. dr., LSMU
Reinoud Gosens, prof. dr., Groningeno universitetas
Brigita Gradauskienė, prof. dr., LSMU
Deimantė Hoppenot, doc. dr., LSMU
Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, doc. dr., LSMU
Alvils Krams, prof. dr., Latvijos universitetas
Palmira Leišytė, doc. dr., LSMU
Kęstutis Malakauskas, prof. dr., LSMU
Laura Malinauskienė, prof. dr., VU
Skaidrius Miliuskas, prof. dr., LSMU
Valdonė Mīsevičienė, prof. dr., LSMU
Virginija Šileikienė, doc. dr., VU
Laima Vaidelienė, prof. dr., LSMU
Neringa Vagulienė, doc. dr., LSMU
Johann Christian Virchow, prof. dr., Rostoko universitetas
Marius Žemaitis, prof. dr., LSMU

Redakcija

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

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

Aktualijos

- 4 Svečiai iš Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registro
- 5 Kompetencijos apie fizinio krūvio tolerancijos mėginį kėlimas prestižinėse Londono lignoninėse
- 6 Įspūdžiai iš tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos
- 8 Tarptautiniame projekte įrodyta vitamino D ir žarnyno mikrobiotos svarba atopinio dermatito ir astmos išsivystymui

Pulmonologija ir alergologija

- 10 Idiopatinės plaučių fibrozės ir progresuojančios plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024 m.
- 26 Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija
- 33 Plaučių pažeidimas, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu
- 41 Cistinės fibrozės diagnostika ir specifinės su liga susijusios būklės

Klinikiniai atvejai

- 49 Idiopatinės plaučių fibrozės gydymo siekiai. Klinikinis atvejis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 52 Asthma: a new approach to the bronchial epithelium
- 59 The role of the allergist in the management of chemotherapy-induced hypersensitivity reactions
- 66 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 73 Itin smulkių dalelių trijų vaistų derinio veiksmingumas, gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą. „TriOptimize“ tyrimo duomenys
- 80 Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir gretutinės ligos. LOPL paūmėjimų prevencija ir mirštamumo mažinimas
- 88 Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija. Klinikinės praktikos tyrimo duomenys
- 93 Sunkios eozinofilinės astmos biologinė terapija interleukino 5 monokloniniu antikūnu mepolizumabu, sergant gretutinėmis ligomis

Informacija

- 98 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2023 metų recenzentams
- 99 Reikalavimai autoriams
- 101 Requirements for authors

Svečiai iš Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registro

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose veikia Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras. Tai vienintelis suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, vykdamas suaugusiųjų pacientų medicininę priežiūrą Lietuvoje. Dėl nedidelio pacientų skaičiaus atskiruose specializuotuose centruose gydomų pacientų vertinami epidemiologiniai, demografiniai ir klinikiniai duomenys neturi pakankamos vertės. Todėl 2014 m. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras tapo Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) nariu. Kiek vėliau – 2018 m. – pradėti teikti ir vaikų, kurie stebimi ir gydomi Kauno klinikų Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centre, duomenys.



Vizito dalyviai (iš kairės): dr. Vibha Prasad, prof. dr. Lutz Naehrlich, doc. dr. V. Miševičienė, dr. V. Kalinauskaitė-Žukauskė, prof. dr. K. Malakauskas

ECFSPR jungia Europoje esančius cistinės fibrozės centrus, supaprastina jų bendradarbiavimą. Apibendrinta registro duomenų analizė suteikia galimybę sveikatos priežiūros specialistams, mokslininkams išvelgti ir nustatyti naujas ligos vystymosi tendencijas, atpažinti veiksmingiausius gydymo būdus, sudaryti kliniškai pagrįstus naujus klininius tyrimus. ECFSPR veikia aktyvi. Siekiama ne tik apjungti kiek įmanoma daugiau centrų, kuriuose gydomi cistine fibroze sergantys pacientai, bet ir užtikrinti vedamų duomenų kokybę. Atsiktinai atrinktuose centruose nuo 2019 m. pradėti vykdyti ECFSPR atstovų vizitai, siekiant vertinti duomenų kokybę. 2023 m. lapkričio 14 d. Lietuvą aplankė ECFSPR duomenų kokybės vadybininkė dr. Vibha Prasad ir Farmakologinio budrumo tyrimų vadovas prof. dr. Lutz Naehrlich. Įvertinti Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro ir Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro ECFSPR teikiami nuasmeninti pacientų duomenys. Džiugino po vizito pateiktas įvertinimas, kuris atspindėjo kasdien atliekamą kruopštų darbą. Taip pat vizito metu peržiūrėtos teikiamų tyrimų, gydymo bei priežiūros galimybės. Jei diagnostika ir pacientų priežiūra ECFSPR atstovai liko patenkinti, tai apribotos gydymo galimybės, negalint skirti CFTR moduliatorių, kėlė diskusijas, kurios tiek Kauno klinikose cistinės fibrozės srityje dirbantiems specialistams, tiek ECFSPR svečiams buvo skausmingos. Ieškota sprendimų, kurie galėtų palengvinti jau einamą sudėtingą kelią Lietuvoje link inovatyvaus ligos eigą keičiančio gydymo. Tokie susitikimai stiprina bendradarbiavimą, suteikia motyvacijos, o diskusijose kylantys pasiūlymai bei sprendimai kuria pridėtinę vertę cistine fibroze sergantiems pacientams.

Kompetencijos apie fizinio krūvio tolerancijos mėginį kėlimas prestižinėse Londono ligoninėse

IEVA DIMIENĖ, LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Fizinio krūvio tolerancijos mėginys – tai neinvazyvus ir itin vertingas tyrimas, skirtas fizinio krūvio netoleravimo priežastims, funkciniam pajėgumui bei pooperacinei rizikai vertinti. Siekiant kokybiško mėginio atlikimo ir vertinimo, svarbios ne tik fiziologijos žinios, bet ir mokymasis iš ilgametę patirtį šioje srityje turinčių specialistų. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos gydytojos šios srities įgūdžių sėmėsi prestižinėse Londono ligoninėse.

2023 m. pabaigoje gydytoja pulmonologė dr. Laima Kondratavičienė stažavosi Hamersmito ligoninėje (Londonas, Jungtinė Karalystė), kur fizinio krūvio tolerancijos

mėginio savitumų mokėsi iš žymaus kardiopulmoninės patologijos ir krūvio fiziologijos eksperto prof. Luke Howard. Sekdama kolegės pavyzdžiu, šių metų vasarį gydytoja pulmonologė Ieva Dimienė praktiką atliko Karališkojoje Bromptono ligoninėje (Londonas, Jungtinė Karalystė), prof. James Hull vadovaujamoje Kvėpavimo fiziologijos laboratorijoje. Stažuotės metu gilintasi į šio tyrimo pritaikymą dusulio ir fizinio pajėgumo sumažėjimo diferencinėje diagnostikoje.

Galimybė mokytis iš vienu geriausių šios srities ekspertų – neįkainojama patirtis. Fizinio krūvio tolerancijos tyrimo taikymas gali padėti greičiau nustatyti tikslią diagnozę ir parinkti tinkamą gydymą.



Gydytoja pulmonologė dr. Laima Kondratavičienė su prof. Luke Howard



Gydytoja pulmonologė Ieva Dimienė su prof. James Hull

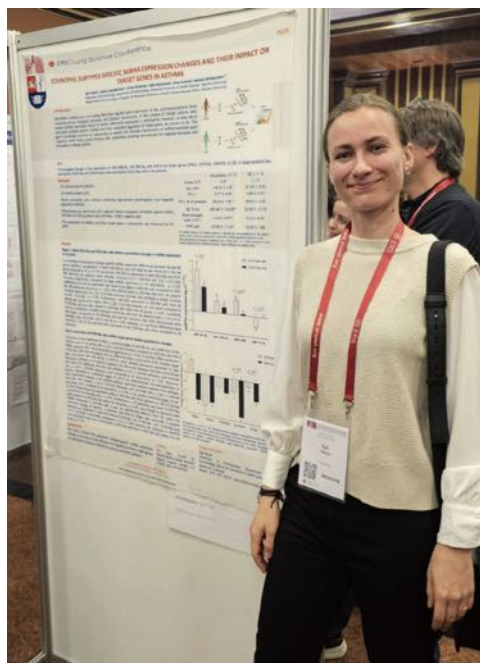
Įspūdžiai iš tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos

EGLĖ VASYLĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika Pulmonologijos laboratorija

2024 m. kovo 14–17 d. Estorilyje, Portugalijoje, vyko Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) organizuota 22-oji plaučių mokslo konferencija (angl. *22nd Lung Science Conference 2024*), kurią atidarė ERS konferencijų ir seminarų vadovė Silke Meiners. Šių metų konferencijos tema – „Lėtinių plaučių ligų vystymasis: nuo visą gyvenimą trunkančių mechanizmų iki prevencinės terapijos“ (angl. *Development of chronic lung diseases: from life-spanning mechanisms to preventive therapy*). Ypatingas dėmesys skirtas genetiniams ir aplinkos veiksniams, chronologiniams ir biologiniams mechanizms, ankstyvai diagnostikai ir naujausioms gydymo strategijoms, sergant lėtinėmis plaučių ligomis.

Konferencijoje, organizuotoje hibridiniu formatu, gyvai dalyvavo 197 dalyviai iš Vokietijos, Jungtinės Karalystės, Jungtinių Amerikos Valstijų, Šveicarijos, Nyderlandų, Ispanijos, Prancūzijos, Švedijos, Italijos, Belgijos, Australijos, Pietų Korėjos bei Lietuvos, o 91 dalyvis renginį stebėjo per oficialų ERS kanalą. Mokslinius pranešimus skaitė tokie tyrėjai kaip Barbara Hoffmann (Vokietija), Meaghan Jones (Kanada), Luis Rodriguez (Jungtinės Amerikos Valstijos), Denby Evans (Australija), Michael Amme-



Dokt. Eglė Vasylė Plaučių mokslo konferencijos plenarinėje standinių pranešimų aptarimo sesijoje

ter (Šveicarija) ir kt. Renginio išskirtinumas – speciali „Jaunojo tyrėjo sesija“ (angl. *Young Investigator Session*), kurioje penki geriausi mokslinių santraukų autoriai pristatė savo darbus ir varžėsi dėl prestižinio William MacNee apdovanojimo (laimėtoja – Engi Ahmed (Prancūzija)).



22-osios plaučių mokslo konferencijos dalyviai

Konferencijos metu didelis dėmesys skirtas jaunųjų mokslininkų karjeros augimui ir integracijai į mokslinę bendruomenę. Jaunieji mokslininkai pristatė ne tik savo mokslinius tyrimus ir inovacijas, bet ir turėjo galimybę pasinaudoti mentorystės programomis. Visi dalyviai buvo kviečiami į konferencijos vakarienę ir socialinį renginį, vykusį šeštadienį. Tai suteikė neįkainojamą galimybę jaunesniems mokslininkams bendrauti su patyrusiais tyrėjais neformalioje aplinkoje bei užmegzti naujus arba plėsti esamus profesinius ryšius.

Šių metų naujovė – papildoma plenarinė

stendinių pranešimų sesija, suteikianti galimybę susipažinti su dar daugiau novatoriškų mokslinių tyrimų. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos atliktų projektų rezultatus pristatė dokt. Eglė Vasylė. Doktorantės pristatytas tyrimas „Su eozinofilų potipiais susijusių miRNR raiškos pokyčiai ir jų poveikis tiksliniams genams sergant astma“ (angl. *Eosinophil Subtypes-specific miRNA Expression Changes and Their Impact on Target Genes in Asthma*) sulaukė didelio komisijos bei kitų konferencijos dalyvių susidomėjimo.

Tarptautiniame projekte įrodyta vitamino D ir žarnyno mikrobiotos svarba atopinio dermatito ir astmos išsivystymui

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija

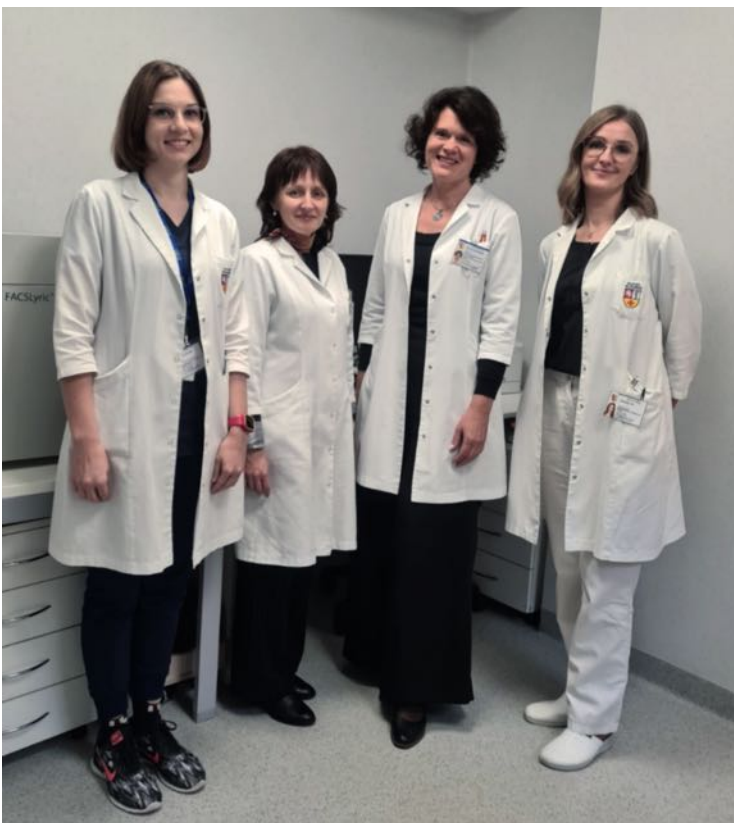
Alerginės ligos yra plačiai paplitusios visame pasaulyje. Jų išsivystymo mechanizmai siejami su genetiniais veiksniais, aplinkos poveikiu, mityba. Šiuo metu daug reikšmės teikiama žarnyno mikroflorai ir vitaminui D.

Vitaminas D ilgą laiką buvo žinomas tik kaip riebaluose tirpus vitaminas, kurio pagrindinė funkcija – kalcio ir fosforo apykaitos reguliacija. Pastaruoju metu daugėja įrodymų, kad vitaminas D yra svarbus imuninės sistemos, širdies ir kraujagyslių sistemos, odos ir raumenų funkcijoms, taip pat ląstelių augimui ir daugeliui kitų biologinių procesų. Į žmogaus organizmą vitaminas D patenka per odą, veikiant sau-

lei, arba per žarnyną su maistu. Vitamino D yra riebioje žuvyje, kepenyse, mėsoje (ypač subproduktuose) ir kiaušinio trynyje. Visgi tam, kad būtų užikrintas pakankamas vitamino D kiekis, reikia suvalgyti nemažą šių produktų kiekį. Aktyvi vitamino D forma veikia per vitamino D receptorių, kurių randama įvairių audinių ląstelėse, taip pat ir ant imuninės sistemos ląstelių. Vitamino D receptorių genetiniai variantai gali turėti įtakos vitamino D kiekiui bei lemti alerginių ligų riziką. Vitamino D stygius dažnai nustatomas žmonėms, gyvenantiems šiaurinio klimato sąlygomis. Tačiau netgi buvimas saulės šviesoje neužtikrina pakankamos vitamino D sintezės. Ją lemia saulės intensyvumas, atviros odos plotas, buvimo saulėje laikas, saulės zenito kampas, odos storis bei spalva. Be to, netgi gyvendami šilto klimato šalyse, žmonės vengia ilgai būti saulės šviesoje dėl odos onkologinių ligų rizikos. Dėl šių priežasčių dažnai natūraliai negaunama reikiamo vitamino D kiekio. Pastebėta, kad tai gali lemti alerginių ligų, tokių kaip atopinis dermatitas ir astma, išsivystymą arba jų eigos pablogėjimą.

Taip pat manoma, kad vitamino D kiekis ir vitamino D receptorių genų polimorfizmas gali būti susijęs su mikrofloros savitumais. Žarnyne gausu mikroorganizmų bei limfoidinio audinio, kuris svarbus imuninės sistemos komponentams. Manoma, kad mikroorganizmai stimuliuoja imuninį atsaką. Mikrofloros pusiausvyros sutrikimas lemia kai kurių imuninės sistemos grandžių veiklos pokytį, dėl kurio didėja uždegimą skatinančių citokinų gamyba ir išsivysto alerginės ligos. Mikrofloros sudėtyje lemia įvairūs veiksniai – mityba, gyvenimo būdas ir kt.

2020–2022 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Imunologijos ir alergologijos kliniko-



Lietuvos tyrėjų grupė: leva Stakaitienė, prof. dr. Rasa Ugenskienė, prof. dr. Brigita Gradauskienė, Daina Bastytė

je, bendradarbiaujant su LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika, vykdytas tarptautinis projektas su mokslininkais iš Latvijos ir Taivano „Vitamins D ir jo receptorių genų polimorfizmų palyginamasis tyrimas tarp Lietuvos, Latvijos ir Taivano vaikų ir suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu ir astma“ (Lietuvos mokslininkų grupės vadovė prof. dr. Brigita Gradauskienė). Tyrimo projektą finansavo jungtinis Lietuvos, Latvijos, Taivano fondas bei Lietuvos mokslo taryba (S-LLT-20-1, P-LLT-20-4). Tyrimo tikslas – nustatyti vitamino D kiekį, vitamino D receptorių genų polimorfizmus bei mikrofloros sudėtį pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu ir astma, ir palyginti šiuos duomenis tarp skirtingų šalių, esančių skirtingose geografinėse zonose, kurioms būdingi skirtingi mitybos įpročiai.

Tyrimo metu gauti reikšmingi rezultatai, kurie publikuoti aukšto lygio moksliniuose žurnaluose „International Journal of Molecular Science“ (2024, Q1), „Biomolecules“ (2024, Q1) ir kt. Remiantis tyrimo duomenimis, Baltijos šalių gyventojų vitamino D kiekis yra mažesnis nei Taivano, be to, nustatyti skirtingi vitamino D receptorių genų polimorfizmai, būdingi šių regionų

gyventojams. Nustatyta, kad pacientų, sergančių alerginėmis ligomis, vitamino D kiekis organizme yra mažesnis, palyginus su sveikais asmenimis visose šalyse, taip pat nustatytas ryšys tarp vitamino D kiekio ir astmos rizikos. Tyrimo duomenys pagrindžia rekomendacijas tirti vitamino D kiekį kraujyje, ypač asmenims, turintiems alerginių ligų rizikos veiksnių, ir prirėikus skirti vitamino D papildus. Tam tikri vitamino D receptorių genų polimorfizmai lemia didesnę astmos ir atopinio dermatito riziką bei yra susiję su vitamino D kiekiu. Šie genų polimorfizmai skiriasi tarp Taivano ir Baltijos šalių. Tikimasi, kad ateityje vitamino D genų receptorių polimorfizmo tyrimai galės tapti kasdienės praktikos dalimi, leidžiančia prognozuoti atopinio dermatito ir astmos riziką. Vertinant sveikų ir atopiniu dermatitu bei astma sergančių asmenų žarnyno mikrobiotos sudėtį, nustatyti reikšmingi skirtumai, rodantys galimą žarnyno bakterijų svarbą šių ligų išsivystyme, todėl reikalingi tolesni tyrimai, kurie atsakytų į klausimą, kokios bakterijų rūšys dalyvauja alergeno nulemto uždegimo aktyvinime ir slopinime, kaip reiktų koreguoti mikrobiotą, kad būtų galima sumažinti astmos ir atopinio dermatito riziką ir (arba) ligos sunkumą.

Idiopatines plaučių fibrozės ir progresuojančios plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024 m.

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS 2024

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ¹,
JURGITA ZAVECKIENĖ², LINA POŠKIENĖ³, LAIMA DOBROVOLSKIENĖ²,
VALDAS ŠARAUSKAS³, MARIUS ŽEMAITIS¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Patologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje pateikiamos idiopatines plaučių fibrozės (IPF) ir progresuojančios plaučių fibrozės (PPF), sergant fibrozuojančia intersticine plaučių liga (IPL), išskyrus IPF, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Šiose rekomendacijose pateikiami radiologiniai ir histopatologiniai IPF ir PPF diagnostikos kriterijai, taip pat dabartinio gydymo galimybės.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė, diagnostika, gydymas.

Summary. The article presents is recommendations for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) in fibrosing interstitial lung disease (ILD), other than IPF. The recommendations provide radiological and pathohistological diagnostic criteria for IPF and PPF as well as current treatment options.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, diagnosis, management.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1419>

IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ

IPF apibūdinimas

Idiopatinė plaučių fibrozė (toliau – IPF) – tai nežinomos kilmės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija, kuriai būdingi radiologiniai ir histopatologiniai įprastos intersticinės pneumonijos (toliau – IIP) požymiai. IPF dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms, jai būdingas progresuojantis dusulio stiprėjimas ir plaučių funkcijos blogėjimas, o ligos prognozė yra bloga. IPF diagnozė turėtų būti apsvartyta visiems suaugusiems pacientams, kurie skundžiasi atsiradusiu neaiškios kilmės dusuliu krūvio metu, kosuliu, auskultuojant išklausa krepitacija apatinėse plaučių dalyse (abipus) ir (arba) pastebimi būgno lazdelių formos pirštai, kai nėra kitų organų sistemų pažeidimo.

IPF yra dažniausias idiopatinį intersticinių pneumonijų tipas. Pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas šia liga pasaulyje didėja, tačiau IPF priskiriama prie retų ligų. Apskaičiuotas IPF dažnis pasaulyje svyruoja nuo 1 iki 13 iš 100 000 gyventojų, o paplitimas – nuo 3 iki 45 iš 100 000 gyventojų. Europoje IPF dažnis siekia nuo 1 iki 9 ligos atvejų 100 000 gyventojų, o

paplitimas – 10–40 sergančiųjų iš 100 000 gyventojų. Europoje kasmet nustatoma apie 35 000 naujų IPF atvejų. Tikslios IPF sergamumo statistikos Lietuvoje nėra, per metus nustatoma apie 50 naujų IPF atvejų.

IPF dažniau serga vyrai, kurių amžiaus mediana – maždaug 65 metai (liga retai nustatoma jaunesniems nei 50 metų žmonėms). Nors ligos eiga yra neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios siekia tik 2–4 metus. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

IPF patogenezė

Manoma, kad IPF vystymąsi lemia genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Didžiausią įtaką turi pasikartojančios ir lokaliai senėjančio alveolių epitelio mikropažaidos. Šios mikropažaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio užpildo, kuris taip pat pasižymi ir pakitusiomis biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu, o

tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę. Nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšis tarp IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau įtakos gali turėti rūkymas, metalo, medžio, akmens, silicio dulkės, virusai. Taip pat manoma, kad yra genetinė predispozicija sirgti IPF. Nustatytos genų, atsakingų už plaučių gynybines funkcijas (MUC5B, ATP11A, TOLLIP), telomerų palaikymą (TERT, TERC, OBFC1), epitelio barjerinę funkciją (DSP, DPP9), polimorfizmo sąsajos su IPF išsivystymu.

IPF diagnostika

IPF yra progresuojanti liga, todėl labai svarbi ankstyva diagnostika, siekiant laiku pradėti gydymą. Specifinių klinikinių požymių nėra. 1 lentelėje pateikiami požymiai, pagal kuriuos gydytojas galėtų įtarti IPF ir atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT). Atkreiptina, kad krūtinės ląstos rentgenograma nei patvirtina, nei paneigia IPF, tačiau padeda vertinti kitas galimas priežastis. Siekiant laiku nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą, pacientai, kuriems įtariama IPF, turi būti siunčiami konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę.

IPF nustatoma laikantis šių diagnostinių principų:

- Kitų žinomų priežasčių, galinčių sukelti intersticinę plaučių ligą (IPL) (aplinkos ir profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, vaistų poveikis), paneigimas.
- Radiologinių IIP požymių nustatymas.
- Radiologinių ir histopatologinių požymių deriniai (kai atlikta plaučių audinio biopsija).

Svarbu pabrėžti, kad IIP požymiai nėra išskirtiniai tik IPF atveju ir gali būti susiję su kitomis ligomis, pavyzdžiui, lėtiniu hipersensityviuoju pulmonitu, asbestoze, jungiamojo audinio ligomis (2 lentelė).

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticinės pneumonijos bei žinomos kilmės plaučių ligas, kurias sukelia aplinkos arba profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, toksinis vaistų poveikis. Ieškant priežastinio ryšio su klinikiniais simptomais, labai svarbi išsami ligos anamnezė apie gyvenimo ir darbo aplinkos veiksnius, žalingus įpročius, vartotus vaistus. Tik atmetus galimas plaučių audinio pažeidimo priežastis, galima patvirtinti arba paneigti IPF diagnozę.

Kartais IPF pirmą kartą gali pasireikšti kaip ligos paūmėjimas. Tokiu atveju per kelias savaites atsiranda neaiškios kilmės dusulys, o krūtinės ląstos KT matomi nauji „matinio stiklo“ požymiai, esant plaučių fibrozinei ligos pokyčiams apatinėse skiltyse. Pacientams, jaunesniems nei 50 metų, IPF pasireiškia retai. Jiems plaučių pažeidimas gali išprovokuoti jungiamojo audinio ligą arba šeiminingą plaučių fibrozę.

IPF dažniau serga vyrai nei moterys, dauguma sergančiųjų rūko arba yra rūkę anksčiau. Kiti rizikos

1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kai galima įtarti IPF

- Amžius – > 50 metų
- Nuolatinis dusulys krūvio metu
- Nuolatinis kosulys
- Auskultuojant išklausoma pneumosklerotinė krepitacija apatinėse plaučių dalyse abipus (girdimas smulkus traškesys įkvepiant)
- Būgno lazdelių formos pirštai
- Plaučių restrikcija (ankstyvojoje ligos stadijoje spirometrija gali būti normali)

2 lentelė. Klinikinės būklės, pasireiškiančios įprastos intersticinės pneumonijos požymiais

- Idiopatinė plaučių fibrozė
- Šeimininga plaučių fibrozė (pvz., MUC5b, SFTPA2, SFTPC genetiniai variantai)
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermija, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensityvusis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas, metotreksatas, ciklofosfamidai ir kt.)
- Hermansko-Pudlako sindromas
- Trumpųjų telomerų sindromai

veiksniai, susiję su IPF, yra gastroezofaginio reflukso liga (GERL), lėtinės virusinės (pvz., Epštein-Baro virusas) infekcijos, hepatitas C.

Radiologinė diagnostika

IPF yra lėtinė progresuojanti intersticinė pneumonija, todėl radiologiniai požymiai ir jų deriniai gali skirtis, priklausomai nuo ligos eigos ir morfologinio pažeidimo laipsnio. Kita vertus, radiologiniai IPF požymiai gali būti būdingi ir kitos etiologijos pažeidimui, lemiančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (pvz., aplinkos ir profesinių veiksnių, toksinio vaistų poveikio, jungiamojo audinio ligų). Rentgenografijos jautrumas ir specifiskumas nepakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose galima nenustatyti jokių pataloginių pokyčių. Pažengusiai ligai būdingi pokyčiai: abipus periferinėse, ypač apatinėse, plaučių dalyse išryškėjęs piešinio sutankėjimas, kilpėtumas, plaučių apimties sumažėjimas, diafragmos kupolų suplokštėjimas galima aukštesnė jos padėtis. Rentgenografija – metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

Didelės skiriamosios gebos KT – pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti gydymą, todėl, nenustačius pataloginių pokyčių rentgenogramoje, tačiau pasireiškus klinikiniams simptomams ir įtarus IPF, tikslinga atlikti krūtinės ląstos KT.

Tiriant dėl IPF atliekamas tūrinis skenavimas ir daugiaplokštuminės rekonstrukcijos. Tiriama be intraveninio kontrastavimo, taikant racionalų dozės mažinimą užtikrinančias protokolo sąlygas (trum-

Pulmonologija ir alergologija

žiausias rotacijos laikas, mažinama vamzdžio įtampa ir ekspozicija), apžvalgos laukui apimant tik plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (< 2 mm), taikant specializuotus rekonstrukcinius algoritmus. Diferencinės diagnostikos tikslu gali būti atliekami papildomi tyrimo etapai. Papildomas skenavimas gali būti atliekamas pacientui visiškai iškvėpus tūrine arba atskirų pjūvių metodika. Kitas tyrimo etapas, kurio tikslas – atskirti nuo padėties priklausančius tranzitorinius plaučių parenchimos pokyčius, gali būti atliekamas pacientui gulint ant pilvo. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami plaučių parenchimos lange. Kontroliniai tyrimai gali būti atliekami mažų dozių KT protokolais.

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu bei išplitimo vertinimu KT vaizduose.

IIP būdingi požymiai: architektūros destrukciją rodantis plaučių korėtumas, tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, kurios gali pasireikšti kartu su „matinio stiklo“ tankio pritemimo požymiais ir tinkliniais intersticiumo pokyčiais. Pokyčiai matomi periferinėse plaučių dalyse, bazaliai. Intersticiumo pažeidimo tipas

susijęs su parenchimos oringumo sumažėjimu ir apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ požymis neretai rodo intersticiumo pabrėkimą, audinio sutankėjimą, kartu diferencijuojamos antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. IIP labiau būdingas „matinio stiklo“ ir tinklinių pokyčių derinys, o grynas „matinis stiklas“ labiau būdingas ligos paūmėjimui. Plaučių audinio korėtumas (korio tipo deformacija) – tai dažniausiai subpleuraliai keliomis eilėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai prašviesėjimai aiškiais sienelėmis. Dažniausiai tai yra lemiamas diagnostinis požymis, o teigiama KT prognostinė vertė, nustatant IIP, siekia 90–100 proc. Retai cistos gali būti iki 25 mm dydžio arba išsidėsčiusios viena eile. Tokiais atvejais gali būti sudėtinga atskirti korio tipo deformaciją nuo paraseptalinės emfizemos, subpleurinių cistų. Tempimo bronchektazės arba bronchiolektazės rodo parenchimos fibrozę ir dažniausiai yra randamos subpleuraliai arba periferinėse dalyse.

Apie 30 proc. IIP ir IPF atvejų nustatomi neįprasti KT požymiai. Kartais nustatomi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, kurie neatitinka įprasto arba tikė-

3 lentelė. Kompiuterinės tomografijos požymiai, kai sergama idiopatine plaučių fibroze

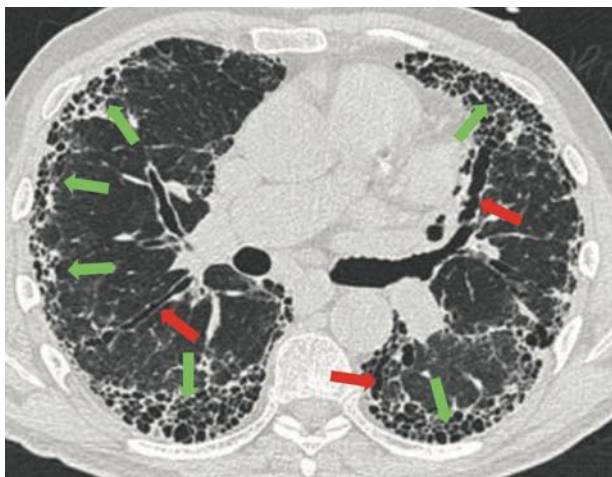
	Įprasta intersticinė pneumonija	Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija	Alternatyvi diagnozė
Požymių pasiskirstymas	<ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas Išplitimas dažnai heterogeniškas Gali būti asimetriškas Kartais difuzinis 	<ul style="list-style-type: none"> Vyrauja subpleurinis bazalinis pažeidimas Dažnai heterogeniškas išplitimas (normalaus audinio plotai su įsiterpiančiu tinkliniu pažeidimu ir tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis) 	<ul style="list-style-type: none"> Difuzinis pažeidimas be vyraujančio subpleurinio išplitimo 	<ul style="list-style-type: none"> Peribronchovaskulinis su subpleuraliai nepažeistu ruožu (įtarti NSIP, rūkymo sukeltą IPL) Perilimfatinis (įtarti sarkoidozę) Viršutinėse arba vidurinėse plaučių dalyse (įtarti fibrozuojantį HP, su JAL susijusias IPL, sarkoidozę) Subpleuraliai nepažeistas ruožas (įtarti NSIP, rūkymo sukeltą IPL)
KT požymiai	<ul style="list-style-type: none"> Korėtumas su (be) tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis Netaisyklingas tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas Persidengiantis švelnus „matinio stiklo“ pritemimas ir tinklinis pažeidimas Galimi kalcinatai 	<ul style="list-style-type: none"> Tinklinis pažeidimas su periferinėmis tempimo bronchektazėmis arba bronchiolektazėmis Galimas nevyraujantis „matinis stiklas“ Nėra subpleuraliai nepažeisto ruožo 	<ul style="list-style-type: none"> KT plaučių fibrozės požymiai ir išplitimas nerodo jokios specifinės etiologijos 	<ul style="list-style-type: none"> Parenchimos požymiai: <ul style="list-style-type: none"> Cistos (įtarti LAM, PLLH, LIP, DIP) Mozaikinis oringumas (įtarti HP) Vyraujantis „matinis stiklas“ (įtarti HP, rūkymo sukeltą IPL, vaistų sukeltą pažeidimą, fibrozės paūmėjimą) Centrolobuliniai židiniai (įtarti HP, rūkymo sukeltą IPL) Išplitę mikrožidiniai (įtarti sarkoidozę) Konsolidacija (įtarti OP) Kiti požymiai: <ul style="list-style-type: none"> Pleurinės plokštelės (įtarti asbestozę) Stemplės spindžio išsiplėtimas (įtarti SS arba kitos JAL) Raktikaulių erozijos (įtarti RA) Išreikšta limfadenopatija (tikėtina kita etiologija) Skystis pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimas (įtarti JAL, vaistų sukeltą pažeidimą)

DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija; HP – hipersensityvusis pneumonitas; IPL – intersticinė plaučių liga; JAL – jungiamojo audinio ligos; KT – kompiuterinė tomografija; LAM – limfangiolejomiomatozė; LIP – limfoidinė intersticinė pneumonija; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; OP – organizuojamoji pneumonija; PH – plautinė hipertenzija; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė; RA – reumatoidinis artritas; SS – sisteminė sklerozė.

tino IIP požymių derinio, tačiau aiškiai nerodo kitos alternatyvios diagnozės. Šiai grupei galima priskirti ir nedidelės apimties subpleurinės fibrozės „matinio stiklo“ zonas, tačiau jos turi būti diferencijuojamos nuo tranzitorinių pokyčių, taikant papildomą skenavimą, kai pacientas guli ant pilvo.

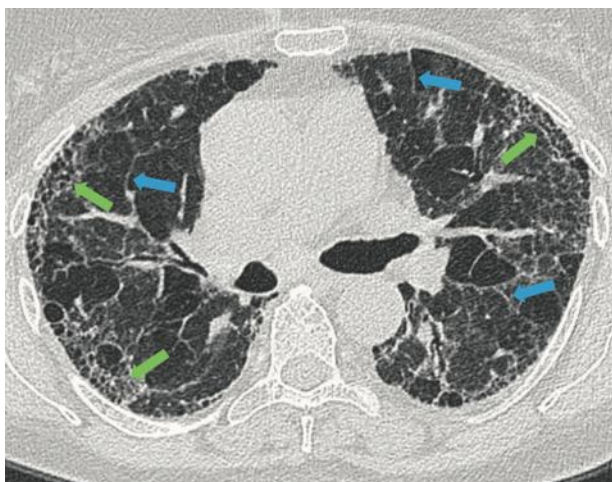
Atskirų aukščiau minėtų požymių derinius rekomenduojama skirti į keturias grupes: IIP (angl. *usual interstitial pneumonia*), tikėtina IIP (angl. *probable usual interstitial pneumonia*), neapibrėžta IIP (angl. *indeterminate for usual interstitial pneumonia*) ir alternatyvi diagnozė (angl. *alternative diagnosis*) (3 lentelė ir 1–5 pav.).

Neretai IIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retais atvejais limfmazgiai padidėja daugiau nei 15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniais



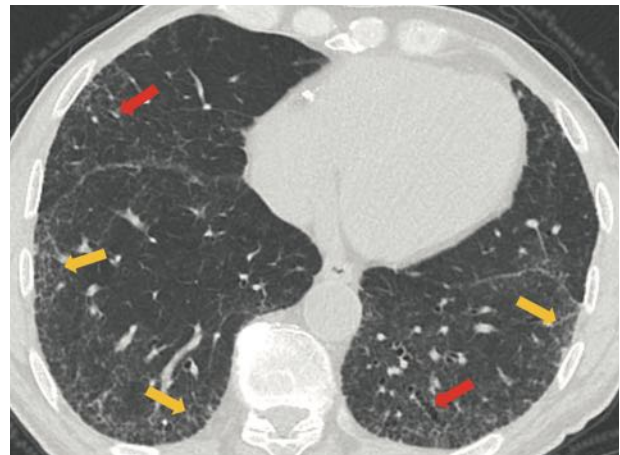
1 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Įprasta intersticinė pneumonija

Įprastų požymių derinys: vyrauja subpleurinis pažeidimas, išreikštas korėtumas (†), yra tempimo bronhektazių (†); idiopatinė plaučių fibrozė.



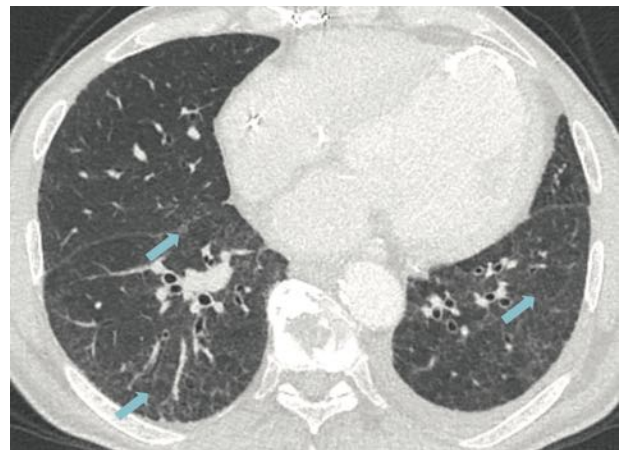
2 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Įprasta intersticinė pneumonija

Matomas subpleurinis pažeidimas, yra tempimo bronhektazių, korio tipo deformacijų (†), netolygiai sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvaros (†), išreikštas netolygus „trijų tankių“ oringumas; fibruojantis hipersensityvusis pneumonitas.



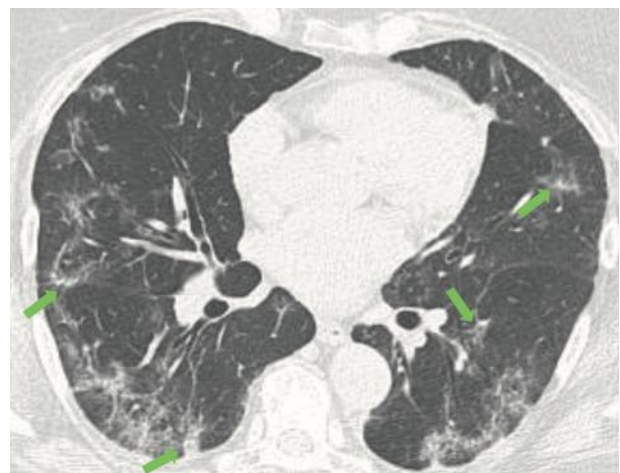
3 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija

Vyrauja subpleurinis pažeidimas, išreikšti tinkliniai pokyčiai su matinio stiklo pritemimu (†), pavieniai smulkūs kalcinatai, yra tempimo bronhektazių (†); idiopatinė plaučių fibrozė.



4 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija

Vyrauja difuzinis pažeidimas, subtilūs tinkliniai pokyčiai su „matinio stiklo“ pritemimu ir mikrožidinėliais (†), pavienės tempimo bronhektazės.



5 pav. Kompiuterinės tomografijos ašinis vaizdas. Alternatyvi diagnozė

Netolygus difuzinis, peribronchovaskulinis ir perilobulinis pažeidimas, subtilūs tinkliniai pokyčiai su „matinio stiklo“ pritemimu ir konsolidacija (†), smulkios tempimo bronhektazės; organizuojamoji pneumonija.

Pulmonologija ir alergologija

pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, bet kitos etiologijos IIP atvejais.

Daliai pacientų greta radiologinių IIP požymių randa ir plaučių emfizema, kuri dažniausiai yra paraseptalinio tipo ir vyrauja viršutinėse plaučių dalyse. Dėl fibrozės ir emfizemos poveikio plaučių mechaninėms savybėms pacientų plaučių tūriai būna normalūs arba nežymiai sumažėję, tačiau dėl respiracinės plaučių zonos destrukcijos žymiai sutrinka dujų difuzija. Šiems pacientams dažnai nustatoma ir plautinė hipertenzija.

Jeigu KT matomi abipus fibrozės fone išplitę subsolidinio sutankėjimo – „matinio stiklo“ – požymiai su (be) audinio konsolidacija, galima įtarti IPF paūmėjimą, kai nėra kitų priežasčių. Šis požymių derinys, remiantis atitinkamais klinikiniais duomenimis, gali patvirtinti IPF paūmėjimo diagnozę.

Patologinė diagnostika

Visais atvejais, prieš nusprendžiant atlikti plaučių audinio biopsiją, reikia vertinti paciento būklę, procedūros naudą ir riziką, tolesnio gydymo perspektyvas. Histologinės medžiagos tyrimas rekomenduojamas tada, kai nepakanka klinikinių ir radiologinių duomenų IPF diagnozei nustatyti, t. y. pagal KT kriterijus yra neapibrėžta IIP arba įtariama alternatyvi diagnozė. Biopsinės medžiagos paėmimo metodas renkamas įvertinus klinikinius ir radiologinius duomenis, procedūros naudą ir riziką.

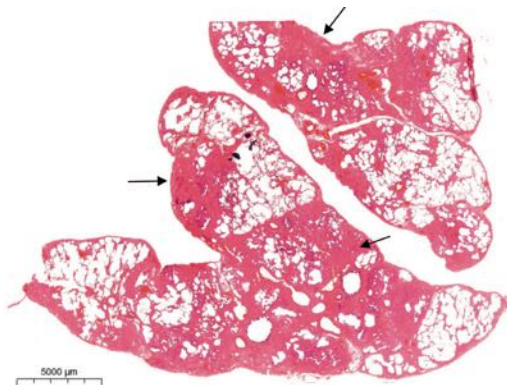
Bronchoskopija su bronchų alveolinio lavažo (BAL) atlikimu neprivaloma diagnozuojant IPF. BAL skysčio citologinis tyrimas gali būti naudingas kai kurioms kitoms klinikinėms būklėms (pvz., sarkoidozei, eozinofilinei pneumonijai, kriptogeninei organizuojamajai pneumonijai) nustatyti.

Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo bioptato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija (TBKB) gali būti mažiau invazyvi, pigesnė ir saugesnė alternatyva chirurginei plaučių biopsijai

(CPB) centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo ir radinių interpretavimo patirtį. TBKB metu paimti plaučių audinio gabalėliai yra kelis kartus didesni nei žnyplinės biopsijos metu, taip pat didesnė TBKB diagnostinė vertė (79 proc.). Dažniausios TBKB komplikacijos yra kraujavimas (30 proc., sunkus kraujavimas – 0,7 proc.), pneumotoraksas (9 proc.), IPF paūmėjimas (1,2 proc.), respiracinė infekcija (0,7 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia tik 0,2 proc. Stiprus plaučių funkcijos sutrikimas ($FVC < 50$ proc., difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui (D_{LCO}) < 35 proc. norminių dydžių), vidutinė arba sunki plautinė hipertenzija (sistolinis spaudimas plaučių arterijoje > 40 mm Hg), nekoreguota kraujavimo rizika, reikšminga hipoksemija ($P_aO_2 < 55-60$ mm Hg) yra reliatyvios kontraindikacijos TBKB atlikti.

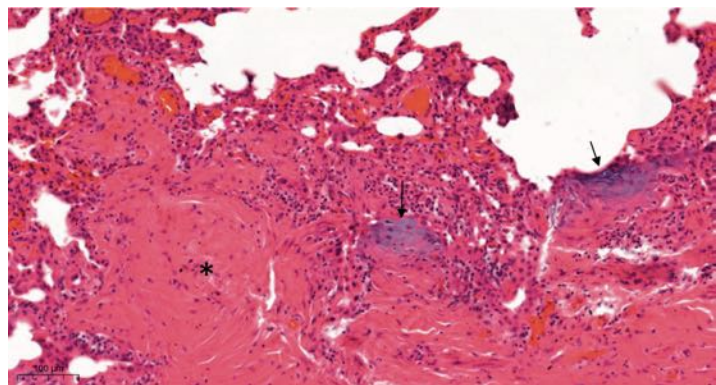
CPB (vaizdo torakoskopija arba diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai TBKB yra kontraindikuotina arba neinformatyvi, prieš tai įvertinus intervencijos riziką ir tikėtiną naudą. Dėl mažesnio invazyvumo pirmenybė teikiama vaizdo torakoskopijai. Dėl plaučių audinio pažeidimo heterogeniškumo rekomenduojama plaučių biopsiją imti iš dviejų arba trijų skilčių. Reikėtų vengti imti biopsiją iš korėto plaučio zonų. Dažniausios chirurginės plaučių biopsijos komplikacijos yra kraujavimas (0,8 proc., sunkus kraujavimas – 0,2 proc.), pneumotoraksas (5,9 proc.), IPF paūmėjimas (6,1 proc.), respiracinė infekcija (6,5 proc.), o mirštamumas nuo procedūros siekia 1,7 proc.

Sergant IPF, bioptate nustatomi būdingi histopatologiniai IIP požymiai. Histologinis IIP vaizdas yra labai heterogeniškas, nustatoma saiki limfocitinė intersticinė infiltracija bei įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (plaučių architektonikos pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių tyrimas mažuoju padidiniu) (6 pav.). Laiko atžvilgiu būdingas nevienodas pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė



6 pav. Plaučių audinio heterogeniškumas

Židininė subpleurinė ir paraseptalinė plaučių fibrozė šalia normalaus plaučių audinio.



7 pav. Plaučių audinio fibrozė

Fibroblastų židinius sudaro šėvinių ląstelių židiniai, lokalizuoti fibromiksoidinėje stromoje (†). Šalia matomas fibrozinis skaidulingas audinys (*).

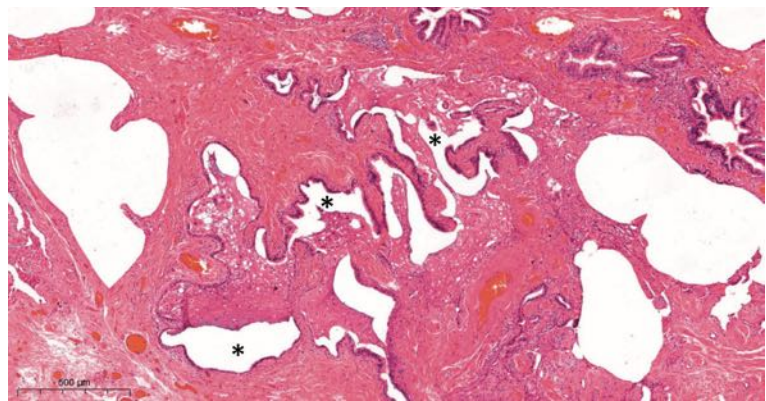
4 lentelė. Įprastos intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

Įprasta intersticinė pneumonija	Tikėtina įprasta intersticinė pneumonija	Neapibrėžta įprasta intersticinė pneumonija	Alternatyvi diagnozė
<ul style="list-style-type: none"> Stipri fibrozė su architektūros iškreipymais (pvz., su (be) korio vaizdu) Subpleurinis ir (arba) paraseptalinis fibrozės pasiskirstymas Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė Fibroblastų židiniai Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę 	<ul style="list-style-type: none"> Yra kai kurie histopatologiniai požymiai, būdingi IIP atveju, tačiau nepakankamai patvirtinantys IIP arba IPF diagnozę IR Nėra požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę ARBA Yra tik korio vaizdas 	<ul style="list-style-type: none"> Plaučių parenchimos fibrozė su (be) architektūros pažeidimu, požymiais, būdingesniais kitai patologijai, arba IIP galima tik kaip antroji priežastis* Kai kurie histopatologiniai požymiai, būdingi IIP atveju, tačiau kartu su kitais požymiais leidžia įtarti alternatyvią diagnozę** 	<ul style="list-style-type: none"> Visuose biopstatuose pasireiškę požymiai, būdingi kitoms idiopatinėms intersticinėms pneumonijoms (pvz., fibroblastų židinių nebuvimas arba neišreikšta fibrozė) Histopatologiniai radiniai, būdingi kitoms ligoms (pvz., HP, PLLH, sarkoidozė, LAM)

HP – hipersensityvusis pneumonitas; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; LAM – limfangiolejomiomatozė; PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė.

* Granuliosos, hialininės membranos (kitokios nei tos, kurios susijusios su ūminiu IPF paūmėjimu arba randamos tik kai kuriems pacientams), išreikšti kvėpavimo takų pokyčiai, zonos su intersticiniu uždegimu susijusios fibrozės nebuvimas, išreikštas lėtinis fibrozinis pleuritas, organizuojamoji pneumonija.** Ląsteliniai uždegiminiai infiltratai, nutolę nuo korėto plaučio zonų; išreikšta limfoidinė hiperplazija, taip pat ir antriniuose germinaciniuose centruose; išskirtinis bronchiolių centrinio pažeidimo pobūdis, galintis būti kartu su išreikšta peribronchine metaplazija.

fibrozė su nestipriu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse nustatoma „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas) (7–8 pav.). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliosos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, stipri eozinofilija arba stipri limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais IIP kriterijais, pateikiamais 4 lentelėje.



8 pav. Fibrozė su architektūrine destrukcija

„Korėtoji“ fibrozė – cistiniai spindžiai (*), klojami bronchioliniu epiteliumi ir fibrotizuota sienelė.

Kiti tyrimai

Plaučių funkcijos tyrimai neprivalomi IPF diagnozei nustatyti. Ankstyvosiose ligos stadijose plaučių funkcija (spirometrija, dujų difuzija) gali būti nesutrikusi arba pokyčiai yra nežymaus laipsnio. Dažniausiai nustatoma restrikcija, retai – obstrukcija. Sergant IPF su emfizema, spirometrijos metu registruojami santykinai geri iškvėpavimo oro srauto greičiai ir plaučių tūriai, tačiau stebima ypač sutrikusi dujų difuzija, hipoksemija fizinio krūvio metu, dažnai nustatoma plautinė hipertenzija.

Vertinant IPF eigą ir jos progresavimą, kas 3–6 mėn. rekomenduojama atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Forsuotos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas ≥ 10 proc. ir (arba) D_{LCO} sumažėjimas ≥ 15 proc. per metus – IPF progresavimo požymis.

Privaloma atlikti imunologinius kraujo tyrimus, siekiant paneigti arba patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali būti palaikyta plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekį kraujo serume, eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnus prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA), antikū-

nus prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP), reumatoidinį faktorių (RF). Kiti imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminei jungiamojo audinio ligų klinicinei prielaidoms arba nebūdingoms IPF charakteristikoms (pvz., moteris, amžius – < 60 metų). Genetinis tyrimas neatliekamas pacientams, sergantiems IPF, išskyrus atvejus, kai įtariama šeiminė plaučių fibrozė.

Kraujo serumo biologiniai žymenys, pvz., chemokinas 18 (CCL-18), Krebs von den Lungen-6 (KL-6), matrikso metaloproteinazė 7 (MMP-7), surfaktanto baltymas D (SPD), nerekomenduojami nei ankstyvai IPF diagnozuoti, nei ligos eigai arba atsakui į gydymą prognozuoti.

5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų, kuriuos būtina arba tikslinga (kai yra indikacijų) atlikti, diagnozuojant IPF.

Radiologiniai ir histopatologiniai pokyčiai, jų deriniai yra itin svarbūs diagnozuojant IPF, kuri gali būti nustatoma skirtingu diagnostiniu patikimumu (6 lentelė).

Rekomenduojama, kad IPF diagnozė būtų nustatoma

Pulmonologija ir alergologija

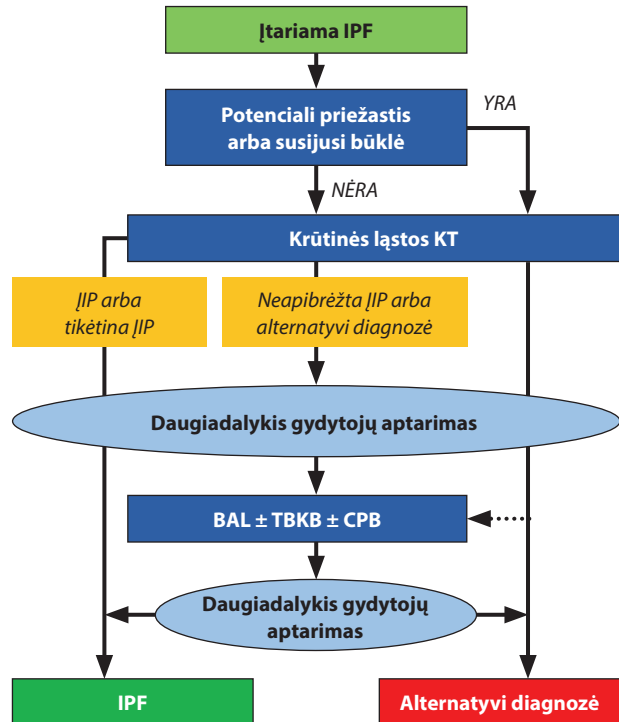
5 lentelė. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti, siekiant diagnozuoti idiopatinę plaučių fibrozę

<ul style="list-style-type: none"> • Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija • Spirometrija • Dujų difuzijos tyrimas • Transbronchinė kriobiopsija (kai yra indikacijų) • Chirurginė plaučių biopsija (kai yra indikacijų) • Bronchoalveolinio lavažo skyčio ląstelinė sudėtis ir (arba) pasėlis (kai yra indikacijų) • 6 min. ėjimo mėginys su periferinio kraujo prisotinimu deguonimi matavimu • Širdies echoskopija • Arterinio kraujo dujų sudėtis (kai yra kvėpavimo nepakankamumas) • Bendrasis kraujo tyrimas • C reaktivusis baltymas (CRB) • Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) • Kreatininas, šlapalas, alaninaminotransferazė (ALT), aspartataminotransferazė (AST), šarminė fosfatazė (ŠF), γ-glutamilttransferazė (GGT) • Bendrasis šlapimo tyrimas • Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA) • Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) • Antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP) • Reumatoidinis faktorius (RF) • Genetinis tyrimas (kai yra indikacijų)
--

daugiadalykio gydytojų aptarimo metu, kuriame privalo dalyvauti intersticinių plaučių ligų žinių turintys gydytojai pulmonologai, radiologai, patalogai, o prireikus ir kitų specialybių gydytojai, pvz., reumatologas. Pageidautina, kad, sprendžiant dėl chirurginės plaučių biopsijos bei renkant audinio paėmimo sritį, aptarime dalyvautų ir krūtinės chirurgas (9 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas).

Diagnozavus IPF, galima apskaičiuoti prognozuojamą mirties riziką, o tam rekomenduojama naudotis DO-GAP indeksu (angl. *Distance-Oxygen-Gender-Age-Physiology*) (7 lentelė).

Sergantiesiems IPF dažnai diagnozuojama ir plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, išeminė širdies liga, jiems gresia net penkis kartus didesnė rizika su-



9 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

BAL – bronchoalveolinis lavažas; CPB – chirurginė plaučių biopsija; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; KT – kompiuterinė tomografija; TBKB – transbronchinė kriobiopsija.

sirgti plaučių vėžiu.

IPF diagnozės formulavimas:

- Idiopatinė plaučių fibrozė (lot. *Fibrosis pulmonum idiopathica*), J84.1.
- Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas. Lėtinis paūmėjęs kvėpavimo nepakankamumas (lot. *Fibrosis pulmonum idiopathica exacerbata. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata*), J84.1.

IPF priskiriama prie retų ligų ir yra įtraukta į „ORPHA-NET“ klasifikatorių: ligos kodas – ORPHA:2032.

IPF ir jos paūmėjimas pagal sunkumą neklasifikuojami.

6 lentelė. Radiologinių ir histopatologinių pokyčių deriniai, diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

Įtariama IPF		Histopatologiniai požymiai			
		IIP	Tikėtina IIP	Neapibrėžta IIP arba neatlikta biopsija	Alternatyvi diagnozė
Radiologiniai požymiai	IIP	IPF	IPF	IPF	Ne IPF
	Tikėtina IIP	IPF	IPF	Galima IPF*	Ne IPF
	Neapibrėžta IIP	IPF	Galima IPF*	Neapibrėžta IPF**	Ne IPF
	Alternatyvi diagnozė	Galima IPF*	Neapibrėžta IPF**	Ne IPF	Ne IPF

IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

* Galima IPF, kai yra bet kuris iš šių požymių: 1) vidutinio sunkumo arba sunkios tempimo bronchektazės ir (arba) bronchiolektazės keturiose arba daugiau skilčių, įskaitant liežuvinius segmentus kaip skiltį, arba vidutinio sunkumo iki sunkios tempimo bronchektazės dviejose arba daugiau skilčių) vyresniam nei 50 metų vyrui arba vyresnei nei 60 metų moteriai; 2) platus (> 30 proc.) tinklinis pažeidimas kompiuterinėje tomografijoje ir vyresnis nei 70 metų paciento amžius; 3) padidėjęs neutrofilų skaičius ir (arba) limfocitozės nebuvimas bronchoalveolinio lavažo skystyje; 4) daugiadalykio gydytojų aptarimo sprendimu diagnozuojama IPF.

** Neapibrėžta IPF: 1) be tinkamos biopsijos lieka neapibrėžta; 2) kai yra tinkama biopsija, gali būti perklasifikuota į konkretnę diagnozę po daugiadalykio gydytojų aptarimo.

mas, todėl diagnozuojant įvardijamos ligos komplikacijos. TLK-10-AM kodą J84.1 rekomenduojama taikyti tik IPF atvejais, o ne apibūdinti kitas kliniškes būkles, pasireiškiančias išplitusia plaučių fibroze.

IPF gydymas

Rekomenduojama pacientą, kuriam įtariama IPF, nedelsiant siųsti konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę, kur atliekama IPF diagnostika ir teikiama medicininė pagalba: pradedamas ligos eigą modifikuojamasis gydymas, vertinamas jo veiksmingumas, taikomas nefarmakologinis gydymas (gydymas deguonimi, dirbtinė plaučių ventiliacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės (plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL), dažnai susijusios su IPF.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomas gydymas IPF eigą modifikuojamaisiais priešfibrozinais vaistais (nintedanibu ir pirfenidonu). Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį augimo signalinių kelių, pvz., fibroblastų augimo receptorių 1, 2 ir 3, trombocitų kilmės augimo veiksnio receptorių, kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorių 1, 2 ir 3.

Pirfenidonas yra piridinas, pasižymintis priešuždegiminiu ir priešfibrotiniu poveikiu. Pirfenidonas slopina kolageno, transformuojančio augimo faktoriaus (TGF) β ir tumor nekrozės faktoriaus (TNF) α sintezę, silpnina fibroblastų proliferaciją.

Nintedanibas ir pirfenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, abu vaistai mažina sergančiųjų mirštamumą. Gydymas nintedanibu arba pirfenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustačius diagnozę, vertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai nepageidaujamas vaistų reakcijas reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiu plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu, bei senyvo amžiaus žmonėms, taip pat sergantiesiems besimptomė IPF su nesutrikusia plaučių funkcija.

Rekomenduojama nintedanibo dozė – 150 mg, kuri turi būti vartojama du kartus per parą. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja du kartus per parą vartojamos 150 mg dozės. Jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamos nintedanibo reakcijos, galima sumažinti vaisto dozę arba laikinai nutraukti gydymą.

7 lentelė. Prognozuojama mirties rizika, diagnozavus idiopatinę plaučių fibrozę (DO-GAP indeksas)

Prognostiniai veiksniai	Kategorija	Balai	
Atstumas	6 min. ėjimo mėginys		
	≥ 250 m	0	
	< 250 m	5	
Deguonis	Nėra hipoksijos	0	
	Krūvio hipoksija	5	
Lytis	Moteris	0	
	Vyras	1	
Amžius	≤ 60 metų	0	
	61–65 metai	1	
	> 65 metai	2	
Fiziologija	FVC proc. norminio dydžio		
	> 75	0	
	50–75	1	
	< 50	2	
	D_{LCO} proc. norminio dydžio		
	> 55	0	
	36–55	1	
	≤ 35	2	
	Negali atlikti	3	
	Maksimali balų suma		18
Balai	0–4	5–10	11–18
Stadija	I	II	III
Mirštamumas			
1 metų	4,1	10,3	38,0
2 metų	9,4	21,4	58,7
3 metų	16,0	35,7	72,6

Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas skiriant visą dozę (150 mg du kartus per parą) arba sumažintą dozę (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

Jei padidėjus aspartataminotransferazės (AST) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumui (mažiau nei tris kartus nei viršutinė normos riba) gydymas buvo laikinai nutrauktas, transaminazių vertėms grįžus į pradinį lygį, gydymą nintedanibu galima atnaujinti sumažinta doze (100 mg du kartus per parą), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (150 mg du kartus per parą).

Pradėjus gydymą pirfenidonu, preparato dozę iki rekomenduojamos (2 403 mg) paros dozės reikia titruoti per 14 d.:

- 1–7 d. – po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).
- 8–14 d. – po 534 mg tris kartus per parą (1 602 mg per parą).
- Nuo 15 d. – po 801 mg tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji pirfenidono pa-

Pulmonologija ir alergologija

ros dozė – 801 mg tris kartus per parą, valgio metu (2 403 mg per parą). Pacientai, nutraukę gydymą pirfenidonu 14 d., gydymą turėtų atnaujinti nuo pradinio 2 sav. trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės. Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 d., gydymą galima tęsti ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo. Pacientams, kurie netoleruoja vaisto dėl nepageidaujamų reakcijų virškinamajam traktui, pirfenidoną reikia rekomenduoti vartoti valgio metu. Simptomams neišnykus, pirfenidono dozę galima sumažinti iki 267–534 mg 2–3 kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, galima rekomenduoti nutraukti gydymą 1–2 sav., kad simptomai išnyktų.

Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinė odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės priemones ir vengti tiesioginės saulės šviesos. Pirfenidono dozę galima sumažinti iki 801 mg per parą (per tris kartus). Jeigu išbėrimas neišnyksta per 7 d., gydymą pirfenidonu reikia nutraukti 15 d. ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės, kaip ir dozės didinimo laikotarpiu. Pacientams, kuriems pasireiškia sunki odos įsijautrinimo saulei reakcija arba išbėrimas, preparato nereikia vartoti. Išbėrimui išnykus, galima vėl pradėti gydymą pirfenidonu ir didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos.

Reikšmingai padidėjus ALT ir (arba) AST aktyvumui, reikia koreguoti pirfenidono dozę arba gydymą nutraukti.

Nintedanibo ir pirfenidono veiksmingumas gali priklausyti nuo kitų vartojamų vaistų arba medžiagų (8 lentelė).

Nintedanibas ir pirfenidonas yra gerai toleruojami, saugūs vaistai, nes tik iki 20 proc. pacientų nutraukia gydymą dėl vaistų nepageidaujamų reakcijų arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduriavimą ir pykinimą; pirfenidonas – pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Vaistų nepageidaujamos reakcijos sušvelninamos laikantis dietos, o viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas (10 lentelė). Pasireiškus nuolatinėms nepageidaujamoms vaistų reakcijoms, laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibą pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką, arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti bei

vertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF stebimi reguliariai, bet ne rečiau nei 3–6 mėn., vertinant klinikinius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Turi būti vertinama pacientų, kuriems skiriamas gydymas nintedanibu arba pirfenidonu, kepenų funkcija (iš pradžių vertinama kas mėnesį, vėliau – kas 3 mėn.). Kai yra indikacijų, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo

8 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono kiekių pokyčiai, vartojant kitus vaistus ir medžiagas

Nintedanibas	Didėja kiekis	<ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazolas • Eritromicinas • Ciklosporinas
	Mažėja kiekis	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicinas • Karbamazepinas • Fenitoinas • Paprastųjų jonažolių preparatai
Pirfenidonas	Didėja kiekis	<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas • Ciprofloksacinas • Amiodoronas, propafenonas • Flukonazolas • Chloramfenikolis • Greipfrutų sultys
	Mažėja kiekis	<ul style="list-style-type: none"> • Omeprozolis • Rifampicinas • Rūkymas

9 lentelė. Priešfibrozinį vaistų nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamų reakcijų dažnis	Nintedanibas	Pirfenidonas
Labai dažnos (≥ 1 iš 10)	<ul style="list-style-type: none"> • Viduriavimas • Pykinimas • Pilvo skausmas • Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anoreksija • Galvos skausmas • Dispepsija, pykinimas, viduriavimas • Odos įsijautrinimo šviesai reakcija • Nuovargis
Dažnos (nuo ≥ 1 iš 100 iki < 1 iš 10)	<ul style="list-style-type: none"> • Kūno svorio sumažėjimas • Sumažėjęs apetitas • Vėmimas • ALT aktyvumo padidėjimas • AST aktyvumo padidėjimas • GGT aktyvumo padidėjimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas • Nemiga, svaigulys, mieguistumas • Disgeuzija • Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas • ALT padidėjęs aktyvumas • AST padidėjęs aktyvumas • GGT padidėjęs aktyvumas • Niežulys, eritema, odos išsausėjimas • Raumenų skausmas, sąnarių skausmas
Nedažnos (nuo ≥ 1 iš 1 000 iki < 1 iš 100)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija • Hiperbilirubinemija • ŠF aktyvumo padidėjimas kraujyje 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedema

ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; GGT – gamaglutamiltransferazė; ŠF – šarminė fosfatazė.

dujų tyrimas, dešinioios širdies pusės kateterizavimas ir kt. KT atliekama įtarus IPF paūmėjimą, plaučių vėžį, pasireiškus neaiškios būklės pablogėjimui, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos. Gydytas nintedanibu ir pirfenidonu yra ilgalaikis. Nėra pakankamai aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, todėl šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms arba akivaizdiems ligos progresavimo požymiams. Neįrodyta, kad esant greitai progresuojančiai IPF keitimas į alternatyvų priešfibrozinę vaistą yra veiksmingas. Dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų, netoleruojant vieno iš priešfibrozininių vaistų, galima skirti kitą vaistą. Kompleksinis nintedanibo ir pirfenidono skyrimas nerekomenduojamas.

Remiantis neigiamais klinikinių tyrimų rezultatais, vaistų nuo gastroezofaginio reflukso (kai nėra GERL), antikoagulantų arba antibiotikų skyrimas, siekiant pagerinti pacientų, sergančių IPF, plaučių būklę, nėra veiksmingas. Azatioprino, prednizono ir acetilcisteino

derinys, acetilcisteino monoterapija arba sisteminiai gliukokortikoidai ir kiti dažnai skiriami imunosupresiniai vaistai nėra veiksmingi, priešingai, jie gali būti žalingi ir sukelti daug nepageidaujamų reakcijų. Vaistai, skirti plautinei hipertenzijai gydyti – endotelino receptorių antagonistai ir fosfodiesterazės-5 inhibitoriai nepalengvino IPF sergančių pacientų dusulio ir nepagerino jų gyvenimo kokybės.

Plaučių transplantacija

IPF yra nepagydoma ir progresuojanti liga, todėl kiekvienam pacientui, jaunesniam nei 65 metų, turi būti apsvarstoma plaučių transplantacijos galimybė. Plaučių transplantacija gali pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę, prailginti gyvenimo trukmę. Svarbu, kad sergantieji IPF būtų laiku siunčiami į plaučių transplantacijos centrą, siekiant vertinti jų tinkamumą transplantacijai (11 lentelė).

10 lentelė. Dažniausios nintedanibo ir pirfenidono nepageidaujamos reakcijos bei jų mažinimas

Vaistas	Nepageidaujamoms reakcijoms	Dozavimo keitimas	Papildomas gydymas ir priemonės
Nintedanibas	Viduriavimas	Sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą (iki 4 sav.), kol simptomai pagerės (< 4 pasituštinimai per parą) Nutraukti vartojimą, jei sumažinus vaisto dozę ir sušvelninus taikomą simptominių bei profilaktinį gydymą, viduriavimas tebesitęsia (≥ 8 pasituštinimai per parą)	Antidiarėjiniai vaistai: loperamidas, racekadotrilis Diosmektitas, 3 g prieš kiekvieną valgymą
	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą Jei po 2 sav. ALT ir AST < 3 × viršutinė normos riba, atnaujinti gydymą normalia arba redukuota doze Jei po 2 sav. ALT ir AST ≥ 3 × viršutinė normos riba, nutraukti gydymą	Skyrus vaistą, stebėti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. vieną kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.
Pirfenidonas	Pykinimas, vėmimas, anoreksija	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu Jei pykina, sumažinti rytinę dozę arba ją išgerti vėliau	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H ₂ receptorių antagonistas Metoklopramidas
	Odos įsijautrinimo saulei reakcija	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos
	Išbėrimas	Sumažinti dozę, jei išbėrimas išlieka po 7 d., 2 sav. nutraukti gydymą ir atnaujinti gydymą, kai simptomai išnyksta	
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Stebėti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.

11 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai, sergant idiopatine plaučių fibroze

Indikacijos siūsti konsultuoti dėl plaučių transplantacijos	<ul style="list-style-type: none"> Radiologiniai arba histopatologiniai įprastos intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos FVC < 80 proc. arba D_{lco} < 40 proc. norminių dydžių Dusulys arba aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos Papildomo deguonies poreikis (ramybėje arba fizinio krūvio metu)
Indikacijos plaučių transplantacijai	<ul style="list-style-type: none"> Per 6 mėn. stebėsenos FVC sumažėjo ≥ 10 proc., D_{lco} sumažėjo ≥ 15 proc. 6 min. ėjimo testo metu nueitas > 50 m trumpesnis atstumas arba SpO₂ < 88 proc., arba nueitas atstumas < 250 m Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos arba dešinioios širdies pusės kateterizacijos metu Hospitalizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo arba pneumotorakso

D_{lco} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi.

Pulmonologija ir alergologija

Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

IPF sergantiems pacientams gresia didesnė neigiamų COVID-19 pasekmių rizika, todėl jie turi laikytis skiepavimo nuo COVID-19 rekomendacijų.

Reabilitacija

Sergantiems IPF rekomenduojama reabilitacija, nes ji palengvina kvėpavimo simptomus, pagerina sergančiojo gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleranciją. Jei hipoksemija riboja fizinį aktyvumą, fizinio krūvio metu papildomai skiriama deguonies.

Gydymas deguonimi

Išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui, skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi pagal bendrąsias indikacijas.

Simptominis gydymas

Kosulys ir dusulys yra labiausiai pacientus varginantys simptomai. Deja, kosulį slopinamieji vaistai nepakankamai veiksmingi. Prieš skiriant simptominių gydymą, reikia patikslinti kitą gydytiną simptomų kilmę, pvz., GERL. Jei nėra klinikinių GERL požymių, rekomenduojama IPF sergantiems pacientams neskirti antacidinių vaistų bei netaikyti chirurginio GERL gydymo, nes tai nelemia sergančiųjų plaučių funkcijos gerėjimo ir mirštamumo. Jei dusulys yra netoleruojamas, nepaisant skiriamo deguonies, būtina spręsti dėl opioidų skyrimo.

IPF paūmėjimas

IPF paūmėjimas – tai ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, apibrėžiamas naujo išplitusio alveolinio pažeidimo požymiais. IPF paūmėjimo kriterijai (turi būti visi):

- Anksčiau arba dabar, esant būdingiems radiologiniams IIP požymiams, diagnozuota IPF.
- Ūminio dusulio sustiprėjimas arba išsivystymas paprastai įvyksta mažiau nei per 1 mėn.
- Naujos abipusės „matinio stiklo“ ir (arba) konsolidacijos zonos, pasireiškiančios jau esant IIP požymių.
- Būklės pablogėjimas negali būti paaiškinamas širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi.

IPF paūmėja 5–15 proc. sergančiųjų per metus, dažniau tada, kai liga yra pažengusi. IPF paūmėjimų prognozė bloga – išgyvenimo mediana po paūmėjimo siekia tik 3–4 mėn. IPF paūmėjimą gali sukelti daugelis veiksnių: infekcija, aspiracija, mechaninės procedūros (BAL atlikimas, plaučių audinio biopsija, plaučių operacija), toksiški vaistai. Daliai pacientų IPF paūmėjimo priežastis neaiški.

Be naujai išsivysčiusio arba progresuojančio dusulio sergantieji gali kosėti (su arba be skrepliavimo),

karščiuoti, gali atsirasti į gripą panašių simptomų. Reikia paneigti kitas, panašius simptomus sukeliančias priežastis, pvz., pneumoniją, plaučių emboliją, pneumotoraksą, hidrotoraksą, širdies nepakankamumą. Specifinių IPF paūmėjimo žymenų nėra. Laboratoriniai tyrimai atliekami tikslinant kitas būklės pablogėjimo priežastis (infekciją, miokardo infarktą ir pan.). KT matomi nauji alveoliniai infiltratai, dažniausiai pasireiškiantys „matinio stiklo“ plotais, kai jau yra IIP požymių. Morfologiškai greta IIP požymių vyrauja difuzinis alveolių pažeidimas. Dėl didelio pooperacinio mirštamumo CPB, kai IPF paūmėja, paprastai neatliekama, o transbronchinė biopsija – neinformatyvi (išskyrus diferencinę diagnostiką).

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės yra hospitalizuojami, o pasireiškus kvėpavimo nepakankamumui, skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę ventiliaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė ventiliacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės ventiliacijos veiksmingumas geresnis, jei sunkią būklę lemia koreguotinos priežastys, pvz., infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Pacientams dažniausiai skiriami gliukokortikoidai, nors patikimų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu (po 0,5–1 g į veną, tris dienas) vėliau – geriamieji gliukokortikoidai. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Jei negalima atmesti infekcijos, skiriama plataus veikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir neįprastus sukėlėjus. Prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekretą, kraują, šlapimą. Vėliau antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų. Kai IPF paūmėja, didėja plaučių embolijos rizika, todėl tikslinga profilaktiškai skirti antikoagulantų. IPF paūmėjimo gydymo režimas pateikiamas 12 lentelėje.

Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų skaičiaus IPF paūmėjimo gydymas ciklofosfamidų, takrolimu, ciklosporinu, hemoperfuzijomis per polimiksinu B imobilizuotas kolonėles, rekombinantiniu žmogaus trombomodulinu, rituksimabu nerekomenduojami. Taip pat neįrodytas nintedanibo ir pifrenidono (vienų arba kartu su kitais vaistais) veiksmingumas, gydant IPF paūmėjimą. Pacientams, vartojusiems priešfibrozinį vaistą iki IPF paūmėjimo, jo skyrimas tęsiamas, kai nėra kontraindikacijų ir (arba) liga paūmėja. Jei iki IPF paūmėjimo priešfibrozinis gydymas pacientui nebuvo taikomas, jį galima pradėti tik kupiravus IPF paūmėjimą.

PROGRESUOJANTI PLAUČIŲ FIBROZĖ

PPF apibūdinimas

Progresuojančiai plaučių fibrozei (PPF), vadinamajai lėtinei fibrozuojančiai progresuojančio fenotipo IPL, būdinga panaši į IPF eiga, pasižyminti blogėjančiais kvėpavimo simptomais, mažėjančia plaučių funkcija ir ankstyvu mirštamumu. PPF nėra atskira liga ir gali pasireikšti sergant įvairiomis fibrozuojančiomis IPL: nustatyta, kad PPF pasireiškia iki 18–32 proc. pacientų per 61–80 mėn. laikotarpį, nepaisant tinkamo pagrindinės IPL gydymo. Dažniausios fibrozuojančios IPL, kitos nei IPF, pasireiškiančios PPF, pateikiamos 13 lentelėje.

PPF patogenezė

Manoma, kad rizikos veiksniai, genetinė predispozicija, pradinis uždegiminis atsakas skiriasi sergant skirtingomis fibrozuojančiomis IPL, tačiau vėlesnėse stadijose veikia bendri fibrozės vystymosi mechanizmai. Vienas pavyzdžių – granuliozinis uždegimas, kaip reakcija į (ne)žinomą, nuolatinį ir provokuojantį veiksnį, kuris retai progresuoja į fibrozę, sergant sarkoidoze. Sergant su sisteme skleroze susijusia IPL, uždegimas, endotelio disfunkcija, vaskulopatija daugeliui pacientų lemia plaučių fibrozės vystymąsi ir progresavimą. Manoma, kad skirtingas uždegiminis atsakas skatina profibrotinių citokinų išskyrimą (TGF β , jungiamojo audinio augimo veiksnys, trombocitų kilmės augimo veiksnys bei kiti). Toliau vykstantys bendri patologiniai keliai skatina fibroblastų aktyvaciją ir diferenciaciją į miofibroblastus, kurie yra esminiai fibrogenezėje. Struktūriniai audinių pokyčiai, profibrotinė aplinka sukuria PPF tinkamą terpę.

Nustatyta, kad egzistuoja genetinė plaučių fibrozės predispozicija. Dažnas MUC5B promotoriaus polimorfizmas, trumpieji telomerai, su telomerais susijusių genų (TERT, TERC, RTEL1, PARN) mutacijos siejamos su padidėjusia plaučių pažaida, sergant reumatoidiniu artritu, fibrozės progresavimu, sergant lėtiniu hipersensityviuoju pneumonitu.

PPF diagnostika

Fibrozuojančioms IPL būdinga plaučių fibrozė, nustatoma KT tyrimu ir (arba) histopatologiškai. IPF yra fibrozuojančių IPL prototipas, kurio negydant būdinga nuolat progresuojanti plaučių fibrozė. Apie pusės sergančiųjų fibrozuojančios IPL eiga būna stabili, lėtinė, netgi gerėjanti, skyrus imunosupresinį pagrindinės ligos gydymą

(13 lentelė). Vis tik daliai pacientų progresuoja plaučių fibrozė, blogėja kvėpavimo simptomai bei mažėja plaučių funkcijos rodikliai. Fibrozuojanti IPL gali progresuoti, nepaisant IPL priežasties ir įprasto gydymo.

12 lentelė. Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimo gydymo schema

13 lentelė. Dažniausios fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos (išskyrus idiopatinę plaučių fibrozę)

Fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos	Progresuojančios plaučių fibrozės dažnis (proc.)	Galimas pagrindinės ligos gydymas
Idiopatinė fibrozuojanti nespecifinė intersticinė pneumonija	32–41	Gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, kiti imunosupresantai
Pleuroparenchiminė fibroelastozė	20	
Fibrozuojanti organizuojamoji pneumonija	36	Gliukokortikoidai
Deskvamacinė intersticinė pneumonija	–	Mesti rūkyti, gliukokortikoidai
Su jungiamojo audinio ligomis susijusi fibrozuojanti IPL	35–45	RA-IPL: gliukokortikoidai, rituksimabas, adalimumabas, mikofenolato mofetilis SS-IPL: mikofenolato mofetilis, ciklofosfamidai, tocilizumabas, azatioprinas, rituksimabas
Hipersensityvusis pneumonitas, fibrozinė forma	21–58	Antigeno pašalinimas, gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas
Su aplinkos poveikiais susijusios fibrozuojančios IPL	15–43	Veiksnių šalinimas, stebėseną, gliukokortikoidai
Fibrozuojanti Langerhanso ląstelių histiocitozė	–	Rizikos veiksnių šalinimas, stebėseną, gliukokortikoidai
Fibrozuojanti plaučių sarkoidozė	13–32	Gliukokortikoidai, metotrekatas, azatioprinas, infliksimabas, adalimumabas
Neklasifikuojamos IPL	31–51	Gliukokortikoidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, kiti imunosupresantai
Kitos	18–43	

IPL – intersticinė plaučių liga; RA-IPL – su reumatoidiniu artritu susijusi intersticinė plaučių liga; SS-IPL – su sisteme skleroderma susijusi intersticinė plaučių liga.

Pulmonologija ir alergologija

PPF diagnozuojama, kai pacientui, sergančiam žinomos arba nežinomos priežasties IPL, bet ne IPF, ir esant radiologiniams plaučių fibrozės požymiams, nustatomi bent du iš trijų kriterijų (pasireiškusių pastarųjų metų laikotarpiu), kuriems nėra alternatyvaus paaiškinimo:

- Blogėja kvėpavimo simptomai.
- Fiziologiniai ligos progresavimo požymiai, kaip apibrėžta žemiau.
- Radiologiniai ligos progresavimo požymiai, kaip apibrėžta žemiau.

Pacientams, kuriems įtariamas plaučių fibrozės progresavimas, svarbu atsiminti kitas blogėjimo priežastis, ypač kai blogėja kvėpavimo simptomai ir (arba) mažėja D_{LCO} , atsižvelgiant į mažesnių šių požymių specifiškumą PPF atžvilgiu, palyginus su FVC ir krūtinės ląstos KT pokyčiais.

Klinikiniai PPF kriterijai

Kvėpavimo simptomų blogėjimą, dažniausiai dusulį, galima objektyvuoti, naudojant Modifikuotą medicininių tyrimų tarybos dusulio vertinimo skalę (angl. *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC) (14 lentelė). Kvėpavimo simptomų pablogėjimas laikomas reikšmingu, jei skalės vertė per pastaruosius vienerius metus padidėja vienu vienetu ir daugiau.

Fiziologiniai PPF kriterijai

Fiziologinius PPF kriterijus atitinka bent vienas iš šių požymių, susijęs su progresuojančia fibroze, per pastaruosius vienerius metus:

- FVC sumažėjimas ≥ 5 procentinių punktų.
- D_{LCO} sumažėjimas (koreguotas pagal hemoglobino kiekį kraujyje) ≥ 10 procentinių punktų.

Radiologiniai PPF kriterijai

Radiologiniai PPF kriterijai (vienas arba keli), išsivystę per pastaruosius vienerius metus:

- padaugėja tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių arba progresuoja buvusios;
- naujai atsiradę „matinio stiklo“ tankio pritemimai su tempimo bronchektazėmis;
- naujai išryškėjęs subtilus tinklinis pažeidimas;
- padidėjęs buvusio tinklinio pažeidimo grubumas;
- naujai atsiradusios arba padidėjusios apimties korio tipo deformacijos;
- sumažėjęs skilties tūris.

KT tyrimas turi būti atliekamas nustačius fibrozuojančią IPL ir įtarus PPF. Plaučių fibrozės progresavimas dažniausiai vertinamas vizualiai. Vertinama plaučių tūrio su fibrozės požymiais procentinė dalis viršutinėse, vidurinėse ir apatinėse plaučių dalyse, nuosekliai lyginant pradinio ir stebėsenos KT tyrimų vaizdus ašinėje, vainikinėje (koronarinėje) ir strėlinėje (sagitalinėje) plokštumose, atsižvelgiant į plaučių tūrio pokyčius. Didėjanti fibrozės požymių apimtis rodo progresavimą.

IPF atveju progresavimas radiologiškai pasireiškia IIP požymių plitimu tiek ašiniuose pjūviuose, tiek rekonstrukciniuose vainikinės ir strėlinės plokštumos KT vaizduose. Tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių progresavimas yra stiprus nepriklausomas mirštamumo nuo IPF žymuo. Tačiau kitų, ne IPF, fibrozuojančių IPL atveju progresavimas gali pasireikšti ir kitokių požymių deriniais: „matinio stiklo“ tankio pritemimas gali progresuoti į tinklinius pokyčius, tinkliniai pokyčiai – į korio tipo deformacijas ir (arba) tempimo bronchektazių arba bronchiolektazių padidėjimą (10 pav.). Pacientams, kuriems nustatyti nespecifinės intersticinės pneumonijos požymiai, progresavimas gali pasireikšti IIP radiologiniais pokyčių deriniais su korėtumu.

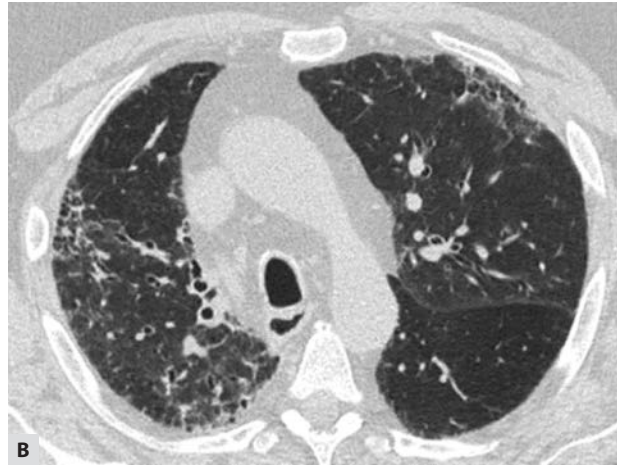
Fibrozuojančiai IPL diagnozuoti ir stebėti rekomenduojama KT atlikti taikant standartizuotus protokolus, aprašytus IPF diagnostikos ir gydymo rekomendacijose. Nėra pakankamai duomenų nustatyti, kokiu laiko intervalu geriausia atlikti kontrolinius KT tyrimus, siekiant nustatyti ligos progresavimą. Tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems sistetine skleroze, kurių plaučių funkcija stabili, rekomenduojama KT tyrimą atlikti kas 12–24 mėn. nuo ligos pradžios, siekiant anksti nustatyti progresavimą ir jį stabdyti, atsižvelgiant ir į galimų komplikacijų, tokių kaip plaučių vėžys, riziką.

Sunku prognozuoti, kuriai daliai pacientų, sergančių fibrozuojančia IPL, gali išsivystyti PPF požymiai. Kai kurie požymiai KT gali būti laikomi ligos progresavimo predikciniais žymenimis: korėtumas ir tempimo bronchektazės, siejamos su blogesne prognoze; didesnė fibrozių pokyčių apimtis taip pat yra prognostinis mirštamumo žymuo, sergant IPF; su reumatoidiniu artritu ir sistetine skleroze susijusia IPL; fibrozinis hipersensityvumu pneumonitu, plaučių sarkoidoze ir neklasifikuojama IPL.

Ankstyvi plaučių fibrozės požymiai KT: subtilus tinklinis pažeidimas, intraskiltelinės linijos bei architektūros pokyčiai (netaisyklingos, vingiuotos plaučių kraujagyslės ir kvėpavimo takai, suardyta skiltelinė anatomija), matomi izoliuoti arba persidengiantys su „matinio stiklo“ tankio pritemimu. Šie ankstyvi požymiai, rodantys intersticiumo pažeidimą, gali būti nustatyti atsitiktinai, atliekant krūtinės arba pilvo srities KT tyrimą dėl kitų priežasčių, pvz., dėl onkologinių

14 lentelė. Modifikuota medicininių tyrimų tarybos dusulio skalė

0	Aš uždūstu tik sunkaus krūvio metu.
1	Aš uždūstu, kai skubu eidamas lygia vieta arba lipdamas į kalnelį.
2	Aš einu lėčiau dėl dusulio lygia vieta nei bendraamžiai arba turiu sustoti atsikvėpti eidamas sau įprastu greičiu.
3	Aš turiu sustoti atsikvėpti nuėjęs 100 m arba po kelių minučių ėjimo.
4	Dėl dusulio aš negaliu išeiti iš namų arba dūstu rengdamasis.



10 pav. Kompiuterinės tomografijos ašiniai vaizdai

A – fibruojanti intersticinė plaučių liga: subtilūs tinkliniai pokyčiai subpleurinėse dalyse, blogai riboti netolygiai išplitusio neintensyvaus „matinio stiklo“ pritemimo ploteliai, fragmentiškai sustorėjusios bronchų sienelės; **B** – progresuojanti fibrozė: didėja pažeidimo apimtis ir intensyvumas, išryškėja tempimo bronchektazės ir korio tipo deformacijos, mažėja plaučio apimtis.

arba kraujagyslių ligų, ir neretai plaučių fibrozė patvirtinama histologiškai. Šie atsitiktinai nustatyti intersticiniai plaučių pokyčiai yra nepriklausomi mirštamumo rizikos veiksniai. Mažiausiai 40 proc. asmenų, kuriems matomi intersticiniai pokyčiai, po 4–6 metų nustatomi plaučių fibrozės progresavimo požymiai KT.

PPF gali būti vertinama kiekybiškai, KT duomenis apdorojant tekstūrinės analizės programomis bei atliekant analizę, naudojantis gilaus mokymosi algoritmais. Šie objektyvizuoti kiekybinio vertinimo metodai gali būti objektyvesni ir naudojami automatiniam fibrozės nustatymui bei kiekybiškam vertinimui. Kol kas dėl riboto prieinamumo ir nepakankamo standartizavimo šios metodikos dažniausiai taikomos moksliniams tyrimams, rutininiam pritaikymui klinikinėje praktikoje būtina tolesnė validacija ir standartizuotų protokolų įdiegimas.

Paciento, sergančio fibrozuojančia IPL, tyrimas

Pacientui, sergančiam fibrozuojančia IPL, svarbu nustatyti pradinę IPL, t. y. jos priežastį. Pradinės IPL nustatymas svarbus dėl PPF rizikos vertinimo (pvz., su sisteminė skleroze susijusi IPL turi didesnę PPF riziką nei plaučių sarkoidozė) bei paneigiant alternatyvią diagnozę. PPF rizikos vertinimas svarbus prognozei, paciento stebėsenos planui bei gydymui. Fibrozuojančių IPL, kitų nei IPF, dažniausi PPF rizikos veiksniai pateikiami 15 lentelėje. Paciento tyrimo algoritmas pateikiamas IPF diagnostikos skyriuje.

Kiekvienam pacientui, sergančiam fibrozuojančia IPL su blogėjančiais simptomais, svarbu atlikti pradinę krūtinės ląstos KT bei išsamų plaučių funkcijos tyrimą, kad vėliau būtų galima vertinti fibrozės progresavimą.

TBKB arba CPB atliekamos, kai yra nežinoma IPL. Biopsija yra svarbi progresavimo rizikai vertinti: esant patohistologiniams IIP požymiams, prognozė bus blogesnė, net jei tiksliai galutinė IPL diagnozė bus nenustatyta.

15 lentelė. Neidiopatinės kilmės plaučių fibrozės progresavimo rizikos veiksniai

Bendrieji rizikos veiksniai
<ul style="list-style-type: none"> • Radiologiškai IIP • Deguonies prisotinimo sumažėjimas 6 min. ėjimo mėginio metu
Su pagrindine liga susiję rizikos veiksniai
Fibrozuojantis hipersensityvusis pneumonitas
<ul style="list-style-type: none"> • FVC sumažėjimas ≥ 10proc. • Mažas pradinis FVC • Antigenu nustatymas • MUC5B / TLD (geno variantas)
Su reumatoidiniu artritu susijusi IPL
<ul style="list-style-type: none"> • Radiologiškai IIP (lyginant su NSIP) • Aukšti anti-CCP/ anti-CCP2 titrai • Rūkymas (≥ 30 pakmečių) • Radiologiškai išplitusi fibrozė
Su sisteminė skleroze susijusi IPL
<ul style="list-style-type: none"> • FVC < 65 proc. ir $D_{LCO} \leq 55$ proc. norminių dydžių • D_{LCO} sumažėjimas > 15 proc. • Išplitusi fibrozė (fibrozės plotas pagal kompiuterinę tomografią – 10–30 proc. ir FVC < 70 proc. norminio dydžio)

anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; D_{LCO} – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; FVC – forsuta gyvybinė talpa; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija.

BAL skysčio tyrimas gali būti naudingas ligos pradžioje, pvz., mažesnis nei 20 proc. limfocitų skaičius, sergant fibrozuojančiu hipersensityviuoju pneumonitu, susijęs su blogesne prognoze ir išgyvenamumu. Antigenu, lėmusio hipersensityviojo pneumonito išsivystymą, nustatymas svarbus ligos pradžioje, nes būtina jį eliminuoti iš aplinkos – tai lemia geresnę ligos prognozę.

Kartais, tačiau ne kiekvienam, fibrozuojančia IPL sergančiam pacientui, gali būti reikalingi papildomi tyrimai dėl kitų dusulio priežasčių, tokių kaip išeminė liga, plautinė hipertenzija ir kitos ligos, kurios gali imituoti PPF.

Pulmonologija ir alergologija

Plaučių funkcijos tyrimus (spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą), nustatčius fibrozuojančią IPL, rekomenduojama atlikti pirmaisiais metais kas 3–4 mėn., vėliau – kas 6–12 mėn.

KT tyrimą rekomenduojama kartoti, priklausomai nuo klinikinės situacijos, plaučių funkcijos rodiklių pokyčių. Daugumai pacientų, sergančių fibrozuojančia IPL, bet ne IPF, KT tyrimą pakanka atlikti vieną kartą per metus arba rečiau, ypač jei paciento klinikinė būklė neblogėja.

PPF diagnozės formulavimas

Jei nustatoma fibrozuojanti IPL be PPF, diagnozėje rašoma tik pradinė fibrozuojanti IPL:

- Fibrozuojanti idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (lot. *Pneumonia interstitialis non specifica idiopatica*), J84.8.
- Fibrozuojanti kriptogeninė organizuojamoji pneumonija (lot. *Pneumonia organisans cryptogenes fibroticans*), J84.8.
- Plaučių sarkoidozė, IV stadija (lot. *Sarcoidosis pulmonum, stadium IV*), D86.0.
- Su reumatoidiniu artritu susijusi fibrozuojanti intersticinė plaučių liga (lot. *Morbus interstitialis pulmonum fibroticans associatus cum arthritide rheumatoidea*), J99.

Jei stebint pacientą fibrozuojanti IPL progresuoja ir patvirtinama PPF, prie pradinės diagnozės reikia pridėti ir PPF diagnozę:

- Fibrozuojanti intersticinė plaučių liga, neklasifikuojama. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Morbus interstitialis pulmonum non classificatus fibroticans. Fibrosis pulmonum progrediens*), J84.9.
- Fibrozuojantis hipersensityvusis pneumonitas. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Pneumonitis hypersensitiva fibroticans. Fibrosis pulmonum progrediens*), J67.
- Su sisteminė skleroze susijusi fibrozuojanti intersticinė plaučių liga. Progresuojanti plaučių fibrozė (lot. *Morbus interstitialis pulmonum fibroticans associatus cum sclerosi systemica. Fibrosis pulmonum progrediens*), J99.1

PPF gydymas

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad priešfibrozinis vaistas nintedanibas lėtina PPF progresavimą. Pirfenidono veiksmingumas, gydant PPF, dar neįrodytas. Rekomenduojama nintedanibu gydyti PPF sergančius pacientus, kuriems įprastas fibrozuojančios IPL gydymas yra neveiksmingas. Nintedanibo skyrimas, vartojimo režimas, nepageidaujamos reakcijos neskiria nuo aprašytų skyriuje „IPF gydymas“.

Fibrozuojančios IPL gydymas pacientui, priklausomai nuo IPL kilmės, yra skirtingas: gali būti skiriami imunosupresiniai vaistai, siekiant stabilizuoti arba

pakeisti pradinę ligos eigą, priežastinio veiksnio (pvz., antigeno, vaistų) pašalinimas; priešfibrozinis vaistas pradedamas skirti (vienas arba kartu su kitais pagrindinės ligos vaistais), kai nustatoma PPF.

Pacientams, kurie netoleruoja fizinio krūvio, tikslin-ga taikyti reabilitaciją, kuri gerina gyvenimo kokybę bei kasdienį fizinį aktyvumą.

Visus sergančiuosius PPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo, laikytis skiepavimo nuo COVID-19 rekomendacijų.

Jei nėra kontraindikacijų, progresuojant plaučių fibrozei, reikia spręsti dėl paciento įtraukimo į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą.

LITERATŪRA

1. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe KF. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)--A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med.* 2016; 113:80–92.
2. Bando M, Homma S, Date H, Kishi K, Yamauchi H, Sakamoto S, et al. Japanese guidelines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2023: revised edition. *Respir Investig.* 2024; 62(3):402–418.
3. Chandel A, King CS, Ignacio RV, Pastre J, Shlobin OA, Khangoora V, et al. External validation and longitudinal application of the DO-GAP index to individualise survival prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3):00124-2023.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3):265–75.
5. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(2):178–85.
6. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2021 update. *Respir Med Res.* 2023; 83:100948.
7. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT research statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206(4):e7–e41.
8. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(1):60–8.
9. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(26):2518–2528.
10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLE, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381(18):1718–1727.
11. George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3):271–82.
12. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Resp J.* 2015; 46(3):795–806.
13. Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *BMJ.* 2022; 377:e066354.
14. Mackintosh JA, Keir G, Troy LK, Holland AE, Grainge C, Chambers DC, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision. *Respirology.* 2024; 29(2):105–135.
15. Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliauskas

- S, Poškienė L, Šarauskas V, ir kt. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2019. *Pulmonologija ir alergologija*. 2019; 3(1):9–19.
16. Malakauskas K, Biekšienė K, Dobrovolskienė L, Miliauskas S, Šarauskas V, Zaveckienė J, ir kt. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija*. 2017; 1(2):83–91.
 17. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, Borie R, Cachanado M, Bourdin A, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(1):26–34.
 18. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779):1760–9.
 19. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):2200957.
 20. Raghu G, Ley B, Brown KK, Cottin V, Gibson KE, Kaner RJ, et al. Risk factors for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2020; 75(1):78–80.
 21. 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–e68.
 22. 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–e47.
 23. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(2):e3–19.
 24. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023; 61(3):2103187.
 25. Strykowski R, Adegunsoye A. Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43(2):209–228.
 26. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):786–794.

Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija

EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija – tai trumpalaikis kvėpavimo takų susiaurėjimas, atsirandantis po intensyvaus fizinio krūvio. Simptomai atsiranda praėjus 5–10 min. po fizinio krūvio ir savaime praeina po maždaug 30 min. nutraukus fizinį krūvį. Pagrindinis fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos kriterijus – forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) sumažėjimas 10 proc. arba daugiau nuo pradinio po fizinio krūvio provokacinio mėginio. Vis tik nėra vieningų gydymo rekomendacijų.

Reikšminiai žodžiai: fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, fizinio krūvio provokacinis mėginys, gydymas.

Summary. Exercise-induced bronchoconstriction is a short-term narrowing of the airways that occurs after intense physical exertion. Symptoms appear after 5–10 minutes after physical exertion and passes by itself after 30 min. after stopping physical activity. The main diagnostic criteria for exercise-induced bronchoconstriction is a decrease in FEV₁ ≥ 10% from the initial post-exercise challenge sample. However, there are no unified treatment recommendations.

Keywords: exercise-induced bronchoconstriction, physical exercise provocation test, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1421>

IVADAS

Fizinio krūvio astma (angl. *exercise induced asthma*) – tai epizodinė bronchokonstrikcija po fizinio krūvio astma sergantiems pacientams [1]. Ši formuluotė gali būti klaidinanti, nes fizinis krūvis nėra savarankiškas astmos rizikos veiksnys, o tiksliau bronchų spazmo dirgiklis (angl. *trigger*) pacientams, jau sergantiems astma. Klinikinėse rekomendacijose vartojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos (angl. *exercise-induced bronchoconstriction*) terminas, kuris apibrėžiamas kaip ūminis bronchų spazmo priepuolis, atsirandantis fizinio krūvio metu arba dažniau praėjus kelioms minutėms po jo [2]. Šis apibrėžimas ir terminas yra tikslesnis, nes fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali būti stebima tiek astma sergantiems, tiek nesergantiems pacientams. Fizinio krūvio astmos terminas nerekomenduojamas vartoti, nes ne visi pacientai, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, serga astma, taip pat pabrėžiama, kad fizinis krūvis nesukelia astmos, o greičiau yra bronchokonstrikcijos dirgiklis [3]. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija yra bronchų hipereaktyvumo išraiška ir dažnai vienas pirmų astmos požymių, o pasireiškus astmos paūmėjimui – išnyksta paskutinė.

PAPLITIMAS

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimas bendrojoje populiacijoje svyruoja tarp 5–20 proc. [3]. Tikslus pacientų skaičius negali būti vertinamas dėl riboto klinikinių tyrimų skaičiaus bei skirtingų tyrimų metodų, tiriančių fizinio krūvio sukeltos bron-

chokonstrikcijos paplitimą pacientams, sergantiems ir nesergantiems astma. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija dažniau pasireiškia sportininkams, vaikams bei sergantiesiems rinitu [4]. Rodriguez ir kt. sisteminėje literatūros apžvalgoje ir metaanalizėje apžvelgia fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimą tarp skirtingų lyčių sportininkų [5]. Tiriant Italijos vasaros ir žiemos olimpinių rinktinių narius, didesnis fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pasireiškimas buvo vyrams, o bendras paplitimas – 14,7 proc. Tiriant Kanados plaukikus ir žiemos sporto atstovus, fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimas buvo didesnis tarp moteriškosios lyties sportininkų, o bendras paplitimas – 75 proc. tarp plaukikų bei 45 proc. tarp žiemos sporto atstovų [5]. Minėta sisteminė apžvalga rodo, kad skiriasi ne tik tiriamųjų imtys, fizinės veiklos rūšys, bet ir taikomi diagnostikos metodai.

APIBRĖŽIMO EVOLIUCIJA

Pirmą kartą fizinio krūvio astmos terminas paminėtas 1966 m. McNeill ir kt. klinikiniame tyrime [6]. Tuo metu fizinio krūvio astma apibrėžta kaip forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) sumažėjimas fizinio krūvio metu arba po jo, kai pacientai jau serga astma ir jų FEV₁ reikšmė nesinormalizuoja, praėjus 10–15 min. po fizinio krūvio. Praėjus vieneriems metams po išleis-tų McNeill klinikinių rekomendacijų, 1967 m. Sly ir kt. pamini fizinio krūvio bronchospazmo terminą bei jį apibrėžia kaip kvėpavimo takų susiaurėjimo per arba

po fizinio krūvio ar didelių fizinių pastangų metu įvykiantį fenomeną [7]. 1970 m. Fisher ir kt. apžvalginio tyrimo pavadinime pavartoja fizinio krūvio astmos terminą, tačiau pačiame straipsnyje terminas yra tikslinamas ir rekomenduojamas jau anksčiau minėtas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos apibrėžimas [8]. Peržiūrint 2023 m. Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijas, vartojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos apibrėžimas, tačiau aiškių diagnostikos ir gydymo rekomendacijų nenurodoma (rekomenduojama fizinė veikla bendrai sveikatai gerinti) [9].

PATOGENEZĖ

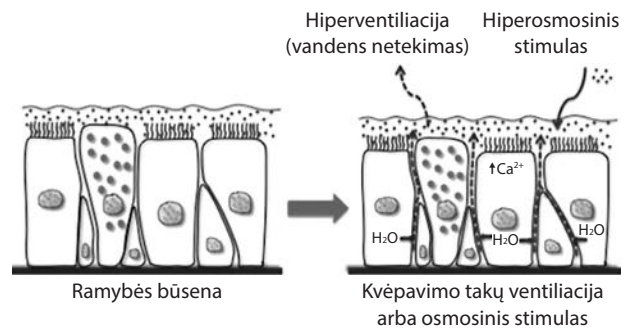
Fizinio krūvio bronchokonstrikcijos mechanizmui paaiškinti pasiūlytos trys pagrindinės teorijos: osmosinė teorija, šiluminė teorija bei kvėpavimo takų pažaidos teorija [10, 11]. Šiuo metu osmosinė teorija yra laikoma pagrindine fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastimi. Osmosinė teorija teigia, kad padidėjusi kvėpavimo takų ventiliacija, pagreitėjus kvėpavimo dažniui, sukelia kvėpavimo takų dehidrataciją, dėl kurios atsiranda trumpalaikė hiperosmosinė būklė bei pasyvus vandens judėjimas iš kvėpavimo takų epitelinių ląstelių, siekiant atkurti kvėpavimo takų paviršiaus osmoliariškumą. Dėl vandens judėjimo, epitelinės ląstelės išbrinksta, skatinamas uždegiminių mediatorių išsiskyrimas, sukeliantis bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą (1 pav.) [12]. Pabrėžiama, kad, netenka vandens, sumažėja temperatūra, tačiau osmosinės medžiagos nepakeičia kvėpavimo takų temperatūros.

Kitas galimas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patogenezės mechanizmas – šiluminė teorija. Padidėjusi kvėpavimo takų ventiliacija sukelia temperatūros pokyčius, kurie lemia kvėpavimo takų sienelių dehidrataciją ir vėliau sukelia vietinę vazokonstrikciją. Kvėpavimo takų atvėsimas stimuliuoja cholinerginius receptorių, padidindamas tiek bronchų lygiųjų raumenų tonusą, tiek sekreciją bronchuose [13]. Kai kvėpavimo takų sienelės atgauna normalią temperatūrą, bronchų susiaurėjimą sukelia mechaninis kraujagyslių išsiplėtimo, kraujagyslių perkrovos, padidėjusio jų pralaidumo bei bronchų sienelės edemos (paburkimo) poveikis. Šiluminės teorijos atveju uždegiminiai mediatoriai neišsiskiria ir bronchų lygieji raumenys nesusitraukia, bet bronchokonstrikcija vertinama kaip tiesioginis poveikis kraujagyslėms ir jų pažaidą lemiantis veiksnys [14].

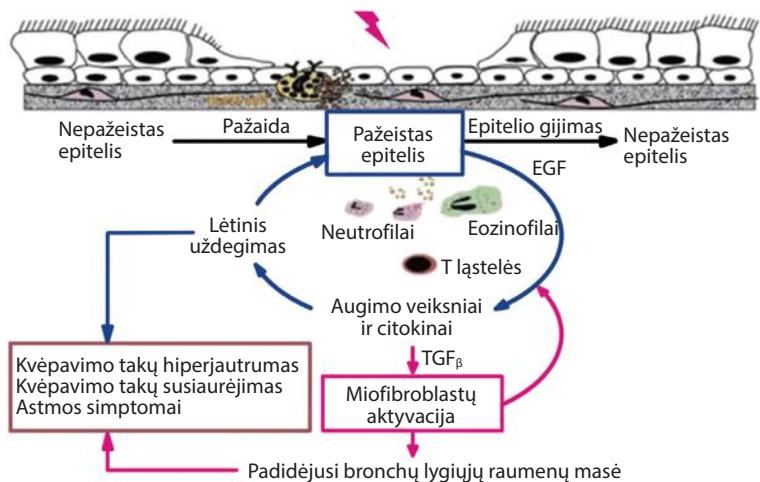
Trečioji fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastis – kvėpavimo takų pažaidos teorija. Kvėpavimo takų pažaida skirstoma į tiesioginį kvėpavimo takų epitelio pažeidimą bei netiesioginį

[15]. Dažniausia tiesioginio kvėpavimo takų epitelio priežastis – viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kurios sportininkams pasireiškia žymiai dažniau [16]. Netiesioginis kvėpavimo takų pažeidimas grindžiamas bronchų epitelio ląstelių pažeida. Ramybės būsenoje bronchų epitelis yra veikiamas įvairių jėgų, kurias sukelia oro srautas ir transepitelinio spaudimo gradientas [17]. Šios jėgos didėja, didėjant kvėpavimo dažniui, t. y. greitėjant ventilacijai. Ramiai kvėpuojant slėgio gradientas yra -8,5 cm Hg, o fizinio krūvio metu jis gali siekti -20 cm Hg. Įrodyta, kad aukštas slėgis pažeidžia epitelio ląsteles ir jų sluoksnį *in vitro*. Pakartotinė pažaida gali sukelti bronchų hiperreaktyvumą ir kvėpavimo takų remodeliaciją [12]. Šioje teorijoje labai svarbi ir įkvepiamo oro kokybė, nes sportininkai dėl tachipnėjos ilgą laiką kvėpuoja dideliu kiekiu nekondicionuoto (įvairių frakcijų) oro. Taip pat skiriasi fizinio krūvio pobūdis (pvz., treniruotės vyksta lauke arba uždaroje patalpoje) bei specifinė sportinės veiklos aplinka (pvz., žiemos arba vandens sportas) (2 pav.) [14].

Šiuo metu atsiranda ir naujų fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastis aiškinančių mechanizmų. Vienas jų – ląstelinis mechanizmas. Manoma, kad bazofilinės ląstelės yra susijusios su fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patofiziologija, nes profesionalių sportininkų skrepliuose rastas padidėjęs šių



1 pav. Osmosinė teorija [12]



2 pav. Kvėpavimo takų pažaidos teorija [18]

EGF (angl. *epidermal growth factor*) – epidermio augimo veiksnys; TGF β (angl. *transforming growth factor beta*) – transformuojantis augimo veiksnys beta.

Pulmonologija ir alergologija

ląstelių kiekis [19]. Kitų tyrimų duomenimis, padidėjęs neutrofilų skaičius skrepliuose yra susijęs su kvėpavimo takų uždegimu. Remiantis šiuo rezultatu, rekomenduojama fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją skirstyti į endotipus: T2 ir ne T2 uždegimo [20]. Intensyvus fizinis aktyvumas gali sukelti laikiną imuninės sistemos sutrikimą ir pereiti prie santykinai paplitusio didelio T2 (uždegiminio) atsako, kliniškai susijusio su padidėjusiu atopijos paplitimu [21]. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija taip pat nustatoma ir pacientams, kuriems nėra alerginio įsijautrinimo. Tokiuose ne T2 variantuose bronchų epitelio pažeidimas, kurį tiesiogiai sukelia fizinis aktyvumas, įvardytas kaip dar vienas svarbus patogeninis mechanizmas (3 pav.).

DIAGNOSTIKA

Klinikiniai simptomai

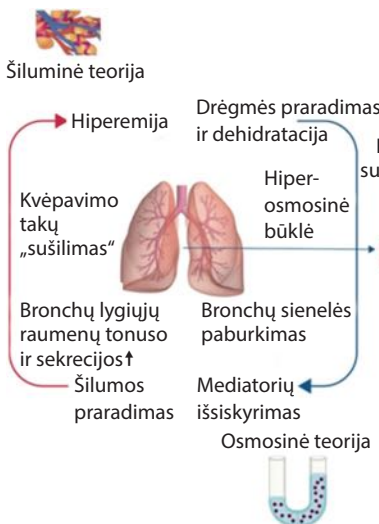
Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija diagnozuojama išmatuojant plaučių tūrių pokyčius spirometri-

jos metu, o ne pagal simptomus. Klinikiniai simptomai, kurie siejami su intensyviu fiziniu krūviu, pvz., dusulys, kosulys, švokštimas arba skrepliavimas, nėra specifiniai [22]. Bronchokonstrikcija paprastai pasireiškia po 3 min. nuo fizinio krūvio pradžios, o piką pasiekia po 10–15 min. (4 pav.) [23].

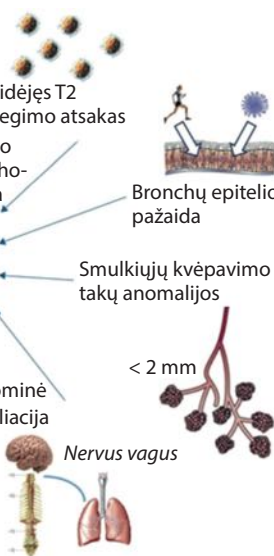
Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija turi būti įtariama pacientams, kurie skundžiasi fizinio krūvio išprovokuotais simptomais. Atliekant spirometriją ramybės būsenoje, plaučių tūriai bus normalūs, tačiau tai diagnozės nepaneigia. Siekiant patvirtinti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, atliekami bronchų reaktyvumo tyrimai (provokaciniai mėginiai). Pirmiausia, atliekamas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu, jei gautas rezultatas neigiamas – fizinio krūvio provokacinis mėginys.

Remiantis Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) klinikinėmis rekomendacijomis, fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija patvirtinama, kai FEV₁ sumažėja ≥ 10 proc. nuo pradinio po fizinio krūvio [22]. Atliekami mažiausiai du FEV₁ matavimai serijomis po fizinio krūvio, o didžiausia priimtina vertė registruojama kiekvienu intervalu (paprastai praėjus 5, 10, 15 ir 30 min. po fizinio krūvio). Didesnė nei 10 proc. sumažėjimo vertė, pagrįsta FEV₁ procentinio sumažėjimo vidurkiu su dviem standartiniais nuokrypiais, sveikiems asmenims, neturintiems šeiminės astmos diagnozės, įsijautrinimo įkvėpiamiems oro alergenams arba neseniai nustatytos viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pakartojamumas yra nustatomas dviem bandymais, kai tarp bandymų sutapimas yra 76 proc. FEV₁ procentinis sumažėjimas yra $\pm 14,6$ proc., kai abu bandymai rodo ≥ 10 proc. kritimą, o atliekant vieną bandymą – $\pm 15,7$ proc. Taigi, siekiant patvirtinti arba paneigti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, rekomenduojama atlikti du bandymus. Nustatant fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos sunkumo laipsnį, naudojamas mažiausias procentinis FEV₁ sumažėjimas per 30 min. po fizinio krūvio, lyginant su pradiniu. Lengva fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, jei FEV₁ sumažėja > 10 proc., bet mažiau nei 25 proc., vidutinio sunkumo – ≥ 25 –50 proc., sunki, kai FEV₁ sumažėjimas būna ≥ 50 proc.

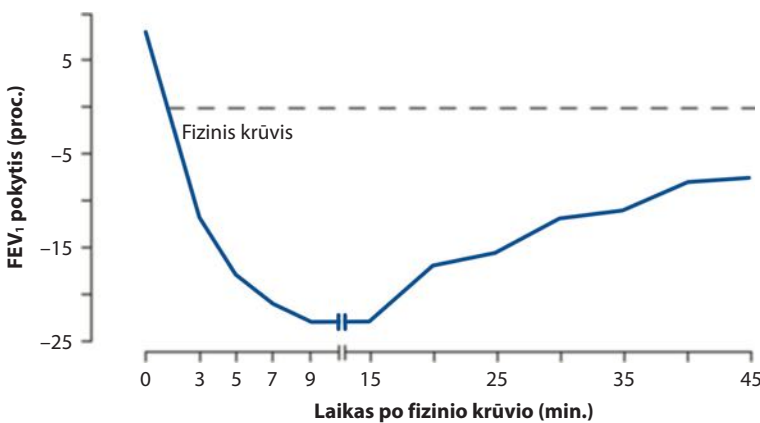
Dažniausiai minimi mechanizmai



Naujai siūlomi mechanizmai



3 pav. Naujai siūlomi fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patogenetiniai mechanizmai [11]



4 pav. Bronchokonstrikcijos pasireiškimo laikas po fizinio krūvio [22]

FEV₁ (angl. *forced expiratory volume in 1st second*) – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

krūvio pobūdis, trukmė ir intensyvumas, įkvepiamo oro temperatūra bei drėgmė. Svarbi ir trukmė nuo pastarojo fizinio krūvio, nes kai kurie asmenys gali būti nejautrūs kitam fizinio krūvio stimului iki 4 val.

Dažniausiai naudojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos nustatymo protokolas – laipsniško fizinio krūvio didinimas, per 2–4 min. pasiekiant didžiausią ventilacijos laipsnį. Tyrimo metu rekomenduojama kvėpuoti sausu oru ($< 10 \text{ mg H}_2\text{O/l}$) su nosies spaustuku, bėgant arba minant dviratį, siekiant širdies susitraukimo dažnio (ŠSD) padidėjimo iki 80–90 proc. nuo numatyto maksimalaus (maksimalus numatytas ŠSD apskaičiuojamas pagal formulę: $220 - \text{tiriamojo amžius metais}$) arba plaučių ventilacijos padidėjimo 17,5–21,0 karto nuo pradinės FEV_1 reikšmės. Pasiekus maksimalų krūvį, tiriamasis turi tęsti tyrimą tuo pačiu lygiu dar 4–6 min. Vaistų nuo astmos bei nesteroidinių vaistų prieš uždegimą vartojimas, neseniai patirtas fizinis krūvis arba įkvepiamųjų alergenų poveikis gali turėti įtakos fizinio krūvio testo sunkumui.

Nors minėtose klinikinėse rekomendacijose pabrėžiamas ŠSD arba ventilacijos padidėjimas, tačiau vieningo sutarimo, kokia turėtų būti fizinio krūvio apkrova, nėra. Pagal 1999 m. ATS rekomendacijas, fizinio krūvio apkrovai parinkti naudojama formulė vatai (W) = $53,76 \times \text{FEV}_1 (\text{l}) - 11,07$. Pirmą minutę fizinio krūvio apkrova apskaičiuojama 60 proc. numatyto krūvio (pagal anksčiau minėtą formulę), antrą – 75 proc., trečią – 90 proc., o nuo ketvirtos minutės – 100 proc. [24]. Tačiau vėliau atnaujintose ir išleistose ATS rekomendacijose ši formulė neminima [22]. Pateikta formulė gali būti netikslė, kai tiriami profesionalūs sportininkai, nes jie gali nepasiekti maksimalaus fizinio krūvio, o nesportuojantiems asmenims parinktas fizinis krūvis gali būti per didelis. Silva ir kt. tyrė fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pasireiškimą skirtingose oro temperatūrose. Tyrimo duomenimis, rekomenduojamas tyrimo laikas – 15 min., fizinio krūvio apkrovą skirstant į tris skirtingus lygius: 30 W, 60 W ir 120 W. Rekomenduojama kiekvieną ciklo fazę tęsti po 5 min., o po 15 min. fizinio krūvio apkrovos – 5 min. atsistatymo fazę [25].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kai nėra kvėpavimo takų hiperjautrumo, atliekant bronchų provokacinius mėginius, turi būti apsvaistytos kitos alternatyvios diagnozės. Viena jų – fizinio krūvio sukelta balso stygų disfunkcija (angl. *exercise induced laryngeal dysfunction*) [26]. Ši patologija gali būti pagrįsta, kai simptomai išnyksta iškart nutraukus fizinį krūvį bei nestebimas prieš fizinį krūvį įkvėpto bronchus plečiamojo vaisto poveikis [23]. Apibrėžiamos trys fizinio krūvio sukeltos balso stygų disfunkcijos priežastys. Pirmą – paradoksinė balso stygų disfunkcija. Ši disfunkcija laikoma sindromu, kurio metu balso

stygos juda netaisyklingai ir vystosi dalinė viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija. Antra priežastis – fizinio krūvio sukelta laringocelė. Laringocelė – tai gerklų skilvelio maišo cistinis išsiplėtimas, pripildytas oru. Trečioji priežastis – fizinio krūvio sukelta laringomalacija, t. y. gerklų anomalija, sukelianti viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją [26].

Kita priežastis – fizinio krūvio sukelta dispnėja ir hiperventiliacija. Hiperventiliacija sukelia hipokapniją be bronchokonstrikcijos, todėl asmuo skundžiasi skausmu krūtinėje intensyvaus fizinio krūvio metu. Įtariant šią patologiją, rekomenduojamas širdies ir kvėpavimo fizinio krūvio tolerancijos testas (angl. *cardiopulmonary exercise test*, CPET). Kitos kiek retesnės būklės, kurias reikia atskirti nuo fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos: fizinio krūvio sukelta arterinė hipoksemija (dažniausiai pasireiškia gerai treniruotiems sportininkams, kurių deguonies pasisavinimas yra didelis), su fizinio krūviu susijusi gastroezofaginio reflukso liga bei psichologinės problemos (nerimas) [26].

Jungtinė darbo grupė, skirta apibrėžti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos praktinius aspektus, rekomenduoja apsvaistyti atlikti fizinio krūvio provokacinius mėginius, siekiant nustatyti, ar simptomai atsiranda dėl fizinio krūvio sukulto dusulio, ar hiperventiliacijos [27]. Dusulys fizinio krūvio metu taip pat gali būti siejamas su gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga arba įvairios restrikcinės plaučių ligos (pvz., dėl nutukimo) [27]. Jei fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija paneigiama, turi būti svarstoma siųsti pacientą konsultuoti gydytojui kardiologui, siekiant dusulį fizinio krūvio metu diferencijuoti nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

GYDYMAS

Gydymo rekomendacijos pagal ATS bei 2016 m.

Jungtinės darbo grupės rekomendacijos

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos gydymas skirstomas į farmakologinį ir nefarmakologinį. Remiantis ATS klinikinėmis rekomendacijomis [22], specifinių gydymo rekomendacijų nėra, nes fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali pasireikšti tiek sergantiesiems, tiek nesergantiesiems astma. Farmakologinės priemonės apima trumpo veikimo β_2 agonisto (TVBA) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA), ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) bei įkvepiamųjų gliukortikoidų (IGK) skyrimą.

Pacientams, sergantiems astma ir kuriems nustatyta fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojami TVBA 15 min. prieš fizinį krūvį (stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo). Pabrėžtina, kad kasdienis TVBA vartojimas sukelia toleranciją, todėl TVBA turėtų būti vartojamas tik periodiškai, siekiant užkirsti kelią fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai.

Pulmonologija ir alergologija

Gydymas ilgo veikimo įkvepiamuoju vaistu pradedamas skirti tada, kai TVBA poreikis padažnėja arba TVBA pradedami vartoti kiekvieną dieną. Remiantis ATS rekomendacijomis, rekomenduojamas IGK skyrimas (nors jis nepatvirtintas fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai gydyti), tačiau pabrėžiama, kad, siekiant maksimalaus pagerėjimo, gali reikėti 2–4 sav. gydymo kurso (silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo). Pagrindinis IGK skyrimo privalumas – palaikomoji terapija, kai astmos simptomų kontrolė nėra optimali. ATS nerekomenduoja vartoti vienkartinės IGK dozės prieš numatytą fizinį krūvį. Pacientams, kuriems išlieka simptomai, nepaisant TVBA vartojimo prieš fizinį krūvį, arba tiems, kurie vartoja TVBA kasdien, kasdienis IVBA vartojimas (kaip monoterapija) nerekomenduojamas dėl nustatyto ryšio su paūmėjimų dažniu [28, 29]. Kai fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija nepalengvėja skiriant TVBA, rekomenduojamas kasdienis IVMB vartojimas 2 val. prieš fizinį krūvį, siekiant stabilizuoti putliąsias ląsteles. Šiose rekomendacijose pabrėžiama, kad alergiškiems pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija ir kuriems išlieka simptomai, nepaisant TVBA vartojimo prieš fizinį krūvį, arba tiems, kuriems TVBA vartojimas padažnėja, rekomenduojami antihistamininiai vaistai (silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo). Atsižvelgiant į nefarmakologines gydymo priemones, pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojamas apšilimas prieš fizinį krūvį (stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo), tačiau sportininkams, kurie treniruojasi šaltomis oro sąlygomis, rekomenduojamos priemonės (pvz., kaukės), kurios sušildo ir sudrėkina orą prieš treniruotę (silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo) [22].

2016 m. Jungtinės darbo grupės rekomendacijų atnaujinime [27] remiamasi pirmą kartą 2010 m. išleistos sisteminės literatūros apžvalgos rekomendacijomis [3]. Atnaujintose rekomendacijose, taip pat kaip ir ATS rekomendacijose, patariama skirti TVBA, siekiant išvengti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos tiek sergantiems, tiek nesergantiems astma pacientams, taip pat siekiant greičiau atkurti plaučių funkciją. Jungtinė darbo grupė rekomenduoja atsargiai skirti monoterapiją TVBA arba derinant su IGK dėl potencialios tolerancijos (sutrumpėja poveikio trukmė bei reikšmė). IGK, skiriami su kitomis prevencinėmis priemonėmis, gali mažinti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos simptomų dažnį ir sunkumą, nors nebūtinai juos eliminuos pacientams, sergantiems astma. Vis tik šių rekomendacijų atnaujinime pabrėžiama, kad IGK vartojimas, kaip prevencinė priemonė pacientams, nesergantiems astma, tačiau jaučiantiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, yra prieštaringas dėl įrodymų stygiaus iš *ad hoc* klinikinių tyrimų ir prasto pacientų, kuriems

nustatytas neutrofilinis uždegimas, atsako. Kaip ir ATS rekomendacijose, kasdienis IVMB vartojimas kartu su IGK nerekomenduojamas, nebent kartu nustatyta ir vidutinio sunkumo arba sunki astma.

Tiek IVMB, tiek putliąsias ląsteles stabilizuojamosios medžiagos laikomos tinkamomis skirti gydyti prieš fizinį krūvį. IVMB (ipratropio bromidas) gali būti skiriamas, jei nėra atsako į kitus medikamentus, tačiau jo veiksmingumas, siekiant mažinti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, neįrodytas.

Gydymas pagal skirtingas medikamentų grupes

TVBA yra vienintelė veiksminga gydymo priemonė, siekiant išvengti protarpinės fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos [27]. TVBA stimuliuoja β_2 receptorius, esančius kvėpavimo takų lygiųjų raumenų paviršiuje, taip sukeldama jų relaksaciją ir bronchodilataciją, taip pat užkirsdama kelią putliųjų ląstelių degranuliacijai [22]. Įrodyta, kad pacientams, sergantiems astma ir jaučiantiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, TVBA veiksmingai užkerta kelią FEV₁ sumažėjimui [30]. Derinant TVBA su nefarmakologinėmis priemonėmis (apšilimu prieš fizinį krūvį), TVBA sukelia papildomą apsauginį poveikį nuo fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos išsivystymo, lyginant su tik TVBA arba tik apšilimu [31].

Aštuonių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 162 dalyviai, rezultatų apžvalga parodė, kad 4 sav. IGK vartojimas prieš fizinį krūvį gali sumažinti FEV₁ kritimą po fizinio krūvio, remiantis „Cochrane“ duomenų baze [32]. IGK yra patvirtinti tik pacientams, sergantiems astma, o pacientams, patiriantiems tik fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, gali būti ne tokie veiksmingi. Viename tyrime pastebėta, kad fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos sąlygoti simptomai po 22 sav. IGK gydymo kurso daugumai pacientų (67 proc.) nepasikeitė [33].

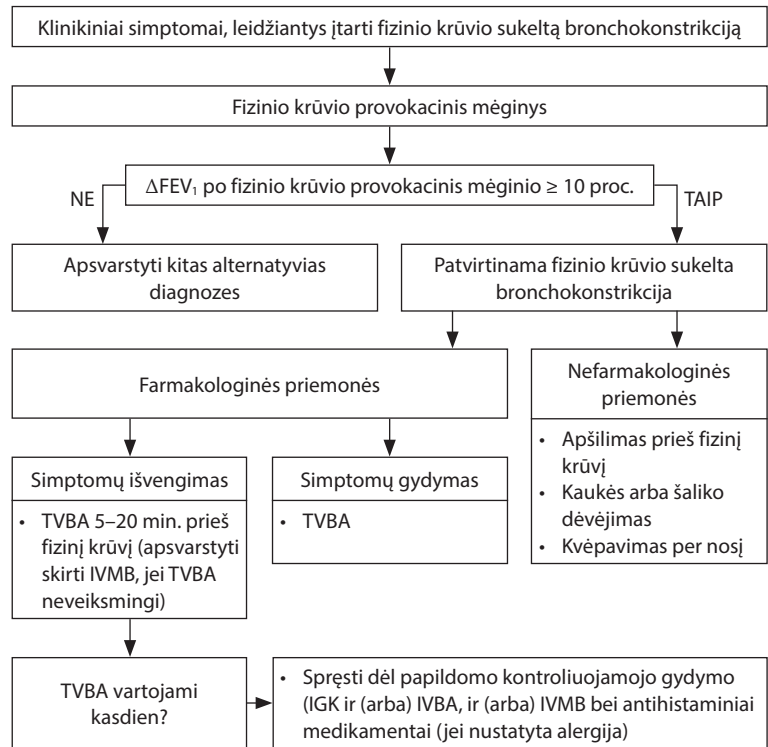
Įrodyta, kad formoterolis gali lengvinti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos simptomus, tačiau kasdienis IVBA ir IGK derinio vartojimas nerekomenduojamas fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai gydyti, nebent pacientas jau serga vidutinio sunkumo arba sunkia astma [3, 21, 24]. TVBA palyginimas su IVBA (salmeteroliu) pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo kontroliuojama astma (n = 12), parodė, kad abu gydymo režimai sumažino FEV₁ kritimą po fizinio krūvio. Po 1 val. fizinio krūvio skiriant TVBA, FEV₁ sumažėjimas buvo 3,8 ± 5,5 proc., o IVBA – 0,83 ± 6,2 proc., kai placebo grupėje FEV₁ sumažėjimas buvo 27,1 ± 7,3 proc. [35]. Tačiau Bonini ir kt. metaanalizės rezultatai parodė, kad bronchus apsaugantis salmeterolio poveikis, praėjus 9 val. po gydymo, sumažėja po 4 sav. [35].

Leukotrienų receptorių antagonistai (LRA) rekomenduojami kaip profilaktinė priemonė pacientams,

sergantiems astma ir turintiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, geriamojo montelukasto skyrimas vieną kartą per dieną (5 arba 10 mg) per 3 d. gali sumažinti plaučių funkcijos kritimą po fizinio krūvio [36]. Atlikus bendrą septynių klinikinių tyrimų analizę, pastebėta, kad pacientams, sergantiems astma su fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, vidutinis didžiausias FEV₁ sumažėjimas po fizinio krūvio buvo 10,7 proc. mažesnis vartojant IVMB, lyginant su placebo [22].

Remiantis ATS klinikinėmis rekomendacijomis, rekomenduojamas 10–15 min. apšilimas prieš fizinį krūvį bei tokio pat laiko intervalo atvėsimas po fizinio krūvio. Svarbus ir kvėpavimo pobūdis pro nosį bei kaukės dėvėjimas šaltu oru. Esant šaltam ir sausam orui, pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojama vengti fizinio krūvio [22].

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos bei gydymo algoritmas pateikiamas 5 pav.



5 pav. Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos ir gydymo algoritmas [22]

FEV₁ – forsuoto išvėpimo tūris per pirmą sekundę; TVBA – trumpo veikimo β₂ agonistai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMB – ilgo veikimo įkvepiamasis muskarino receptoriaus blokatorius; IGK – įkvepiamieji gliukortikoidai.

APIBENDRINIMAS

Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali pasireikšti tiek astma sergantiems, tiek nesergantiems pacientams. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali lemti didelę emocinę naštą bei apriboti pacientų fizinį aktyvumą, o tuo pačiu lemti gyvenimo kokybės suprastėjimą. Reikalingas išsamesnis pacientų bei gydytojų specialistų supažindinimas su fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, nes ankstyvas jos atpažinimas ir diagnozavimas gali padėti išspręsti daugelį psichosocialinių problemų. Vis dar stinga klinikinių tyrimų ir įrodymų, kaip spręsti šią problemą. Lieka ir neatsakytų klausimų – nėra vieningo sutarimo, ar fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją reikia vertinti kaip sindromą, ar ligą. Taip pat nėra vieningo gydymo algoritmo, todėl kiekvieno paciento gydymas turi būti individualus, o kylantis klausimas – ar sportuoti – paliekamas spręsti pačiam pacientui.

LITERATŪRA

1. Storms WW. Asthma associated with exercise. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005;25(1):31–43.
2. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulianis K. Exercise-induced bronchospasm in elite athletes. *Cureus*. 2022;14(1):e20898.
3. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;105(6):S1–47.
4. Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced broncho-

constriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ*. 2016;352:h6951.

5. Rodriguez Bauza DE, Silveyra P. Sex differences in exercise-induced bronchoconstriction in athletes: a systematic review and meta-analysis. *IJERPH*. 2020;17(19):7270.
6. McNeill RS, Nairn JR, Millar JS, Ingram CG. Exercise-induced asthma. *Q J Med*. 1966;35(137):55–67.
7. Sly RM, Heimlich EM, Busser RJ, Strick L. Exercise-induced bronchospasm: Effect of adrenergic or cholinergic blockade. *Journal of Allergy*. 1967;40(2):93–9.
8. Fisher HK, Holton P, Buxton RS, Nadel JA. Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks. *Am Rev Respir Dis*. 1970;101(6):885–96.
9. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):7.
10. Rasmussen SM, Hansen ESH, Backer V. Asthma in elite athletes – do they have Type 2 or non-Type 2 disease? A new insight on the endotypes among elite athletes. *Front Allergy*. 2022;3:973004.
11. Bonini M, Usmani OS. Let research leave you breathless, not physical exercise! *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00010–2018.
12. Hallstrand TS, Altemeier WA, Aitken ML, Henderson WR. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(3):313–28, vii.
13. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):453–59.
14. Kippelen P, Anderson SD, Hallstrand TS. Mechanisms and biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(2):165–82.
15. Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profta M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(6):L857–62.
16. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):124–31.

17. **Bonini M, Fioretti D, Sargentini V, Del Giacco S, Rinaldi M, Tranquilli C, et al.** Increased nerve growth factor serum levels in top athletes. *Clin J Sport Med.* 2013;23(3):228–31.
18. **Kippelen P, Anderson SD.** Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(3):299–312, vii.
19. **Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C, et al.** Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(2):184–92.
20. **Rasmussen SM, Hansen ESH, Backer V.** Asthma in elite athletes - do they have Type 2 or non-Type 2 disease? A new insight on the endotypes among elite athletes. *Front Allergy.* 2022;3:973004.
21. **Couto M, Kurowski M, Moreira A, et al.** Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy.* 2018;73(1):8–16
22. **Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al.** An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–27.
23. **Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N.** Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):31.
24. **Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al.** Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309–29.
25. **Silva A, Appell HJ, Duarte JA.** Influence of environmental temperature and humidity on the acute ventilatory response to exercise in asthmatic adolescents. *AEHD.* 2011;2(1):69–75.
26. **O'Byrne PM.** Exercise-induced bronchoconstriction: Elucidating the roles of leukotrienes and prostaglandins. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1P2).
27. **Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al.** Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1292–5.e36.
28. **Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J.** Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993;306(6884):1034–7.
29. **Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group.** The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15–26.
30. **Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR, et al.** Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):893–900.
31. **Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA.** Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med.* 2007;28(6):456–62.
32. **Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB.** Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(3):CD002739
33. **Kojima N, Ohya Y, Futamura M, Akashi M, Odajima H, Adachi Y, et al.** Exercise-induced asthma is associated with impaired quality of life among children with asthma in Japan. *Allergol Int.* 2009;58(2):187–92.
34. **Newnham DM, Ingram CG, Earnshaw J, Palmer JB, Dhillon DP.** Salmeterol provides prolonged protection against exercise-induced bronchoconstriction in a majority of subjects with mild, stable asthma. *Respir Med.* 1993;87(6):439–44.
35. **Bonini M.** Beta-2 agonists for exercise-induced bronchoconstriction in children. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):42–4.
36. **Colice G, Calhoun WJ.** Section 2. Exercise-induced bronchospasm: albuterol versus montelukast: highlights of the asthma summit 2009: beyond the guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3(2):23–30.

Plaučių pažeidimas, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu

PULMONARY MANIFESTATIONS OF PRIMARY HUMORAL DEFICIENCY

EGIDIJA KUKARSKYTĖ¹, MARIUS ŠUKYS², JURGITA ZAVECKIENĖ³,
VALDAS ŠARAUSKAS⁴, IEVA BAJORIŪNIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU Genetikos ir molekulinės medicinos klinika,
³LSMU Radiologijos klinika, ⁴LSMU Patologinės anatomijos klinika

Santrauka. Kvėpavimo organų pažeidimas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu. Infekcinės ir neinfekcinės plaučių komplikacijos dažnai lemia nepalankią prognozę. Kvėpavimo ligos, susijusios su imunodeficitu, nustatymas laiku, komplikacijų stebėseną ir gydymas gali sumažinti ligos našumą.

Reikšminiai žodžiai: pirminis humoralinis imunodeficitas, plaučių liga, neinfekcinės komplikacijos.

Summary. The respiratory system is the most common site of clinical manifestation in primary humoral immunodeficiency. Respiratory complications, whether infectious or non-infectious, significantly impact the patient's prognosis for the worse. Early-stage examinations of pulmonary pathologies linked to primary humoral immunodeficiency and regular monitoring of complications are critical steps in reducing the associated morbidity.

Keywords: primary humoral deficiency, lung disease, non-infectious complications.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1422>

ĮVADAS

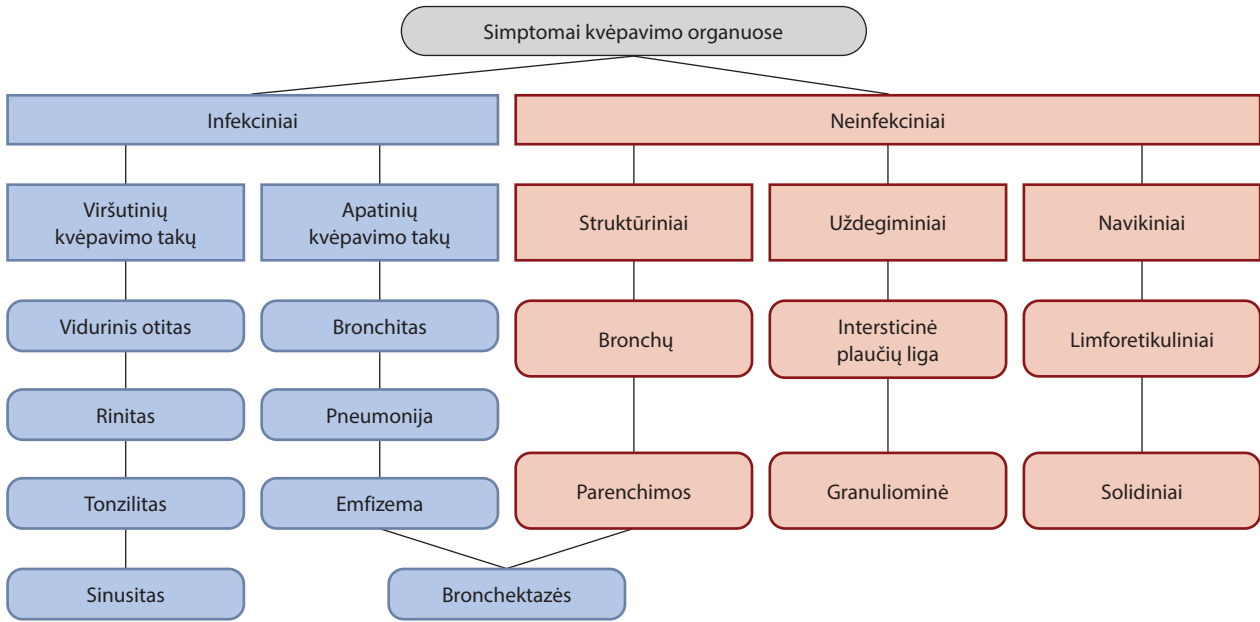
Humoralinis arba antikūnų imunodeficitas, įgimtas arba įgytas, yra dažniausia imuninės sistemos pažeidimo forma. Įgimto humoralinio imunodeficito priežastis nevienalytė – tai įvairių genetinių ligų ir sindromų grupė, kurios bendras požymis yra antikūnų kiekio arba funkcijos stygius. Įgimtas arba pirminis humoralinis imunodeficitas diagnozuojamas vienam iš 1 500 įvairaus amžiaus asmenų [1, 2]. Įgytus humoralinės imuninės sistemos pažeidimus sukelia įvairūs nepalankūs veiksniai: prasta mityba, žmogaus imunodeficito viruso infekcija, piktybinės kraujodaros organų ligos, vaistų nepageidaujamos reakcijos ir kt. Pasireiškus antikūnų nepakankamumui, pacientą vargina dažnos ir sunkios kvėpavimo takų infekcijos, susidaro bronchektazės, sutrikdoma plaučių funkcija. Be to, neinfekcinio uždegimo sukeltos arba intersticinės komplikacijos plaučiuose, pvz., granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, ilgainiui išsivystantis plaučių nepakankamumas, yra susiję su prasta gyvenimo kokybe bei nepalankiomis ligos baigtimis. Pastaraisiais dešimtmėčiais humoraliniam imunodeficitui gydyti imta plačiai taikyti pakeičiamąją imunoglobulinų terapiją. Stebimas teigiamas šio gydymo poveikis: sergančiųjų kraujyje padidėja imunoglobulino (Ig) G kiekis, sumažėja plaučių infekcijų ir jų sukeltų komplikacijų dažnis, ir, remiantis Europos imunodeficitų draugijos (ESID) duomenimis, sumažėja mirčių dėl sunkios infekcijos skaičius [3]. Ankstyvas plaučių pažeidimo nustatymas

ir vertinimo tęstinumas, įvairių specialybių gydytojų bendradarbiavimas – sąlyga teisingiems gydymo sprendimams priimti ir sumažinti ligos keliamą našumą.

PIRMINIAI IMUNODEFICITAI, JŲ KLASIFIKACIJA IR MECHANIZMAI

Pirminio humoralinio imuninės sistemos pažeidimo patofiziologiniai mechanizmai yra įvairūs: B limfocitų defektai ir Ig gamybos nepakankamumas (pvz., su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija); menka Ig gamyba, kai apsauga nuo infekcijos yra nebe pakankama (pvz., įprastas kintamas imunodeficitas); normalus IgM kiekis, su sutrikusiu Ig „klasės perjungimu“ (pvz., padidėjusio IgM sindromas); nesusidarantys tam tikri IgG poklasiai (pvz., išskirtinis IgG poklasių deficitas) ir daugelis kitų (1 lentelė). Pirminiai imunodeficitai – tai retos ligos, o jų bendras paplitimas galėtų būti nustatomas vienam iš 10 000 arba vienam iš 50 000 asmenų, tačiau kai kurie jų, pvz., išskirtinis IgA arba IgG poklasių deficitai, nustatomi dažnai. Pastarųjų ligų eiga paprastai nėra komplikuota arba sunki, neretai per visą asmens gyvenimą nenustatoma jokių klinikinių požymių. Imunodeficitų klasifikacija, atsirandant vis naujų duomenų apie šias ligas, nuolat keičiasi. Remiantis naujausiais duomenimis, pagal imuninės sistemos komponento pažeidimą ir su tuo susijusius klinikinius požymius išskiriama: dominuojantis antikūnų ir kompleksinis T ir B limfocitų nepakankamumas, kiti aiškiai nusakyti imunodeficito

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. Kvėpavimo organų simptomai bei komplikacijos, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu [5]

sindromai, įgimti fagocitų kiekio arba funkcijos sutrikimai, komplemento deficitai, imuninės reguliacijos defektai ir autoimuninio sutrikimo ligos, įgimto imuninio defektai. Iš visų imuninės sistemos pažeidimų humoralinis imunodeficitas sudaro 70–75 proc. atvejų.

1 lentelė. Dažniausios imuninės sistemos ligos ir sindromai bei šiems būdingi imuninės sistemos grandies pažeidimai [4]

Pirminis imunodeficitas	Imuninės sistemos pažeidimas
<ul style="list-style-type: none"> Išskirtinis IgA deficitas Įprastas kintamas imunodeficitas Imunoglobulinų poklasių deficitas Su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija Padidėjusio IgM sindromas DiGeorge sindromas Sunkus kompleksinis imunodeficitas Wiscott-Aldrich sindromas Komplemento sistemos pažeidimas Fagocitų disfunkcija 	<ul style="list-style-type: none"> Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Laštelių imunitetas Humoralinis ir laštelių imunitetas Humoralinis ir laštelių imunitetas Įgimtas imunitetas Įgimtas imunitetas

IgA – imunoglobulinas A; IgM – imunoglobulinas M.

Įprastas kintamas imunodeficitas – diagnozė, kuri it skėtis gaubia daugelį ligų, kurių bendras bruožas yra Ig stygius (2 lentelė). Klinikinė jų charakteristika – dažnos kvėpavimo takų infekcijos ir įgimto imuninės sistemos defekto nulemtos komplikacijos (1 pav.). Ig

kiekis kraujo serume ir leukocitų skaičius periferiniame kraujyje – tai pagrindiniai tyrimai, kuriuos paprasta atlikti šeimos gydytojo kabinete įtarus pirminį imunodeficitą.

ANTRINIO HUMORALINIO IMUNODEFICITO PRIEŽASTYS

Antriniai humoraliniai imunodeficitai net keliasdešimt kartų dažnesni nei paveldimi. Priežastis dažnai nėra viena, nes liga susijusi su piktybinėmis kraujodaros organų ligomis, pvz., lėtine limfocitine leukemija, daugine mieloma arba limfoma, jų

2 lentelė. Įprasto kintamo imunodeficito diagnostikos kriterijai [12]

Liga	Diagnostikos kriterijai	Alternatyvi diagnozė
Įprastas kintamas imunodeficitas (angl. <i>common variable immunodeficiency disorders</i> , CVID)	Bent vienas iš: <ul style="list-style-type: none"> padidėjęs imlumas infekcijoms autoimuninio sutrikimas granuliominė liga polikloninė limfoproliferacija šeiminė anamnezė Žymus IgG ir IgA sumažėjimas su (be) IgM pokyčiu (matuoti mažiausiai du kartus). Diagnozė nustatoma vyresniems nei ketverių metų amžiaus pacientams (simptomai gali būti pastebėti anksčiau). Nėra žymaus T laštelių pažeidimo (kriterijai): CD4 kiekis (mcl): 2–6 metų – ≤ 300; 6–12 metų – ≤ 250; vyresniems – ≤ 200, procentinis naivių CD4 kiekis: 2–6 metų – ≤ 25 proc.; 6–16 metų – ≤ 20 proc.; vyresniems – ≤ 10 proc. Nėra T laštelių proliferacijos	Jaunesniems nei ketverių metų pacientams, jei netenkinami visi kriterijai, diagnozuoti neklasifikuojamą humoralinį imunodeficitą; nustačius T laštelių defektą, apsvarstyti kompleksinio imunodeficito diagnozę.

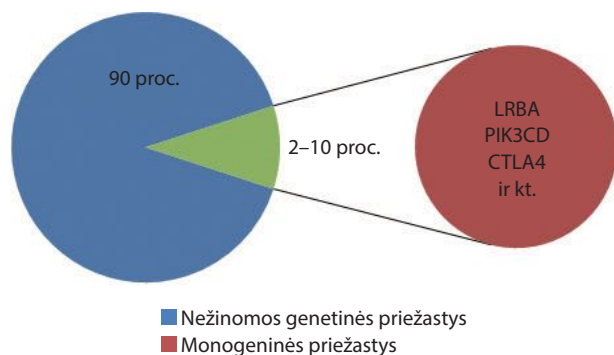
IgA – imunoglobulinas A; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M.

gydymu. Nereta antrinio humoralinio imunodeficito priežastis yra ligos, susijusios su baltymų netekimu per pažeistus inkstus, virškinamąjį traktą arba odą. Pastaraisiais metais autoimuninėms, uždegiminėms ir piktybinėms ligoms gydyti plačiai vartojami vaistai, tiesiogiai pažeidžiantys B limfocitus (pvz., rituksimabas, okrelizumabas, ibrutinibas), taip pat seniai vartojami įvairius imuninės sistemos komponentus slopinantys vaistai (pvz., ciklofosfamidas, metotrekatas, gliukokortikoidai ir kt.). Klinikiniai antrinio humoralinio imunodeficito požymiai gali būti labai įvairūs, kintantys ir išnykti baigus vartoti tam tikrą medikamentą, pasiekus ligos, sukėlusios antrinį imunodeficitą, remisiją. Ši būklė gali būti gydoma pakeičiamąja terapija normaliuoju žmogaus Ig, pasireiškus sunkioms arba pasikartojančioms infekcijoms, neveiksmingai gydomoms priešmikrobiniais vaistais, ir įrodžius specifinių antikūnų nebuvimą arba IgG kiekiu serume sumažėjimą mažiau nei 4 g/l [6].

GENETIKOS SVARBA IMUNODEFICITŲ PATOGENEZĖJE

Viso egzomo, t. y. koduojančios genomo dalies, ir genomo sekoskaitos tyrimuose, sergančiųjų humoraliniu imunodeficitu grupėje, nustatyta ne viena genetinė arba molekulinė priežastis. Tyrėjai pastebi, kad ligos išsivystymas gali būti nulemtas kelių genetinių veiksnių, taip pat galimos monogeninės priežastys, epigenetiniai bei potranskripcijos mechanizmų pokyčiai.

Dažniausia priežastis vis dėlto yra daugiaveiksni, kai randamas ne vienas genetinis variantas, kurių bendra afekto suma su aplinkos veiksniais lemia ligos pasireiškimą. Šiuo metu poligeninis vertinimas nerekomenduojamas, nes manoma, jog daugelis genetinių sričių, susijusių su įprastu kintamu imunodeficitu, dar nenustatytos. Nuo 5 iki 25 proc. atvejų yra šeiminiai, nors nerandama konkreti genetinė priežastis [7]. Lyginant su kitais pirminiais imunodeficitais, monogeninės



2 pav. Įprasto kintamo imunodeficito genetinės pažeidimo [8]

CTLA (angl. *cytotoxic T lymphocyte associated protein*) – genas, koduojantis su citotoksiniais T limfocitais susijusį baltymą; LRBA (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*) – genas, koduojantis su lipidais kovalentiškai besijungiantį ląstelės paviršiaus baltymą; PIK3CD (angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase 110 kDa catalytic subunit delta*) – genas, koduojantis fosfatidilinozitol-3-kinazės, esančias imuninės sistemos ląstelėse.

priežastys, sergant įprastu kintamu imunodeficitu, nustatomos nuo 2–10 proc. iki 15–24 proc. (2 pav.).

Dažniausia įprasto kintamo imunodeficito monogeninė priežastis – variantai TNFRSF13B gene. Šis genas koduoja baltymą TACI (transmembraninį aktyvatorių ir kalcio moduliatorių bei ciklofilino ir ligando tarpininką), naviko nekrozės veiksnio receptoriaus superšeimos narį 13B, kuris yra reikšmingas B limfocitų augimui ir diferenciacijai [9]. Ne visi asmenys, kuriems nustatyti heterozigotiniai TNFRSF13B patogeniniai variantais, susergera. Šiuo metu yra duomenų, kad tai gali būti rizikos genas. Be to, su šiuo genu siejama liga pasižymi įvairių komplikacijų dažniu, taip pat ir dažnesniu granuliozinės intersticinės plaučių ligos pasireiškimu. Pirminio humoralinio imunodeficito diagnostikos aspektus tyrinėjantys mokslininkai ir ekspertai tarptautinėse diagnostikos gairėse mini, jog genetinis tyrimas nėra svarbiausias paciento tyrimų sąrašas, nustatant įprastą kintamą imunodeficitą arba jo komplikacijas, nes tik mažai daliai sergančiųjų nustatyti genetiniai defektai, sietini su šia patologija.

Galima kita dažnesnė genetinė priežastis – NFKB1 ir NFKB2 genų pokyčiai. Jų koduojami baltymai mediuoja signalus ne tik iš jau minėto TNFRSF13B, bet ir ICOS, BAFFR, TNFRF17, kurių pokyčiai taip pat lemia imunodeficitus. Be imunodeficito gali būti nustatomas adenokortikotropinio hormono stygius bei alopecija. Kaip ir prieš tai minėto geno atveju, liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu, todėl sergantiesiems ji pasireiškia variabiliai (netgi be simptomų).

Geno, koduojančio su lipidais kovalentiškai besijungiančio ląstelės paviršiaus baltymą (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor*, LRBA), homozigotiniai patogeniniai variantai nustatomi pacientams, kurie patiria tokias imunodeficito komplikacijas, kaip imunitinės citopenijas, enteropatijas, kitas autoimunines ligas arba centrinės nervų sistemos pažeidimus. Manoma, kad LRBA baltymo stygius lema B ląstelių funkcijos sutrikimą, IgG gamybos stygių, autofagijos sutrikimus, reguliacinių T ląstelių sumažėjimą bei citotoksinių su T limfocitais susijusio baltymo 4 (angl. *cytotoxic T lymphocyte associated protein-4*, CTLA-4) sumažėjimą. Pastarasis ekspresuojamas aktyvuotų T ląstelių paviršiuje ir lemia T ląstelių blokuojamuosius signalus (jo sumažėjimas lemia T ląstelių hiperproliferaciją). Šio baltymą koduojančio geno variantai gali lemti ligą – tai nustatyta 66 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu ir granuliozine intersticine plaučių liga [2]. LRBA geno variantai lemia autosominę recesyvinę formą su beveik visiška penetracija, o CTLA – autosominę dominantinę su 70 proc. penetracija.

CD19, CR2, CD81, CD225 genai koduoja B ląstelių receptorių kompleksus. Jų pažeidimas lemia sutrikusį B ląstelių atsaką į antigeno stimuliaciją, jų brendimą

Pulmonologija ir alergologija

ir hipogamaglobulinemiją. TNFRSF13C svarbus B ląstelių aktyvacijos procesui, be kurio ląstelėse gali įvykti ankstyva apoptozė ir sutrikti B limfocitų brendimas [10]. Stebimas IgG ir IgM, tačiau ne IgA sumažėjimas. TNFSF7 lemia CD70 baltymo sumažėjimą, kuris paprastai ekspresuojamas aktyvuotų B ląstelių paviršiuje ir reikalingas CD8+ ląstelių aktyvacijai [11]. Kai nėra CD70, galimi limfoproliferaciniai sindromai, sutrikusi imunoglobulinų gamyba.

Visus minėtų genų funkcijos sutrikimus žymi dažnos kvėpavimo takų infekcijos. Šių monogeninių įprasto kintamo imunodeficito formų yra daugiau, tačiau daugelį fenotipų sudėtinga apibūdinti, nes aprašomi tik pavieniai atvejai. Neretai stinga įrodymų, norint patvirtinti, jog konkretaus geno variantas lemia įprastą kintamą imunodeficitą.

PIRMINIO IMUNODEFICITO SIMPTOMAI IR KOMPLIKACIJOS KVĖPAVIMO ORGANUOSE

Sergančiųjų pirminiu imunodeficitu plaučių pažeidimas yra vienas svarbiausių bendrą paciento savijautą neigiamai veikiančių veiksnių, taip pat pagrindinė mirštamumo priežastis. Kvėpavimo ligų simptomai ir komplikacijos, sergant imunodeficitu, gali būti labai įvairios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (sinusų arba vidurinės ausies uždegimai), apatinių kvėpavimo takų pažeidimai (plaučių uždegimas, bronchektazės ir intersticinė plaučių liga). Plaučių infekcijos (arba kitos komplikacijos) yra reikšmingos, rodo pirminio imunodeficito eigą, lemia prognozę. Kvėpavimo organų simptomai bei komplikacijos, sergant imunodeficitu, gali būti skirstomi į kelias grupes: kvėpavimo organų

infekcijos, kvėpavimo takų ligos, intersticinės plaučių ligos ir navikiniai plaučių pažeidimai (1 pav.).

PLAUČIŲ INFEKCIJOS, SERGANT PIRMINIU HUMORALINIŲ IMUNODEFICITU

Pagrindinis klinikinis pirminio humoralinio imunodeficito simptomas yra dažnos bakterinės viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Tyrimų duomenimis, pasikartojantis plaučių uždegimas nustatomas 75–84 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu. Suformuluoti pagrindiniai išpėjamieji pirminio imunodeficito simptomai suaugusiems asmenims: daugiau nei keturios antibiotikais gydytos infekcijos per vienerius metus (otitas, bronchitas, sinusitas arba pneumonija); pasikartojančios arba infekcinės ligos, kai reikia ilgalaikio priešbakterinio gydymo; keli sunkios infekcijos epizodai (osteomielitas, sepsis, meningitas); daugiau nei du kartus per pastaruosius trejus metus gydyta pneumonija; nebūdingų sukėlėjų arba nebūdingos lokalizacijos infekcinė liga; teigiama šeiminė pirminio imunodeficito diagnozė.

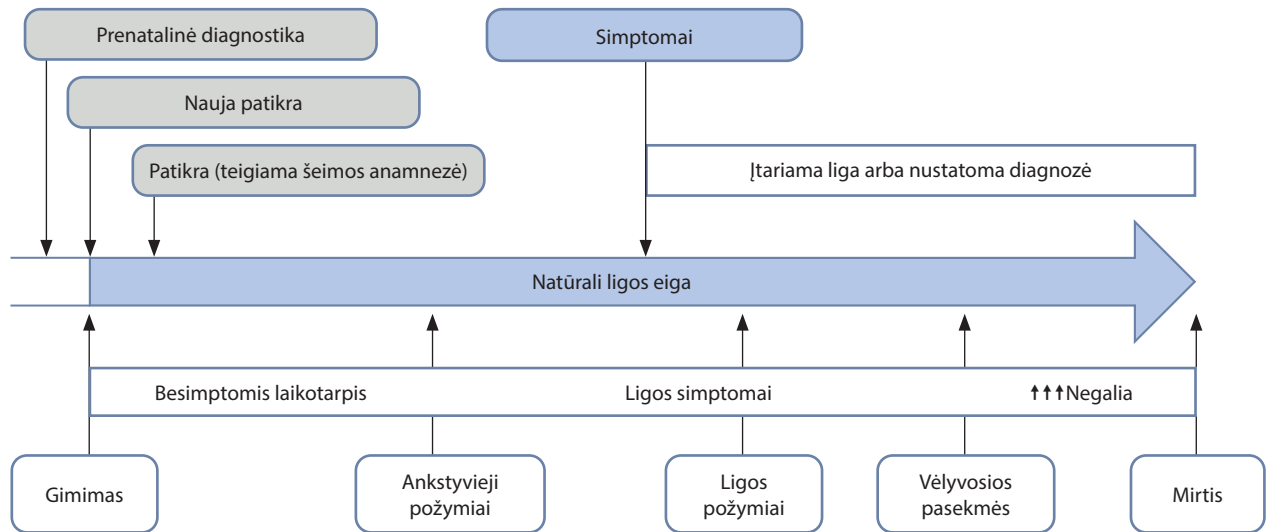
Dažniausiai nustatomi šie plaučių infekcijų sukėlėjai: *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* (3 lentelė). Laiku atliekama diagnostika, gydymas (priešbakterinė profilaktika) ir pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig padeda sumažinti infekcijų dažnį bei pastarųjų sukeliamas ilgalaikes komplikacijas, pvz., nuolatinę kvėpavimo takų obstrukciją, bronchektazę, atelektazę ir kt.

Pirminio imunodeficito simptomai, ypač išprovokuoti infekcijos, kvėpavimo organuose dažniausiai pastebimi ankstyvoje vaikystėje, tačiau neinfekcinės

3 lentelė. Patogeniniai mikroorganizmai, sukiantys kvėpavimo organų infekcines ligas, sergant imunodeficitu (pagal imuninės sistemos grandies vyraujančią pažeidimą)

Antikūnų imunodeficitai	T ir B ląstelių imunodeficitai	Fagocitozės deficitai	Komplemento deficitai
Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Saphylococcus aureus</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (oportunistinės bakterijos) • <i>Mycoplasma</i> ir <i>Chlamydia</i> (nebūdingos bakterijos) Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Scedosporium</i> Virusai: <ul style="list-style-type: none"> • Rinovirusas • <i>Herpes simplex virusas</i> • Citomegalo virusas 	Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Saphylococcus aureus</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> (oportunistinės bakterijos) • Nebūdingos mikobakterijos, taip pat BCŽ padermės Virusai: <ul style="list-style-type: none"> • Respiracinis sincitinis virusas • Adenovirusas • Paragripas 3 • Paramiksovirusas • Citomegalo virusas Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Scedosporium</i> • <i>Candida</i> • <i>Histoplasma</i> • <i>Cryptococcus</i> 	Katalazę išskiriantys mikroorganizmai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burkholderia</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Serratia</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Nocardia</i>, • <i>Candida</i> Nebūdingos mikobakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • BCŽ padermės 	Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Neisseria sp.</i>

BCŽ – *Bacillus*, *Calmette-Guerin* bakterijos.



3 pav. Pirminio imunodeficito eiga ir diagnostikos galimybės [13]

komplikacijos paprastai pasireiškia ligai pažengus (3 pav.).

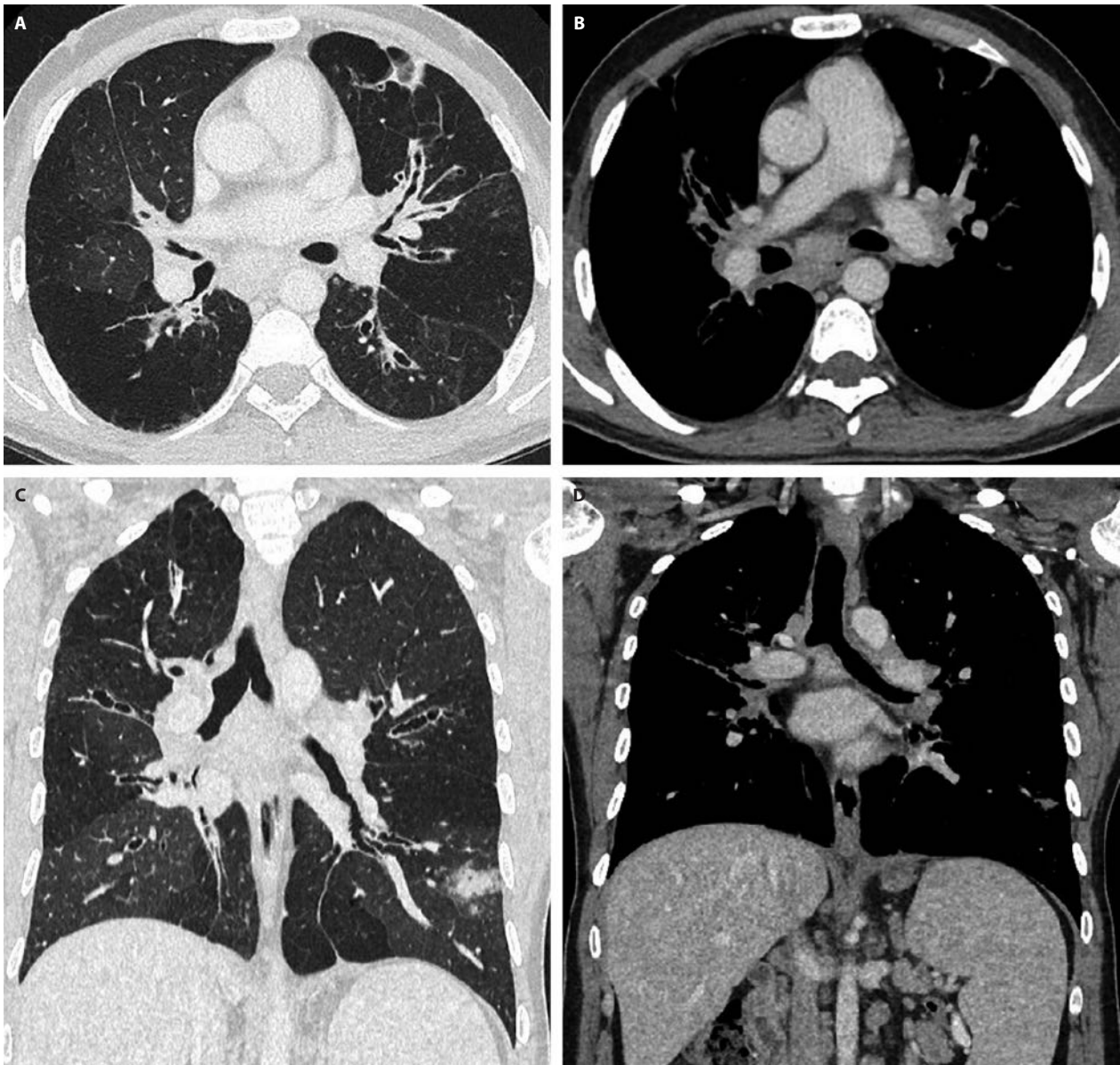
NEINFEKČINĖS KOMPLIKACIJOS PLAUČIUOSE, SERGANT PIRMINIU IMUNODEFICITU

Bronchektazės – tai nekontroliuojamų infekcijų apatiniuose kvėpavimo takuose pasekmė, dažnai nustatoma vėlai ir lemianti negrįžtamą kvėpavimo takų sienelių pažeidimą, spindžio išsiplėtimą bei aplinkinio plaučių audinio pokyčius. Bronchektazės dažnesnės sergant su X chromosoma susijusia hipogamaglobulinemija, manoma, dėl dažnų plaučių infekcijų ankstyvoje vaikystėje. Suaugus dviem trečdaliams sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu nustatomos kvėpavimo takų uždegiminio pobūdžio komplikacijos, sienelių sustorėjimas, „oro spąstų“ fenomenas, bronchektazės ir antriniai mozaikinio parenchimos oringumo bei apimties pokyčiai (4A, C pav.). Minėti plaučių pokyčiai retai vargina sergančiuosius lengvos eigos pirminiu humoraliniu imunodeficitu, tokiu kaip selektyvus IgG deficitas ir kt. Histologinių tyrimų duomenys rodo, kad bronchektazės retai būna susijusios su kitomis plaučių komplikacijoms ir, greičiausiai, nėra sutrikusios imuninės reguliacijos pasekmė. Bronchektazės, dažniausiai cilindrinės ir varikozinės, matomos abipus, išplitusios difuziškai, labiau išreikštos vidurinėje arba apatinėse skiltyse, proksimaliniuose bronchuose. Kompiuterinės tomografijos tyrimas – svarbus diagnozuojant ir stebint ligos eigą. Šį tyrimą, kaip atrankinį, nustatant plaučių pažeidimą rekomenduojama atlikti visiems sergantiesiems humoraliniu imunodeficitu. Bronchektazės, esančios nustačius pirminės ligos diagnozę, susijusios su bloga prognoze, o ankstyva diagnozė ir laiku skiriamas gydymas yra sėkmingo ligos gydymo veiksnys. Vyrauja nuomonė, jog priešbakterinis gydymas ir pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig yra veiksminga bronchektazių vystymosi profilaktika

bei priemonė, galinti sulėtinti jų progresavimą. Histologinis bronchektazių vaizdas pateikiamas 5 pav.

Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, nustatoma sergantiesiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu, paprastai diagnozuojama vėlyvose ligos stadijose.

Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga – tai išskirtinė intersticinės plaučių ligos forma, susijusi su bloga plaučių funkcija bei didesniu mirštamumu. Jos skiriamasis bruožas yra granuliozės ir limfoidinės hiperplazija, nustatomi vaizdiniu tyrimu bei patvirtinami histologinio tyrimo metu. Granuliozinis uždegimas nustatomas ir kituose organuose [14]. Struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai arba intersticinė plaučių liga, imunodeficito klinikinės ir imunologinės charakteristikos yra panašios. Pastebima, jog intersticinė plaučių liga dažnesnė, sumažėjus T limfocitų pagalbininkų ir T citotoksinių limfocitų santykiui, esant didesniai IgM kiekiui serume, buvus autoimuninei anemijai arba trombocitopenijai bei jaunesniam amžiui. Be to, jai būdinga limfadenopatija, splenomegalija ir granuliozinis uždegimas ne tik plaučiuose, bet ir kepenyse, centriniuose kraujodaros organuose, limfmazgiuose. Bronchektazės dažniau stebimos vyresnio amžiaus asmenų grupėje, jos susijusios su dažnai pasikartojančiomis plaučių infekcijomis, mažesniu nei 700 ląstelių/ μ l limfocitų pagalbininkų kiekiu. Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga susijusi su padidėjusia limfoproliferacinės ligos rizika. Jos vystymosi mechanizmas nėra aiškus, svarstoma ir virusinės infekcijos indukuoto pažeidimo svarba. Radiologiniai šios patologijos požymiai ir jų deriniai yra įvairūs. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose matomas tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas, įvairaus dydžio, dažniausiai perilimfogeniškai plintantys pavieniai ir dauginiai, besiliejęntys židiniai pokyčiai, konsolidacijos zonos ir matinio stiklo tankio pritemimo arba mozaikinio oringumo plotai. Dažna tarpuplaučio limfadenopatija, neretai matoma su nekrozės



4 pav. Pirminio imunodeficito komplikacijos plaučiuose: bronhektazės ir intersticinė plaučių liga. Kompiuterinės tomografijos vaizdai parenchimos (A, C) ir minkštųjų audinių (B, D) langų

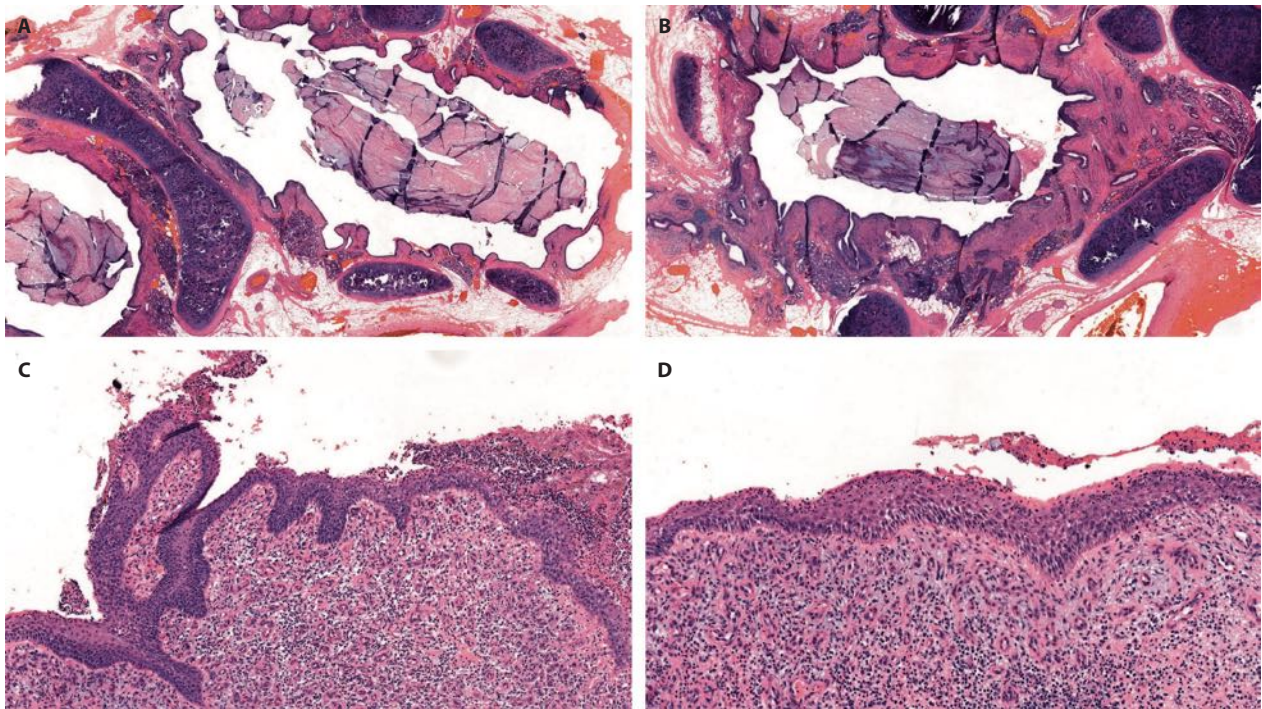
intarpais, padidėjusi blužnis ir subdiafragminės limfadenopatijos požymiai (4B, D pav.). Vėlesnėse stadijose gali būti nustatomi įvairaus laipsnio plaučių fibrozės ir plautinės hipertenzijos požymiai. Pagal vyraujančių požymių derinį pokyčiai dažniausiai diferencijuojami nuo nespecifinės intersticinės pneumonijos, sarkoidozės, hipersensityvaus pneumonito, organizuojančios pneumonijos, limfomos, granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos ir, be abejo, infekcijos. Galutinei diagnozei svarbi bronchoskopija, vaizdo torakoskopija ir histologinis plaučių audinio tyrimas.

KVĖPAVIMO TAKŲ NAVIKAI IR KITOS KOMPLIKACIJOS

Limfoproliferacinės ligos ir limfoma daugiau nei 300 kartų dažnesnės sergant pirminiu humoraliniu

imunodeficitu nei bendroje populiacijoje. Dažna ne Hodžkino limfoma. Ji nustatoma apie 8 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu. Dažna ir gerybinė limfoproliferacinė liga, parenchiminė limfoidinė plaučių hiperplazija. Obliteruojantis bronchiolitas, kvėpavimo organų amiloidozė, su IgG4 susijusi plaučių liga, kvėpavimo takų alerginės ligos, visos jos yra minimos kaip galimos pirminio humoralinio imunodeficito komplikacijos. 8–22 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu nustatomos nenekrozuojančios granulomos, sarkoidozė arba į ją panaši liga [15]. Sergantiems astma dažniau nustatomas išskirtinis IgA arba įprastas kintamas imunodeficitas [16].

Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, išskirtinė intersticinės plaučių ligos forma, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, nustatoma remiantis

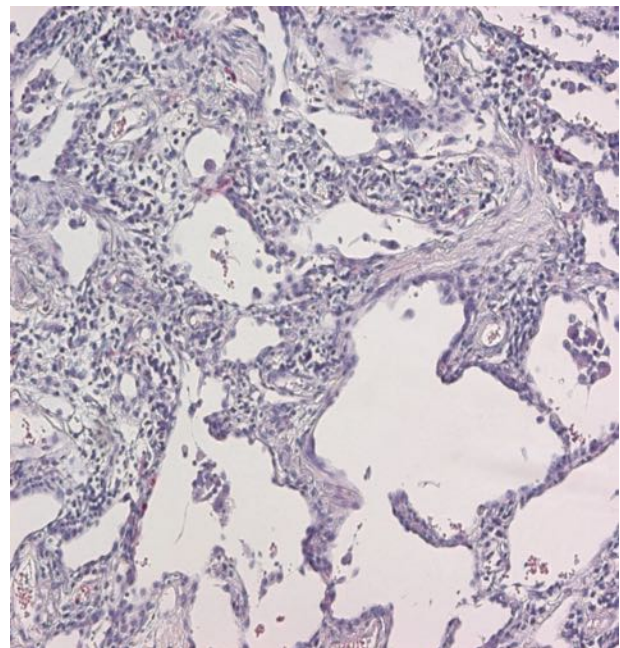


5 pav. Plaučių audinio histologija: A, B nuotraukose matomi išsiplėtę, gleivingu turiniu užpildyti bronchai (bronchiectazės); C, D nuotraukose matomas bronchiectazės ertmę išklodantis metaplastiškas daugiasluoksnis epitelis, po juo esantis granuliacinis audinys ir išreikšta mišri uždegiminė infiltracija, būdinga lėtiniam ir aktyviam uždegimui

5 lentelė. Granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos histologija [2]

Pažeidimas	Dažnis (proc.)	Pagrindinis požymis
Limfocitinė intersticinė pneumonitas	100	Peribronchinė ir intersticinė limfocitinė infiltracija
Folikulinis bronchiolitas	100	Nodulinis peribronchialis arba intersticiumo uždegimas
Nenekrozuojanti granuloma	94	Gerai, vidutiniškai arba blogai suformuota, stebima nenekrozuojanti limfocitinė infiltracija
Organizuojanti pneumonija	88	Masson kūneliai arba kiti įprasti organizuojančios pneumonijos požymiai
Intersticinė fibrozė	75	Kolagenas, fibrozė

klinikiniais, radiologiniais ir histologiniais duomenimis, susijusi su limfocitų ir (arba) granulomų formavimusi plaučiuose, dažnai ir kituose organuose, todėl histologinis vertinimas šios ligos atveju yra ypač svarbus. Histologinis tyrimas rodo esančias nenekrozuojančias granulomas, kuriose dominuoja CD4+ žymenį turintys limfocitai, nerandama T reguliacinių limfocitų. Jos geriau arba blogiau suformuotos apatinėse plaučių dalyse, lydimos intersticinio uždegimo. Be to, plaučių intersticinio audinio remodeliacija ir fibrozė nustatoma beveik pusei sergančiųjų granuliozine limfocitine intersticine plaučių liga. 5 lentelėje pateikiami būdingi granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos histologiniai požymiai, o jų vaizdai – 6 pav.



6 pav. Plaučių audinys su vidutiniškai išreikšta limfocitine infiltracija (idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija)

Plaučių komplikacijoms, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, gydyti reikalingos įvairios priemonės. Žvelgiant į ligos prigimtį, limfocitų kiekio arba funkcijos pažeidimus, sisteminio uždegimo savitumus, teigiama, jog imunomoduliacinis ir (arba) imunosupresinis gydymas yra naudingas. Gydymo galimybes pateikiamos 6 lentelėje.

Pulmonologija ir alergologija

APIBENDRINIMAS

Pirminio humoralinio imunodeficito patogenezė yra daugialypė. Ligai išsivystyti svarbūs genetiniai pokyčiai ir aplinkos veiksniai. Imunodeficitui būdingos ne tik dažnai pasikartojančios arba sunkios kvėpavimo organų infekcijos, tačiau ir neinfekcinės komplikacijos, tokios kaip bronhektazės, intersticinė plaučių liga, limfoproliferacinės, navikinės bei autoimuninės ligos. Komplikacijos lemia neįgalumą ir yra pagrindinės mirštamumo priežastys. Informacija apie pirminį humoralinį imunodeficitą ir supratimas apie šios ligos vystymosi mechanizmus padeda įvairių specialybių gydytojams anksti atpažinti klinikinius imunodeficito simptomus, laiku diagnozuoti ligą ir skirti tinkamą gydymą. Pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig, priešbakterinis infekcijų gydymas, skiriamas laiku, yra būtinas, sergantiesiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu nustčius plaučių komplikacijas. Stebima, kad šis gydymas padeda koreguoti sutrikusius procesus, kurie ilgainiui gali negrįžtamai pažeisti plaučius ir sukelti kvėpavimo nepakankamumą. Ekspertai pabrėžia, jog plaučių ligų atrankos tyrimai yra rekomenduojami kiekvienam segančiajam humoraliniu imunodeficitu, o nustčius pokyčius – būtina laiku atliekama plaučių komplikacijų diferencinė diagnostika, gydymas bei ilgalaikė stebėseną. Tai gali padėti titolinti neigiamas ligos baigtis. Daugiadalykis konsultavimas yra būtinas, įtarus arba nustčius tokias neinfekcines komplikacijas, kaip limfoproliferacija, granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, autoimuninės kraujodaros organų ligos ir t. t., nes tik tai leis priimti palankius terapinius sprendimus ligos keliamai naštai sumažinti.

LITERATŪRA

- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.
- Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1837.
- Chen Y, Stirling RG, Paul E, Hore-Lacy F, Thompson BR, Douglass JA. Longitudinal decline in lung function in patients with primary immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1414–7.
- Casal A, Riveiro V, Suárez-Antelo J, Ferreira L, Rodríguez-Núñez N, Lama A, et al. Pulmonary manifestations of primary humoral deficiencies. *Can Respir J.* 2022;2022:7140919.
- Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
- Ghafoor A, Joseph SM. Making a diagnosis of common variable immunodeficiency: a review. *Cureus.* 2020;12(1):e6711.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De

6 lentelė. Plaučių komplikacijų, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, gydymo galimybės [17]

Komplikacija	Gydymas
Hipogamaglobulinemija	Pakeičiamoji terapija imunoglobulinais (po oda, į veną) Vakcinacija
Infekcijos	Priešmikrobinis gydymas ir profilaktika
Bronhektazės	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai Imunoglobulino dozės padidinimas (IgG ≥ 10 g/l kiekis serume) Priešbakterinis gydymas, pvz., azitromicinas 250–500 mg/p 3 k./sav. Plaučių fizioterapija
Astma	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai
Folikulinis bronchiolitas	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai
Intersticinė plaučių liga Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga	Imunoglobulino dozės padidinimas (IgG ≥ 10 g/l kiekis serume) Sisteminiai gliukokortikoidai Rituksimabas su azatioprinu arba mofetilio mikofenolatu Ciklosporinas, metotreksatas, ciklofosfamidai arba hidroksochlorokvinas
Granuliozinė liga	Prednizolonas ir (arba) infliksimabas
Limfoma arba navikas	Chemoterapija, taikinių arba spindulių terapija
Specifinė monogeninė	Abataceptas, esant LRBA deficitui
Ekspirimentinis gydymas	Plaučių arba kamieninių ląstelių transplantacija

IgG – imunoglobulinas G, LRBA – genas, koduojantis kovalentiškai su lipidais besijungiantį ląstelės paviršiaus baltymą (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*).

Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016;53(9):575–90.

- Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S, De Silva AD. Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor. *Int J Immunogenet.* 2015;42(4):239–53.
- Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-cell subset abnormalities in monogenic common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022;13:912826.
- Izawa K, Martin E, Soudais C, Bruneau J, Boutboul D, Rodriguez R, et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70-CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med.* 2017;214(1):73–89.
- Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common variable immune deficiency and associated complications. *Chest.* 2019;156(3):579–93.
- Lindgren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-1):1–29.
- Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British lung foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:938–45.
- Bouvier D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):115–22.
- Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, Juhn YJ. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):813–21.
- Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(6):627–38.

Cistinės fibrozės diagnostika ir specifinės su liga susijusios būklės

DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS AND DISEASE SPECIFIC HEALTH ISSUES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią nulemia baltymo CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) geno mutacijos. CF gali būti nustatoma tiek naujagimystės, kūdikystės, vaikystės laikotarpiu, tiek suaugus. Ligos diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, vis tik pasitaiko atvejų, kai atliktų tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Su CFTR susijęs metabolinis sindromas arba su CFTR susijęs sutrikimas nėra lygu CF, nors tokie pacientai turi būti intensyviau stebimi, o diagnozė, atsiradus naujiems kriterijams, gali būti keičiama. Pacientui, sergančiam CF, nustatoma nemažai klinikinių ligos išraiškų, komplikacijų. Šiame straipsnyje apžvelgiamos kelios su CF susijusios specifinės būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus gydyti.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, su CFTR susijęs sutrikimas, su CFTR susijęs metabolinis sindromas, su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas.

Summary. Cystic fibrosis (CF) is a rare, autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. CF can be diagnosed in the newborn period, infancy, childhood, and adulthood. The diagnostic criteria of the disease are clearly defined. However, there are cases when the results of diagnostic tests are debatable. CFTR-related metabolic syndrome or CFTR-related disorder is not the same as CF. Such patients must be monitored more intensively, and the diagnosis may be changed when new criteria appear. CF has many clinical manifestations and complications. This article reviews several CF-related specific conditions – CF-related diabetes, CF-related liver disease, bone disease in CF, distal bowel obstruction syndrome, and salt wasting syndrome – for which periodic screening is recommended, and treatment strategies are specific.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR-related disorder, CFTR-related metabolic syndrome, CF-related diabetes, CF-related liver disease, CF bone disease, distal intestinal obstruction syndrome, salt wasting syndrome.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1423>

ĮVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią nulemia baltymo CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) geno mutacijos. CFTR baltymas yra svarbus natrio, chloro jonų ir vandens judėjimui per epitelio ląstelės membraną. CF gali būti nustatoma tiek naujagimystės, kūdikystės, vaikystės laikotarpiu, tiek suaugus. Ligos diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, vis tik pasitaiko atvejų, kai tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Kyla klausimas, ar tai CF, ar ne? Liga gali sukelti neįgalumą, keisti gyvenimo kokybę ir trukmę, todėl svarbu suprasti, kada pacientas serga CF, o kada pasireiškia kitos būklės, pvz., su CFTR susijęs metabolinis sindromas arba su CFTR susijęs sutrikimas. Taip pat svarbu atpažinti ir laiku stebėti su CF susijusias būkles, komplikacijas, kurios gali būti laikomos pirma CF ligos išraiška, reikšmingai sunkinančia ligos eigą, arba būti klaidingai traktuojamos kaip kita liga.

Straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai tyrimai, atliekami diagnozuojant CF, pateikiami ligos nustatymo kriterijai bei nubrėžiamos ribos, kada nepakanka duomenų nustatyti CF. Taip pat aptariamos kelios specifinės su CF susijusios ligos ir būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus gydyti.

CF DIAGNOSTIKA

CF būdingi simptomai gali būti nustatomi įvairiame amžiuje (nors dažniausiai liga diagnozuojama vaikystėje), išskyrus vos keletą, pasireiškiančių išskirtinai naujagimystės, kūdikystės laikotarpiu arba suaugus. Klinikinė išraiška priklauso nuo pažeidžiamų organų. Mekoninis žarnų nepraeinamumas – tai vienas požymių, galinčių būti pirmąja CF klinikine išraiška, kaip ir užsitęsusi naujagimių gelta. Vieni dažniau pasireiškiančių CF simptomų: gausios, riebios, speci-

Pulmonologija ir alergologija

finio kvapo ir išvaizdos (pilkšvos, blizgios, blogai nusiplaunančios, dvokiančios) išmatos, sūrus prakaitas, atsiliekantis vaiko svorio ir ūgio augimas (paauglystėje gali užtrukti brendimas), besikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, bronchų obstrukcijos požymiai, kasos funkcijos nepakankamumas ir malabsorbcija, nepriklausomai nuo suvartojamo maisto kiekio ir kaloriningumo. Sergant CF, gali būti nustatomas sinusitas, nosies polipozė, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, gastroezofaginis refliuksas, gali pasireikšti pilvo skausmas, diskomfortas arba pilvo pūtimas, žarnų nepraeinamumas, tiesiosios žarnos iškritimas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, sinusinė tachikardija, ekstrasistolės, ritmo sutrikimai [1]. Jei CF nustatoma suaugusiam asmeniui, dažniausiai kvėpavimo organų pažeidimas, kasos funkcijos, kiti virškinamojo trakto veiklos sutrikimai yra lengvesni, lyginant su asmenimis, kuriems liga diagnozuota anksti – naujagimystėje, kudikystėje arba vaikystėje [2]. Suaugus pasitaiko atveju, kai CF išskirtinai nustatoma ieškant nevaisingumo problemų (būdingiau vyrams).

CF gali komplikuotis kraujo atkosėjimu, plaučių dalies atelektaze, pneumotoraksu, kvėpavimo nepakankamumu, plautine hipertenzija, epizodiniu ir lėtiniu distaliniu žarnų obstrukcijos (nepraeinamumo) sindromu, storosios žarnos striktūromis, tiesiosios žarnos prolapsu, kepenų vartų venos hipertenzija, kepenų ciroze, tulžies pūslės akmenlige, kitomis tulžies latakų ligomis (pvz., sklerozuojančiu cholangitu), kasos uždegimu, sutrikusia gliukozės tolerancija, su CF susijusiu diabetu, inkstų akmenlige, elgesio ir psichologiniais sutrikimais, bendru organizmo išsekimu, osteoporoze ir kt.

Fenotipiškai CF sergantys pacientai dažnai yra mažesnio svorio, žemesnio ūgio nei bendroji populiacija. Kai kurie pacientai turi į būgno lazdelės formą panašius pirštus (išplatėja distalinės pirštų falangos) ir laikrodžio stikliuką primenančius nagus (nagų plokštelės plačios, apvalios, išgaubtos), o tai susiję su lėtine infekcija, hipoksemija, ilgese ligos trukme.

Ne visi išvardyti ligos požymiai ir komplikacijos pasireiškia sergant CF, taip pat kiekvienam pacientui jie gali skirtis.

Simptomai arba tam tikri požymiai nepagrindžia CF diagnozės, o tik padeda ją itarti. Diagnozei nustatyti reikalingi papildomi tyrimai. Nustačius CF, rekomenduojama tirti ir sergančiojo brolius, seseris.

Naujagimių patikra

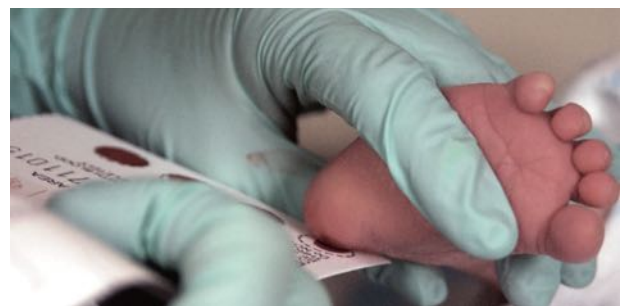
Naujagimių patikra dėl CF leidžia anksti nustatyti ligą, kol dar nėra jokių organizmo sistemų pažeidimų [3, 4]. 3–5 gyvenimo parą iš naujagimio kulniuko imamas kraujas ir sauso kraujo mėginyje (Guthrie kortelės) tiriamas kasos gaminamas imunoreaktyvus tripsinogenas (IRT) (1 pav.). Ligos atveju IRT kiekis dažniausiai būna žymiai padidėjęs, todėl gautas rezul-

tatas leidžia anksti atrinkti tuos naujagimius, kuriuos būtina išsamiai ištirti dėl CF.

Nustačius padidėjusį IRT kiekį, šis tyrimas kartojamas (paprastai 2–5 gyvenimo savaitę; nespecifiškai padidėjęs IRT kiekis labai sumažėja per pirmą gyvenimo savaitę [3]) arba atliekamas molekulinis genetinis tyrimas dėl dažniausių CFTR geno mutacijų, siunčiamas vaikų pulmonologui ir (arba) genetikui, dirbančiam Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų arba Vilniaus universiteto Santaros klinikų specializuotuose centruose, konsultuoti.

Prakaito mėginys

Jeigu naujagimių patikros tyrimas yra teigiamas, prakaito mėginį tikslinga atlikti nuo 10–14 d. amžiaus, tačiau pirmą tyrimą galima atlikti per 4 sav. po gimimo [3, 4]. Prakaitas išgaunamas jonoforezės principu stimuliuojant prakaito liaukas (2 pav.). Mėginys laikomas teigiamu, jei chloridų kiekis yra lygus arba viršija 60 mmol/l, jei 30–59 mmol/l – tyrimas vertinamas kaip abejotinas ir kartojamas. Sveikiems asmenims nustatomas mažesnis nei 30 mmol/l chloridų kiekis prakaitu (yra CFTR mutacijų, susijusių su mažesniu nei 30 mmol/l prakaito tyrimo rezultatu), todėl pasireiškus CF būdingiems simptomams arba požymiams reikėtų spręsti dėl genetinių diagnostinių tyrimų. Amžius chloridų kiekiu prakaitu iš esmės nekeičia [5]. Prakaito testo rezultatai taip pat nesiskiria peršalus arba susirgus kita ūmine liga. Pabrėžtina, jog chloridų kiekis prakaitu gali padidėti sergant kai kuriomis lėtinėmis ligomis, pvz., atopiniu dermatitu, ektodermine displazija, pseudohipoadosteronizmu, esant negydomai hipotirozei,



1 pav. CF patikros tyrimas naujagimiui

Asociatyvi nuotrauka. Internetinė prieiga: https://en.wikipedia.org/wiki/Newborn_screening



2 pav. Prakaito mėginys

Asociatyvi nuotrauka. Internetinė prieiga: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.649904/full>

1 tipo glikogeno kaupimosi ligai, karboanhidrazės XII mutacijoms, taip pat netinkamai maitinantis arba sergant nervine anoreksija, turint hiperchlorhidrozę, kurią sukelia autosominiu recesyviniu būdu paveldimas angliavandenių anhidrazės stygius. Padidėjęs chloridų kiekis prakaitu gali būti susijęs su jatrogeninėmis priežastimis, tokiomis kaip minerakortikoidų vartojimas, dėl natrio chlorido infuzijų, gydant topiramatu [6]. Pagrindinis klaidingai teigiamų rezultatų mechanizmas daugeliu atvejų lieka nežinomas.

Prakaito mėginys yra specifiškas, todėl reikia jį atlikti patirtį turinčiame centre, siekiant išvengti klaidingai neigiamų rezultatų, kuriems įtaką gali daryti neteisingai atliktas tyrimas.

Genetiniai tyrimai

Genetiniai tyrimai, nustatant CF, yra svarbiausi ir atliekami siekiant nustatyti CFTR geno (3 pav.) mutacijas. CF yra monogeninė (t. y. nulemta vieno geno) liga, paveldima autosominiu recesyviu būdu, todėl

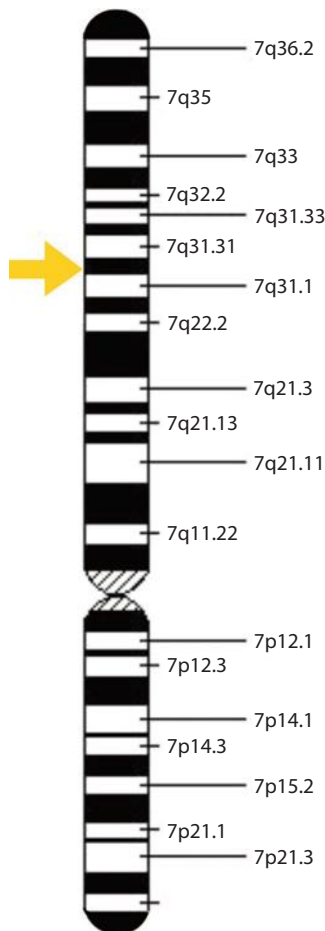
turi būti dvi patogeninės heterozigotinės CFTR geno mutacijos. Įprastai pradedamas tyrimas naudojant dažniausių patogeninių CFTR geno mutacijų rinkinį (1 lentelė). Toks sąrašas yra skirtingas, priklausomai nuo tiriamos populiacijos. Įtariant CF ir nenustačius dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų arba nustačius tik vieną, tikslingi tolesni paciento tyrimai, atliekant viso CFTR geno sekoskaitą.

CFTR mutacijos yra skirstomos į šešias klases pagal vyraujančią CFTR veiklos sutrikdymą (4 pav.).

Tarp pasaulyje dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų yra ΔF508, siejama su sunkesne ligos eiga ir blogesne prognoze [2].

Nosies potencialų skirtumo ir tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologiniai tyrimai

Nosies potencialų skirtumo ir tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologiniai tyrimo metodai yra papildomi CF diagnostikos būdai, galintys padėti nustatyti funkcinę CFTR kanalo aktyvumą ir patvir-



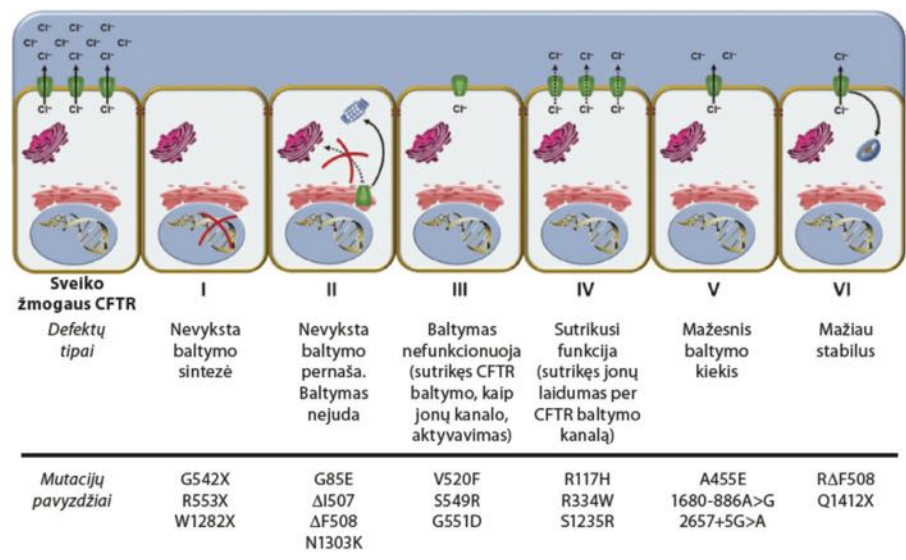
3 pav. 7-oje chromosomoje esančio CFTR genos schematinis vaizdavimas (geltona rodyklė)

CFTR genas yra lokalizuotas 7-os chromosomos ilgajame petyje, 7q31.2 srityje.

Internetinė prieiga: <http://reynoldsgen677s10.weebly.com/>

1 lentelė. CFTR geno mutacijų, tiriamų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje, sąrašas (naudojant „Elucigene CF-EU2v1“ rinkinį)

CFTR ^{Rel2,3}	711+1G>T	V520F	2143delT	M1101K
E60X	L206W	1717-1G>A	2184delA	D1152H
P67L	1078delT	G542X	2347delG	R1158X
G85E	R334W	S549R(T>G)	W846X	R1162X
394delTT	R347P	S549N	2789+5G>A	3659delC
444delA	R347H	G551D	Q890X	3849+10kbC>T
R117C	A455E	R553X	3120+1G>A	S1251N
R117H	I507del	R560T	3272-26A>G	3905insT
Y122X	F508del	1811+1,6kbA>G	R1066C	W1282X
621+1G>T	1677delTA	1898+1G>A	Y1092X(C>A)	N1303K



4 pav. CFTR geno mutacijų klasės [3]

Cl⁻ – chloro jonai; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

Pulmonologija ir alergologija

tinti CF, ypač neįprastais ligos atvejais. Tyrimai atliekami retai ir dažniausiai tik dideliuose CF centruose pagal specialius tyrimo protokolus.

Nosies potencialų skirtumą lemia CF sąlygotas elektrolitų ir vandens pernašos pro nosies epitelį sutrikimas (aktyvesnė natrio jonų pernaša į nosies epitelio ląsteles ir jų vidinės membranos hiperpolarizacija). Potencialų skirtumas matuojamas nosies gleivinėje dviem elektrodais, sujungtais su voltmetru. CF būdinga bazinio nosies epitelio biologinių potencialų skirtumo vertė yra didesnė nei -30 mV.

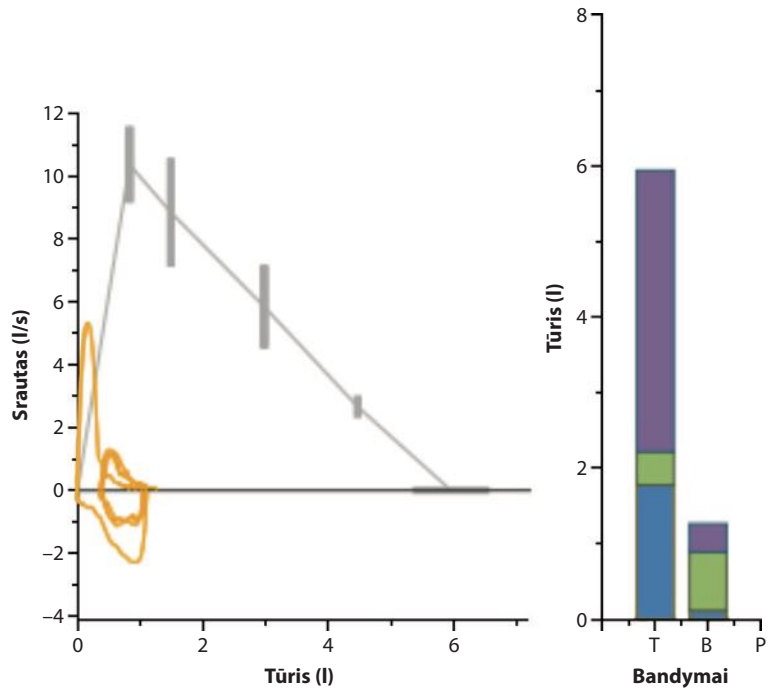
Tiesiosios žarnos gleivinės bioptato elektrofiziologinio matavimo tyrimas (angl. *intestinal current measurements*, ICM) yra *ex vivo* metodas, kai tiesiosios žarnos bioptatas tiriamas specialioje kameroje vos tik jį paėmus, siekiant nustatyti CFTR sukeltą chloridų sekrecijos atsaką į agonistus, kurie padidina intraląstelinį ciklinį adenozino monofosfatą.

Kiti tyrimai

CF būdinga bronchų obstrukcija su (be) oro spąstais, bronhektazės, parenchimos fibrozė, o visa tai gali turėti įtakos iškvėpimo oro srauto greičiui, plaučių talpoms ir tūriams bei dujų difuzijai. Plaučių funkcijai vertinti dažniausiai atliekama spirometrija (5 pav.). Kiti tyrimai, tokie kaip dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, kvėpavimo raumenų jėgos matavimas, atliekami, jei yra klinikinių indikacijų. Vaikai plaučių funkcijos tyrimus paprastai geba atlikti nuo šešerių metų amžiaus. Anksti atsirandančius plaučių funkcijos sutrikimus vaikams galima vertinti ir atliekant inertinių dujų (azoto, sieros heksafluorido, helio) iškvėpimo mėginį, kai tiekiamas 100 proc. deguonis. Tyrimu nustatomas plaučių ventilacijos netolygumas, kurį rodo išvestinis dydis – plaučių klirenso indeksas.

Radiologiniai tyrimai svarbūs tiek diagnozuojant CF, tiek įtariant paūmėjimą arba komplikacijas, vertinant plaučių struktūrinius pokyčius. Vienas dažniausių radinių – storasienės bronhektazės (su CF susijusios bronhektazės) [7] (6 pav.).

CF gali pažeisti daugelį organų ir jų sistemų, todėl tikslinga vertinti ir kepenų fermentus, bilirubinus, alfa amilazę, ureminius rodiklius, elektrolitus, gliukozės kiekį. CF gali komplikuotis širdies nepakankamumu, todėl prireikus atliekamas smegenų natriuretinio peptido arba N-terminalinio pro-B natriuretinio peptido matavimas. Siekiant vertinti malabsorbcijos sindromą dinamikoje, atliekami alfa amilazės, lipazės išmatose tyrimai. Dėl dažno riebaluose tirpių vitaminų stygiaus, svarbu re-

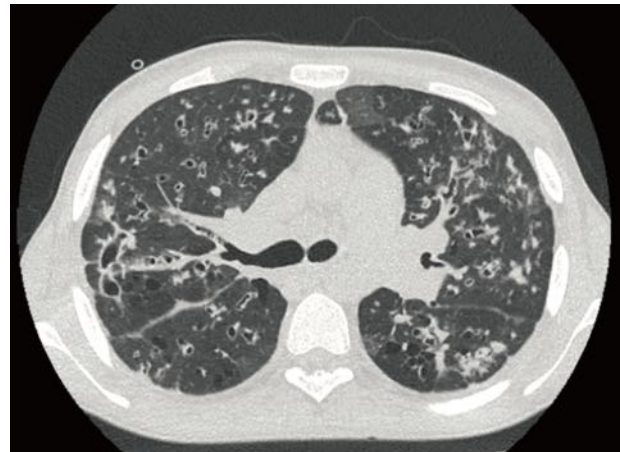


	Pred	Pre	Pred (proc.)	Z reikšmė
FVC (l)	5,96	1,04	17	-7,4
FEV ₁ (l)	5,02	0,71	14	-6,9
FEV ₁ %FVC (proc.)	85,24	68,42	80	-2,5
PEF (l/s)	10,37	5,33	51	-4,2

5 pav. CF sergančiojo spirograma

III^o bronchų obstrukcija, esant III^o FVC sumažėjimui.

Iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Igoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo.



6 pav. CF sergančiojo krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas

Plaučių oringumas netolygus, mozaikinis, dauginės cilindrinės ir varikozinės, cistinės bronhektazės, dalis komplikuotos, su mukostaze ir aplinkine konsolidacija, sienelės sustorėjusios. Labiau peribronchovaskuliariai išsidėstę centrilobuliniai židiniai, „matinio stiklo“, konsolidacijos. Tarpplaučio ir šaknų limfadenopatija.

Iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Igoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo.

gulariai vertinti ir riebaluose tirpių vitaminų kiekius.

Derėtų objektyvizuoti ir reguliariai vertinti plaučių funkciją, atlikti radiologinius plaučių tyrimus, objek-

tyvizuojant ligos sukeltus pokyčius.

Papildomos informacijos gali suteikti skreplių arba bronchų išplovų pasėlis (vieni dažniau nustatomų patogenų, sergant CF, yra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*; jų radimas nepatvirtina CF, tik gali sustiprinti ligos įtarimą, kai yra kitų CF būdingų pokyčių) [3, 8].

Gali būti atliekama ir daugelis kitų kraujo, imuninių, radiologinių ir instrumentinių tyrimų, priklausomai nuo klinikinės situacijos ir indikacijų, kurios padeda geriau suprasti ligą. Pabrėžtina, jog šie tyrimai nėra laikomi CF diagnostikos kriterijais.

CF diagnostikos kriterijai

CF diagnozė nustatoma remiantis naujagimių patikros rezultatais (jei tokia atlikta), klinikiniais simptomais (turi būti nors vieno organo arba organų sistemos pažaidą atitinkantys simptomai) ir su CFTR geno disfunkcija susijusiais požymiais (padidėjęs chloridų kiekis prakaitu, dviejų su CF susijusių CFTR geno mutacijų radimas arba nenormalus nosies potencialų skirtumas (2 lentelė) [3]. Svarbu vertinti ir šeiminei CF anamnezę.

SU CFTR SUSIJĘS METABOLINIS SINDROMAS

Su CFTR susijęs metabolinis sindromas – tai palyginus nauja klinikinė sąvoka, pradėta vartoti, kai naujagimių CF patikra pažengė į priekį. Šis sindromas nustatomas kūdikiams, kuriems nėra jokių ligos simptomų ir naujagimių CF patikros metu nustatomas teigiamas patikros dėl CF testas (padidėjęs tripsinogeno kiekis), ir:

- chloridų kiekis prakaitu yra normalus (< 30 mmol/l) ir yra dvi CFTR geno mutacijos, iš kurių bent viena nėra priskirta prie CF sukeliančių mutacijų (nustatyta daugiau nei 2 000)

arba

- chlorido kiekis prakaitu neviršija normos ribų (30–59 mmol/l) ir nustatomos mažiau nei dvi CF sukeliančios mutacijos.

Pacientams, kuriems nustatomas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, yra didesnė kvėpavimo takų, sinusų, žarnyno, kasos arba reprodukcinės sistemos sutrikimų rizika [3, 9, 10]. Kai kuriais atvejais kintantys požymiai ir simptomai, nuolat papildomas už CF išsivystymą atsakingų CFTR geno mutacijų sąrašas arba chloridų kiekio prakaitu pokyčiai naujuose tyrimuose gali keisti diagnozę iš su CFTR susijusio metabolinio sindromo į CF [3, 9, 10].

Dažniau pasitaikantys su CFTR susijusio metabolinio sindromo požymiai ir simptomai:

- Nepavyksta priaugti svorio.
- Skystos išmatos, labai daug dujų arba stebimas vidurių užkietėjimas, kuris trunka ilgiau kaip 2 sav.

- Intensyvūs pilvo skausmai be kitos paaiškinamos priežasties.
- Kosulys arba švokštimas, trunkantis ilgiau nei dvi savaites.

Kūdikiui nustačius su CFTR susijusį metabolinį sindromą, būklę iki 2 mėn. amžiaus turi vertinti CF srityje dirbantis gydytojas specialistas. Per pirmuosius gyvenimo metus tokių konsultacijų turi būti ne mažiau kaip dvi. Kūdikiams, kurių pradinis chloridų kiekis prakaitu neviršija normos ribų (30–59 mmol/l), prakaito tyrimas kartojamas iki sueinant 2 mėn. amžiui. Jei pakartotinai nustatomas ribinis chloridų kiekis prakaitu, rekomenduojama išplėstinė CFTR mutacijų analizė. Trečią kartą prakaito tyrimą rekomenduojama kartoti apie 6 mėn. amžiaus kūdikiui. Jei simptomų nėra, vėliau CF gydytojas specialistas paciento būklę turi vertinti vieną kartą per metus. Krūtinės ląstos rentgenograma rekomenduojama tik tuo atveju, jei atsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų. Asmenys, kuriems nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, gali būti stebimi tiek specializuotuose CF centruose, tiek medicininės paslaugas teikiančioje įstaigoje, kurioje pacientas prisiregistravęs. Pirmo vizito metu surenkama išsami anamnezė, atliekamas objektyvus tyrimas, vertinama kasos funkcija ir atliekamas burnaryklės sekreto tepinėlis (mikrobiologinis tyrimas). Jei randama *P. aeruginosa* ir yra klinikinų simptomų, gydoma kaip *P. aeruginosa* infekcija, sergant CF [3, 9, 10].

Specializuoti išsamūs tyrimai, tokie kaip krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, fibrobronchoskopija ir kiti, neatliekami.

Kvėpavimo takų sekreto evakuaciją skatinantys pratimai ir priemonės svarstomos tik tada, jei yra nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas ir yra klinikinų arba radiologinių plaučių ligos požymių. Kasos funkcijos buklė, atliekant elastazės kiekio

2 lentelė. CF diagnostikos kriterijai [3]

Nors vienas šių
Vienas arba daugiau požymių: <ul style="list-style-type: none"> • Lėtinė plaučių liga • Būdingi virškinimo trakto ir mitybos sutrikimai • Lėtinis sinusitas • Druskos praradimo sindromas • Obstrukcinė azoospermija
CF serga (sirgo) broliai, seserys
Teigiamas naujagimio patikros dėl CF testas
Ir bent vienas iš šių simptomų, rodančių CFTR disfunkciją
Padidėjęs chloridų kiekis prakaitu
Atskiruose aleliuose nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, susijusios su CF
Padidėjęs nosies potencialų skirtumas, būdingas CF

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

Pulmonologija ir alergologija

išmatose tyrimą, pakartotinai atliekama asmenims, turintiems su CFTR susijusį metabolinį sindromą, kuriems pasireiškia malabsorbcijos požymių, pvz., nepavyksta priaugti svorio, skystos išmatos ir padidėjęs pilvo pūtimas.

Papildai, vitaminai skiriami tuo atveju, jei nustatomas atitinkamų medžiagų sumažėjimas. Asmuo, kuriam nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, turėtų būti stebimas CF gydytojų specialistų bent iki šešerių metų amžiaus.

SU CFTR SUSIJĘS SUTRIKIMAS

Su CFTR susijęs sutrikimas apibūdinamas kaip būklė, kai pažeidžiama tik viena organų sistema, susijusi su CFTR disfunkcija, ir nėra genetinių arba funkcinių CF diagnozės kriterijų. Igimtas *vas deferens* nebuvimas yra labiausiai apibūdintas iš šių sutrikimų, kai 80 proc. paveiktų asmenų turi CFTR geno mutacijų, o tai sudaro 1–5 proc. vyrų nevaisingumo priežasčių [3, 10]. Asmenys, sergantys pankreatitu, pasikartojančiu sinusitu arba bronchitu, taip pat turi didesnę CFTR geno mutacijų dažnį, palyginus su bendrąja populiacija [3, 9, 10]. Tokiems pacientams galima nustatyti tik vieną ligą sukeliančią CFTR mutaciją ir tarpines chloridų kiekių prakaito reikšmes. Norint patvirtinti, kad nėra dviejų ligų sukeliančių mutacijų, šiems pacientams turi būti atliktas viso CFTR geno sekvenavimas. Su CFTR susijusį sutrikimą turintys asmenys turėtų būti reguliariai stebimi dėl naujų klinikinių apraiškų, joms atsiradus, pakartotinai konsultuojami gydytojų genetikų [3, 9, 10].

SPECIFINĖS SU CF SUSIJUSIOS BŪKLĖS

CF gali pasireikšti daugybe ligų ir būklių, tačiau jos diagnozuojamos pasireiškus tiksliniams simptomams, atlikus tyrimus, kurie iš esmės nesiskiria nuo fakto, ar žmogus serga CF, ar ne, o reguliarius profilaktiniai tyrimai neatliekami. Šioje straipsnio dalyje įvardytos būklės, kurios gali būti nustatomos sergant CF ir kurių patikrą rekomenduojama atlikti reguliariai: su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kaulų liga, sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas bei druskos netekimo sindromas.

Su CF susijęs diabetas

Su CF susijęs diabetas (CFSD) yra gana dažna CF komplikacija [11]. Šis diabetas nepriskiriamas nei 1, nei 2 cukrinio diabeto tipui. CFSD paplitimas didėja sulig sergančiojo CF amžiumi [11]. Endokrininė kasos funkcija (su kuo ir susijęs CFSD vystymasis) yra glaudžiai susijusi su kasos egzokrinine (virškinimo) funkcija, todėl jai sutrikus, padidėja CFSD rizika. Dažniau CFSD susergera asmenys, turintys CFTR mutacijas, susijusias su sunkesne CF eiga, pvz., homozigotai pagal $\Delta F508$ [11]. CFSD pradžios simptomai gali būti nespecifiniai – sumažėja svoris, suprastėja plaučių

funkcija ir tik gerokai vėliau pasireiškia klasikiniai diabeto simptomai, tokie kaip poliurija ir polidipsija. Rekomenduojama kasmet (nuo 10 metų amžiaus) atlikti gliukozės tolerancijos testą. Ypač aktualu atlikti tyrimą tada, kai pradeda prastėti plaučių funkcija ir mažėti kūno svoris. Taip pat svarbu, kad gliukozės tolerancijos testą reikėtų atlikti ne CF paūmėjimo metu. Ketoacidozė, sergant CFRD, nebūdinga (gali pasireikšti, tačiau retai). Nėštumo laikotarpiu gliukozės tolerancijos testą rekomenduojama atlikti prieš pastojant (jei įmanoma), pirmo ir antro trimestro pabaigoje ir vėl praėjus 6–12 sav. po gimdymo.

Glikuoto hemoglobino tyrimas tikslingas vertinant diabetu jau sergančių asmenų ilgalaikę glikemiją, todėl įprastai neatliekamas, siekiant diagnozuoti, ar nėra su CF susijusio diabeto.

CFSD gydyti rekomenduojama mitybos priežiūra ir insulino skyrimas. Insulino dozė, režimas ir glikemijos tikslai skiriasi nuo 1 ir 2 tipo diabetui gydyti [11]. Dažniausiai skiriamas intensyvus insulino režimas, daugkartinės injekcijos per dieną arba gydymas insulino pompa, tačiau dažnai reikia mažesnės bazinio insulino dozės, nei sergant 1 tipo cukriniu diabetu (0,27 vnt./kg/d., palyginus su 0,38 vnt./kg/d.), bet CFSD metu reikia daugiau boliusu skiriamo insulino maitinimo metu (0,52 vnt./kg/d., palyginus su 0,47 vnt./kg/d.) [12]. Iššūkių kelia atvejai, kai CF sergantis asmuo yra atsparus insulinui, kuris, kaip taisyklė, išryškėja ligos paūmėjimo metu [12].

Sergant CFSD, gliukozės kiekį kraujyje rekomenduojama tikrinti ne rečiau kaip tris kartus per parą. Tikslinis gliukozės kiekis kraujyje nevalgius yra 4–8 mmol/l, kai vartojamas bazinis insulinas. Verinant gliukozės kiekį kraujyje po maisto, rekomenduojama tyrimą atlikti 1–2 val. po valgio, siekiant palaikyti ne didesnę nei 10 mmol/l gliukozės kiekį kraujyje po valgio [11, 13].

Su CF susijusios kepenų ligos

Sergant CF, hepatobiliarinių apraiškų spektras yra platus. Sunki su CF susijusi kepenų liga (CFSKL) dažnai pasireiškia portine hipertenzija. Pirmieji besiformuojančios arba nustatytos CFSKL požymiai gali būti hepatomegalija ir (arba) splenomegalija (vertinant objektyvaus tyrimo metu arba vaizdiniuose tyrimuose) bei stebimas kepenų transaminazių kiekio didėjimas kraujyje be klinikinių simptomų. Sergantiesiems CF rekomenduojama kasmet vertinti kraujo tyrimus, įskaitant transaminazių kiekio vertinimą, ir reguliariai atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą [13, 14]. Žmonėms, sergantiems CF, kepenų transaminazių kiekis natūraliai svyruoja. Daugiau nei tris kartus nuo viršutinės normos ribos padidėjęs transaminazių kiekis, nenormalūs klinikiniai radiniai turi būti laikomi indikacija atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą, siūsti konsultuoti gydytojui gastroenterologui, turinčiam

patirties CF srityje, siekiant vertinti, ar nėra kitų, ne su CF susijusių kepenų ligų. Ikimokykliniame amžiuje nustatytas reikšmingas kepenų pažeidimas siejamas su sunkia CFSKL suaugus [13, 14]. Šiuo metu nėra gydymo, kuris būtų laikomas veiksmingu arba sulėtintų CFSKL progresavimą [15]. Nustačius CFSKL diagnozę, pagrindinis gydymo tikslas – sušvelninti portinės hipertenzijos ir kepenų cirozės komplikacijas.

Tulžies pūslės akmenligė yra dažna ir dažniausiai besimptomė žmonėms, sergantiems CF. Pasireiškus kepenų diegliams arba kitiems su tulžies pūslės akmenlige susijusiems simptomams, tikslinga atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą, prireikus siųsti gydytojui specialistui konsultuoti. Atmintina, kad sergantiesiems CF yra padidėjusi pankreatito rizika, ypač pacientams, kuriems diagnozuotas kasos nepakankamumas. Dėl šios priežasties, pasireiškus pilvo skausmui, kiekvienu atveju reikia atlikti tyrimus dėl galimo pankreatito.

Kaulų liga, sergant CF

Su CF susijusi kaulų liga – tai dažna komplikacija, kuriai būdingas mažas kaulų mineralinis tankis (KMT) ir padidėjusi lūžių rizika [16]. KMT matuojamas atliekant dvigubos rentgeno absorbcijos (DXA) skenavimą visiems suaugusiems asmenims ir vaikams, vyresniems nei aštuonerių metų amžiaus, sveriantiems ne daugiau nei 90 proc. idealaus kūno svorio ir kurių forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) neviršija 50 proc. normos, vartojantiems 5 mg (arba daugiau) gliukokortikoidų per parą 90 d. (arba daugiau) per metus, stebint sulėtėjusį brendimą arba anamnezėje patyrusiems kaulų lūžius [17, 18].

DXA tyrimo metu vertinama: T lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo didžiausio jaunų sveikų tos pačios lyties asmenų KMT vidurkio; Z lygmuo – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi nuo to paties amžiaus ir lyties asmenų KMT vidurkio. Z balo vertinimas yra tinkamesnis žmonėms, sergantiems CF.

Jei T / Z balas yra -1,0 arba daugiau, rekomenduojama pagerinti mitybos būklę: skirti vitaminų D, K ir kalcio papildus; pasiekti tikslinį kūno masės indeksą, kuris yra didesnis nei 25 procentiliai; mankštintis. DXA kartoti kas penkerius metus.

Jei T / Z balas yra mažesnis nei -1,0 ir siekia -2,0 arba daugiau, be anksčiau pateiktų rekomendacijų siūloma papildomai vertinti ir adekvačiai gydyti plaučių infekcijas, nutraukti, jei įmanoma, gliukokortikoidų vartojimą arba kuo labiau sumažinti jų dozę; adekvačiai gydyti CFSD, hipogonadizmą, jei tokios būklės yra nustatytos; siųsti konsultuoti gydytojui endokrinologui; jei anamnezėje yra lūžių, taip pat jei pacientas yra transplantacijos laukiančiųjų sąrašė, jei KMT sumažėja

daugiau nei 3–5 proc. per metus, skirti bisfosfonatus. DXA kartoti kas 2–4 metus [17, 18].

Jei T / Z balas yra mažesnis nei -2,0, be aukščiau paminėtų rekomendacijų, papildomai spręsti dėl bisfosfonatų skyrimo. DXA kartoti kasmet [17, 18].

Nėštumo laikotarpiu bisfosfonatų vartoti negalima.

Distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas

Sergant CF, distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromas (DŽNS) yra santykinai dažnas ir ypač būdingas šiai ligai. Nepraeinamumas gali būti dalinis arba visiškas. Daliniam nepraeinamumui būdingas neilgai trunkantis pilvo skausmas ir (arba) pūtimas, dažnai apčiuopiama išmatų masė ileocekalinėje srityje ir nėra visiško nepraeinamumo požymių [13]. Pasireiškus visiškam nepraeinamumui, simptomai greitai progresuoja, gali prasidėti vėmimas tulžimi, stebimi žarnyno nepraeinamumui būdingi pokyčiai apžvalginėje pilvo rentgenogramoje. Pasireiškia vienodai dažnai tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims. Kai kuriais atvejais DŽNS gali prasidėti, kai nėra būdingų simptomų arba apžvalginėje pilvo rentgenogramoje matomi neįprasti pokyčiai. Šiais atvejais reikia kruopštaus vertinimo, siekiant nustatyti DŽNS diagnozę. Kitos panašios chirurginės būklės nuo kurių reikia diferencijuoti distalinio žarnyno nepraeinamumo sindromą: supūliavęs apendicitas, invaginacija, obstrukcija su sąaugomis, Krono liga, sunkus vidurių užkietėjimas, virškinimo trakto vėžys [13].

Dalinis neobstrukcinis DŽNS išnyksta atkūrus skysčių pusiausvyrą, t. y. skyrus geriamuosius tirpalus ir vidurius laisvinančius vaistus (pvz., polietilenglikolis), preparatą su izoosmosiniu vandeniu ir elektrolitais arba, kaip alternatyvą, skiriant gerti praskiestą natrio meglumino diatrizoatą. Pasireiškus visiškam DŽNS, rekomenduojama pacientą hospitalizuoti, skirti bado dietą, taikyti nazogastrinę aspiraciją, intraveninę rehidrataciją, malšinti skausmą, taikyti žarnyno lavažą su natrio meglumino diatrizoatu. Tam tikrais atvejais galima atlikti kolonoskopiją su natrio meglumino diatrizoatu arba taikyti žarnyno irigaciją. Chirurginė pagalba tikslinga, jei yra nuolatinė obstrukcija arba atsiradus žarnyno perforacijos požymių. DŽNS linę kartotis. Pacientams, kuriems buvo nustatytas šis sindromas, tikslinga skirti palaikomąjį gydymą kasos fermentais, vidurius laisvinančiais vaistais (geriausia – osmosiniais, pvz., polietilenglikoliu), užtikrinti adekvačią hidrataciją [13].

Druskos netekimo sindromas

CF sergantys asmenys per prakitą netenka daug natrio ir chloridų – druską sudarančių komponentų. Jų netenkama daugiau, kai yra fizinis krūvis, karšti orai, viduriuojama, karščiuojama arba infekcinių ligų (įskaitant CF paūmėjimų) metu. Natrio ir chlo-

Pulmonologija ir alergologija

ridų sergantieji CF netenka 3–4 kartus daugiau nei CF nesergantys asmenys [19]. Sergant CF, prakaito liaukos neabsorbuoja druskos atgal į kraują. Druskos kiekis kraujyje nepakyla, todėl asmuo gali nejausti troškulio, o tai didina dehidratacijos riziką. Dėl šios priežasties svarbu užtikrinti tiek druskos, tiek skysčių pusiausvyrą. Kliniškai druskos netekimo sindromui būdingi simptomai yra nuovargis, dirglumas, galvos skausmai, koncentracijos sutrikimas, druskos kristalai ant odos, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, mėšlungis, tirštesni, sunkiau iškosimi skrepliai, sumažėjęs kraujospūdis. Sunkesniais atvejais gali pasireikšti traukuliai, koma. Druskos kiekis kraujyje gali būti vertinamas atliekant natrio, chloridų kiekio tyrimus kraujyje. Druskos poreikis, sergant CF, skiriasi priklausomai nuo simptomų, suvartojamo maisto kiekio, gyvenimo klimato ir fizinio aktyvumo. Apytikslis dienos poreikis kūdikiams – 1/4 šaukštelio per dieną, palaipsniui didinant iki vieno šaukštelio 12 mėn. amžiuje; vyresniems vaikams – apie du šaukšteliai per dieną, paaugliams – apie trys šaukšteliai per dieną [3, 19]. Kartais gali prireikti dar daugiau druskos, pvz., jei stebimas spartus augimas, prieš intensyvią fizinę veiklą, atostogaujant arba gyvenant karštame klimato, sergant (dėl sumažėjusio suvartojimo ir padidėjusio netekimo), kai įprasta mityba keičiama parenterine arba enterine mityba. Įprastai sveikas žmogus, kurio mityba yra subalansuota, suvartoja apie šaukštelį druskos per dieną. Išsivysčius hiponatremijai, natrio kiekis gali būti koreguojamas 3 proc. hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu, leidžiamu į veną [3, 19].

APIBENDRINIMAS

CF yra reta ir sudėtinga liga, kurios patikra atliekama vos tik gimus. Diagnostikos kriterijai yra aiškiai apibrėžti, o svarbiausi – chloridų kiekio prakaito ir genetiniai tyrimai. Yra atvejų, kai nepakanka kriterijų CF nustatyti, nors stebimi pokyčiai viename arba keliuose diagnostiniuose tyrimuose. Tokiu atveju gali būti diagnozuojamas su CF susijęs metabolinis sindromas ir su CF susijęs sutrikimas. Svarbi nuolatinė stebėseną, nes nauji simptomai arba požymiai, atlikti pakartotiniai tyrimai gali lemti diagnozės keitimą į CF.

Sergant CF, yra daugybė klinikinių ligos išraiškų, komplikacijų. Paprastai aptariama plaučių ir kasos pažaida, kitos būklės ir ligos, kurios gali pasireikšti sergant CF. Dažniausiai tai ligos ir būklės, kurias diagnozavus, jų stebėsenos ir gydymo taktika nekinta nuo fakto, kad asmuo serga CF. Šiame straipsnyje plačiau apžvelgtos kelios su CF susijusios specifinės būklės – su CF susijęs diabetas, su CF susijusios kepenų ligos, kau-

lindromas, druskos netekimo sindromas – dėl kurių rekomenduojama reguliariai atlikti paciento patikrą ir prireikus koreguoti gydymą.

LITERATŪRA

1. **Lopes-Pacheco M.** CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7:275.
2. **Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt.** Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vitae Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
3. **Hameed S, Robinson PD.** Cystic fibrosis-related diabetes mellitus. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-related-diabetes-mellitus>. Date last accessed: March 12 2024.
4. **Sabharwal S, Schwarzenberg SJ.** Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease>. Date last accessed: March 14 2024.
5. **Bone disease in CF clinical care guidelines.** Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/bone-disease-cf-clinical-care-guidelines>. Date last accessed: March 14 2024.
6. **Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW, et al.** ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros.* 2022;21(6):908–21.
7. **Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al.** Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros.* 2024:S1569-1993(24)00005-5.
8. **Simmonds NJ, Southern KW, De Wachter E, De Boeck K, Bodewes F, Mainz JG, et al.** ECFS standards of care on CFTR-related disorders: identification and care of the disorders. *J Cyst Fibros.* 2024:S1569-1993(24)00037-7.
9. **Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL.** Cystic fibrosis related diabetes: medical management. *J Cyst Fibros.* 2019;18(2):S10–8.
10. **Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP.** Cystic fibrosis and liver disease. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/> Date last accessed: March 10 2024.
11. **Bone disease in CF clinical care guidelines.** Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/bone-disease-and-cf>. Date last accessed: March 12 2024.
12. **CF Trust.** Cystic fibrosis our focus. Cystic fibrosis and bone health. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2021-01/Cystic%20fibrosis%20and%20bone%20health%20factsheet%20January%202021.pdf>. Date last accessed: March 10 2024.
13. **Salt replacement therapy for children and adolescents with cystic fibrosis.** Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0027/154917/paeds_saltrplcmnt.pdf Date last accessed: March 10 2024.
14. **Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM.** Newborn screening for CF across the globe-where is it worthwhile? *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(1):18.
15. **Gokdemir Y, Karadag BT.** Sweat testing and recent advances. *Front Pediatr.* 2021;9:649904.
16. **Milliron B, Henry TS, Veeraghavan S, Little BP.** Bronchiectasis: mechanisms and imaging clues of associated common and uncommon diseases. *Radiographics.* 2015;35(4):1011–30.
17. **Blanchard AC, Waters VJ.** Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):727–36.
18. **Wideman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S.** Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest.* 2000;118(2):427–33.
19. **Traeger N, Shi Q, Dozor AJ.** Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):10–4.

Idiopatinės plaučių fibrozės gydymo siekiai. Klinikinis atvejis

TREATMENT GOALS FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS.
A CLINICAL CASE

GEDIMINAS VASILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė yra nežinomos kilmės, blogos prognozės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija. Šiai ligai gydyti vartojami du priešfibrotiniai vaistai – pirfenidonas ir nintedanibas. Jie gali sulėtinti plaučių funkcijos ir gyvenimo kokybės blogėjimą. Pacientui 2013 m. nustatyta idiopatinė plaučių fibrozė, remiantis klinikiniais bei įprastai intersticinei pneumonijai būdingais histologiniais ir radiologiniais požymiais. Nuo 2016 m., skyrus priešfibrotinį vaistą nintedanibą, stebėtas žymus plaučių funkcijos rodiklių blogėjimo sulėtėjimas.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, priešfibrotiniai vaistai, nintedanibas.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown origin with a poor prognosis. Two antifibrotic drugs are used to treat this disease: pirfenidone and nintedanib, which can slow the decline in lung function and quality of life. Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown origin with a poor prognosis. Two anti-fibrotic drugs are used to treat this disease: pirfenidone and nintedanib, which can slow the decline in lung function and quality of life. A patient was diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis in 2013, based on clinical as well as typical histological and radiological signs characteristic of usual interstitial pneumonia. Since 2016, the patient has been treated with the antifibrotic drug nintedanib, which has significantly slowed the deterioration of lung function.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic drugs, nintedanib.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1424>

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos kilmės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija. IPF nustatoma remiantis klinikine eiga (progresuojančiu dusuliu), įprastai intersticinei pneumonijai (IIP) būdingais histologiniais arba radiologiniais požymiais ir atmetus žinomas plaučių audinio fibrozės priežastis. Ši liga dažniau diagnozuojama vyresnio amžiaus žmonėms, o progresuojantis plaučių funkcijos blogėjimas lemia blogą ligos prognozę [1].

Šiuo metu IPF gydyti patvirtinti du priešfibrotiniai vaistai – pirfenidonas ir nintedanibas. Pirfenidonas slopina transformuojančio augimo veiksnio beta (angl. *transforming growth factor-β*, TGF-β) gamybą, taip mažindamas kolageno gamybą. O nintedanibas yra viduląstelinis tirozino kinazių inhibitorius, slopinantis fibroblastų aktyvumą. Šie vaistai gali sulėtinti forsuotos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimą ir taip ilgiau palaikyti gyvenimo kokybę [2, 3].

IPF eiga sunki ir progresuojanti – daliai pacientų stebimas greitas ligos progresavimas, kitiems ligos eiga gana stabili. Toliau pateikiamas klinikinis atvejis, kai pacientui IPF nustatyta jau daugiau nei dešimtmetį. Šis atvejis parodo ne tik galimą ligos dinamiką, bet ir priešfibrotinių vaistų veiksmingumą.

KLINIKINIS ATVEJIS

56 metų pacientas 2013 m. balandžio mėnesį kreipėsi į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoją pulmonologą dėl ketverius metus stiprėjančio dusulio fizinio krūvio metu. Pacientas serga gastrezofaginio reflukso liga, trumpai rūkė jaunystėje, dirbo jachtos kapitonu ir neigė kontaktą su kenksmingomis aplinkos medžiagomis. Objektivos apžiūros metu pulsoksimetru išmatuotas kraujo prisotinimas deguonimi buvo 96 proc., o auskultuojant apatinėse plaučių dalyse išklaudyti krepituojantys karkalai. Atlikus kvėpavimo funkcijos tyrimus, stebėtas lengvas FVC sumažėjimas – 3,16 l (73 proc. norminio dydžio), vidutinio sunkumo plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui, koreguoto pagal hemoglobina (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, adjusted for hemoglobin, D_{LCOc}*), sutrikimas – 5,2 mmol/min./kPa (53 proc. norminio dydžio). Pacientui atliktas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, kurio metu nustatytos „matinio stiklo“ zonos periferinėse plaučių dalyse, trakcinės bronchektazės bei randiniai intersticiniai pokyčiai bazalinėse ir nugarinėse dalyse (1a pav.). Gruodį pacientui atlikta minitorakotomija ir atvira plaučio audinio biopsija. Tirtame plaučių audinyje stebėtas

Klinikiniai atvejai

pažeidimo vietos heterogeniškumas – intersticinės fibrozės plotai labiau lokalizuoti subpleuraliai pagal septas šalia santykinai normalių plaučio audinio zonų, taip pat ir temporalinis heterogeniškumas – seni fibrozės plotai, „korėto plaučio“ vaizdas su išvesėjusiais prizminiu epiteliu išsklaidais kvėpavimo takais ir jaunų fibroblastų proliferacijos židiniai. Gydytojų patologų pateiktoje išvadoje daugiausia duomenų, pagrindžiančių IIP diagnozę. Atmetus galimas IIP priežastis, diagnozuota IPF. Valstybinei ligonių kasai pateiktas prašymas dėl priešfibrotinio vaisto – pirfenidono – kompensavimo, tačiau šis prašymas nebuvo patvirtintas.

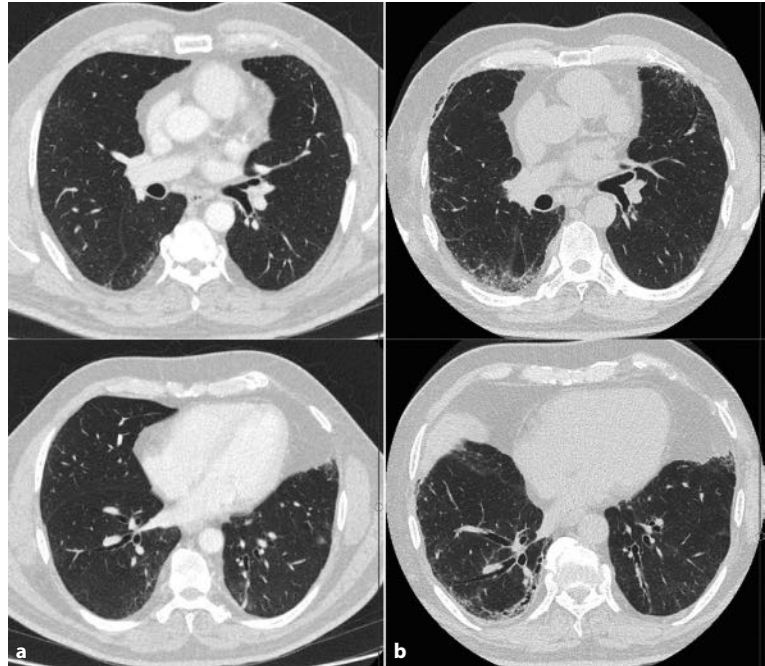
Pacientas toliau stebėtas Kauno klinikų gydytojų pulmonologų. Ligai progresuojant, 2013–2016 m. laikotarpiu stebėti blogėjantys plaučių funkcijos rodikliai – FVC sumažėjo iki 2,75 l (67 proc. norminio dydžio; -137 ml per metus). D_{LCOc} sumažėjo iki 4,8 mmol/min./kPa (50 proc. norminio dydžio; -0,1 mmol/min./kPa per metus). Nuo 2016 m. balandžio pacientui pradėtas gydymas nintedanibu pagal paramos programą. Gydomo laikotarpiu stebėtas nesunkus nepageidaujamas poveikis – viduriavimas (iki trijų kartų per dieną). Nuo 2016 m. birželio Valstybinė ligonių kasa pacientui kompensuoja nintedanibą.

Pacientas iki šiol gydomas nintedanibu. Nuo stebėsenos pradžios radiologiškai matomas IPF progresavimas (1–2 pav.), tačiau 2016–2024 m. laikotarpiu stebėtas lėtesnis FVC mažėjimas – nuo 2,75 l (67 proc. norminio dydžio) iki 2,21 l (53 proc. norminio dydžio) arba -68 ml per metus. D_{LCOc} sumažėjo nuo 4,8 mmol/min./kPa (50 proc. norminio dydžio) iki 4,2 mmol/min./kPa (49 proc. norminio dydžio) arba -0,075 mmol/min./kPa per metus. Vertinant plaučių funkcijos dinamiką (3 pav.), metinis FVC mažėjimas, skyrus nintedanibą, sulėtėjo 49,64 proc.

DISKUSIJA

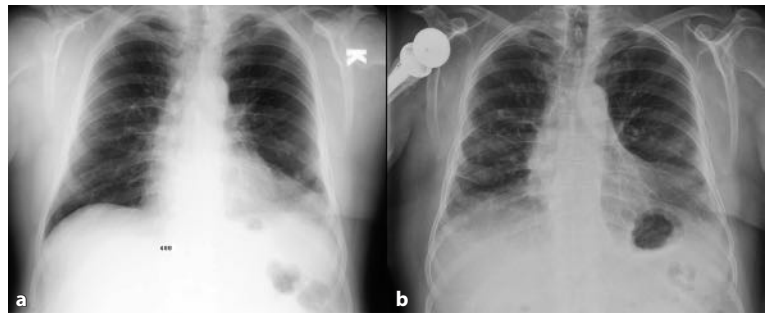
Šio klinikinio atvejo pacientas pasižymi lėta IPF eiga ir gerai toleruojamu ligos gydymu. Nors tiksliai IPF eigą prognozuoti sunku, Khor ir kt. 2020 m. publikuotos metaanalizės duomenimis, neskiriant priešfibrotinio gydymo, bendrasis IPF pacientų išgyvenamumas vidutiniškai siekia ketverius metus [4].

IPF šiuo metu yra nepagydoma progresuojanti liga, todėl pagrindiniai jos gydymo siekiai – sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą ir prailginti pacientų gyvenimą. Klinikiniame atvejyje aprašytam pacientui



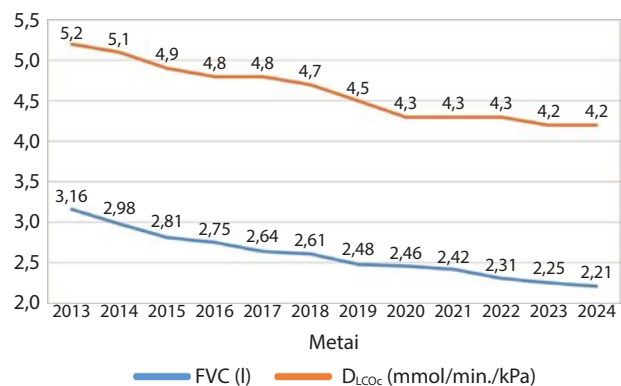
1 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija 2013 m. (a) ir 2023 m. (b)

Dinamikoje daugėja retikulinių plaučių intersticiumo pokyčių, fibrozinų piešinio deformacijų ir „matinio stiklo“ plotelių, progresuoja trakinės bronchektazės ir bronchiolektazės.



2 pav. Krūtinės ląstos rentgenograma 2013 m. (a) ir 2023 m. (b)

Gausėjantis kilpėtas piešinys abipus, ypač periferinėse ir apatinėse plaučių dalyse.



3 pav. Paciento plaučių funkcijos pokyčiai 2013–2024 m.

FVC – forsauta gyvybinė talpa (angl. forced vital capacity); D_{LCOc} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui, koreguotas pagal hemoglobino (angl. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, adjusted for hemoglobin)

skirtas gydymas priešfibrotiniu vaistu nintedanibu. Gydomo laikotarpiu stebėtas žymus FVC mažėjimo sulėtėjimas. Šis rezultatas atitinka 2014 m. publikuotų

INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 klinikinių tyrimų duomenis. INPULSIS-1 stebėtas metinis FVC sumažėjimas buvo -114,7 ml nintedanibo grupėje ir -239,9 ml placebo grupėje, o INPULSIS-2 šie rezultatai buvo atitinkamai -113,6 ml ir -207,3 ml [2]. INPULSIS tyrimų duomenų aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė parodė, kad FVC mažėjimo stabdymas turi teigiamą poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, nes pacientams, kurių FVC per 52 sav. sumažėjo daugiau nei 5 proc., simptomai ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės balas pablogėjo labiau nei tiems, kurių FVC sumažėjo 5 proc. arba mažiau. Taip pat nustatyta, kad pacientų, kurių D_{LCOc} ligos pradžioje siekė 40 proc. arba mažiau, o gydyti skirtas nintedanibas, gyvenimo kokybės blogėjimas buvo lėtesnis nei tų, kuriems skirtas placebo [3]. Pacientų gyvenimo kokybei didžiulę svarbą turi ir nepageidaujamos vaistų reakcijos. Pacientui pasireiškę tik nežymi nepageidaujama reakcija – viduriavimas, kuris palengvėjo skyrus dietos korekciją ir vaistus nuo viduriavimo. Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios nepageidaujamos nintedanibo reakcijos yra viduriavimas (66,3 proc.), pykinimas (27,1 proc.), vėmimas (16,2 proc.), svorio mažėjimas (11,4 proc.) ir apetito stygius (12,7 proc.). Daliai pacientų galimas izoliuotas kepenų transaminazių padidėjimas, atitinkamai asparagininė aminotransferazė (AST) – 11,4 proc., alanininė aminotransferazė (ALT) – 13,0 proc. [5].

Atnaujintose 2022 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS)

ir Lotynų Amerikos krūtinės ląstos draugijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) IPF praktikinėse rekomendacijose be farmakologinio gydymo rekomenduojama apsvaistyti ir nefarmakologinį gydymą – pulmonologinę reabilitaciją, kuri mažina dusulio pojūtį, gerina fizinę pajėgumą ir gyvenimo kokybę. Pasireiškus kvėpavimo nepakankamumui, rekomenduojama deguonies terapija. Taip pat pacientus siūloma tirti dėl galimų gretutinių ligų, įskaitant plautinę hipertenziją, gastroezofaginę refliksą, obstrukcinę miego apnėją ir plaučių vėžį. Identifikavus didelę mirtingumo riziką, pacientai turėtų būti siunčiami pradėti įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą procedūras [1].

LITERATŪRA

1. **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.
2. **Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.
3. **Kreuter M, Wuyts WA, Wijsenbeek M, Bajwah S, Maher TM, Stowasser S, et al.** Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res.* 2020; 21(1):36.
4. **Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE.** Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(157):190158.
5. **Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC.** The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2021; 16(5):e0251636.

Asthma: a new approach to the bronchial epithelium

ASTMA: NAUJAS POŽIŪRIS Į BRONCHŲ EPITELĮ

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹Laboratory of Pulmonology, Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences,

²Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences

Summary. The bronchial epithelium serves as a critical defense line against environmental insults, acting not merely as a barrier but as a complex, dynamic system enriched with diverse cell types such as ciliated cells, goblet cells, and basal cells. Recent advancements in single-cell ribonucleic acid (RNA) sequencing have further unveiled the complexity of this layer by identifying additional cell types like ionocytes, neuroendocrine cells, tuft cells, deuterosomal cells, club cells and mucus ciliated cells. These cells collectively maintain respiratory health through various mechanisms including the mucociliary escalator, mucus production, airway repair, and immune modulation. Disruptions in the epithelial barrier can lead to respiratory diseases like asthma, highlighting the importance of understanding these intricate cellular relationships for developing targeted therapies. This epithelial complexity is crucial for pulmonary homeostasis and the pathogenesis of asthma, where abnormal epithelial remodeling and dysfunction are central. The identification of a novel mucous ciliated cell state in asthma, co-expressing genes associated with both ciliated and goblet cells, offers new insights into the disease's pathogenesis and therapeutic targets. The epithelial barrier's integrity, maintained by tight junctions and adherents' junctions, is essential for protecting the underlying tissue from environmental threats. However, in asthma, this barrier is compromised, leading to increased allergen permeability, airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling. Despite advances, the need for novel concepts in asthma pathogenesis remains, particularly to address the limitations of the current T helper 2-dominant paradigm in explaining the connection between airway inflammation and remodeling. Understanding the molecular mechanisms underlying epithelial barrier dysfunction could pave the way for novel asthma treatments focused on enhancing barrier integrity, ultimately improving patient outcomes.

Keywords: epithelium, asthma, structural cells, barrier dysfunction, airway remodeling.

Santrauka. Bronchų epitelis yra kritinė gynybos linija prieš aplinkos veiksnius bei veikia ne tik kaip barjeras, bet ir kaip sudėtinga, dinamiška sistema, sudaryta iš įvairių ląstelių tipų, tokių kaip virpamosios ląstelės, taurinės ląstelės ar bazinės ląstelės. Dar daugiau, pažanga pavienių ląstelių RNR sekoskaitoje dar labiau atskleidė šio audinio sudėtingumą, nustatant papildomus ląstelių tipus, tokius kaip jonocitai, deuterosomos, neuroendokrininės, kuokštinės, klubinės ląstelės ir gleives išskiriančios virpamosios ląstelės. Šios ląstelės, veikdamos kartu, siekia išlaikyti kvėpavimo takų homeostazę per įvairius mechanizmus, įskaitant mukociliarinį klirensą, gleivių gamybą, kvėpavimo takų pažeidimų gydymą ir imuninį valdymą. Epitelio barjero sutrikimai gali prisidėti prie kvėpavimo takų ligų, tokių kaip astma, vystymosi, pabrėžiant šių sudėtingų ląstelių santykių supratimo svarbą kuriant tikslinį pacientų gydymą. Epitelio sluoksnio kompleksiskumas ir įvairialypumas yra itin svarbus kvėpavimo takų homeostazei bei astmos patofiziologijai, kur epitelio remodeliacija ir jo barjero disfunkcija yra viena iš pagrindinių sudedamųjų dalių. Taip pat, naujų ląstelių, pasižyminčių tiek virpamųjų, tiek taurinių ląstelių funkcijomis, identifikavimas astmos metu suteikia naujų įžvalgų apie ligos patogenezę ir galimus terapinius taikinius. Epitelio barjero vientisumas, kuris yra išlaikomas glaudžiųjų ir adhezinių jungčių dėka, yra būtinas, norint apsaugoti vidinius audinius nuo neigiamų išorinės aplinkos veiksnių. Tačiau, sergant astma, šis barjeras yra pažeidžiamas, todėl padidėja įkvėpiamų patogenų pralaidumas, vystosi kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, uždegimas ir kvėpavimo takų remodeliacija. Nepaisant mokslinių tyrimų astmos tematika pažangos, naujų astmos patogenezės koncepcijų poreikis išlieka, ypač norint paašškinti 2 tipo uždegimo paradigmos trūkumus, apibrėžiant ryšio tarp kvėpavimo takų uždegimo ir remodeliacijos sąsajas. Supratimas apie molekulinis mechanizmus, lemiančius epitelio barjero disfunkciją, galėtų sudaryti sąlygas naujiems astmos gydymo būdams, skirtiems stiprinti barjero vientisumą ir galiausiai pagerinti pacientų gydymo rezultatus.

Reikšminiai žodžiai: epitelis, astma, struktūrinės ląstelės, barjerinė disfunkcija, kvėpavimo takų remodeliacija.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1425>

INTRODUCTION

Asthma stands as a prevalent chronic respiratory condition, significantly impacting global health with its extensive morbidity and mortality. Characterized by recurrent episodes of wheezing, breathlessness,

chest tightness, and coughing, asthma's clinical manifestations vary widely among individuals, reflecting its complex pathophysiology and the diversity of its types and phenotypes. The global burden of asthma is substantial, affecting millions of individuals worldwide

and contributing to a significant number of deaths annually (1, 2). This variability in asthma's clinical presentation is underpinned by different phenotypic classifications, including, but not limited to, allergic (atopic) asthma, non-allergic asthma, exercise-induced bronchoconstriction, and aspirin-exacerbated respiratory disease, each with unique triggers and underlying mechanisms (3).

Airway remodeling, a hallmark of asthma, involves structural changes in the bronchial walls, including epithelial shedding, subepithelial fibrosis, increased smooth muscle mass, and neovascularization. These changes contribute to airway hyperresponsiveness, narrowing, and ultimately to the functional impairment observed in asthma (4). Central to asthma's inflammatory process are eosinophils, which play a pivotal role in allergic asthma and are a key target for some of the latest therapeutic interventions. The presence of eosinophils in the airways, along with other inflammatory markers, helps define asthma's eosinophilic phenotype, which is associated with more severe disease and is a predictor of responsiveness to certain treatments (5).

Recent advances in understanding the role of the bronchial epithelium have opened new avenues for asthma management. Once considered a passive barrier, the bronchial epithelium is now recognized as an active player in asthma pathogenesis, contributing to immune responses, airway inflammation, and remodeling through its interactions with environmental factors, allergens, and pathogens. This new approach to asthma, focusing on the bronchial epithelium, promises to unravel novel therapeutic targets and strategies, potentially transforming asthma care (6, 7).

This review aims to explore the current understanding of asthma, emphasizing the emerging role of the bronchial epithelium in its pathogenesis. By integrating insights into asthma's prevalence, types, phenotypes, and the traditional focus on eosinophils and airway remodeling, we set the stage for discussing how a deeper understanding of the bronchial epithelium can lead to innovative approaches to treatment and management, offering hope for better outcomes for individuals living with asthma.

METHODS

The scientific review provides information from freely available foreign scientific periodicals with a citation rate in the Clarivate Analytics Web of Science, Scopus, and Springerlink databases. The information was collected using National Center for Biotechnology Information (NCBI) PubMed and PMC, Google Scholar, and the Wiley Online Library search systems. The following keywords were used to collect the information: asthma, epithelium, structural

cells, epithelium barrier, barrier dysfunction, airway remodeling. The exclusion criteria used for selecting scientific periodicals was non-peer reviewed sources, non-English articles, irrelevant subject matter, low citation impact.

THE CHANGING CONCEPTION OF ASTHMA PATHOPHYSIOLOGY

A wide range of treatments for asthma includes bronchodilators and anti-inflammatory medications, which cover immunosuppressive agents as well. These treatments are informed by the evolution of our understanding of asthma's pathogenesis, dating back to the time of Hippocrates. Yet, the pressing need for fresh perspectives on asthma's pathogenesis remains, especially as the current T helper 2(Th2)-dominant paradigm falls short in clarifying the disconnect between airway inflammation and remodeling, not to mention its inadequacy in addressing the rise in severe and treatment-resistant forms of asthma. This gap underscores the necessity for innovative concepts in understanding asthma that could illuminate these pathological aspects, laying the groundwork for new therapeutic approaches for severe and resistant asthma. Interestingly, the treatments we have today also reflect a shift from earlier understandings of asthma's origins. The term "asthma" itself, coined by Hippocrates, suggests "panting" or "gasping". Historical treatments ranged from symptom alleviation and modifying external factors with plant extracts, lifestyle adjustments, surgeries, or hypnosis, to inhaling "asthma cigarette" smoke containing substances like atropine and cocaine. The neuro-psychogenic theory of asthma once had wide acceptance, leading to the use of medications like chlorpromazine (8). Sir William Osler, in 1892, identified asthma as a bronchial muscle spasm, paving the way for bronchodilators and inhaled beta-agonists in the early 20th century. The latter half of the century recognized asthma primarily as an inflammatory disease, with corticosteroids emerging as the leading anti-inflammatory treatment. Though leukotriene receptor antagonists are not as effective as corticosteroids, they serve as supplementary treatments by blocking bronchoconstriction and inflammation. Current treatments primarily targeting inflammation fail to improve lung function or prevent exacerbations, pointing to the role of other factors like airway remodeling (8-10). Recent theories suggest that disruptions in airway epithelial integrity could be early indicators of asthma, challenging the belief that chronic inflammation is the precursor to airway remodeling. This new focus on epithelial changes as central to asthma pathogenesis demands further exploration, especially against the backdrop of the Th2-centric view. The significance of epithelial injury and remodeling in

Moksliniai darbai ir apžvalgos

asthma is acknowledged, but the mechanisms behind these changes remain underexplored (Figure 1). Initially thought to be secondary to inflammation, it's becoming clear that Th2-driven inflammation alone does not account for asthma's complexity, highlighting the critical role of the airway epithelium in asthma's pathogenesis and the urgency of deeper mechanistic studies (11).

Each of these theories has contributed valuable insights, proving true within their own contexts and timeframes. However, as new data emerge, particularly regarding the roles of airway epithelium and structural cell changes, it becomes evident that these earlier models, while accurate to an extent, were not comprehensive. This evolving landscape of asthma research has necessitated the development of new concepts that integrate older theories with groundbreaking discoveries. These advancements challenge us to rethink traditional paradigms and embrace a multifaceted approach to asthma, which not only considers inflammatory processes but also the critical interplay of cellular and structural dynamics within the airways.

THE HETEROGENEITY OF BRONCHIAL EPITHELIUM

The bronchial epithelium acts as the first line of defense against the myriad of environmental insults, such as pollutants, pathogens, and allergens, that the respiratory system faces on a daily basis. This pseudostratified layer is not just a simple barrier but a complex, dynamic system comprising a variety of cell types, each contributing uniquely to its protective and regulatory functions. The primary cell types include ciliated cells, mucus-producing goblet cells, and basal cells. However, advancements in single-cell ribonucleic acid (RNA) sequencing technology have revealed a greater cellular diversity, identifying additional players like ionocytes, neuroendocrine cells, tuft cells, deuterosomal cells, and club cells, thereby enriching our understanding of the airway epithelium's complexity and functionality (Figure 2).

Ciliated Cells: These cells are equipped with hair-like structures known as cilia that beat in a coordinated fashion to move mucus and trapped particles upwards towards the throat, from where they can be expelled or swallowed. This mechanical cleansing process, often referred to as the mucociliary escalator, is crucial for keeping the airways clear of mucus and debris, thus preventing infection and maintaining pulmonary health (12, 13).

Goblet Cells: Named for their goblet-like shape, these cells are responsible for the production and secretion of mucins, the primary components of mucus. Mucins are large glycoproteins that can trap

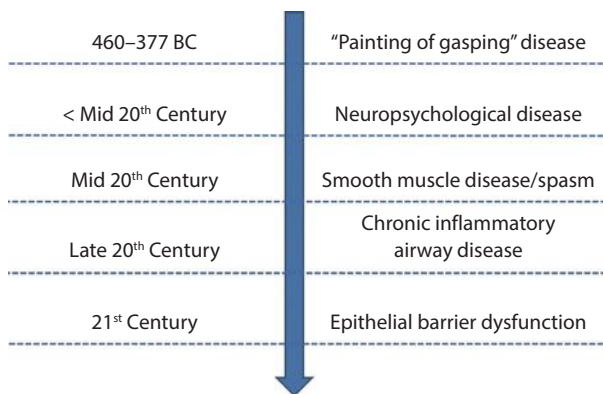


Figure 1. Evolving concepts of asthma

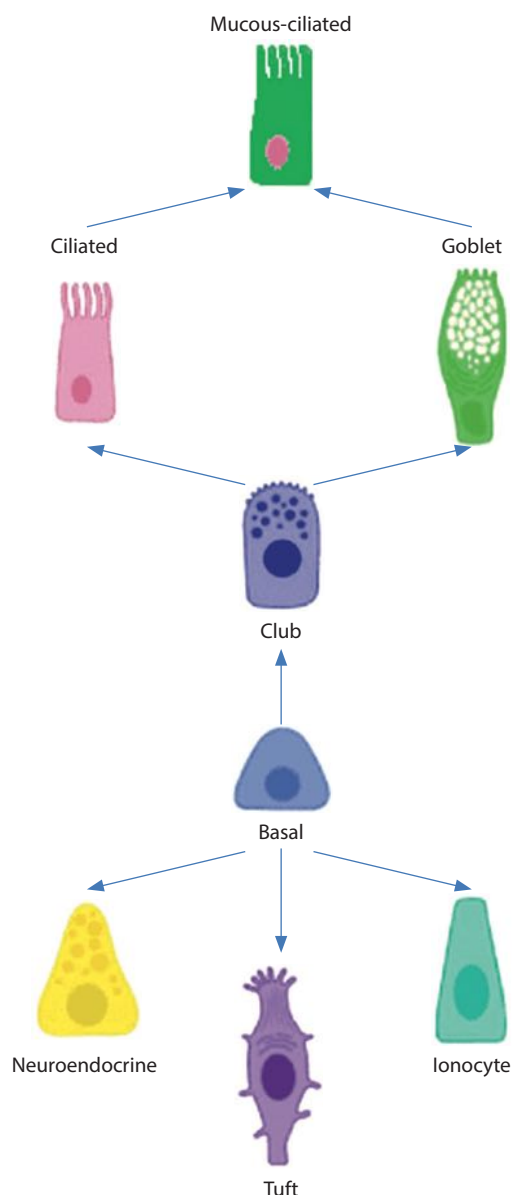


Figure 2. The heterogeneity of bronchial epithelial cells

pathogens, allergens, and particulates, facilitating their removal from the airway. The balance in mucus production and clearance is vital; an imbalance can lead to diseases such as chronic bronchitis, characterized by

excessive mucus production, or cystic fibrosis, where mucus becomes too thick and sticky to be effectively cleared (14, 15).

Basal Cells: Serving as the stem cells of the airway epithelium, basal cells lie at the base of the epithelial layer. They possess the remarkable ability to differentiate into various other epithelial cells, playing a pivotal role in the repair and regeneration of the airway lining following injury. Basal cells are also involved in sensing changes in the airway environment and initiating appropriate responses to maintain epithelial integrity (16, 17).

Ionocytes: Recently identified by single-cell RNA sequencing, ionocytes are rare but significant due to their high expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. They are involved in regulating airway surface liquid pH and volume, critical for effective mucociliary clearance and antibacterial activity (18).

Neuroendocrine Cells: These cells are part of the airway's diffuse neuroendocrine system and are involved in sensing the airway environment and modulating local immune and inflammatory responses. They can release a variety of neuropeptides and bioactive amines in response to stimuli, influencing airway tone, growth, and inflammation (19).

Tuft Cells: Characterized by their distinctive "tuft" of microvilli, these chemosensory cells can detect chemical stimuli and are thought to play roles in immune modulation and epithelial signaling, potentially responding to parasitic infections and contributing to asthma pathogenesis (18).

Deuterosomal and Club Cells: Deuterosomal cells are a transitional form in the differentiation of basal cells into multiciliated cells, playing a key role in ciliogenesis. Club cells, previously known as **Clara cells**, contribute to the detoxification of harmful substances inhaled into the lungs, secrete components of the surfactant that reduces surface tension, and participate in the repair of the airway epithelium (20, 21).

The distribution and ratio of these diverse cell types along the airways are finely tuned to meet the local requirements for optimal respiratory function. Disruption in this delicate balance can contribute to the pathogenesis of various respiratory diseases, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and chronic rhinosinusitis with nasal polyps, where abnormal epithelial remodeling and dysfunction play a central role. Understanding the intricate relationships and functions of these cell types within the bronchial epithelium not only sheds light on the basic mechanisms of respiratory health but also opens new avenues for the development of targeted therapies aimed at restoring epithelial function in

respiratory diseases. Moreover, Vieira Braga with colleagues outlines a significant advancement in understanding the cellular landscape of the human lung, particularly in the context of asthma (12). Among the notable discoveries is the identification of a novel mucous ciliated cell state, highly enriched in the lungs of asthmatic patients. These mucous ciliated cells represent a unique transitional state of ciliated cells, contributing to mucous cell hyperplasia, a hallmark of asthma's chronic disease state. Unlike typical ciliated cells, mucous ciliated cells co-express genes typically associated with both ciliated and goblet cells, such as FOXJ1 (a marker for ciliated cells) and MUC5AC (a mucin gene associated with goblet cells), alongside CEACAM5. This finding suggests that the mucous ciliated cell state may play a crucial role in the excessive mucus production observed in asthma, offering new insights into the disease's pathogenesis and potential targets for therapeutic intervention (12).

EPITHELIAL BARRIER

The airway epithelium acts as a critical barrier in the respiratory system, providing the first line of defense against environmental insults, including allergens, microbes, and pollutants. This barrier is crucial for maintaining pulmonary homeostasis and plays a significant role in the pathogenesis of various respiratory diseases, including asthma (22).

The primary function of the epithelial barrier is to protect the underlying tissue from potential threats while maintaining tissue homeostasis. This is achieved through a combination of physical, chemical, and immunological mechanisms. The airway epithelial cells line the respiratory tract from the trachea to the terminal bronchioles and are equipped with cilia and mucus to trap and expel inhaled particles. These cells also regulate water and ion transport to keep the airways moist and facilitate mucociliary clearance. In the context of asthma, the regulation of the airway epithelial barrier function emerges as a crucial checkpoint. Asthmatic conditions compromise the respiratory epithelium, evidenced by abnormal antimicrobial response patterns and structural alterations in the epithelium, which may precede the onset of airway inflammation (23).

The integrity of the epithelial barrier is maintained by tight junctions (TJs) and adherens junctions (AJs), which control the paracellular transport and provide mechanical strength to the epithelium. Key components include transmembrane proteins such as claudins, occludin, and E-cadherin, which interact with the cytoskeleton to seal the space between adjacent cells and regulate barrier permeability. Disruption of the epithelial barrier function in asthma is evident through increased permeability to allergens,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

detachment of ciliated cells, and reduced expression of cell-cell adhesion molecules such as E-cadherin. This impairment is associated with airway hyper-responsiveness, inflammation, and remodeling, emphasizing the central role of epithelial barrier dysfunction in asthma pathogenesis (24).

Inflammatory cytokines and environmental factors can further exacerbate barrier dysfunction, leading to increased susceptibility to infections and heightened inflammatory responses. For instance, exposure to allergens like house dust mites can directly cleave epithelial junction proteins or activate pattern recognition receptors, inducing barrier dysfunction through a cascade of intracellular signaling pathways (25-27).

Understanding the molecular mechanisms underlying epithelial barrier dysfunction and its regulation offers potential for novel therapeutic strategies in asthma and related respiratory conditions. Targeting pathways involved in maintaining or restoring epithelial barrier function could lead to the development of treatments aimed at enhancing barrier integrity, thereby mitigating the severity of asthma and improving patient outcomes. Targeting the airway epithelial barrier presents a viable and innovative therapeutic strategy for asthma and related allergic diseases, given the pivotal role intrinsic abnormalities in the airway epithelium play in fostering inappropriate immune responses and defective repair mechanisms. The exploration of genetically supported targets and pathways that contribute to maintaining or enhancing epithelial barrier function, including those improving mucosal innate immunity, enhancing tight junction and adherens junction protein assembly, and promoting epithelial cell integrity – offers substantial potential (28-30). Recent advancements, such as the inhibition of β -catenin/CBP signaling to prevent epithelial-mesenchymal transition and enhance barrier recovery, along with the modulation of Notch signaling impacting mucus secretion, underline the efficacy of targeting molecular pathways to correct epithelial dysfunctions (31). Despite the widespread use of inhaled corticosteroids and bronchodilators, their direct impact on epithelial health remains ambiguous, with evidence suggesting varied responses in asthmatic epithelium, particularly under oxidative stress and inflammatory conditions. Future therapeutic strategies should consider combining these treatments with novel agents like biologics targeting type-2 cytokines and interventions to restore corticosteroid sensitivity, potentially offering enhanced protection and repair of the epithelial barrier in asthma management.

EPITHELIUM BARRIER DYSFUNCTION

In asthma, the integrity of the airway epithelial barrier is significantly compromised, manifesting

through several pathological features such as the detachment of ciliated cells, the presence of epithelial cell clusters known as creola bodies within the sputum, an increased permeability to various allergens, and a notable reduction in the expression of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin (32, 33). This disruption is observed across all asthma phenotypes, marking epithelial damage as a universal characteristic of the condition (34). Furthermore, structural alterations within the airway epithelium of children facing respiratory difficulties have been documented even before the clinical onset of airway inflammation and the formal diagnosis of asthma, indicating that such epithelial changes are among the earliest events in the disease's pathogenesis (35). This observation challenges the long-held belief that chronic airway inflammation is the precursor to airway remodeling.

Asthmatic airway remodeling is characterized by a significant loss of proteins responsible for maintaining cell-cell contact, essential for preserving the structural integrity of the epithelial barrier. These proteins include TJs, AJs, and desmosomes, with TJs located at the most apical regions and AJs and desmosomes situated basolaterally (36). Desmosomes provide adhesive bonds between adjacent cells or between cells and the lamina propria through non-classical cadherins. E-cadherin, a transmembrane protein, forms the core of AJs; its extracellular domain homotypically binds to neighboring cells, while its intracellular domain connects to the actin cytoskeleton via a network of catenin proteins, providing both mechanical support and facilitating intracellular signaling (36). The disruption of E-cadherin leads to the mislocalization of TJ proteins, highlighting its crucial role in the formation and maintenance of epithelial junctions (37). TJs comprise transmembrane proteins such as zona occludens-1, occludin, claudins, and junction adhesion molecules, playing a pivotal role in regulating epithelial permeability (24). In asthma patients, the expressions of E-cadherin, β -catenin, zona occludens-1, and occludin are disrupted (33, 38), contributing to a compromised barrier function.

Animal models have demonstrated that lung epithelial-specific deficiency in E-cadherin not only leads to epithelial denudation but also specifically targets the loss of ciliated cells (30). Furthermore, when E-cadherin is lost in club cells, it triggers their proliferation while inhibiting differentiation, thus impairing the epithelial repair mechanisms following injury (39). The significance of E-cadherin extends beyond the formation of a structurally intact epithelial layer; its downregulation is also pivotal for epithelial plasticity. This process, known as epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), involves cells losing their epithelial characteristics and acquiring

mesenchymal features (40). The loss of E-cadherin releases β -catenin into the cytoplasm, where it typically undergoes proteolytic degradation. However, the inactivation of glycogen synthase kinase-3 β , through pathways such as active wingless/integrated signaling or transforming growth factor- β (TGF- β), prevents this degradation, allowing β -catenin to translocate to the nucleus and activate transcription. This activation promotes the expression of E-cadherin repressors and various mesenchymal genes, contributing to airway wall remodeling (36).

The initiation of a mesenchymal phenotype is critical for epithelial repair, fostering cell migration and proliferation. However, in asthma, this repair mechanism is often disrupted, as evidenced by an increase in markers of basal cells and repair, suggesting a more proliferative yet less differentiated phenotype. The exposure to house dust mite not only facilitates TGF- β -induced EMT in airway epithelial cells *in vitro* but also induces EMT-like features in the airway epithelium of mice, underscoring the heightened susceptibility of asthmatic epithelial cells to undergo TGF- β -induced EMT (41, 42). The Notch signaling pathway is crucial in determining the fate of airway epithelial cells post-injury, although the mechanisms through which it affects epithelial homeostasis and response to environmental insults remain to be fully elucidated (43).

The failure to properly reconstitute epithelial barrier function following damage carries significant pathophysiological consequences. It not only results in increased permeability to allergens but also perpetuates pro-inflammatory and abnormal repair responses within the airways. These changes contribute to airway hyperresponsiveness and remodeling (44), with airway epithelial damage correlating directly with the severity of airway hyperresponsiveness (45). Moreover, the knockdown of E-cadherin *in vitro* has been shown to result in epidermal growth factor receptor activation and pro-inflammatory responses. The *in vivo* loss of E-cadherin and subsequent loss of ciliated cells is accompanied by spontaneous goblet cell metaplasia and the infiltration of eosinophils and dendritic cells (36), potentially mediated by β -catenin activation. Inhibition of downstream β -catenin activity has been shown to mitigate airway inflammation and remodeling in asthma mouse models, and recent studies suggest that inhibiting β -catenin/Creb binding protein signaling not only enhances epithelial barrier function but also attenuates pro-inflammatory responses induced by house dust mite exposure *in vitro* (31).

CONCLUSIONS

In conclusion, the current review underscores the dynamic and complex nature of asthma, shifting the

focus from its traditional understanding as a disease primarily driven by Th2-dominant inflammation to a multifaceted disorder where airway epithelium integrity plays a pivotal role. Our journey from historical treatments and theories to the latest advancements in cellular biology reveals asthma as a disease shaped by both its inflammatory and structural components, with significant implications for treatment and management. The identification of the diverse cell types within the bronchial epithelium and their unique contributions to asthma pathogenesis, alongside the critical role of epithelial barrier dysfunction, represents a paradigm shift in our understanding of the disease. This comprehensive view acknowledges the heterogeneity of asthma, emphasizing the necessity for targeted therapies that address not only inflammation but also repair and maintenance of epithelial barrier function. As we delve deeper into the mechanisms behind epithelial damage and its relation to asthma severity, the potential for novel therapeutic interventions emerges, offering hope for more effective management strategies for those suffering from this chronic condition. Future research must continue to explore the intricate interactions between epithelial cells, immune responses, and environmental factors, aiming to unravel the complex web of asthma pathogenesis. This endeavor will not only refine our current treatment approaches but also pave the way for innovative strategies that could one day transform the lives of millions affected by asthma worldwide. Future research into epithelial barrier dysfunction in asthma could focus on elucidating the roles and interactions of tight junctions and adherens junctions, particularly exploring therapeutic interventions aimed at enhancing barrier integrity. Investigating how environmental and genetic factors influence barrier function could lead to personalized asthma management strategies. Advancements in single-cell RNA sequencing could help identify new cellular players in epithelial barrier dysfunction, offering insights into disease mechanisms and potential therapeutic targets. Longitudinal studies tracking the progression of epithelial barrier dysfunction from early stages could provide valuable data on critical intervention points. Finally, initiating clinical trials to test barrier-enhancing therapies could evaluate their efficacy in reducing asthma exacerbations and improving patient outcomes.

Gauta 2024 04 05

Priimta 2024 04 24

REFERENCES

1. Cao Y, Wu Y, Hu S. 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;10:1036674.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

2. **Enilari O, Sinha S.** The global impact of asthma in adult populations. *Ann Glob Health.* 2019;85(1).
3. **Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al.** Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Respir Res.* 2023;24(1):169.
4. **Hsieh A, Assadinia N, Hackett T-L.** Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Front Physiol.* 2023;14:1113100.
5. **McBrien CN, Menzies-Gow A.** The biology of eosinophils and their role in asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:93.
6. **Heijink IH, Kuchibhotla VN, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, et al.** Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy.* 2020;75(8):1902-17.
7. **Frey A, Lunding LP, Wegmann M.** The Dual Role of the Airway Epithelium in Asthma: Active Barrier and Regulator of Inflammation. *Cells.* 2023;12(18):2208.
8. **Diamant Z, Boot JD, Virchow JC.** Summing up 100 years of asthma. *Respir Med.* 2007;101(3):378-88.
9. **Gauthier M, Ray A, Wenzel SE.** Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):660-8.
10. **Holgate ST.** A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(3):165-71.
11. **Loxham M, Davies D, Blume C.** Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(11):1299-313.
12. **Vieira Braga FA, Kar G, Berg M, Carpaij OA, Polanski K, Simon LM, et al.** A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat Med.* 2019;25(7):1153-63.
13. **Potaczek DP, Mieth S, Schindler V, Alhamdan F, Garn H.** Role of airway epithelial cells in the development of different asthma phenotypes. *Cell Signal.* 2020;69:109523.
14. **Rubin BK.** Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Transl Respir Med.* 2014;2:1-7.
15. **Rajavelu P, Chen G, Xu Y, Kitzmiller JA, Korfhagen TR, Whitsett JA.** Airway epithelial SPDEF integrates goblet cell differentiation and pulmonary Th2 inflammation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):2021-31.
16. **Zhao R, Fallon TR, Saladi SV, Pardo-Saganta A, Villoria J, Mou H, et al.** Yap tunes airway epithelial size and architecture by regulating the identity, maintenance, and self-renewal of stem cells. *Dev Cell.* 2014;30(2):151-65.
17. **Rock JR, Gao X, Xue Y, Randell SH, Kong Y-Y, Hogan BL.** Notch-dependent differentiation of adult airway basal stem cells. *Cell stem cell.* 2011;8(6):639-48.
18. **Montoro DT, Haber AL, Biton M, Vinarsky V, Lin B, Birket SE, et al.** A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. *Nature.* 2018;560(7718):319-24.
19. **Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, Buchheit KM, Vukovic M, Deb C, et al.** Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature.* 2018;560(7720):649-54.
20. **Barbry P, Cavard A, Chanson M, Jaffe AB, Plasschaert LW.** Regeneration of airway epithelial cells to study rare cell states in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19:S42-S6.
21. **Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ.** Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):932-4. e1.
22. **Georas SN, Rezaee F.** Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):509-20.
23. **Laulajainen-Hongisto A, Toppila-Salmi SK, Luukkainen A, Kern R.** Airway epithelial dynamics in allergy and related chronic inflammatory airway diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:204.
24. **Hartsock A, Nelson WJ.** Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660-9.
25. **Post S, Nawijn M, Jonker M, Kliphuis N, Van Den Berge M, Van Oosterhout A, et al.** House dust mite-induced calcium signaling instigates epithelial barrier dysfunction and CCL 20 production. *Allergy.* 2013;68(9):1117-25.
26. **Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al.** Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):300-10. e11.
27. **Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, Sokolowska M, Bendelja K, Rückert B, et al.** Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):93-103.
28. **Godbole NM, Chowdhury AA, Chataut N, Awasthi S.** Tight junctions, the epithelial barrier, and Toll-like receptor-4 during lung injury. *Inflammation.* 2022;45(6):2142-62.
29. **Faura Tellez G, Vandepoele K, Brouwer U, Koning H, Elderman RM, Hackett T-L, et al.** Protocadherin-1 binds to SMAD3 and suppresses TGF- β 1-induced gene transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(7):L725-35.
30. **Cumplido-Laso G, Benitez DA, Mulero-Navarro S, Carvajal-Gonzalez JM.** Transcriptional Regulation of Airway Epithelial Cell Differentiation: Insights into the Notch Pathway and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14789.
31. **Kuchibhotla VN, Jonker MR, de Bruin HG, Noordhoek JA, Knight DA, Nawijn MC, et al.** Inhibition of β -catenin/CBP signalling improves airway epithelial barrier function and suppresses CCL20 release. *Allergy.* 2020;75(7):1786.
32. **Hackett T-L, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, Jackson GR, Hegele RG, et al.** Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(5):1090-100.
33. **Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al.** Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):549-56. e12.
34. **Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK.** Pathogenesis of asthma. *Lancet.* 2018;391:783-800.
35. **Heijink I, Nawijn M, Hackett TL.** Airway epithelial barrier function regulates the pathogenesis of allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):620-30.
36. **Nawijn MC, Hackett TL, Postma DS, van Oosterhout AJ, Heijink IH.** E-cadherin: gatekeeper of airway mucosa and allergic sensitization. *Trends Immunol.* 2011;32(6):248-55.
37. **Tunggal JA, Helfrich I, Schmitz A, Schwarz H, Günzel D, Fromm M, et al.** E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. *EMBO J.* 2005;24(6):1146-56.
38. **Hackett T-L, de Bruin HG, Shaheen F, van den Berge M, van Oosterhout AJ, Postma DS, et al.** Caveolin-1 controls airway epithelial barrier function. Implications for asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49(4):662-71.
39. **Ceteci F, Ceteci S, Zanuoco E, Thakur C, Becker M, El-Nikhely N, et al.** E-cadherin controls bronchiolar progenitor cells and onset of preneoplastic lesions in mice. *Neoplasia.* 2012;14(12):1164-IN31.
40. **Hackett T-L.** Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(1):53-9.
41. **Johnson JR, Roos A, Berg T, Nord M, Fuxe J.** Chronic respiratory aeroallergen exposure in mice induces epithelial-mesenchymal transition in the large airways. *PLoS One.* 2011;6(1):e16175.
42. **Hackett T-L, Warner SM, Stefanowicz D, Shaheen F, Pechkovsky DV, Murray LA, et al.** Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor- β 1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):122-33.
43. **Reid AT, Nichol KS, Chander Veerati P, Moheimani F, Kicic A, Stick SM, et al.** Blocking Notch3 signaling abolishes MUC5AC production in airway epithelial cells from individuals with asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):513-23.
44. **Boxall C, Holgate S, Davies D.** The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J.* 2006;27(1):208-29.
45. **Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahela T.** Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):599-606.

The role of the allergist in the management of chemotherapy-induced hypersensitivity reactions

ALERGOLOGO VAIDMUO CHEMOTERAPIJOS SUKELTŲ PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ VALDYME

EDGARS SHLOMO ATIAS¹, JUSTINA ŠEMATONYTĖ²

¹LSMU MA Faculty of Medicine, ²LSMU MA the Department of Immunology and Allergology

Summary. Chemotherapy-Induced Hypersensitivity Reactions are one of the main problems for oncology physicians and chemotherapy patients. The hypersensitivity reaction can either cause the cessation of the first-line treatment and it may impair the final result and impede or decrease the chances for successful treatment. Chemotherapy drugs are foreign substances that are capable to inducing the various hypersensitivity reactions from mild cutaneous symptoms to severe respiratory distress and cardiovascular collapse. The original Gell and Coomb's classification categorizes hypersensitivity reactions into four types according to the type of immune response and the effector mechanism responsible for cell and tissue injury. The most common reactions are caused by platinum compounds, taxanes, epipodophyllotoxins, and asparaginase. The use of biologicals is increasing now, and these drugs are frequent causes of hypersensitivity reactions too. Skin testing is a method of diagnosing drug hypersensitivity, but it has not been developed enough in the field of medical oncology where a variety of the antineoplastic agents may be caused hypersensitivity reactions. Drug desensitization is the beneficial therapy in patients with chemotherapy-induced hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. This is useful for chemotherapy patients with malignancies and hematological diseases when no comparable alternative is available.

Keywords: chemotherapy-induced hypersensitivity reactions, skin testing, drug desensitization.

Santrauka. Chemoterapijoje vartojamų vaistų sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos yra viena pagrindinių problemų, su kuria susiduria gydytojai onkologai ir piktybinėmis ligomis sergantys pacientai. Išryškėjus padidėjusio jautrumo reakcijoms į medikamentus, skirtus gydyti onkologines ligas, neretai nutraukiamas pirmosios eilės vaistinių preparatų skyrimas, o tai gali sumažinti sėkmingo gydymo galimybes. Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti nuo lengvų odos simptomų iki sunkių kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomų (pvz., anafilaksinio šoko). Gell ir Coombs klasifikacijoje padidėjusio jautrumo reakcijos suskirstytos į keturis tipus pagal imuninio atsako tipą ir mechanizmą, atsakingą už ląstelių ir audinių pažeidimus. Dažniausiai reakcijas sukelia platinos junginiai, taksanai, epipodofilotoksinai ir asparaginazė. Didėja biologinių vaistų, kurie taip pat laikomi dažna padidėjusio jautrumo reakcijų priežastimi, vartojimas onkologijoje. Klinikinėje praktikoje lengva atlikti alerginius odos mėginius, siekiant diagnozuoti įsijautrinimą onkologinėms ligoms gydyti skirtiems vaistams, tačiau šie tyrimai vis dar nėra dažnai atliekami. Desensibilizacija – tai procesas, kurio metu keičiamas imuninis atsakas į vaistą ir sukeliamą laikina tolerancija. Šis gydymo metodas yra gyvybiškai svarbus, kai nėra alternatyvių gydymo būdų ir (arba) medikamentų.

Reikšminiai žodžiai: chemoterapijos sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, alerginiai odos tyrimai, desensibilizacija vaistams.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1426>

INTRODUCTION

Chemotherapy drugs are a cornerstone of cancer treatment, used to kill rapidly dividing cancer cells and slow or halt tumor growth. However, their use is frequently accompanied by a range of adverse effects, including nausea, vomiting, fatigue, and hair loss. One of the most concerning of these is hypersensitivity reactions (HSRs), which can occur in response to the administration of chemotherapy drugs.

HSRs are immune-mediated reactions that can range from mild to life-threatening. They can occur immediately, within minutes to hours after drug expo-

sure, or several days after drug administration. HSRs can manifest in a variety of ways, including: skin rash, itching, hives, facial swelling, shortness of breath, chest pain, and anaphylaxis. These reactions may lead to treatment interruption, dose reduction, or even discontinuation of the treatment. On some occasions, it may be lethal because of anaphylaxis.

The mechanisms underlying HSRs are complex and varied, involving multiple components of the immune system, including: antibodies, immune complexes, and T-cells (cytotoxic and natural killers). Understanding the types of HSRs and their clinical manifestations is

Moksliniai darbai ir apžvalgos

critical for accurate diagnosis and effective management. Moreover, identifying risk factors for HSRs and developing strategies to prevent and control their occurrence is essential for ensuring the safety and efficacy of chemotherapy treatment.

CLASSIFICATION

HSRs can be classified into four types based on the underlying mechanisms of the immune response this classification system is also referred to as Gell and Coombs classifications (Table 1) [1].

Type I

Type 1 HSRs involve the activation of B-cells, which produce IgE antibodies in response; to an allergen, including certain chemotherapy drugs. The binding of these IgE antibodies at a specific binding site (FcεRI), on the surface of mast cells and basophils) [2, 3]. This leads to the release of vasoactive inflammatory mediators including: histamine, tryptase, prostaglandins, and leukotrienes, propagating the inflammatory cascade, which in turn gives us the presentation of the HSRs [3].

Histamine is a particularly important mediator in type I reactions. It causes vasodilation and increased vascular permeability, leading to edema and swelling. It also stimulates the contraction of smooth muscle in the lungs, causing bronchoconstriction and wheezing. In severe cases, the release of histamine can lead to anaphylaxis, a life-threatening condition that can cause difficulty breathing, a rapid heart rate, and low blood pressure (Table 2) [4].

Type II

Type II HSRs are mediated by IgG antibodies that recognize and bind to antigens on the surface of cells, including drug-induced antigens. This binding triggers the activation of the complement system, which causes the destruction of the cells by phagocytic cells. In the case of chemotherapy drugs, type II reactions can lead to hemolytic anemia, thrombocytopenia and other blood disorders [4, 5].

Type III

Type III HSRs to chemotherapy drugs involve the formation of immune complexes, which are composed of drug metabolites or drug-protein complexes that are recognized as foreign by the immune system. The

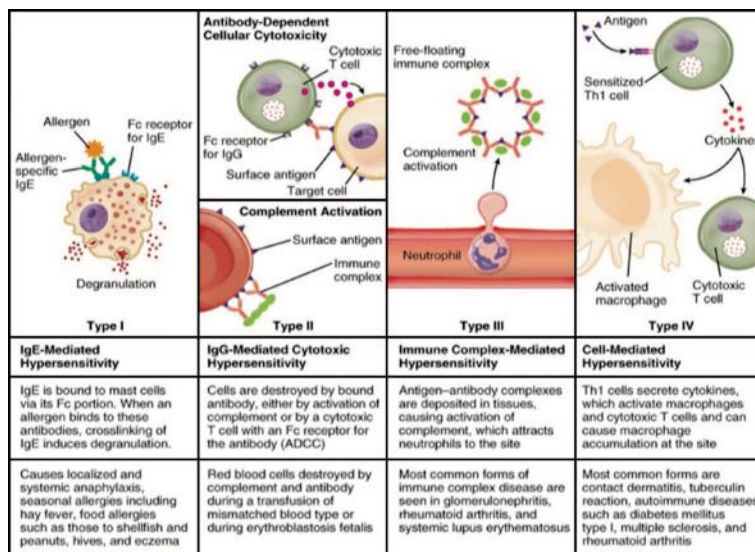


Figure 1. Hypersensitivity reactions by Coomb and Gel classification (adopted from Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013)

Table 1. The classification of Coombs and Gell's hypersensitivity reaction type I-IV [1]

Hypersensitivity Type	Mechanism	Key factors	Timeframe
Type I (Immediate)	IgE-mediated	IgE antibodies, mast cells, basophils	Within minutes
Type II (Cytotoxic)	Antibody-mediated cell destruction	IgG/IgM antibodies, complement system	Variable
Type III (Immune Complex)	Immune complex formation	IgG antibodies, complement system	Hours to days
Type IV (Delayed)	T cell-mediated	T cells, macrophages	Hours to days

Table 2. Immediate HSRs symptoms to chemotherapy agents (adapted from EAACI Position Paper) [20]

Category	Key Symptoms
Cardiovascular	Sensation of faintness, hypotension
Respiratory	Dyspnea, cough, wheezing
Neurological	Feelings of anxiety, alterations in cognitive state
Gynecological	Pruritus in vaginal region, uterine cramping
Cutaneous and Mucosal	Flushing, appearance of urticaria, angioedema
Craniofacial	Ocular pruritus, nasal pruritus, tingling of lips
Gastrointestinal	Nausea, abdominal cramping, diarrhea

deposition of these immune complexes in tissues can lead to inflammation and tissue damage, particularly in organs such as the kidneys, lungs, and joints [6].

Type IV

Type IV HSRs are mediated by T-cells, particularly CD4+ helper T cells. When a drug is introduced into the body, it is processed by antigen-presenting cells, which present drug-specific peptides to CD4+ T-cells. These T-cells become activated and release cytokines that recruit and activate macrophages and other immune cells. The activation of these cells leads

to inflammation and tissue damage, which can manifest as skin rash, blistering, other skin lesions, or as inflammation in the lungs, liver, or other organs [7].

It is important to mention that type IV hypersensitivity is also divided into 4 subclasses:

- IVa involves a Th1 response with monocyte involvement, leading to the release of cytokines such as IFN-gamma, IL-1, and IL-2.
- IVb is characterized by a Th2 response with eosinophil activation, accompanied by cytokines like IL-4, IL-5, and IL-13.
- IVc is associated with a T CD8+ response and the release of cytokines such as perforin, granzyme B, and Fas Ligand.
- IVd entails reactions from both T CD4+ and CD8+ cells, directing neutrophil activity and the release of cytokines like IL8 and granulocyte monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) [8].

CYTOKINE RELEASE REACTIONS

Cytokine release reactions (CRR) have clinical signs that manifest as a result of cytokine release leading to elevated serum TNF- α and IL-6 levels. CRR do not respond to premedication or slower infusion rate during the first infusion. CRR can occur at first infusion and present with flushing, fever, chills, rigor, headache, back pain, tachycardia, hypertension or hypotension, syncope, nausea, and vomiting. Some of these symptoms overlap with type 1 reactions which tend to occur after repeated exposure [9].

Infusion-related reactions

Patients mostly suffer from IRR (infusion-related reactions) at the first infusion. IRR (fever, rigors, chills, myalgias, arthralgias, nausea, vomiting, headaches, hypotension, hypertension, and flushing) are mediated by cytokine release from monocytes. It is usually affected by the infusion pulse. Clinical picture is similar to Type I HR or CRR, in severity; we observe only mild to moderate levels that will subside gradually with each following infusion, as well as good response to premedication [9].

Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions

Chemotherapeutic drugs have been widely used in the treatment of cancer disease for about 70 years, and the number of therapeutics is increasing. Despite the large number of chemotherapy drugs, hypersensitivity reactions are the most common among platinum compounds (cisplatin, carboplatin), epipodophyllo-

toxins (teniposide, etoposide), asparaginase, taxanes (paclitaxel), and procarbazine. Despite their prevalence and relevance, the ideal pathways for the diagnosis, treatment, and prevention of these reactions are still unclear. Furthermore, biologicals play a pivotal role as targeted therapies in treating cancer, with their usage expanding in clinical settings. As a result, they have become increasingly associated with hypersensitivity reactions (HSRs). Patients may experience HSRs to these medications either upon initial exposure or after multiple treatments, and these reactions can pose severe risks to life or restrict treatment choices.

Platinum agents

The platinum derivatives cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin are approved worldwide as agents in chemotherapy and are used as part of the treatment protocol (Table 3). Platinum derivatives exert their effects; the DNA adducts induce different cellular responses such as transcription inhibition, cell cycle arrest, DNA repair, and apoptosis [11]. HSRs to platinum agents are common, most patients experience mild reactions but the severity can vary and even lead to death [12].

Taxans

The anti-cancer activity of taxanes lies in their ability to trigger abnormal mitotic spindle formation by stabilizing microtubules, leading to the delay of mitotic progression and finally to cell death (Table 4) [13, 14]. However, the use of taxanes is not without its risks. During clinical therapy, we can expect the fol-

Table 3. Platinum agents and basic description of the mechanism of work [10]

Platinum Agent	Mechanism of Action
Cisplatin	Forms intrastrand and interstrand DNA crosslinks by binding to purine bases, leading to DNA damage and apoptosis.
Carboplatin	Similar to cisplatin, forms DNA crosslinks, but with a different spectrum of activity and reduced toxicity.
Oxaliplatin	Induces DNA damage by forming intrastrand crosslinks, particularly with guanine bases. Also interferes with RNA synthesis.

Table 4. Taxane family agents and their respective mechanisms [13]

Taxane Chemotherapy Agent	Mechanism of Action
Paclitaxel	stabilizes microtubules, preventing their depolymerization. This leads to the inhibition of mitosis and cell division, ultimately causing cell death.
Docetaxel	promotes the assembly of microtubules and inhibits their disassembly, leading to the stabilization of microtubules. This disruption of normal microtubule function results in cell cycle arrest and inhibition of cell proliferation.
Cabazitaxel	it is a semi-synthetic taxane derivative, which inhibits microtubule depolymerization. This action leads to cell cycle arrest and apoptosis, making it effective in the treatment of prostate cancer that is resistant to other treatments.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Table 5. Comparison between hypersensitivity testing methods [25–30]

Test	Duration	Procedure	Interpretation	Types of Reactions Evaluated	
Skin Prick Test	15–20 minutes	Small amount of allergen pricked into the skin	Size of wheal (bump) and flare (redness) measured	Immediate hypersensitivity reactions, such as hives or itching	Type I
Intradermal Test IgE	15–20 minutes	Allergen injected under the skin surface	Size of wheal and flare measured; smaller amounts injected	Immediate hypersensitivity reactions, like hives or anaphylaxis	Type I
Skin Patch Test	48–72 hours	Allergens applied to patches on the skin	Presence of localized skin reactions under the patches	Delayed-type hypersensitivity reactions, like contact dermatitis	Type IV

lowing complications: hypersensitivity, neurotoxicity, gastrointestinal issues, cardiovascular problems, hematological complications, skin toxicity, renal toxicity and toxicity, in the respiratory system [14].

Hypersensitivity reactions to platinum agents

HSRs of platinum agents are mostly type I or type IV. For type I, the most expected symptoms will be diffuse erythroderma, wheezing, facial edema, gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea), or anaphylaxis symptoms (dyspnea, hypotension). Contact dermatitis, maculopapular drug-induced rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and interstitial nephritis may occur in IV HSRs associated with platinum agents [18].

Hypersensitivity reactions to Taxanes

Hypersensitivity HSRs type II activation, supposedly triggered by their inactive ingredients: polyoxyethylated castor oil and Polysorbate 80 [19]. IgE type I reactions, in specific cases, usually occur after the first or second dose, commonly leading to back or pelvic pain. There were several case reports of acute liver injury associated with taxanes such as docetaxel and paclitaxel that occurred in patients experiencing acute hypersensitivity infusion reactions. Type III antigen–antibody complex formation causing urticarial vasculitis has been reported [22].

Hypersensitivity reaction to asparaginase

There are 3 types of asparaginase: native L-asparaginase (L-ASP), derived from *Escherichia coli*, pegylated asparaginase (PEG-ASP), derived from *Escherichia coli* conjugated with polyethylene glycol; and Erwinia-ASP, derived from bacterial strains of *Erwinia chrysanthemi*. HRS is related to IgE antibody formation that may lead to anaphylaxis (Type I) as well as IgM or IgG antibody complex formation (Type III) [23, 24].

Diagnostics of hypersensitivity reactions

Skin Prick Tests (SPTs) are routinely used in clinical practice; they are easy and fast to perform and are relatively safe and cheap [25]. SPT is a minimally invasive procedure that provokes histamine release in the skin via IgE-induced skin mast cell degranulation, leading to the generation of a wheal, which can then be measured. In a positive skin test, a mean wheal diameter ≥ 3 mm denotes sensitization to the tested

Table 6. Comparison of dilution for prick test and intradermal tests [20]

Drug	Prick Test Dilutions/Ratio	Intradermal Test Dilutions (mg/ml)
Paclitaxel	1 part in 10	1 part in 1000 (0.001), 1 part in 100 (0.01), 1 part in 10 (0.1)
Docetaxel	1 part in 1	1 part in 100 (0.01), 1 part in 10 (0.1)
Carboplatin	1 part in 1	1 part in 100 (0.01), 1 part in 10 (0.1), 1 part in 1
Cisplatin	1 part in 1	1 part in 100 (0.01), 1 part in 10 (0.1), 1 part in 1
Oxaliplatin	1 part in 1	1 part in 100 (0.01), 1 part in 10 (0.1), 1 part in 1
L-Asparaginase	A drop of reconstituted 5000 Kallikrein Units	0.01 mL of reconstituted 5000 Kallikrein Units

allergen but not necessarily clinical allergy [25, 27].

The Skin Patch Tests are the gold standard for detecting type IV HSRs, as it has high sensitivity and specificity between that ranges between 70–80% (Table 5) [28]. The recommendation varies in regards to the period of testing in that testing should be performed from 3 weeks to 6 months following the resolution of the eruption and the severity of cutaneous manifestations recommended.

Intradermal testing is utilized to evaluate IgE-mediated reactions, with immediate readings taken 15–30 minutes post-test. Conversely, for drug-induced T-cell-mediated immune responses, intradermal testing involves delayed readings conducted 48–96 hours after the test.

Drug desensitization

Drug desensitization (DD) is a process where a problematic drug is given in progressively increasing doses until the total amount administered reaches the intended therapeutic dosage within a set duration. DD induces a temporary state of tolerance, during which the drug can be administered safely. DD has been recommended for immunoglobulin E (IgE)-mediated immediate hypersensitivity. However, its indications have recently been expanded to include non-IgE-mediated, non-immunological, or delayed T cell-mediated reactions [31].

Skin testing should usually be performed by an allergist to confirm hypersensitivity to a particular medication. There are different desensitization protocols (rapid, slow, multi-bag, or one-bag, with different target doses) suggested for each individual drug by an allergist. An appropriate desensitization protocol should be selected with consideration for concentration, dosage, dosing interval, and route of administration [32]. The treatment can be stopped immediately if any adverse reactions occur. The doses can then be readjusted, and treatment can continue using a different DD protocol. The procedure is always performed in an inpatient clinic where the patient can have immediate access to intubation and resuscitation if it is needed. In rare cases, a late-onset of DD may occur. It may manifest with serum sickness, anemia, nephritis and thrombocytopenia [33].

Patients are premedicated before DD with an agent to counter the specific hypersensitivity symptoms. H1 blockers, H2 blockers and glucocorticoids can be used as premedication. NSAIDs can help control the symptoms of possible cytokine release syndrome [34].

DD should be considered contraindicated in situations (Table 7) where the risks heavily outweigh the potential benefits. In immediate HSR, DD should be considered absolutely contraindicated in patients who have uncontrolled asthma or chronic obstructive pulmonary disease, those who are hemodynamically unstable, and those with poorly controlled cardiovascular disease. β -blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) treatment, previous serious anaphylactic reactions or chronic liver and kidney diseases that may put patients at high risk for a severe reaction when undergoing a procedure should be considered as relative contraindications. In delayed HSR, it is contraindicated in patients whose reaction suggests a history of severe cutaneous reactions such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug induced hypersensitivity syndrome, drug rash with eosinophilia and acute generalized exanthematous pustulosis [35].

The result of DD is temporary and is only maintained through continually repeated exposure to the specific drug. DD has been performed successfully not only with chemotherapy drugs but also with antibiotics, antiretrovirals, antimycobacterials, vaccinations, insulin, hormonal therapy, monoclonal antibodies and other biologics [33].

DISCUSSION

Allergists play a very important role in managing hypersensitivity reactions. The expertise lies inaccurately

Table 7. High and low risk desensitization criteria [20]

Risk Level	Low Risk	High Risk
Grade of Hypersensitivity Reaction (HSR)	Grade I or Grade II	Grade III
ST Status	Negative	Positive
Comorbidities	Absence of underlying health conditions	Presence of: Respiratory pathologies, mastocytosis, cardiac pathologies: coronary disease, Arterial hypertension
Medications	Not treated with beta-blockers, ACE inhibitors	Treated with Beta-blockers, ACE inhibitors
Pregnancy status	Not pregnant	Pregnant

*ST (skin test – skin prick test or/and intradermal test).

diagnosing allergic reactions, classifying the reaction into the correct type, and utilizing specialized tests like skin pricks intradermal tests, or even skin patch test. When the trigger is identified, allergists develop personalized treatment plans for patient which may include desensitization, premedication or alternative chemotherapy. Importantly, they educate and support patients, helping them understand their condition and manage it effectively over the long term. By offering expertise, support, and personalized care, allergists serve as invaluable allies in the journey of patients with chemotherapy agent hypersensitivity.

In medicine, the importance of identification of potential triggering factors and the understanding of cross-reactivity among substances stand as fundamental pillars for ensuring patient safety and effective treatment outcomes. When dealing with individuals who have a history of already confirmed hypersensitivity reactions, the meticulous assessment of medications and other substances becomes imperative to avoid triggering the cascade that will initiate an adverse reaction.

For example, the case of oral etoposide, which, on its own, does not usually induce hypersensitivity reactions. However, when considering Teniposide and intravenous etoposide, the solvents used such as cremophor and polysorbate 80 have been implicated as potential triggers for hypersensitivity reactions. This underlines the importance of not only examining the active ingredients of medications but also carefully considering the composition of their vehicles or carriers not to mention the importance of checking and rechecking the possibility of past reactions that should raise a red flag for an allergist [20].

Another example is the structural similarity between castor oil and Polysorbate 80 with components found in certain vaccines, including those that were developed to combat SARS-CoV-2. There was none to mild correlation between castor oil and Polysorbate 80 to SARS-CoV-2 vaccine components, suggesting the

Moksliniai darbai ir apžvalgos

need for evaluation when considering vaccination in individuals with known sensitivities [21].

The Brigham and Women's Hospital's experience showed that 98.7% of the 232 DDs to platins were completed successfully, and the results showed that RDD was safe and effective. It was found a tendency that drug skin test positivity is a potential marker for identifying high-risk patients who will have BTRs during RDDs to platins. While SPTs with taxanes were mostly negative [33]. Furthermore, it was found that rapid DD for platinum-based chemotherapy drugs significantly increases peripheral blood IL-10 levels which is also known as human cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF), an anti-inflammatory cytokine [34].

It is known that, in general, the incidence of HSRs to platinum or other agents increases as the number of administrations increases. Additionally, it has been reported that the combined use of liposomal doxorubicin and carboplatin is associated with a reduced HSR incidence rate when compared with combinations with paclitaxel and carboplatin alone, which suggests the possibility that liposomes have some impact on immune cells. However, the underlying mechanism for this remains unclear [35].

The future of desensitization is very important in allowing physicians to provide first-line therapies, contributing to a higher success rate in treatment. Looking to the future, advancements in desensitization techniques hold considerable promise in expanding treatment options for individuals with hypersensitivity reactions. By gradually exposing patients to allergens in controlled settings, desensitization therapies aim to build tolerance (temporary) and reduce the risk of adverse reactions. The continued refinement and widespread adoption of such techniques are revolutionizing the management of hypersensitivity disorders, allowing healthcare providers to deliver more personalized and effective care [36].

CONCLUSIONS

Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions are one of the main problems in the management of oncology diseases. Chemotherapy drugs are capable of inducing the various hypersensitivity reactions from mild cutaneous to severe respiratory and cardiovascular symptoms. Skin testing helps to diagnose drug hypersensitivity. Desensitization is beneficial for patients with confirmed hypersensitivity to chemotherapy drugs. Desensitization has a high success rate, allowing the attending physicians to keep their preferred first-line treatment. The role of an allergist is particularly important in the diagnosis and management of hypersensitivity to chemotherapy drugs.

*Gauta 2024 04 12
Priimta 2024 05 03*

REFERENCES

1. **Dispenza MC.** Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-3.
2. **Vitte J, Vibhushan S, Bratti M, Montero-Hernandez JE, Blank U.** Allergy, anaphylaxis, and nonallergic hypersensitivity: IgE, mast cells, and beyond. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):501-15.
3. **Han J, Pan C, Tang X, Li Q, Zhu Y, Zhang Y, et al.** Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Front Immunol.* 2022;13:1016730.
4. **Wilkerson RG.** Drug hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(3):473-89.
5. **Bajwa SF, Mohammed RH.** Type II hypersensitivity reaction. 2023 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
6. **Usman N, Annamaraju P.** Type III hypersensitivity reaction. 2023 May 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
7. **Marwa K, Kondamudi NP.** Type IV hypersensitivity reaction. 2023 Aug 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
8. **Czarnobilska E, Obtułowicz K, Wsolek K.** Reakcja alergiczna typu IV i jej podtypy [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Przegl Lek.* 2007;64(7-8):506-8.
9. **Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al.** Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022;77(1):39-54.
10. **Ciarimboli G.** Anticancer platinum drugs update. *Biomolecules.* 2021;11(11):1637.
11. **Jeon J, Lee S, Kim H, Kang H, Youn H, Jo S, et al.** Revisiting platinum-based anticancer drugs to overcome gliomas. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5111.
12. **Salman B, Al-Rasbi F, Al-Ward N, Al-Baimani K, Burney IA, Abdullah E, et al.** Predictors of hypersensitivity reactions to platinum-based chemotherapy in a tertiary care hospital in Oman: a case control study. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2023;23(2):233-8.
13. **Vennin C, Cattaneo CM, Bosch L, Vegna S, Ma X, Damstra HGJ, et al.** Taxanes trigger cancer cell killing in vivo by inducing non-canonical T cell cytotoxicity. *Cancer Cell.* 2023;41(6):1170-85.e12.
14. **Nižnanský L, Osinová D, Kuruc R, Hengerics Szabó A, Szórádová A, Masár M, et al.** Natural taxanes: from plant composition to human pharmacology and toxicity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15619.
15. **Eroglu I, Filippova OT, Kirrane M, Orpen M, Almonte V, Thomas R, et al.** Safety and efficacy of an outpatient 12-step desensitization protocol for antineoplastic agents. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;ijgc-2022-003466.
16. **Morgan R, Parsad S, Turaga KK, Eng OS.** HIPEC with cisplatin in a patient with a prior hypersensitivity reaction to systemic oxaliplatin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;127(6):551-3.
17. **Puxeddu I, Petrelli F, Guerrieri ME, Cosio S, Del Corso I, Rocchi V, et al.** The role of skin tests in the prevention and diagnosis of hypersensitivity reactions to platinum agents in gynecological cancer: a single-center Italian retrospective study. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5468.
18. **Uzzaman A, Cho SH.** Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):96-9.
19. **Cortellini G, Raiteri A, Biagioni B, Liberati S, Lippolis D, Cortellini G, Piscaglia F.** Taxanes hypersensitivity is not a risk factor for severe reactions to SARS-CoV-2 vaccines. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2023;55(5):229-34.
20. **Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al.** Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2022;77(2):388-403.
21. **Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC.** Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug 1;21(4):401-409.
22. **Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP.** Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgrad Med J.* 2015;91(1073):145-50.
23. **Battistel AP, Rocha BSD, Santos MTD, Daudt LE, Michalowski MB.** Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(1):9-14.

24. **Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B.** Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. *Future Oncol.* 2022;18(10):1285-99.
25. **Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF.** Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):647-57.
26. **Lote S, Gupta SB, Poulouse D, Deora MS, Mahajan A, Gogineni JM, et al.** Role of the skin prick test in urticaria patients. *Cureus.* 2022;14(2):e21818.
27. **Nicholson PJ.** When to patch test and when to prick test. *Occup Med (Lond).* 2019;69(7):521.
28. **Muthupalaniappen L, Jamil A.** Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malays Fam Physician.* 2021;16(2):19-26.
29. **Woodruff CM, Botto N.** The role of patch testing in evaluating delayed hypersensitivity reactions to medications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):548-61.
30. **Triwatcharikorn J, Pholmoo N, Ratanasutiranont N, Rerknimitr P, Klaewsongkram J.** Skin testing might have a diagnostic role in immune complex-mediated hypersensitivity reactions. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(1):27-30.
31. **Hong DIC.** Desensitization for allergic reactions to chemotherapy. *Yonsei Med J.* 2019;60(2):119-25.
32. **Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al.** Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2013;68(7):844-52.
33. **Gorgulu Akin B, Erkoç M, Korkmaz ET, Ozdel Ozturk B, Colak S, Ozalp Ates FS, et al.** Rapid drug desensitization with platin-based chemotherapy: Analysis of risk factors for breakthrough reactions. *World Allergy Organ J.* 2021;15(1):100619.
34. **Tüzer C, Sari M, Aktaş Çetin E, Ak N, Büyüköztürk S, et al.** Rapid drug desensitization for platinum-based chemotherapy drugs significantly increases peripheral blood IL-10 levels. *Allergy.* 2020;75(11):2942-5.
35. **Miyamoto S, Okada R, Ando K.** Platinum hypersensitivity and desensitization. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(9):795-804.
36. **Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG.** Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):112.

Mokslinės tezės

Benralizumabo veiksmingumas, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma. BREEZE studijos Lietuvos pacientų duomenys

EFFECTIVENESS OF BENRALIZUMAB IN LITHUANIAN COHORT OF SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS IN BREEZE STUDY

KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ¹, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ², MARIUS ZOLUBAS³, OLGA MERKUTOVA-PETROŠIENĖ³, VYTIS ČIŽINAUSKAS⁴, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,

³Respublikinė Klaipėdos ligoninė, ⁴„AstraZeneca Lietuva“

Įvadas. Lietuvos ir Vidurio Rytų Europos šalių klinikinės praktikos tyrimų duomenys, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma (SEA) benralizumabu, yra riboti. BREEZE tyrimas (retrospektyvusis benralizumabo tyrimas, skirtas apibūdinti pacientų savybes, gydymo būdus ir rezultatus klinikinėje praktikoje, Vidurio Rytų Europos ir Baltijos šalyse) yra tarptautinės įrodymų generavimo programos XALOC dalis. **Tikslas.** Įvertinti benralizumabo veiksmingumą klinikinėje praktikoje, gydant SEA sergančius pacientus Lietuvoje. **Tyrimo metodai.** Šiame tyrime aprašomi Lietuvos pacientų, dalyvavusių BREEZE tyrime, duomenys. Į tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sergantys SEA, kuriems skirta bent viena benralizumabo dozė. Pacientai stebėti iki 56 sav. nuo tyrimo pradžios. **Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 49 pacientai, iš jų 33 (69 proc.) buvo moterys. Vidutinis pacientų amžius, pradėjus vartoti benralizumabą, buvo 59,5 metų. Tyrimo pradžioje vidutinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo 500 ląstelių/ μ l (60 proc. pacientų nustatyta daugiau nei 400 ląstelių/ μ l), o vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę – 1 570 ml. Pradėjus gydymą benralizumabu geriamuosius gliukokortikoidus (GGK) nuolat vartojo aštuoni pacientai (16,3 proc.), o vidutinė paros GGK dozė – 6,5 mg (50 proc. (n = 4) vartojo daugiau nei 5 mg per parą). Pradinis vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis – 2,8 (95 proc. pasikliautinis intervalas – 2,3–3,3). Per 56 sav. nuo įtraukimo į tyrimą pacientai vidutiniškai gavo devynias (1–9) benralizumabo injekcijas. Vidutinis metinis paūmėjimų dažnis 16 ir 48 gydymo benralizumabu savaitę atitinkamai sumažėjo iki 0,3 ir 0,27 (atitinkamas sumažėjimas – 89 proc. ir 90 proc.). 48 gydymo benralizumabu savaitę GGK nebevartojo 62,5 proc. (n = 6) pacientų, vartojusių GGK tyrimo pradžioje, o daugiau nei 5 mg per parą vis dar vartojo 25 proc. (n = 2) pacientų. **Išvados.** Remiantis žinoma informacija, tai pirmasis Lietuvoje klinikinės praktikos tyrimas, kuriame vertinamas benralizumabo veiksmingumas, gydant SEA sergančius pacientus. Tyrimas parodė, kad klinikinėje praktikoje benralizumabas yra taip pat veiksmingas, kaip ir atsitiktinių imčių tyrimuose.

Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents. A pilot study

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS, SUSIJUSIOS SU PLATINOS PRIEŠVĖŽINIAIS VAISTAIS. PILOTINIS TYRIMAS

EDGARS ŠLOMO ATIAS¹, JUSTINA ŠEMATONYTĖ², BRIGITA GRADAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Faculty of Medicine, ²LSMU MA the Department of Immunology and Allergology

Introduction. Platinum antineoplastic agents (PAA) (cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin) have been approved for the first-line chemotherapy of numerous malignancies, such as ovarian, bladder, colorectal, and lung cancer. Their widespread use has resulted in a significant increase in drug-induced hypersensitivity reactions. Hypersensitivity usually appears after multiple infusions of PAA, suggesting type I hypersensitivity reactions. **Aim.** To evaluate the type and prevalence of hypersensitivity to PAA among the

patients, studied due to suspected PAA allergy in the Department of Immunology and Allergology of HLUHS Kaunas Clinics. **Methods.** A retrospective study of 20 patients (19 women and 1 man) (mean age: 62.31 ± 8.28 years) who were consulted for suspected PAA allergy in the Department of Immunology and Allergology, HLUHS Kaunas Clinics during 2021–2023. All subjects underwent skin provocation tests with PPP: skin prick tests with carboplatin (10 mg/ml) were performed for 50% of subjects, 40% with oxaliplatin (1 mg/ml), and 25% with cisplatin (1 mg/ml); whereas, intradermal skin tests were performed in 50% of subjects: 25% with carboplatin (0.1 mg/ml), 30% with oxaliplatin (0.5 mg/ml) and 15% with cisplatin (0.11 mg/ml). During diagnostic tests, immediate hypersensitivity reactions were evaluated after 20 minutes and delayed-type reactions – after 24 hours. **Results.** 65% of studied subjects confirmed hypersensitivity to PAA: carboplatin ($n = 8$), oxaliplatin ($n = 5$), and cisplatin ($n = 4$). All of them have immediate hypersensitivity reactions and 70% delayed-type reactions. 40% of subjects with PAA had ovarian cancer. The most common complaints were hives ($n = 7$), facial flushing ($n = 5$), itching ($n = 5$), shortness of breath ($n = 5$), and nausea ($n = 5$). **Conclusions.** Evaluation of patients with suspected allergy to platinum antineoplastic agents showed that 65% of them are sensitised (most commonly to carboplatin and oxaliplatin) and have an immediate type of hypersensitivity with prevalent clinical sign–hives.

Širdies adrenerginės inervacijos pokyčiai gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą dviejų ilgai veikiančių bronchus plečiamųjų vaistų deriniu

THE IMPACT OF DUAL BRONCHODILATION ON CARDIAC AUTONOMIC INTEGRITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

IEVA DIMIENĖ¹, DEIMANTĖ HOPPENOT¹, DONATAS VAJAUSKAS², INESA JERMALAVIČIENĖ³, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Radiologijos klinika, ³LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Įvadas. Sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), būdingas širdies simpatinio tonuso padidėjimas, susijęs su didesne aritmijų ir staigios mirties rizika. Nustatyta, kad gydymas ilgai veikiančio β_2 agonisto (IVBA) ir muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) deriniais yra ne tik saugus, bet ir naudingas širdies veiklai. Vis dėlto, duomenų apie IVBA ir IVMB poveikį širdies adrenerginei inervacijai nėra. **Tikslas.** Įvertinti ryšį tarp kvėpavimo funkcijos ir širdies adrenerginės inervacijos, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, bei širdies adrenerginės inervacijos pokyčius, gydant IVBA ir IVMB. **Tyrimo metodai.** Pacientams, kuriems iš naujo nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki LOPL, atlikta spirometrija ir dujų difuzija bei širdies adrenerginės inervacijos vaizdinimas su ¹²³I-jodu žymėtu metajodobenzilguanidinu (123I-MIBG) prieš gydymą ir 12 sav. nuo gydymo IVBA ir IVMB pradžios. Įvertintos koreliacijos tarp kvėpavimo funkcijos bei širdies 123I-MIBG vaizdinimo rodiklių prieš gydymą bei jų pokyčiai po 12 sav. gydymo. **Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 26 pacientai, 16 iš jų atliktas pakartotinis tyrimas po 12 sav. Prieš skiriant gydymą ($n = 26$), stebėta teigiama koreliacija tarp forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir ankstyvojo bei vėlyvojo širdies ir tarpuplaučio santykio (angl. *heart-to-mediastinum ratio*, HMR) širdies 123I-MIBG ($p = 0,03$; $r = 0,425$ ir $p = 0,05$; $r = 0,388$, atitinkamai). Plaučių difuzinė geba anglies monoksidui teigiamai koreliavo su išsiplovimo rodikliu širdies 123I-MIBG bei neigiamai su kairiojo skilvelio vėlyvuuju denervacijos rodikliu ($p = 0,007$, $r = 0,517$ ir $p = 0,041$, $r = -0,42$, atitinkamai). Nustatyta, kad po 12 sav. gydymo IVBA ir IVMB ($n = 16$) reikšmingai pagerėjo FEV_1 ($p < 0,01$) ir vėlyvojo HMR rezultatai (nuo 1,88 (interkvartilinis plotis – 0,37) iki 2 (interkvartilinis plotis – 0,41), $p = 0,026$). **Išvados.** Širdies adrenerginė inervacija reikšmingai susijusi su plaučių funkcijos rodikliais, sergant LOPL. Gydymas IVBA ir IVMB ne tik gerina kvėpavimo funkciją, tačiau teigiamai veikia ir širdies autonominę nervų sistemą.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Molekuliniai komponentai ir ekstraktai, vertinant įsijautrinimą naminių gyvūnų alergenams *in vitro*

MOLECULAR COMPONENTS AND EXTRACTS FOR IN VITRO ASSESSMENT OF SENSITIZATION TO PET ALLERGENS

SANDRA SAKALAUŠKAITĖ¹, EDITA GASIŪNIENĖ^{1,2}, BRIGITA GRADAUSKIENĖ²

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

Įvadas. Pastarąjį dešimtmetį įsijautrinimas naminių gyvūnų alergenams (NGA) sparčiai didėja, o įsijautrinimas kačių ir šunų alergenams pripažintas kaip didžiausias rizikos veiksnys alerginei astmai (AA) bei alerginiam rinitui (AR) išsivystyti. Tyrimų duomenimis, įsijautrinimo NGA diagnostika sudėtinga, nes pacientai įsijautrinę ne tik pagrindiniams NGA komponentams, kurių nepakanka ekstraktuose, todėl nepavyksta nustatyti viso įsijautrinimo šiems alergenams profilio. **Tikslas.** Nustatyti įsijautrinimą NGA, naudojant alergenų ekstraktus ir molekulinis komponentus, ir palyginti šių tyrimų rezultatus. **Tyrimo metodai.** Į tyrimą įtraukta 50 suaugusių pacientų (20–56 metų), kuriems pasireiškia AR ir (arba) AA, ir (arba) atopinis dermatitas (AD). Atliekamas specifinių IgE (sIgE) tyrimas skirtingomis *in vitro* sistemomis: naudojant alergenų ekstraktus („Euroline“, „Euroimmun“, Vokietija) bei molekulinis alergenų komponentus („Alex“, „MAD GmbH“, Austrija). **Rezultatai.** 29 iš 50 pacientų buvo įsijautrinę NGA: 20,7 proc. katės, 27,6 proc. šuns ir 51,7 proc. abiejų. Nustatyti pagrindiniai katės alergenų komponentai buvo Fel d 1 (72,4 proc.) bei Fel d 7 (34,5 proc.), o šuns – Can f 5 (51,7 proc.), Can f 1 (41,4 proc.) bei Can f 4 ir Can f fel d 1 (31,0 proc.). Atliekant kiekybinį vertinimą, nustatyta, kad sIgE kiekis prieš katės Fel d 7 alergeno komponentą bei šuns Can f 2,4,6 ir Can fel d 1 alergenų komponentus buvo reikšmingai didesnis sergančiųjų AD grupėje, lyginant su AA arba AA ir AR ($p = 0,039$). Nustatytas stiprus ryšys tarp sIgE kiekio prieš Fel d 1 komponentą ir katės alergenų ekstraktą ($r = 0,836$, $p = 0,001$) bei sIgE prieš Can f 1, Can f 4, Can f 6 ir šuns alergenų ekstraktą ($r = 0,836$; $0,752$, $p = 0,001$). O pacientams, įsijautrinusiems tik Can f 5 ir (arba) Can fel d 1 komponentui, įsijautrinimą vertinant ekstraktais, sIgE prieš šuns alergenų komponentus nenustatyta. **Išvados.** Vertinant įsijautrinimą naminių gyvūnų alergenams *in vitro*, naudojant molekulinis komponentus ir ekstraktus, nustatytas jautrumo katės alergenams profilis nesiskyrė, tačiau jautrumas kai kuriems šuns alergenų komponentams (Can f 5, Can fel d 1) nustatomas tik naudojant molekulinis komponentus.

Padidėjęs jautrumas penicilino grupės antibiotikams. Vieno centro patirtis

HYPERSENSITIVITY TO PENICILLIN GROUP ANTIBIOTICS. A SINGLE CENTER EXPERIENCE

MEIDA BAUBLYTĖ^{1,2}, MARTA MALAKAUSKAITĖ², BRIGITA GRADAUSKIENĖ³

¹LSMU MA Imunologijos laboratorija, ²LSMU MA Medicinos fakultetas, ³LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Penicilinai – tai vieni seniausių bei plačiausiai vartojamų antibiotikų, tačiau ir vieni iš dažniausiai padidėjusio jautrumo reakcijas sukeliančių beta laktaminių antibiotikų grupės atstovų. Apie 10 proc. žmonių mano, kad turi alergiją penicilinams, nors klinikiniai tyrimai, kurių metu vertinamas įsijautrinimas šiems antibiotikams, rodo, kad penicilinams alergiški tik apie 1 proc. asmenų. Tai rodo, kad dažnai neteisingai interpretuojamos pasireiškusių nepageidaujamos vaisto reakcijos. **Tikslas.** Išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje 2019–2022 m. tirtų suaugusiųjų, kuriems įtartas padidėjęs jautrumas penicilino grupės antibiotikams, duomenis, atsižvelgiant į demografinius rodiklius, įsijautrinimo pobūdį ir klinikinius požymius, pasireiškusių pirminės reakcijos metu. **Tyrimo metodai.** Į tyrimą įtraukti 82 asmenys, kuriems dėl įtariamo įsijautrinimo penicilino grupės antibiotikams pagal patvirtintą protokolą buvo atliekami alerginiai odos ir provokaciniai geriamieji mėginiai su penicilino grupės antibiotikais. **Rezultatai.** Atsižvelgiant į tiriamųjų amžių ir lytį, nustatyta, kad dažniau dėl įtariamo įsijautrinimo penicilinams kreipėsi vyresnės nei 65 metų amžiaus moterys

($p < 0,05$), tačiau reikšmingų sąsajų tarp lyties ir patvirtinto įsijautrinimo tirtiems antibiotikams atvejų skaičiaus nenustatyta. Atliekant odos dūrio arba įodinius mėginius su penicilino grupės antibiotikais, įsijautrinimas nustatytas 27,8 proc. tiriamųjų, iš jų dažniausiai – aminopenicilinams: amoksicilinui – 27,3 proc., ampicilinui – 13,6 proc., jų deriniui – 40,9 proc.; o jautrumas penicilinui nustatytas 4,6 proc. atvejų. Tolesni tyrimai parodė, kad 8,3 proc. asmenų, kurių alerginiai odos mėginiai su tiriamais antibiotikais buvo neigiami, provokacinis geriamasis mėginys su amoksicilinu buvo teigiamas. Patvirtinto įsijautrinimo tiriamiems antibiotikams grupės pacientų anamnezėse ankstesnės, su vaisto vartojimu sietinos pirminės reakcijos metu, vyravo tokie simptomai, kaip odos išbėrimas (76 proc.), niežulys (28 proc.), tinimas (16 proc.), respiraciniai simptomai (16 proc.), anafilaksinė reakcija (12 proc.), centrinės nervų sistemos simptomai (12 proc.), širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai (12 proc.), gastrointestinaliniai simptomai (4 proc.), kiti nespecifiniai simptomai (4 proc.). **Išvados.** Atlikus diagnostinius mėginius asmenims, kuriems įtarta alergija penicilino grupės antibiotikams, iš viso įsijautrinimas nustatytas 30,5 proc. tiriamųjų, dažniausiai – aminopenicilinams. Dažniausiai pasireiškęs pirminės reakcijos požymis buvo odos išbėrimas.

Kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymas tarp pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, prieš gydymą ir po gydymo mepolizumabu

DISTRIBUTION IN BLOOD EOSINOPHIL SUBTYPES BEFORE AND FOLLOWING TREATMENT WITH MEPOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², RYTĖ JURKUTĖ¹, GRETA DIDŽIULYTĖ¹, INESA JERMALAVIČIENĖ^{1,2}, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Kraujo eozinofilai pagal jų paviršiaus receptoriaus CD62L raišką yra skirstomi į du skirtingus potipius – uždegiminius eozinofilus (EOS_{uzd}) ir rezidentinius eozinofilus (EOS_{rez}). Žinoma, kad po sunkios eozinofilinės astmos gydymo biologiniais vaistais prieš interleukiną (IL) 5 dalis eozinofilų lieka kraujyje, tačiau nėra duomenų apie eozinofilų potipių pasiskirstymo kraujyje pokyčius, gydant mepolizumabu. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymo pokyčius, mepolizumabu gydant pacientus, sergančius sunkia eozinofiline astma. **Tyrimo metodai.** Tyrime dalyvavo 10 pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma ir nevartojančių geriamųjų gliukokortikoidų. Tiriamiesiems mepolizumabas buvo leidžiamas po oda (100 mg) kas 4 sav. Eozinofilų išskyrimas iš tiriamųjų kraujo atliktas prieš pirmąją mepolizumabo dozę ir po 4, 12 bei 24 sav. gydymo mepolizumabu. Kraujo eozinofilai išgryninti naudojant centrifugavimą aukšto tankio „Ficoll“ gradientu ir magnetinę separaciją. Eozinofilų skirstymas potipiais atliktas naudojant magnetinę žymę konjuguotus antikūnus prieš CD62L. Kiekvieno vizito metu pacientams buvo atliekama spirometrija, astmos kontrolės testas (AKT), bendrasis kraujo tyrimas, FeNO ir bendrasis IgE. **Rezultatai.** Pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, kraujyje prieš pirmą mepolizumabo dozę $72,9 \pm 4,3$ proc. išskirtų kraujo eozinofilų sudarė EOS_{uzd} , lyginant su $27,1 \pm 4,3$ proc. EOS_{rez} ($p < 0,01$). Gydant mepolizumabu, eozinofilų skaičius kraujyje sumažėjo iki 85,6–89,3 proc. Likusią eozinofilų daugumą kraujyje sudarė EOS_{rez} – $62,1 \pm 5,6$ proc., $61,2 \pm 4,4$ proc., ir $63,4 \pm 4,3$ proc. visų eozinofilų, lyginant su EOS_{uzd} ($p < 0,05$), atitinkamai po 4, 12 ir 24 sav. gydymo mepolizumabu. Taip pat pastebėtas reikšmingas forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir AKT padidėjimas be FeNO ir bendrojo IgE pokyčių. **Išvados.** Anti-IL-5 vaistas mepolizumabas keičia kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymą sunkia eozinofiline astma sergančių pacientų kraujyje, įsivyraujant rezidentiniams eozinofilams.

miRNR raiškos pokyčiai eozinofilų potipiuose ir jų reikšmė tikslinių genų reguliacijai, sergant alergine astma

MIRNA EXPRESSION CHANGES IN EOSINOPHIL SUBTYPES AND THEIR ROLE IN TARGET GENE REGULATION IN ASTHMA

GRETA DIDŽIULYTĖ¹, EGLĖ VASYLĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², INESA JERMALAVIČIENĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS²

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

Įvadas. Sergant alergine astma, ligos patogenezėje aktyviai dalyvaujančių eozinofilų mikroribonukleorūgščių (miRNR) raiška kinta. miRNR, reguliuodamos genų raišką, dalyvauja daugelyje ląstelių procesų. Žinomi du eozinofilų potipiai – plaučių rezidentiniai eozinofilai (EOS_{rez}) ir uždegiminiai eozinofilai (EOS_{ūzd}). Deja, nėra tyrimų apie eozinofilų potipių specifines miRNR ir jų genų taikinius, todėl jų identifikavimas padėtų geriau suprasti eozinofilų potipių biologinių savybių skirtumą. **Tikslas.** Nustatyti AA miR-185-5p, miR-146b-5p ir miR-21-5p raiškos pokyčius ir jų poveikį tiksliniams genams PRG2, CYSLTR1, RANTES, FOXO3 bei IL-1β EOS_{rez} ir EOS_{ūzd}. **Tyrimo metodai.** Tyrime dalyvavo 12 alergine astma (AA) sergančių pacientų ir 16 sveikų asmenų (SA). Eozinofilai iš periferinio kraujo išskirti taikant centrifugavimą aukšto tankio gradientu ir magnetinę separaciją, o eozinofilų potipiai atskirti taikant antrinę magnetinę separaciją prieš CD62L molekulę. miRNR ir genų taikinių raiška nustatyta taikant kiekybinę atvirkštinę transkriptazės polimerazės grandininę reakciją. **Rezultatai.** Tyrime nustatytas miR-185-5p ir miR-146b-5p raiškos padidėjimas abiejuose AA eozinofilų potipiuose, palyginus su SA eozinofilais ($p < 0,05$). miR-185-5p raiška buvo didesnė EOS_{ūzd}, palyginus su EOS_{rez} ($p < 0,05$). miR-21-5p raiška sumažėjo tik EOS_{ūzd}, palyginus su SA EOS_{ūzd} ($p < 0,05$). AA grupėje miR-185-5p geno taikinio CYSLTR1 raiška sumažėjo abiejuose eozinofilų potipiuose, palyginus su SA eozinofilais, tačiau kito geno taikinio – PRG2 – raiška sumažėjo tik EOS_{rez}, palyginus su SA EOS_{rez} ($p < 0,05$). Abiejuose AA eozinofilų potipiuose nustatyta sumažėjusi miR-146b-5p geno taikinio RANTES raiška, nors šis sumažėjimas didesnis EOS_{rez}, palyginus potipių tarpusavyje ($p < 0,05$). Galiausiai, AA grupėje miR-21-5p geno taikinio FOXO3 raiška sumažėjo abiejuose eozinofilų potipiuose, palyginus su SA eozinofilais ($p < 0,05$). Kito geno taikinio – IL-1β – raiška sumažėjo tik EOS_{rez}, palyginus tiek su AA EOS_{ūzd}, tiek su SA EOS_{rez} ($p < 0,05$). **Išvados.** Nustatyta, kad AA eozinofilų potipiuose miR-185-5p ir miR-146b-5p raiškos padidėjimas gali prisidėti prie jų tikslinių genų PRG2, CYSLTR1 bei RANTES reguliavimo.

Lėtinio uždegimo ir kraujo oksidacinio streso žymenų reikšmė monokloninių antikūnų prieš interleukiną 5 veiksmingumui vertinti, sergant sunkia eozinofiline astma

SIGNIFICANCE OF CHRONIC INFLAMMATION AND BLOOD OXIDATIVE STRESS MARKERS FOR EVALUATING THE EFFICACY OF ANTI-INTERLEUKIN-5 MONOCLONAL ANTIBODIES IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

RYTĖ JURKUTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², INESA JERMALAVIČIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Biologinė terapija prieš interleukiną 5 (IL-5) sumažina sunkios eozinofilinės astmos (SEA) paūmėjimų tikimybę ir priklausomybę nuo standartinio gydymo. Nors gydymas yra veiksmingas, atsiranda atvejų, kai atsakas nepakankamas, o dabartinėje klinikinėje diagnostikoje naudojami žymenys ne visada tiksliai rodo terapijos veiksmingumą. Lėtinio uždegimo ir oksidacinio streso citokinai galėtų tapti potencialiais prognostiniais ir diagnostiniais biožymenimis, leisiančiais geriau identifikuoti monokloninių antikūnų terapijai tinkamus pacientus. **Tikslas.** Ištirti lėtinio uždegimo (užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (TSLP), IL-4, IL-13, tirpaus IL-5 receptoriaus alfa subvieneto (sIL-5Rα), mezenchiminio-epitelinio

perėjimo faktoriaus (c-Met) bei I tipo kolageno C-telopeptido (ICTP)) ir kraujo oksidacinio streso (pentraksino 3 (PTX3), tioredoksino-1 (TRX1)) žymenų diagnostinę vertę monokloninių antikūnų prieš IL-5 veiksmingumui vertinti, sergant SEA. **Tyrimo metodai.** Į tyrimą įtraukta 11 sunkia eozinofiline astma sergančių tiriamųjų, iš jų paimtas kraujas ir, naudojant centrifugavimo metodą, išskirtas serumas. Siekiant atlikti atrinktų analizių kiekybinę analizę, įvykdytas tiriamųjų serumo imunofermentinės analizės testas (ELISA). Analizių kiekis nustatytas prieš (V1) bei po 1 mėn. (V2), 3 mėn. (V3) ir 6 mėn. (V4) nuo monokloninių antikūnų prieš IL-5 skyrimo pradžios. **Rezultatai.** Ištirus lėtinio uždegimo žymenų kiekį serume, nustatyti sumažėję TSLP, IL-4, IL-13, sIL-5R α , c-Met ir ICTP kiekiai serume V4 metu, lyginant su rezultatais prieš vaisto skyrimą ($p < 0,05$). Eotaksino kiekis V4 metu buvo padidėjęs, o IL-33 kiekis sumažėjo V2 metu, tačiau vėliau grįžo į pradinį lygį ($p < 0,05$). Ištirus kraujo oksidacinio streso žymenų kiekį serume, nustatytas padidėjęs PTX3 kiekis ($p < 0,05$) V4 metu, o TRX1 kiekiui monokloninių antikūnų terapija įtakos neturėjo ($p > 0,05$). **Išvados.** Gydymas monokloniniais antikūnais prieš IL-5 reikšmingai sumažino TSLP, IL-4, IL-13, sIL-5R α , c-Met ir ICTP kiekius SEA tiriamųjų serume, o eotaksino ir PTX3 kiekiai reikšmingai padidėjo. Šių biožymenų naudojimas ateityje galėtų padėti tiksliau vertinti biologinės terapijos prieš IL-5 veiksmingumą.

Kvėpavimo su grįžtamoju ryšiu ir dinaminių kvėpavimo pratimų lavinimo poveikis pacientų, sergančių plaučių vėžiu, funkicinei būklei po plaučių rezekcijos operacijų ankstyvuojančiu reabilitacijos laikotarpiu

EFFECT OF FEEDBACK BREATHING AND DYNAMIC BREATHING EXERCISES ON THE FUNCTIONAL STATUS OF LUNG CANCER PATIENTS AFTER LUNG RESECTION SURGERY DURING EARLY REHABILITATION

DEIMANTĖ BILIŪNAITĖ, BRIGITA SIPARYTĖ- SINKEVIČIENĖ
LSMU MA Reabilitacijos klinika

Įvadas. Dažna pacientų, kuriems atlikta plaučių operacija, problema – paviršutiniškas kvėpavimas dėl patiriamo pooperacinio skausmo, sumažėjusio plaučių tūrio, diafragmos disfunkcijos bei kitų fiziologinių pokyčių, dėl kurių didėja pooperacinių komplikacijų rizika. Taikant ankstyvąją kineziterapiją, gerėja plaučių ventiliacija, sumažėja pooperacinė hipoksemija, gerėja funkcinis pajėgumas, gyvenimo kokybė ir peties sąnario funkcija. **Tikslas.** Ištirti kvėpavimo pratimų su grįžtamoju ryšiu ir dinaminių kvėpavimo pratimų poveikį pacientų, sergančių plaučių vėžiu, funkcinės būklės pokyčiams po plaučių rezekcijos operacijų ankstyvuojančiu reabilitacijos laikotarpiu. **Tyrimo metodai.** Tyrime dalyvavo 30 pacientų, kurie serga plaučių vėžiu ir kuriems atlikta plaučių rezekcijos operacija. Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į dvi grupes: pirma grupė atliko pratimus, gerinančius įkvėpimą su grįžtamoju ryšiu, naudojant kvėpavimo treniruoklį, antra grupė – dinaminis kvėpavimo pratimus. Abiem grupėms taikytas diafragminis kvėpavimas. 1, 3 ir 6 d. vertintas skausmas, širdies susitraukimų dažnis, kraujo prisotinimas deguonimi, kvėpavimo dažnis, kvėpavimo sulaikymo trukmė, dusulys ir nuovargis, krūtinės ląstos ekskursija, judesių amplitudė, fizinis pajėgumas. **Rezultatai.** Nustatyta, kad, taikant kineziterapiją ankstyvuojančiu reabilitacijos laikotarpiu, visų tyrime vertintų asmenų funkcinės būklės rodiklių rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp abiejų grupių ($p > 0,05$), tačiau kiekvienoje grupėje pastebėtas statistiškai reikšmingas funkcinės būklės pagerėjimas: sumažėjo skausmo intensyvumas, kvėpavimo dažnis, didėjo kvėpavimo sulaikymo trukmė po iškvėpimo, krūtinės ląstos paslankumas ir deguonies prisotinimas po 6 min. ėjimo testo 3 ir 6 d. ($p < 0,05$). Operuotos pusės žasto lenkimo ir atitraukimo judesių amplitudė didėjo abeiose grupėse 3 ir 6 d., bet 6 d. amplitudė buvo mažesnė nei norma. 6 d. po operacijos pacientai nuėjo didesnę atstumą abeiose grupėse, o širdies susitraukimų dažnis antroje grupėje sumažėjo 3 d. **Išvados.** Kvėpavimo pratimai su grįžtamoju ryšiu ir dinaminiai kvėpavimo pratimai buvo vienodai veiksmingi pacientų, kuriems atlikta plaučių rezekcijos operacija, funkicinei būklei atkurti.

Sergančiųjų fibrozuojančia intersticine plaučių liga klinikinės charakteristikos. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos patirtis

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE: EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF PULMONOLOGY IN THE HOSPITAL OF LUHS KAUNO KLINIKOS

TOMAS BERNATAVIČIUS, KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos (FIPL) – tai reta ir heterogeniška intersticinių plaučių ligų (IPL) grupė, neigiamai veikianti pacientų funkcinį pajėgumą, gyvenimo kokybę, sukianti kvėpavimo funkcijos nepakankamumą ir lemianti ankstyvas mirtis. Lietuvoje klinikinės praktikos tyrimų apie FIPL sergančių pacientų klinikinės charakteristikas nėra. **Tikslas.** Išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Pulmonologijos klinikoje gydytų FIPL sergančių pacientų klinikinės charakteristikas. **Tyrimo metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti pacientų, kuriems nuo 2022 m. rugsėjo 1 d. iki 2023 m. rugsėjo 1 d. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje įvykusių IPL daugiadalykio konsiliumo metu diagnozuota FIPL, kitos ligos nei idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), klinikiniai duomenys. Vertinti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, plaučių fibrozę sukėlusią pagrindinę ligą, gretutinės ligos, paciento išsakomų simptomų spektras, plaučių funkcijos rodikliai, radiologiniai duomenys bei jų dinamika per metus. Progresuojanti plaučių fibrozė (PPF) nustatyta remiantis tarptautinėmis (ATS, ERS, JRS ir ALAT) rekomendacijomis. **Rezultatai.** Per tiriamus metus Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje FIPL patvirtinta 36 pacientams. Tarp jų 19 (52,7 proc.) vyrų ir 17 (47,3 proc.) moterų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $71,2 \pm 9,7$ metų. Pradinės vidutinis forsuotos gyvybinės talpos (FVC) buvo 72,5 proc. (mediana – 68 proc.), difuzinio pajėgumo anglies monoksidui (D_{LCO}) vidurkis – 52,8 proc. (mediana – 48 proc.), skaičiuojant procentais nuo normos. 52,7 proc. tiriamųjų vienerių metų laikotarpiu nustatytas FVC sumažėjimas daugiau nei 10 proc., o 33,3 proc. tiriamųjų FVC sumažėjo 5 proc. arba daugiau, bet ne daugiau nei 10 proc. nuo normos. Simptomų progresavimas nustatytas 44,4 proc., o radiologiniai fibrozės progresavimo požymiai – 52,7 proc. tyrimo dalyvių. Dažniausios nustatytos ligos, lėmusios plaučių fibrozę: fibrozuojanti nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) – 10 atvejų (27,8 proc.), hipersensitivityvusis pneumonitas (HP) – 3 atvejai (8,3 proc.), su jungiamojo audinio liga susijusi FIPL – 6 atvejai (16,6 proc.), o 17 (47,3 proc.) atvejų pagrindinės fibrozę lėmusios ligos nustatyti nepavyko. **Išvados.** Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje FIPL dažniausiai diagnozuota vyresnio amžiaus pacientams; vyrai ir moterys ja sirgo panašiu dažniu. Beveik pusei pacientų pagrindinės plaučių fibrozę lėmusios ligos nustatyti nepavyko.

Itin smulkių dalelių trijų vaistų derinio veiksmingumas, gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą. „TriOptimize“ tyrimo duomenys

EFFECTIVENESS OF EXTRAFINE SINGLE INHALER TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. “TRIOPTIMIZE” STUDY DATA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atlikta nemažai tyrimų, kuriuose vertinamas įvairių gydymo schemų veiksmingumas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Įrodyta, kad tikslinis gydymas yra dviguba arba triguba terapija. Stinga praktiniais įrodymais pagrįstų duomenų, kaip keičiasi ligos simptomai, plaučių funkcija, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, skirto gydymo režimo laikymasis, keičiant gydymą iš dvigubos arba trigubos terapijos, bet skirtinguose inhaliatoriuose, į gydymą triguba terapija viename inhaliatoriuje, formuojančiame itin smulkias vaisto daleles (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys). Straipsnyje pateikiami praktinio tyrimo „TriOptimize“ duomenys, kurie parodė, kad toks perėjimas pagerino ligos simptomus, plaučių funkciją, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir skirto gydymo režimo laikymąsi.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, CAT balas, gydymo režimo laikymasis.

Summary. Researchers have conducted several studies to evaluate the effectiveness of various treatment regimens for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Studies have demonstrated that targeted therapy can be either dual or triple therapy. There is a lack of real-world evidence-based data on changes in disease symptoms, lung function, health-related quality of life, and treatment adherence when switching from dual therapy or triple therapy, but in different inhalers, to extra-fine single-inhaler triple therapy (combination of beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium). The article presents data from the real-life study “TriOptimize”, which found that switching improved disease symptoms, lung function, health-related quality of life, and treatment adherence.

Keywords: COPD, extra-fine single inhaler triple therapy, CAT score, treatment adherence.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1428>

ĮVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai nuolat progresuojanti liga. Vertinant jos eigą, gydymas monoterapija (įkvėpiamuoju bronchus plečiamuoju vaistu) arba dviguba terapija (dviem bronchus plečiamaisiais vaistais arba bronchus plečiamojo vaisto ir įkvėpiamojo gliukokortikoido (IGK) deriniu) laikui bėgant tampa nepakankama, tad skiriama triguba terapija. Norint pasiekti optimalių gydymo rezultatų, svarbu ne tik tinkamai parinkti vaistą, tačiau apgalvoti ir jo skyrimo būdą (kiek prietaisų skiriama, kokias vaisto daleles suformuoja inhaliatorius), vertinti gydymo režimą bei mažinti jo nesilaikymo rizikos veiksnius. Tyrimai rodo, kad sergantieji LOPL linkę prasčiau laikytis skirto gydymo, o tai siejama su didesnėmis gydymo išlaidomis, prastesne su sveikata susijusia gyvenimo kokybe bei didesniu mirštamumu. Situaciją blogina

ir tai, jei gydymui skiriami skirtingi inhaliatoriai su skirtingomis įkvėpimo technikomis. Vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, LOPL gydymo rezultatai yra geresni. Tai įrodė Europos Sąjungoje dar 2017 m. LOPL gydyti patvirtintas IGK beklometazono, ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) formoterolio ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IVMA) glikopironio derinys per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių. Vidutinis įkvėpiamų dalelių aerodinaminis diametras yra mažesnis nei 2 μm , o tai sudaro sąlygas vaistui pasiekti ir smulkiuosius kvėpavimo takus. Klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad gydymas šiuo vaistų deriniu yra veiksmingas ir saugus, gydant LOPL, o lyginant su dviguba IGK ir IVBA terapija arba monoterapija IVMA – veiksmingiau mažina paūmėjimus bei gerina plaučių funkciją. Be to, vaistas veiksmingiau mažina paūmėjimų dažnį,

Farmakoterapija

lyginant su IVBA ir IVMA deriniu. LOPL sergantys asmenys – heterogeniška populiacija, o klinikiniuose tyrimuose taikomi griežti atrankos kriterijai, todėl reikalingi praktiniai tyrimai, rodantys realią situaciją.

„TriOptimize“ KLINIKINIS TYRIMAS

Vokietijoje atliktas daugiacentris (148 centrai), ne-intervencinis, prospektyvusis, praktinis tyrimas, kurio trukmė – beveik treji metai. Tyrimo tikslas – įvertinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, ligos simptomus, plaučių funkciją, skirto gydymo režimo laikymąsi po 6 mėn., skyrus IGK, IVBA ir IVMA (beklometazoną, formoterolį ir glikopironį) per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių, bei nustatyti LOPL pogrupius, kuriems toks gydymas yra veiksmingiausias. Į tyrimą įtraukti pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL (įtraukti atvejai su persidengiančiomis astmos ir LOPL diagnozėmis), per pastaruosius vienerius metus iki pradėdant vartoti itin smulkių dalelių trigubą terapiją turėję bent vieną LOPL paūmėjimą. Neįtraukti pacientai, patyrę LOPL paūmėjimą, lėmusį hospitalizaciją likus 4 sav. iki įtraukimo į tyrimą arba per pastarąsias 30 d. iki įtraukimo į tyrimą dalyvavę kitame klinikiniame tyrime.

Tyrimo metu analizuoti demografiniai duomenys, LOPL anamnezė ir ligos sunkumas, laboratoriniai duomenys, vertinta su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, spirometrija, kūno pletizmografija, gydymo režimo laikymasis pradinio vizito metu ir po 6 mėn., skyrus trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, vertinant veiksmingumą dinamikoje.

Iš viso į tyrimą įtraukti 2 763 pacientai, iš jų visas tyrimo sąlygas tenkino 2 623 pacientai. 55,1 proc. tiriamųjų buvo vyrai. Pacientų amžiaus vidurkis siekė 65,8 metus (jauniausias asmuo – 33, vyriausias – 94 metų). Trečdalis pacientų rūkė, o kiek daugiau nei pusė tiriamųjų rūkė anksčiau. Didžioji dalis pacientų (76,9 proc.) sirgo nors viena gretutine liga. 14,0 proc. tiriamųjų sirgo nealergine astma, 8,1 proc. – alergine. Dauguma pacientų sirgo vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL (83,4 proc.), iš jų 77,6 proc. ligos simptomai buvo išreikšti. Vidutinė sirgimo LOPL trukmė – 7,2 metai. 1 508 (57,5 proc.) pacientai iki tyrimo buvo gydyti IGK, IVBA ir IVMA, 627 (23,9 proc.) – IGK ir IVBA, 488 (18,6 proc.) – IVMA ir IVBA. Atliktas LOPL vertinimo testas (CAT), kurio balo vidurkis tyrimo pradžioje siekė 21,5 (n = 2535). Vertinant plaučių funkciją, pradinio vizito duomenimis, vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) buvo 48,1 ± 17,6 proc. (1,37 ± 0,60 l, n = 1797), liekamasis tūris (RV) – 174,2 ± 52,7 proc. (3,49 ± 0,92 l, n = 1693), kvėpavimo takų pasipriešinimas (sRtot) – 356,7 ± 248,5 proc. normos (3,21 ± 2,22 kPa*s, n = 1420). Vidutinis pradinis FEV₁ ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) santykis (FEV₁ ir FVC) buvo 57,0 ± 20,7

proc. (n = 1693). Vertintas eozinofilų kiekis kraujyje. Septyniems pacientams nustatytas išskirtinai didelis eozinofilų skaičius (≥ 10 000 / μl), kitų tiriamųjų vidutinis eozinofilų skaičius kraujyje buvo 219 ± 233 / μl (n = 569), mediana – 170 / μl. 94,5 proc. tiriamųjų eozinofilų skaičius – normalus (0–550 eozinofilų / μl).

CAT BALAS

Pacientų gyvenimo kokybę vertinta pagal bendrą CAT balą. Nustatyta, kad CAT balas po 6 mėn. gydymo triguba beklometazono, formoterolio ir glikopironio terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių reikšmingai pagerėjo (pradinio vizito metu CAT siekė 21,5 b., po 6 mėn. – 18,6 b.; vidutinis pokytis – -2,7). Reikšmingai sumažėjo tiriamųjų CAT balas, kuris pradinio vizito metu buvo aukštas (21–30) arba labai aukštas (> 30) – 56,0 proc. tiriamųjų stebėtas geras CAT balo atsakas, t. y. CAT balas po 6 mėn. nuo gydymo pakeitimo pagerėjo bent -2 balais, palyginus su pradiniu vizitu. Didžiausias pagerėjimas pastebėtas pacientų, anksčiau gydytų IGK ir IVBA deriniu (vidutinis pokytis – -3,9 b.; 63,0 proc. tiriamųjų stebėtas CAT balo atsakas) arba IVMA ir IVBA deriniu (vidutinis pokytis – -3,9 b., 62,8 proc. tiriamųjų stebėtas CAT balo atsakas), grupėje. Atskiras dėmesys skirtas vertinti tiriamuosius, skirstant juos pagal Visuotinės LOPL iniciatyvos (GOLD) grupes. Didžiausias CAT balo atsakas stebėtas GOLD B grupės pacientams – bendras CAT balas sumažėjo -2,9 b. (58,6 proc. CAT atsakas); pacientams, iki tyrimo gydytiems IGK, IVBA ir IVMA deriniu, taip pat pacientams, priklausantiems GOLD D grupei (aut. pastaba – šiuo metu atitiktų GOLD E grupę), CAT balo pokytis buvo mažiausias (IGK, IVBA ir IVMA – -1,8 b., GOLD D – -1,9 b., atitinkamai – 50,7 proc., GOLD D – 47,8 proc. CAT atsakas). Visi pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p < 0,05). Atskirai analizuoti CAT testo balai, skiriami vertinti kosulį, skrepliavimą ir dusulį. Apibendrinant, visi trys CAT punktai, vertinantys minėtus simptomus, vidutiniškai sumažėjo 0,4 b. Panašiai kaip ir bendro CAT balo duomenys, pacientams, anksčiau gydytiems IGK ir IVBA arba IVMA ir IVBA, taip pat GOLD B grupės pacientams atskirų CAT elementų vertinimo balais sumažėjo labiausiai, palyginus su pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti IGK, IVBA ir IVMA deriniu arba pacientams, priskirtiems GOLD D grupei. Visi pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p < 0,05). Išsamesni duomenys pateikiami 1–4 pav.

PLAUČIŲ FUNKCIJA

Plaučių funkcija vertinta pradinio vizito metu (69,7 proc. tiriamųjų) ir po 6 mėn. gydymo (61,1 proc. tiriamųjų). Po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių stebėta pagerėjusi plaučių funkcija: vidutiniškai 2,0 procentiniais punktais (apie 54,4 ml) padidėjo FEV₁;

1,21 proc. FEV₁ ir FVC, -24,5 procentinio punkto (apie -0,23kPa*s) sumažėjo sRtot ir -4,4 procentinio punkto (apie -0,1 l) – RV. Stebėti pokyčiai visose tiriamųjų populiacijose buvo statistiškai reikšmingi (1 lentelė).

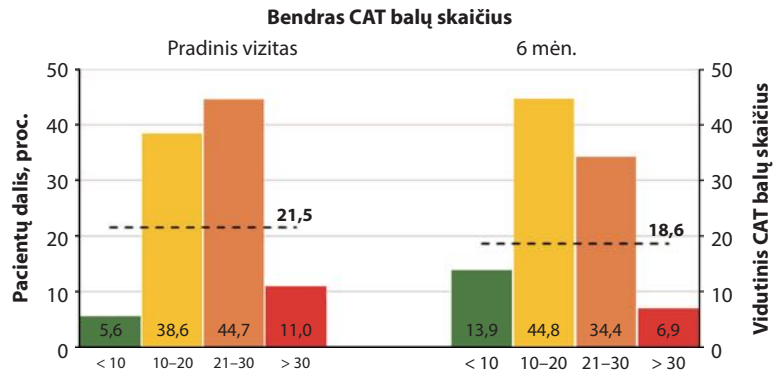
Didžiausi pokyčiai stebėti iki tyrimo IGK ir IVBA deriniu gydytiems pacientams: FEV₁ vidutiniškai padidėjo 5,1 procentinio punkto (apie 134 ml), sRtot sumažėjo -58,4 procentinio punkto (apie -0,53 kPa*s) ir RV sumažėjo -16,0 procentinio punkto (apie -0,35 l), palyginus su kitomis tiriamųjų grupėmis. sRtot reikšmingai sumažėjo visuose pogrupiuose, išskyrus pacientus, anksčiau gydytus IVMA ir IVBA. Reikšmingas RV sumažėjimas pastebėtas tik pacientams, anksčiau gydytiems IGK ir IVBA.

SKIRTO GYDymo REŽIMO LAIKYMASIS

Pradinio vizito metu 12,8 proc. tiriamųjų prastai laikėsi skirto gydymo režimo, 19,3 proc. – vidutiniškai, o 67,8 proc. – gerai (5 pav.). Vertinant duomenis po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių, nustatyta, kad 43,9 proc. pacientų, kurie gydymo režimo pradinio vizito metu laikėsi prastai, ir 64,8 proc. pacientų, kurie gydymo režimo pradinio vizito metu laikėsi vidutiniškai, gydymo režimo pradėjo laikytis gerai. Vertinant bendrai, po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių dauguma pacientų (76,5 proc.) gerai laikėsi skirto gydymo režimo, o tik 8,2 proc. – prastai.

DISKUSIJA

Atlikto tyrimo rezultatai rodo praktinius įrodymus, kaip gydymas triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys) keičia sergančiųjų vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, kliniškinis LOPL simptomus, plaučių funkciją ir gydymo režimo laikymąsi. Analizuojant mokslinius duomenis apie trigubą terapiją gydant LOPL, nustatyta, jog atlikta nemažai tyrimų, vertinant IGK, IVBA ir IVMA gydymo veiksmingumą ir saugumą. Pastebėta, kad naudojant vieną inhaliatorių, stebimi geresni gydymo rezultatai. Taigi, šio tyrimo rezultatai padeda sumažinti atotrūkį



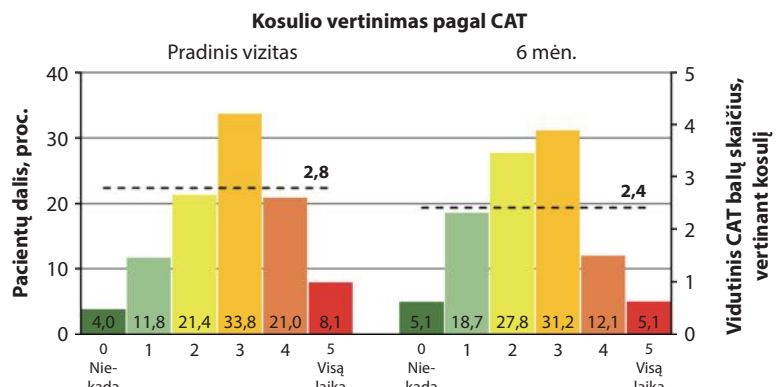
	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis		Tiriamasis, kuriam stebėtas gydymo atsakas pagal CAT n (proc.)
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	
Bendrai	2335	21,5 ± 7,4	1886	18,6 ± 7,9	1864	-2,7 ± 6,4 [#]	1043 (56,0)
IGK, IVBA ir IVMA	1477	21,5 ± 7,5	1074	19,7 ± 7,7	1060	-1,8 ± 6,3 [#]	537 (50,7)
IGK ir IVBA	605	21,3 ± 7,4	466	17,3 ± 7,7	460	-3,9 ± 6,3 [#]	290 (63,0)
IVMA ir IVBA	453	21,0 ± 7,1	346	16,9 ± 8,0	344	-3,9 ± 6,4 [#]	216 (62,8)
GOLD B	1134	21,0 ± 7,0	860	17,9 ± 7,8	851	-2,9 ± 6,5 [#]	499 (58,6)
GOLD D	798	23,0 ± 7,4	553	20,9 ± 7,9	550	-1,9 ± 6,5 [#]	263 (47,8)

1 pav. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė pagal bendrą CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

Tiriamasis, kuriam stebėtas gydymo atsakas pagal CAT: pacientas, kurio CAT balas, praėjus 6 mėn. nuo gydymo pakeitimo, pagerėjo bent -2 b., palyginus su pradiniu vizitu.

* p vertė (t testas) < 0,05; [#]< 0,0001.

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

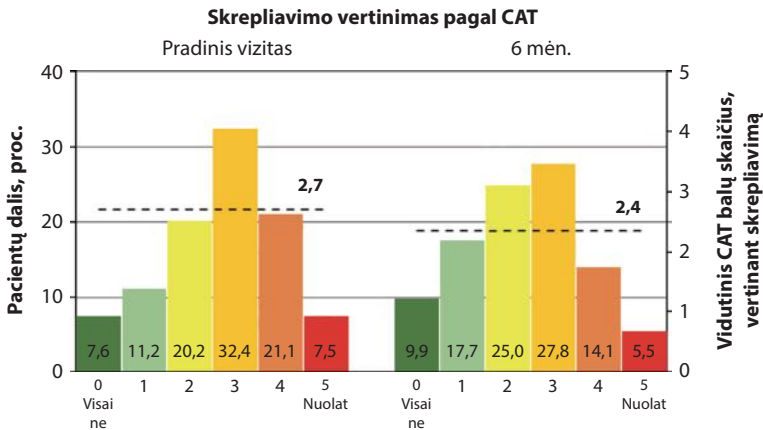


	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2551	2,8 ± 1,2	1895	2,4 ± 1,2	1880	-0,4 ± 1,3 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1487	2,8 ± 1,3	1080	2,5 ± 1,3	1071	-0,3 ± 1,2 [#]
IGK ir IVBA	610	2,9 ± 1,2	467	2,4 ± 1,2	462	-0,5 ± 1,3 [#]
IVMA ir IVBA	454	2,8 ± 1,2	348	2,3 ± 1,2	347	-0,5 ± 1,3 [#]
GOLD B	1142	2,8 ± 1,2	864	2,4 ± 1,2	858	-0,4 ± 1,3 [#]
GOLD D	800	2,8 ± 1,3	554	2,6 ± 1,2	552	-0,2 ± 1,3 [#]

2 pav. Kosulio vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po perėjimo prie gydymo triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; [#]< 0,0001

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

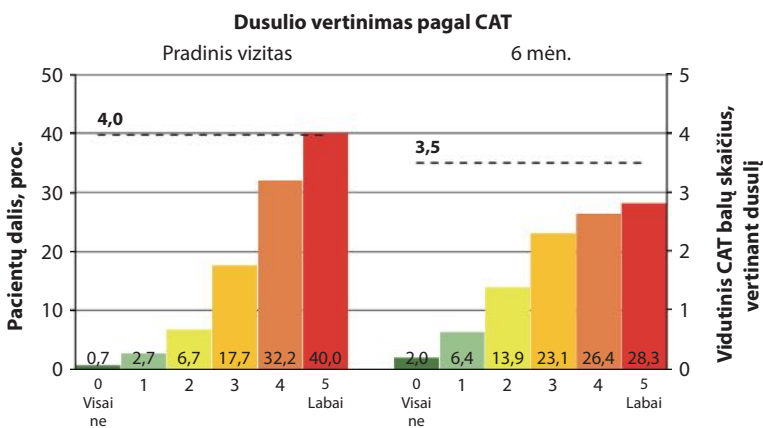


	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2550	2,7 ± 1,3	1895	2,4 ± 1,3	1880	-0,4 ± 1,3 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1487	2,7 ± 1,3	1080	2,5 ± 1,4	1071	-0,3 ± 1,3 [#]
IGK ir IVBA	609	2,8 ± 1,3	467	2,3 ± 1,3	462	-0,5 ± 1,3 [#]
IVMA ir IVBA	454	2,6 ± 1,3	348	2,1 ± 1,3	347	-0,5 ± 1,4 [#]
GOLD B	1142	2,7 ± 1,3	864	2,3 ± 1,3	858	-0,4 ± 1,4 [#]
GOLD D	799	2,8 ± 1,3	554	2,6 ± 1,4	552	-0,2 ± 1,3 [#]

3 pav. Skrepliavimo vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001.

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.



	Pradinis vizitas		6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių		Pokytis	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	2550	4,0 ± 1,1	1895	3,5 ± 1,3	1879	-0,4 ± 1,2 [#]
IGK, IVBA ir IVMA	1486	4,0 ± 1,1	1080	3,7 ± 1,2	1070	-0,3 ± 1,1 [#]
IGK ir IVBA	610	3,9 ± 1,2	467	3,2 ± 1,4	462	-0,7 ± 1,2 [#]
IVMA ir IVBA	454	4,0 ± 1,1	348	3,3 ± 1,4	347	-0,6 ± 1,3 [#]
GOLD B	1142	3,9 ± 1,1	864	3,4 ± 1,4	858	-0,5 ± 1,2 [#]
GOLD D	800	4,3 ± 0,9	554	3,9 ± 1,1	552	-0,3 ± 1,1 [#]

4 pav. Dusulio vertinimas pagal CAT balą (pradinio vizito metu ir praėjus 6 mėn. po gydymo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių)

* p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001

CAT (angl. *The COPD Assessment Test*) – Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; IGK – įkvėpjamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis.

tarp kontroliuojamųjų tyrimų ir įprastos klinikinės praktikos duomenų.

Straipsnyje aprašyto tyrimo pacientų populiacija pradinio vizito metu pasižymėjo prastai kontroliuojama LOPL ir nuolat juntamu dusuliu. Dauguma pacientų pateko į LOPL GOLD B grupę arba turėjo aukštą CAT balą (> 20 b.). Beveik visi pacientai buvo patyrę bent vieną paūmėjimą per pastaruosius 12 mėn. iki tyrimo pradžios. Tiek išreikšti simptomai, tiek patirti paūmėjimai rodė, kad reikia stiprinti LOPL gydymą.

Praktinis tyrimas parodė, kad pakeitus LOPL gydymą (vietoj IGK ir IVBA, IVMA ir IVBA arba IGK, IVBA ir IVMA per atskirus inhaliatorius skiriant trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių) stabilumas CAT balo, LOPL simptomų (kosulio, skrepliavimo, dusulio), kai kurių plaučių funkcijos rodiklių pagerėjimas ir geresnis skirtas gydymo režimo laikymasis.

Bendras CAT balas po 6 mėn. gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių vidutiniškai sumažėjo -2,7 balo, o tai atitinka minimalų kliniškai reikšmingą -2,0 balų skirtumą. Iš visų tirtų asmenų 56 proc. tiriamųjų CAT balo pokytis buvo ≥ 2,0 b. Įdomu tai, kad panašus atsako dažnis (49 proc.) nustatytas Kinijos kohorte (Cheng W. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), į kurią įtraukti negydyti LOPL sergantys asmenys, taip pat tiriamieji, per 6 mėn. iki tyrimo vartoję IVMA monoterapiją, dvigubą IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA terapiją, arba IGK, IVBA ir IVMA per skirtingus inhaliatorius. Tyrimo rezultatai taip pat panašūs į stebėsenos tyrimo duomenis (Halpin DMG. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), kur 24 sav. skirta triguba terapija per vieną inhaliatorių (skirtingos veikliosios medžiagos, t. y. ne šiame straipsnyje vertintas trigubos terapijos derinys) ir stebėtas vidutinis CAT balo pokytis 47 proc. tiriamųjų buvo -2,8 b. Austrijos kohorte (Marth K. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.), 12 mėn. taikant gydymą triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, vidutinis bendro CAT balo sumažėjimas buvo -7,2 b. Didesnis CAT balų pokytis šiame tyrime tikėtina buvo dėl ilgesnio gydymo laikotarpio ir (arba) individualių paciento savybių. Analizuojant duomenis

1 lentelė. Plaučių funkcijos parametrų pokytis procentais nuo pradinio vizito iki 6 mėn. gydymo triguba terapija beklometazonu, formoteroliu ir glikopironiu per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių

Ankstesnis gydymas ir GOLD grupės	FEV ₁ , proc. normos ^Δ		Kvėpavimo takų pasipriešinimas, proc. normos ^Δ		Liekamasis tūris, proc. normos ^Δ	
	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN	N	Vidurkis ± SN
Bendrai	1152	2,0 ± 11,7 [#]	860	-24,5 ± 158,6 [#]	576	-4,4 ± 43,6 [*]
IGK, IVBA ir IVMA	620	1,3 ± 10,4 [*]	494	-17,7 ± 154,1 [*]	335	-0,5 ± 43,8
IGK ir IVBA	256	5,1 ± 13,8 [#]	184	-58,4 ± 140,3 [#]	118	-16,0 ± 41,8 [#]
IVMA ir IVBA	276	0,6 ± 11,7	182	-8,7 ± 182,5	123	-3,9 ± 44,1
GOLD B	536	1,8 ± 13,0 [*]	373	-18,2 ± 146,2 [*]	269	-3,6 ± 44,2
GOLD D	329	1,9 ± 9,2 [*]	278	-28,0 ± 184,3 [#]	151	-6,0 ± 44,2

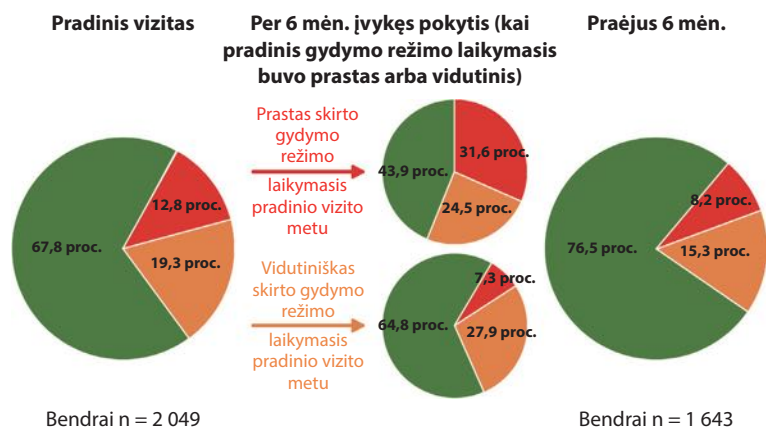
^Δpokytis nuo pradinio vizito iki 6 mėn. *p vertė (t testas) < 0,05; # < 0,0001. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; SN – standartinis nuokrypis.

pagal GOLD grupes, didžiausi CAT balo pokyčiai pastebėti tarp GOLD B grupės pacientų (-2,9 balo), kai CAT balo pokytis GOLD D grupėje buvo mažesnis (-1,9 b.). Mažesnę CAT balo pokytį galėjo lemti didelė ligos našta pacientams, priskiriamiems GOLD D grupei. Kaip ir tikėtasi, geriausi rezultatai stebėti keičiant gydymą iš IVMA ir IVBA arba IGK ir IVBA į trigubą terapiją per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių. Abejose grupėse stebėtas vidutinis bendro CAT balo pokytis -3,9 b. ir daugiau nei 60 proc. atsakas pagal CAT klausimyną. Vidutinis bendro CAT balo sumažėjimas (-1,8 b.) ir 50,7 proc. atsakas pagal CAT klausimyną buvo mažesnis pacientų, anksčiau gydytų triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija ne viename inhaliatoriuje, grupėje. Netgi mažesnis pokytis rodo, kad gydymas triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių yra naudingesnis, nei kitais būdais skiriama triguba terapija.

Vertinant atskirus CAT klausimyno poskyrius apie kosulį, skrepliavimą ir dusulį, šie pagerėjo visoje populiacijoje, visose ankstesnio gydymo grupėse bei GOLD B ir D grupėse. Didžiausias pagerėjimas, vertinant dusulį, kosulį ir skrepliavimą, pastebėtas anksčiau IGK ir IVBA, IVMA ir IVBA gydytų asmenų grupėse, o tai rodo, kad anticholinerginis komponentas ir IGK yra naudingi LOPL simptomams kontroliuoti.

Taigi, galima daryti išvadą, kad bendro CAT balo sumažėjimas, atskirų simptomų pagerėjimas buvo mažiausias anksčiau gydytų IGK, IVBA, IVMA ne viename inhaliatoriuje asmenų grupėje, palyginus su kitais gydymo pasirinkimais, pvz., IVMA ir IVBA, IGK ir IVBA, taip pat pacientams, priskirtiems GOLD D grupei, palyginus su GOLD B grupės pacientais.

Nustatyta, kad, LOPL gydyti skyrus trigubą IGK, IVBA



Gydymo režimo laikymasis po 6 mėn. nuo pakeitimo į trigubą terapiją per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių	Skirto gydymo režimo laikymasis pradinio vizito metu		
	Prastai	Vidutiniškai	Gerai
Prastai (TAI ≤ 45)	62 (31,6)	21 (7,3)	38 (4,0)
Vidutiniškai (TAI 46–49)	48 (24,5)	80 (27,9)	89 (9,3)
Gerai (TAI = 50)	86 (43,9)	186 (64,8)	828 (86,7)

Tik pacientai, kuriems TAI vertintas pradinio vizito metu ir po 6 mėn.

5 pav. Skirto gydymo režimo laikymosi pokytis nuo pradinio vizito iki 6 mėn. po skirto LOPL gydymo triguba terapija per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių (vertinant pagal TAI)

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TAI (angl. *test of adherence to inhalers*) – Inhaliatorių naudojimo laikymosi testas.

ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, pagerėjo pacientų plaučių funkcija. Geriausi rezultatai stebėti iki tyrimo IGK ir IVBA gydytiems asmenims – po 6 mėn. gydymo triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių pagerėjo rodikliai, rodantys oro srauto obstrukciją (FEV₁), kvėpavimo takų pasipriešinimą (sRtot) ir hiperinfliaciją (RV). RV ir sRtot sumažėjimas atitinka nustatytą CAT balo sumažėjimą dėl dusulio. Statistiškai reikšmingas FEV₁ ir sRtot procentinių verčių pagerėjimas nustatytas GOLD B ir D grupėse, taip pat pacientams, anksčiau gydytiems IGK, IVBA ir IVMA ne viename inhaliatoriuje bei IGK ir IVBA. Pastarojoje grupėje sRtot sumažėjo labiausiai – -58,4 procentinio punkto normos.

Farmakoterapija

Analogiškai vidutinis FEV₁ pokytis 134 ml (5,1 procentinio punkto) buvo didžiausias IGK ir IVBA grupėje, be to, šis pokytis laikomas kliniškai reikšmingu pagerėjimu. Visoje tyrimo populiacijoje nustatytas 2,0 procentinių punktų padidėjimas, o tai reiškia plaučių funkcijos pagerėjimą 54 ml; rezultatai panašūs į ankstesniame tyrime (Halpin DMG. ir bendraautorių tyrimas, 2021 m.) fiksuotą 77 ml pokytį. Pacientų, anksčiau gydytų IGK ir IVBA, plaučių funkcijos parametrų pagerėjimas pabrėžia anticholinerginio komponento svarbą kontroliuojant atitinkamus plaučių funkcijos parametrus vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantiesiems pacientams. Be to, tai pirmasis praktinis tyrimas, kuriame naudojami kūno pletizmografijos duomenys, rodantys funkcinį parametrų pagerėjimą.

Pakeitus gydymą į trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, taip pat pagerėjo ir gydymo režimo laikymasis. Po 6 mėn. du trečdaliai tiriamųjų, kurių gydymo režimo laikymasis pradinio tyrimo vizito metu buvo vertintas kaip prastas, pradėjo laikytis gydymo režimo atitinkamai gerai (44 proc.) arba vidutiniškai (25 proc.). Beveik du trečdaliai pacientų, kurių gydymo režimo laikymasis pradinio tyrimo vizito metu buvo vertintas kaip vidutinis, po 6 mėn. gydymo režimo pradėjo gerai laikytis. Pažymėtina, kad maždaug du trečdaliai visų pacientų tyrimo pradžioje gerai laikėsi skirto gydymo režimo. Daugiau nei pusei pacientų (55,7 proc.) ligos našta buvo didelė arba labai didelė (CAT balas ≥ 21). Galima pagrįstai manyti, kad šie pacientai labai gerai laikėsi skirto gydymo režimo. Taigi, LOPL sergantys pacientai, kurie patiria dažnesnius simptomus, turi sunkesnę ligos eigą ir kuriems buvę sunkių paūmėjimų, siejami su geresniu įkvėpiamųjų vaistų režimo laikymusi. Naudojamų vaistų įkvėpimui skirtų prietaisų skaičius – dar vienas svarbus veiksnys, turintis įtakos gydymo režimo laikymuisi. Įrodyta, kad kelių inhaliatorių ir įkvėpimo metodų naudojimas yra susijęs su prastesniu gydymo režimo laikymusi, kuris neigiamai veikia klinikinius rezultatus. Gydymo pakeitimas į trigubą IGK, IVBA ir IVMA terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, kai tam yra indikacijų, yra naudingas pacientams, kurie anksčiau naudojo kelis inhaliatorius. Perėjus prie trigubos terapijos per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, gydymo režimo laikymasis buvo geras ir per 6 mėn. dar labiau pagerėjo visoje tirtoje populiacijoje. Taigi, aukščiau aprašyto praktinio tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių gali pagerinti gydymo režimo laikymąsi klinikinėje praktikoje, o tai dimensija, kuri iki šiol nebuvo vertinta kontroliuojamuose tyrimuose. Geras gydymo režimo laikymasis yra susijęs su geresne simptomų kontrole, plaučių funkcija ir paūmėjimo rizikos mažinimu, todėl yra būtinas ilgalaikiai gydymo sėkmei. Gydymo režimo laikymas ne tik pagerina kliniines

baigtis ir gydymo rezultatus, bet taip pat gali sumažinti sveikatos priežiūros išlaidas.

Neintervencinis tyrimo dizainas padėjo suprasti, kaip pacientai laikosi gydymo režimo įprastoje klinikinėje praktikoje. Vis tik šio tyrimo stebėsenos pobūdis yra susijęs su tam tikrais apribojimais. Duomenys buvo renkami atliekant įprastinę praktiką ir atsižvelgiant į gydytojų nuožiūrą, todėl informacijos patikimumas gali būti ribotas dėl kintančios kokybės ir trūkstamų duomenų (ypač apie plaučių funkcijos parametrus). Tam tikros bendros pacientų populiacijos charakteristikos buvo nesubalansuotos, pvz., ankstesnis gydymas. Dėl šios priežasties tokiems pacientams gydymo keitimas į trigubą terapiją per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių buvo mažiau naudingas – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir plaučių funkcija pagerėjo mažiau, palyginus su kitomis ankstesnio gydymo grupėmis. Taip pat tyrimo trukmė buvo trumpa (6 mėn.), palyginus su kitais tyrimais, kurių stebėsenos laikotarpis buvo 12 mėn. arba ilgesnis.

Norint tiksliau įvertinti trigubos terapijos per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių poveikį, ypač vertinant ilgalaikę simptomų kontrolę, paūmėjimo riziką, reikalingi ilgesnės trukmės tyrimai. Šiame tyrime nėra lyginamųjų gydymo grupių, tad priežasties ir pasekmės ryšio tarp gydymo triguba terapija per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių ir gautų rezultatų vertinimas yra ribotas. Nepaisant šių apribojimų, praktinis tyrimas suteikia svarbių įžvalgų klinikinėje praktikoje.

APIBENDRINIMAS

„TriOptimize“ tyrimo rezultatai rodo, kad itin smulkių dalelių triguba terapija viename inhaliatoriuje (beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys) yra veiksmingas gydymo būdas sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, pasireiškiančia išreikštais ligos simptomais ir paūmėjimų rizika. Gydymas itin smulkių dalelių triguba terapija viename inhaliatoriuje susijęs su lengvesniais simptomais, geresne plaučių funkcija ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe jau po 6 mėn. nuo skirto gydymo pradžios. Didžiausias pokytis stebėtas asmenų, kurie prieš tai gydyti IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA deriniu, grupėje. Pastebėtas geresnis LOPL gydymo režimo laikymasis vartojant itin smulkių dalelių trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, o tai ypač svarbu ilgalaikio LOPL gydymo perspektyvoje, siekiant gerų gydymo rezultatų.

Parengta pagal Gessner C, Trinkmann F, Bahari Javan S, Hövelmann R, Bogoevska V, Georges G, Nudo E, Criée CP. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany – The TriOptimize Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:3019–31.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir gretutinės ligos. LOPL paūmėjimų prevencija ir mirštamumo mažinimas

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT DISEASES.
PREVENTION OF COPD EXACERBATION AND REDUCE OF MORTALITY

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) daro didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei, o ligos paūmėjimai padidina tiesiogines ir netiesiogines sveikatos priežiūros išlaidas. Pacientai, sergantys LOPL, vidutiniškai serga penkiomis skirtingomis lėtinėmis ligomis, kurios dažnai lieka nedidžios ir negydytos. LOPL paūmėjimo metu sergantiesiems ypač padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Triguba budesonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) terapija viename inhalatoriuje sumažina sergančiųjų vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL mirties riziką dėl visų priežasčių; taip pat šis derinys siejamas su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingu paūmėjimų mažinimu. Greitas trigubos BUD, GLY ir FORM terapijos skyrimas po paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms baigtims. Labai svarbu LOPL diagnozuoti ir gydyti kuo anksčiau, numatant paūmėjimų prevencijos priemones, stebėti dėl širdies, plaučių ir kitų ligų pasireiškimo po LOPL paūmėjimo.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimas, gretutinės ligos, širdies ir kraujagyslių ligos, prevencija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a significant impact on patients' quality of life, and exacerbations increase direct and indirect healthcare costs. Patients with COPD have an average of five different chronic conditions that often are undiagnosed and untreated. COPD exacerbation increases the risk of severe cardiovascular (CV) events. Triple therapy with budesonide / glycopyrronium / formoterol (BUD/GLY/FORM) reduced the risk of all-cause death in moderate to very severe COPD and was also associated with cardiopulmonary risk prevention, effectively reducing exacerbations. Prompt administration of BUD/GLY/FORM triple therapy after an exacerbation can ensure a lower risk of comorbidities and have a significant impact on long-term outcomes. Therefore, it is very important to diagnose and treat COPD as early as possible by providing measures to prevent exacerbations and to monitor for the occurrence of heart, lung and other diseases after a COPD exacerbation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, co-morbidities, cardiovascular diseases, prevention.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1429>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai heterogeninė plaučių būklė, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas ir (arba) paūmėjimai), sukeliama kvėpavimo takų (bronchitas, bronchiolitas) ir (arba) alveolių (emfizema) pokyčių, sąlygojančių nuolatinę, dažnai progresuojančią kvėpavimo takų obstrukciją [1]. LOPL yra pagrindinė sergamumo ir mirštamumo priežastis vyresniems nei 40 metų pacientams. Prognozuojama, kad iki 2040 m. ji taps ketvirtąją vyraujančią ankstyvos mirties priežastimi [2]. LOPL daro didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei, o ligos paūmėjimai padidina tiesiogines (farmakoterapija ir (arba) hospitalizacija) ir netiesiogines (daugiausia susijusias su darbo dienų dėl dusulio sumažėjimu ir funkcinės būklės pablogėjimu) sveikatos priežiūros išlaidas [3, 4].

Per pastaruosius 150 metų pasaulio gyventojų

skaičius ir vidutinis amžius padidėjo. Taip pat eksponentiškai išaugo aplinkos tarša, tabako vartojimas, sėslus gyvenimo būdas ir veiksniai, skatinantys lėtinių ligų paplitimą [5–9]. Vienos priežasties, vienos ligos paradigma, kuri galėtų apibūdinti jaunesnių žmonių sveikatos statistiką, netinka vyresnio amžiaus žmonėms, vienu metu sergantiems keliomis lėtinėmis ligomis [10].

LOPL IR GRETUTINĖS LIGOS

Pacientai, sergantys LOPL, vidutiniškai serga penkiomis skirtingomis lėtinėmis ligomis. Dažniausios su LOPL susijusios lėtinės ligos: širdies ir kraujagyslių ligos, kvėpavimo sutrikimai, osteoporozė, raumenų masės sumažėjimas, medžiagų apykaitos ir neuropsichiniai sutrikimai, lėtinės inkstų ligos, gastroezofaginis refluksas, anemija ir vėžys [1, 11–14]. Jos dažnai lieka nedidžios ir negydytos pacientams, sergantiems

LOPL, palyginus su asmenimis, nesergančiais LOPL [1, 10–12]. Tyrimai rodo, kad daugiau pacientų, kuriems diagnozuota LOPL, miršta nuo širdies ir kraujagyslių ligų arba nuo plaučių vėžio nei nuo LOPL sąlygoto kvėpavimo nepakankamumo [15–17].

Sergantieji LOPL atsitiktinai nepradedą sirgti dažniausiomis gretutinėmis ligomis. Visa tai yra sindemijos, kuri apibrėžiama kaip ligų grupių, turinčių bendrą rizikos ir biologinės sąveikos veiksnį, susidarymo rezultatas. Tai pablogina ligų prognozę ir didina našumą asmenims bei visuomenei [18]. Visa tai reikalauja keisti požiūrį į LOPL valdymą: nuo požiūrio, kuriame pagrindinis dėmesys skiriamas LOPL kaip atskirai kvėpavimo sistemos ligai su gretutinėmis ligomis, į požiūrį, kuriame LOPL dėl lėtinių ligų (polimorbidiškumo) laikoma dauginio ligotumo dalimi [10].

LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligos

Remiantis tyrimų duomenimis, sergantieji LOPL dažniau serga ir miršta nuo širdies ir kraujagyslių ligų, lyginant su bendrąja populiacija [1, 19]. Kita problema – nepakankama LOPL arba širdies ir kraujagyslių ligų diagnostika, kai pacientas serga abiem patologijomis. Soriano ir kt. nustatė, kad LOPL buvo nediagnozuota 60 proc. pacientų, sergančių širdies ir kraujagyslių ligomis, ir 87 proc. pacientų, sergančių išemine širdies liga [21, 22]. Pacientai, sergantys LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligomis, jaučia stipresnį dusulį, blogiau toleruoja fizinį krūvį, yra dažniau hospitalizuojami ir dėl LOPL, ir dėl širdies ir kraujagyslių ligų. Dažniausios širdies ir kraujagyslių ligos, sergant LOPL: išeminė širdies liga, aritmijos ir širdies nepakankamumas. LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų tarpusavio ryšiai yra sudėtingi, daugiaveiksniai ir dar nepakankamai ištirti. Abi ligos turi bendrą rizikos veiksnį, tokių kaip rūkymas, senėjimas ir mažas fizinis aktyvumas. Patofiziologiniai LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų ryšiai apima plaučių hiperinfliaciją, plautinę hipertenziją, hipoksemiją, oksidacinį stresą ir sisteminį uždegimą [1, 19].

LOPL paūmėjimų ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

LOPL paūmėjimo metu ypač padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Tyrimai rodo, kad didžiųjų kardiologinių įvykių rizika išlieka net iki 180 d. nuo LOPL paūmėjimo [20, 23–26]. Širdies biožymenų, tokių kaip C reaktyviojo baltymo, fibrinogeno, N terminalinio smegenų natriurezinio hormono pirmtako (NT-pro-BNP), troponino, kiekis sergančiųjų LOPL kraujyje paūmėjimo metu padidėja ir yra laikomas nepriklausomu mirties rizikos veiksniu. Padidėjęs sergančiųjų LOPL NT-pro-BNP kiekis yra siejamas su ilgesne hospitalizacijos trukme ir didesniu gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikiu [19].

EXACOS-CV – klinikinės praktikos tyrimai

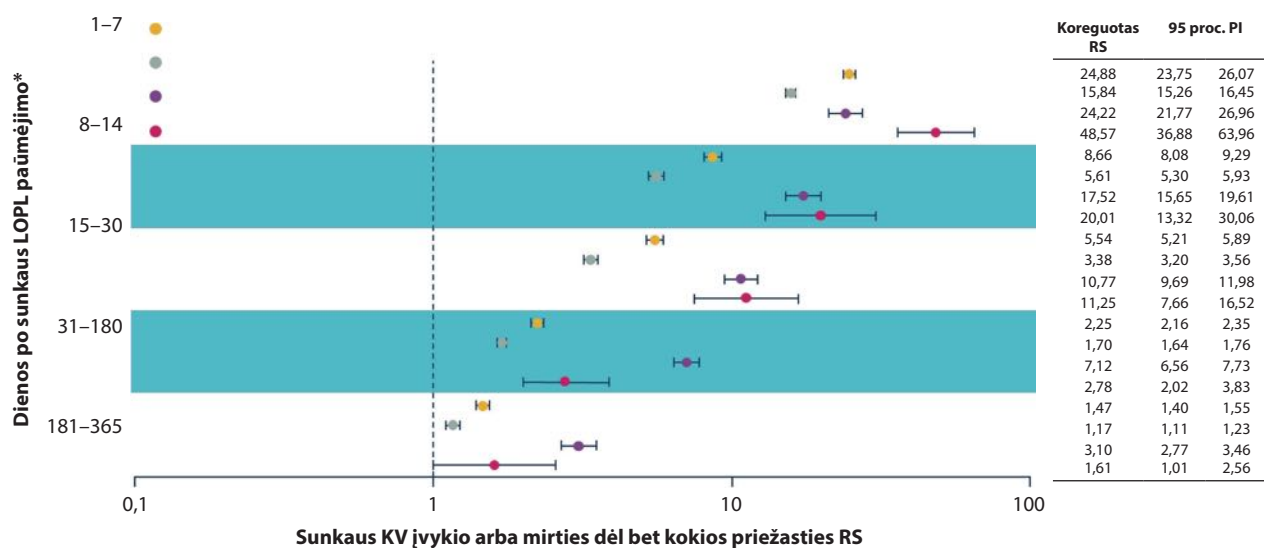
Nyderlanduose, Kanadoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Jungtinėje Karalystėje (JK) atlikti ir publikuoti retrospektyvieji analitinės stebėsenos tyrimai, kurie yra EXACOS-CV (angl. *EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular disease*; liet. LOPL paūmėjimai ir jų įtaka širdies ir kraujagyslių ligų baigtims) programos dalis. Šių tyrimų pirminė vertinamoji baigtis – mirštamumas dėl visų priežasčių, laikotarpis iki pirmo ūminio širdies ir kraujagyslių ligų įvykio.

Nyderlanduose atliktas tyrimas parodė, kad pacientams, kuriems iš naujo diagnozuota LOPL, per kelis mėnesius po vidutinio arba sunkaus paūmėjimo reikšmingai padidėjo sunkių nemirtinų širdies ir kraujagyslių ligų įvykių arba mirties rizika. Šis rizikos padidėjimas, laikui bėgant, keitėsi: 15 kartų didesnis 1–7 d. nuo LOPL paūmėjimo pradžios, o vėliau palaipsniui mažėjo, nors rizika laikoma žymiai padidėjusia iki vienerių metų. Atskirų nemirtinų sunkių širdies ir kraujagyslių ligų reiškinų rizika taip pat padidėjo po paūmėjimo, įskaitant ūminį išeminį sindromą, širdies nepakankamumo pablogėjimą, galvos smegenų išemiją ir aritmijas. Labiausiai pastebimas širdies nepakankamumo pablogėjimo rizikos padidėjimas [23].

Kanadoje atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo apie 143 000 LOPL sergančių pacientų, rezultatai parodė, kad LOPL paūmėjimai susiję su padidėjusia mirties dėl bet kokios priežasties ir hospitalizavimo dėl ūminio išeminio sindromo, širdies nepakankamumo pablogėjimo, aritmijos ir galvos smegenų išemijos rizika. Nors laikui bėgant rizika mažėjo, tačiau išliko iki vienerių metų, o ilgiau nei vienerius metus – ūminiam išeminiam sindromui ir mirtingumui dėl visų priežasčių. Po sunkių LOPL paūmėjimų širdies ir kraujagyslių ligų rizika buvo žymiai didesnė ir truko ilgiau, tačiau netgi vidutinio sunkumo paūmėjimai buvo reikšmingai susiję su nepalankiomis širdies ir kraujagyslių ligų pasekmėmis [24].

JAV atlikto tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems iš naujo nustatytas LOPL, pirmas vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas buvo susijęs su didesne mirtingumo dėl bet kokios priežasties ir ūminių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Rizika padidėja iškart po paūmėjimo ir dėl ūminių širdies ir kraujagyslių ligų išlieka padidėjusi vienerius metus, o mirštamumo dėl bet kokios priežasties – dvejus metus. Ūminio širdies nepakankamumo rizika per pirmas 30 d. nuo LOPL paūmėjimo buvo didžiausia. Vėlesni LOPL paūmėjimai šias rizikas dar labiau padidino. Rezultatai rodo ilgalaikį kardiopulmoninės rizikos padidėjimą po vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų. Labai svarbu LOPL diagnozuoti ir gydyti kuo anksčiau, numatant paūmėjimų prevencijos priemones, stebėti

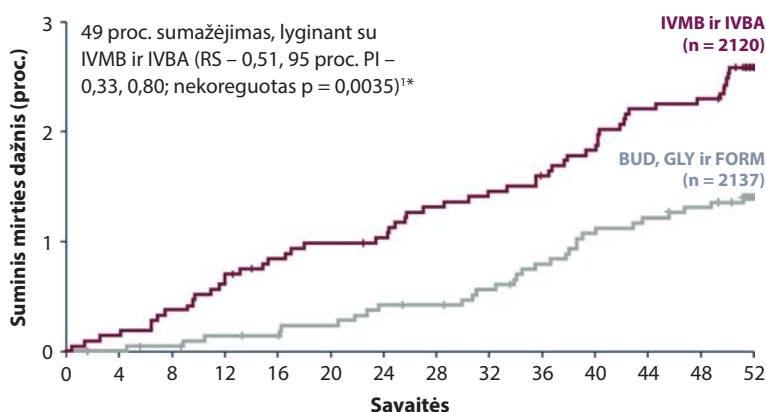
Farmakoterapija



1 pav. Sunkių širdies ir kraujagyslių ligų arba mirties dėl bet kokios priežasties rizika po sunkaus LOPL paūmėjimo

EXACOS-CV (angl. *EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular disease*) programa. Kanados, Vokietijos, Ispanijos, Olandijos pacientų duomenys. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – paskliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Adaptuota pagal Vogelmeier CF, et al. ERS 2023 Posteris (PA 3013) (<https://bit.ly/3qs4DZR>)



2 pav. Sergančiųjų vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija sumažina mirties riziką dėl bet kokių priežasčių, lyginant su IVMB ir IVBA

ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*). BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; IVMB ir IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai ir ilgo veikimo β_2 adrenoreceptorių agonistas; IKS – įkvepiamasis gliukokortikoidas. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – paskliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Bendras pacientų mirčių procentas kiekvienoje grupėje iki 52 sav. imtinai: 1,4 proc. budesonido, glikopironio ir formoterolio grupėje, 2,6 proc. IVMB ir IVBA grupėje ir 1,9 proc. IKS ir IVBA grupėje

dėl širdies, plaučių ir kitų ligų pasireiškimo po LOPL paūmėjimo [25].

JK atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 213 466 LOPL sergantys pacientai, parodė reikšmingai didesnę ūminių širdies ir kraujagyslių ligų riziką po sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant su vidutinio sunkumo. Didžiausia šių ligų rizika nustatyta praėjus 1–14 d. po LOPL paūmėjimo, tačiau ji laikoma padidėjusia iki vienerių metų. Tyrimo rezultatai dar kartą parodė LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų tarpusavio ryšį. Dėl šios priežasties įmanoma greita klinikinė intervencija ir gydymo optimizavimas po LOPL paūmėjimo bei

tęstinis gydymo optimizavimas, siekiant sumažinti ilgalaikę kardiopulmoninių ligų riziką. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti reikšmingai sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką net praėjus vieneriems metams po LOPL paūmėjimo [26].

EXACOS-CV programos Kanados, Vokietijos, Ispanijos ir Olandijos duomenys pateikiami 1 pav.

MIRŠTAMUMO MAŽINIMAS. ETHOS TYRIMAS

ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*) – 52 sav. trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, vykdytas 26 šalyse. Pacientai du kartus per parą vartojo budesonidą, glikopironį ir formoterolį (BUD, GLY ir FORM – 320, 18 ir 9,6 μg), BUD, GLY ir FORM (160, 18 ir 9,6 μg), budesonidą ir formoterolį (GLY ir FORM – 18 ir 9,6 μg) arba budesonidą ir formoterolį (BUD ir FORM – 320 ir 9,6 μg). Visiems pacientams gydymas skirtas naudojant vieną fiksuotos dozės aerosferų inhaliatorių („AstraZeneca“). Įtraukimo kriterijai: 40–80 metų amžius, simptominė LOPL (LOPL vertinimo testo balas atrankos metu didesnis nei 10), forsuo to iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*, FEV₁) 25–65 proc. būtino dydžio (b. d.) po bronchus plečiamojo vaisto vartojimo, daugiau nei 10 pakmečių rūkymas anamnezėje ir dokumentuotas daugiau nei vienas vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas pastaraisiais metais (jei jų FEV₁ buvo <

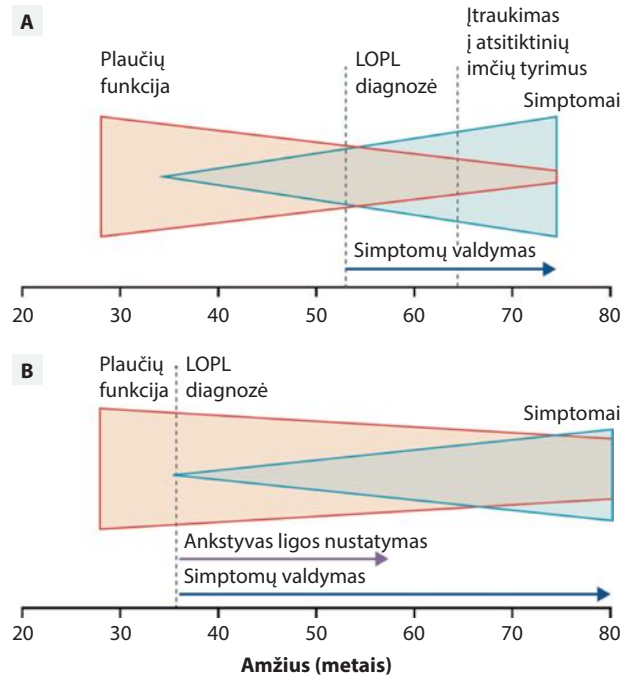
50 proc. b. d) arba daugiau nei du vidutinio sunkumo, arba daugiau nei vienas sunkus LOPL paūmėjimas (jei jų FEV₁ buvo > 50 proc. b. d). Neįtraukimo kriterijai: pacientai, kuriems diagnozuota astma arba kitos reikšmingos ligos, išskyrus LOPL (įskaitant kitas kvėpavimo takų ligas, širdies ir kraujagyslių ligas ir vėžį). Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis – vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Laikotarpis iki mirties (dėl bet kokios priežasties) – iš anksto nustatyta antrinė baigtis.

ETHOS tyrime dalyvavo 8 509 LOPL sergantys pacientai. 52 sav. trukusiame ETHOS tyrime gydymas triguba BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) terapija sumažino mirties riziką dėl visų priežasčių, palyginus su glikopirولاتu ir formoteroliu (GFF), ir sumažino pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL ir kuriems anksčiau buvo paūmėjimų, riziką skaitine verte, palyginus su BUD ir FORM. Mirties rizika dėl visų priežasčių vartojant BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) buvo 49 proc. mažesnė, nei vartojant GLY, FORM (2 pav.), bei 28 proc. mažesnė BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) rizika, palyginus su BUD ir FORM. Mirštamumo sumažėjimą, vartojant BUD, GLY ir FORM, palyginus su ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi ir ilgo veikimo β₂ adrenoreceptorių blokatoriumi (IVMB ir IVBA), daugiausia lėmė sumažėjęs mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų [27].

LOPL paūmėjimai ir jų prevencija

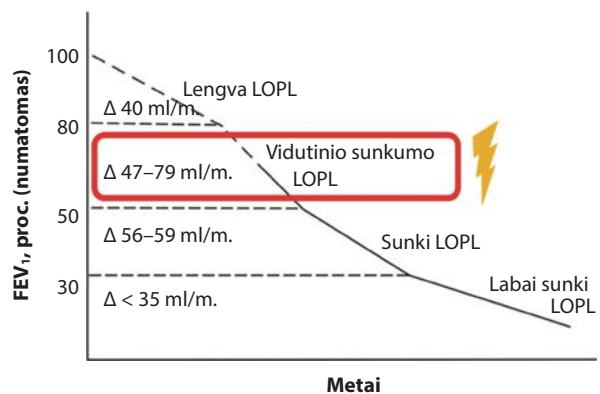
Mokslininkai (Lanceto komisija) paskelbė naują požiūrį į LOPL problemą ir pasiūlė, kaip būtų galima šią ligą eliminuoti. Lanceto komisija didelį dėmesį skiria LOPL prevencijai bei ankstyvai diagnostikai, paūmėjimų prevencijai ir gydymui. Ankstyvi kvėpavimo takų pokyčiai ir emfizeminė plaučių parenchimos destrukcija nebūtinai sukelia kvėpavimo takų obstrukciją, nustatomą atliekant spirometriją, todėl LOPL apibrėžimas, paremtas vien spirometriniais kriterijais, gali būti ydingas. Ši klaidinga samprata vis labiau stabdo pažangą ir iš dalies yra susijusi su tuo, kad vis dar stinga biožymenimis pagrįsto tyrimo, rodančio ankstyvą plaučių pažeidimą. Dažnai vėluojama diagnozuoti LOPL, kol plaučių pažeidimas tampa negrįžtamas, nes gydytojas neatpažįsta kvėpavimo takų simptomų. Neretai ilgalaikis ligos aktyvumas ir plaučių pažeidimas gali nesukelti jokių arba tik minimalius simptomus. Daugiau nei spirometriją apimanti LOPL diagnostika leistų anksti nustatyti ligą, prieš atsirandant negrįžtamiems patologiniams pokyčiams, bei pagerinti ligos baigtis (3 pav.).

LOPL paūmėjimai daro didelę neigiamą įtaką plaučių funkcijai, blogina ligos baigtis bei didina išlaidas ligai gydyti. Kiekvienas paūmėjimas – žingsnis link plaučių funkcijos mažėjimo ir etapo, kai nebelieka



3 pav. Ankstyvos diagnostikos svarba, siekiant eliminuoti LOPL

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

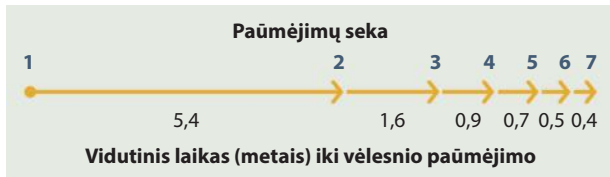


4 pav. Numatomas metinis plaučių funkcijos (FEV₁) blogėjimas pagal LOPL sunkumą

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

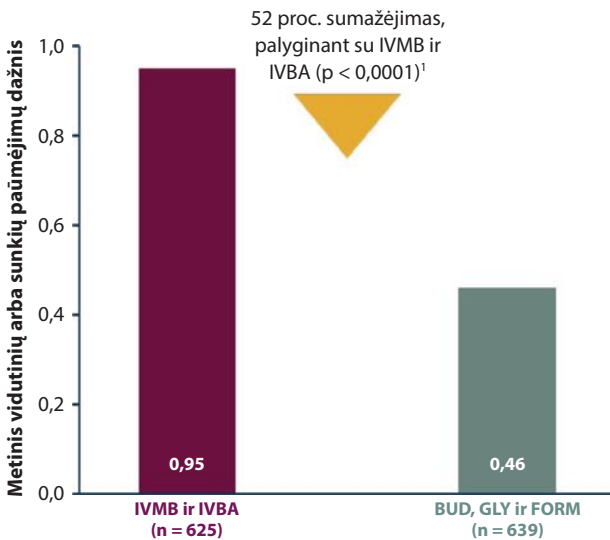
jokių gydymo pasirinkimų. LOPL paūmėjimai gali negrįžtamai pabloginti plaučių funkciją ir pagreitinti ligos progresavimą. Watz ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad po paūmėjimo plaučių funkcija nebesiekė iki prieš paūmėjimą buvusio lygio, FEV₁ sumažėjo 32 ml. Po paūmėjimo plaučių funkcija greičiausiai mažėja sergantiesiems lengva LOPL (-87 ml vienam LOPL paūmėjimui per metus). Plaučių funkcijos išsaugojimas ypač svarbus sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL, nes jų kvėpavimo funkcija mažėja greičiausiai (-47-(-79) ml per metus), o kiekvienas LOPL paūmėjimas dar pagreitina FEV₁ mažėjimą (4 pav.). Dažni vidutinio sunkumo arba vienas sunkus paūmėjimas padidina hospitalizacijų ir mirties riziką: po dviejų vidutinio sunkumo paūmėjimų mirties rizika padidėja

Farmakoterapija



5 pav. Kiekvienas LOPL paūmėjimas padidina riziką ir būsimų paūmėjimų dažnį

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.



6 pav. Triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje apsaugo nuo vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų, palyginus su IVMB ir IVBA

KRONOS (angl. *Triple therapy with budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease*) tyrimas BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; IVMB ir IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius ir ilgo veikimo β_2 adrenoreceptorių agonistas.

80 proc., o po vieno vidutinio sunkumo paūmėjimo hospitalizacijos rizika padidėja 21 proc. Kai LOPL paūmėjimai kartojasi, laikas iki kito paūmėjimo arba mirties trumpėja su kiekvienu paūmėjimu (5 pav.). Pacientai, patiriantys dažnus LOPL paūmėjimus, turi 4,3 karto didesnę mirties riziką nei tie, kuriems paūmėja pati LOPL. Išvengus pirmo LOPL paūmėjimo, gali sumažėti mirties rizika [29–32].

Paūmėjimų prevencija bei greitas LOPL gydymo optimizavimas po paūmėjimo gali sumažinti arba visiškai panaikinti neigiamas pasekmes.

KRONOS (angl. *Triple therapy with budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease*) atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių, daugiacentris, III fazės tyrimas parodė, kad pacientų, sergančių LOPL ir besiskundžiančių įvairiais simptomais, gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija apsaugo nuo vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų, palyginus su dviguba IVMB ir IVBA terapija. Metinis vidutinių arba

sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo 52 proc., lyginant su gydymu IVMB ir IVBA ($p < 0,0001$) (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 2,4) (6 pav.) [32, 33].

ETHOS tyrimas, aprašytas anksčiau, taip pat parodė, kad gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje reikšmingai mažina hospitalizacijas dėl LOPL, palyginus su abiem dvigubomis terapijomis (IVMB, IVBA ir IGK, IVBA). Metinis sunkių paūmėjimų dažnis, skiriant trigubą terapiją, sumažėjo 20 proc., palyginus su IVMB ir IVBA ($p = 0,0438$), ir 23 proc., palyginus su IGK ir IVBA ($p = 0,0194$) [27].

Ankstyvas BUD, GLY ir FORM skyrimas po paūmėjimo sumažina vėlesnių paūmėjimų riziką bei sveikatos priežiūros išlaidas. Skyrus trigubą terapiją greitai, t. y. nepraėjus 30 d. nuo paūmėjimo, 24 proc. sumažėja vėlesnių paūmėjimų rizika, palyginus su uždelstu gydymu, t. y. praėjus 31–180 d. po paūmėjimo, ir 34 proc., palyginus su labai uždelstu gydymu, t. y. 180–365 d. po paūmėjimo (7 pav.). 30 d. uždelsus skirti BUD, GLY ir FORM, 5 proc. padidėja kito paūmėjimo rizika [34].

PROMETHEUS (angl. *Long-Term Exacerbation and Mortality Benefits of Implementing Single-Inhaler Triple Therapy (SITT) in the US COPD Population*) tyrimo mokslininkai, remdamiesi ETHOS tyrimo ir LOPL gydymui skiriamų vaistų vartojamumo duomenimis, bandė statistiškai modeliuoti, kas nutiktų, jei triguba terapija viename inhaliatoriuje būtų vartojama dažniau nei įprasta. Dažniau nei dabar vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, galima iš esmės sumažinti LOPL paūmėjimų ir hospitalizacijų skaičių ir pratęsti gyvenimą. Tikimasi, kad per 10 metų vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje LOPL paūmėjimų ir hospitalizacijų skaičius sumažėtų 2 mln., o gyvenimo trukmė prailgėtų 2,2 m. [35].

ETHOS tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija mažina sergančiųjų LOPL mirštamumą dėl bet kurios priežasties, lyginant su IVMB ir IVBA. Be to, jie įtraukti į Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) 2024 m. gydymo rekomendacijas [1].

IŠVADOS

Nors LOPL yra viena iš penkių pagrindinių mirties priežasčių visame pasaulyje, ji nepakankamai diagnozuojama ir vertinama. Ekspertai, ieškodami būdų, kaip pagerinti LOPL prevenciją, ankstyvą diagnostiką ir visiems prieinamą šiuolaikinį gydymą, remdamiesi klinikiniais įrodymais ir kokybės rodiklių kriterijais, paskelbė sutarimą dėl pasaulinės LOPL priežiūros standartų. Sutarimas apima pagrindinius LOPL priežiūros elementus: 1) diagnozę; 2) tinkamą paciento ir sveikatos priežiūros specialistų švietimą; 3) prieigą prie medicininio ir nemedicininio gydymo, atitinkan-

čio naujausiais įrodymais pagrįstas rekomendacijas ir, kai reikia, kvėpavimo sistemos ligų specialisto konsultavimą, gydymo skyrimą; 4) tinkamą LOPL paūmėjimų valdymą; 5) reguliarią stebėsenos plano peržiūrą, sveikatos priežiūros specialistui bendradarbiaujant su pacientu. Tikimasi, kad šie praktiniai LOPL priežiūros kokybės standartai galėtų būti įgyvendinami tiek lokaliai, tiek nacionaliniu lygiu ir pagerintų visą apimančias LOPL baigtis [36].

Kiekvienas LOPL paūmėjimas yra svarbus, tad tikslinga kiekvieną iš jų veiksmingai gydyti anksčiau, siekiant išvengti paūmėjimų, kai dar galima išsaugoti plaučių funkciją. BUD, GLY ir FORM, kaip triguba terapija, siejama su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingai mažinančia LOPL paūmėjimus. BUD, GLY ir FORM rezultatai rodo, kad greitas trigubos terapijos skyrimas po paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms ligos baigtims.

Triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje sumažino mirties riziką dėl visų priešasčių sergantiesiems vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report-2/>. Date last accessed: April 10, 2024.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90.
3. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):704–7.
4. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235–45.
5. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73–83.
6. Fortin M, Stewart M. Implementing patient-centred integrated care for multiple chronic conditions: Evidence-informed framework. *Can Fam Physician*. 2021;67(4):235–8.
7. Pati S, Swain S, Knottnerus JA, Metsemakers JFM, van den Akker M. Health related quality of life in multimorbidity: a primary-care based study from Odisha, India. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):116.
8. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48.
9. van Boven JFM. Costly comorbidities of COPD: the ignored side of the coin? *Eur Respir J*. 2017;50(1):1700917.
10. Fabbri LM, Celli BR, Agustí A, Criner GJ, Dransfield MT, Divo M, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med*. 2023;11(11):1020–34.
11. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):405–19.
12. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, de-Torres JP, Gimeno-Feliu LA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193143.
13. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empe
14. Divo M, Cabrera C. Which are the most relevant comorbidities in COPD? *BRN Rev* 2016;2:215–28.
15. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333–39.
16. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):948–55.
17. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA, Committee TCE. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007;62:411–15.
18. Dixon J, Mendenhall E. Syndemic thinking to address multimorbidity and its structural determinants. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:23.
19. Mariniello DE, D’Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quarcio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: current and future treatment challenges. *J Clin Med*. 2024;13(3):743.
20. 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.
21. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest*. 2010;137(2):333–40.
22. de Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, Manito Lorite N, Alcázar Navarrete B, Delgado Jiménez JF, et al. Multidisciplinary management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(4):226–237.
23. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, Penning-van Beest FJA, Bengtsson C, Lobier M, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res*. 2023; 21;24(1):293.
24. Hawkins NM, Nordon C, Rhodes K, Talukdar M, McMullen S, Ekwaru P, et al. Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2024; 5:heartjnl-2023-323487.
25. Daniels K, Lanes S, Tave A, Pollack MF, Mannino DM, Criner G, et al. Risk of death and cardiovascular events following an exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024; 18;19:225–41.
26. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal risk of non-fatal cardiovascular events post COPD exacerbation: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023.
27. Martínez 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; 1;203(5):553–64.
28. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet commission. *Lancet*. 2022; 17;400(10356):921–72.
29. Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, Mueller A, Rodriguez-Roisin R, Wouters EFM, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir Res*. 2018;13;19(1):251.
30. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 1;195(3):324–30.
31. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive

Farmakoterapija

- tive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 15;198(4):464–71.
32. **Ferguson GT, Rabe KE, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al.** Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(10):747–58.
 33. **Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, et al.** Budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler improves exacerbation outcomes in patients with COPD without a recent exacerbation history: a subgroup analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 28;16:179–89.
 34. **Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, et al.** Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245–56.
 35. **Criner G, Martinez F, Gandhi H, Pyenson B, Feigler N, Emery M, et al.** PROMETHEUS: Long-term exacerbation and mortality benefits of implementing single-inhaler triple therapy in the US COPD population. *J Health Econ Outcomes Res.* 2023; 24;10(1):20–7.
 36. **Bhutani M, Price DB, Winders TA, Worth H, Gruffydd-Jones K, Tal-Singer R, et al.** Quality standard position statements for health system policy changes in diagnosis and management of COPD: a global perspective. *Adv Ther.* 2022;39(6):2302–22.

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija. Klinikinės praktikos tyrimo duomenys

PEMBROLIZUMAB-COMBINATION THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN REAL-WORLD PRACTICE

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1) inhibitorius, patvirtintas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti kartu su chemoterapija, nepriklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Klinikinės praktikos duomenimis, imunoterapija ir chemoterapija yra veiksminga neatsižvelgiant į PD-L1 raišką ir NSLPV histologinį tipą.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, chemoterapija ir imunoterapija, programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas, klinikinės praktikos duomenys, pembrolizumabas.

Summary. Pembrolizumab is a programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor approved for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) combined with chemotherapy, regardless of tumor programmed cell death protein ligand-1 (PD-L1) production. In real-world clinical practice, patients can clinically benefit from immunochemotherapy regardless of the expression of PD-L1 and the histological type.

Keywords: non-small cell lung cancer; chemotherapy and immunotherapy, programmed cell death ligand 1, real-world data, pembrolizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1430>

ĮVADAS

Pembrolizumabas – tai monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1), kuris kartu su chemoterapija, remiantis III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 rezultatų duomenimis, tapo pirmosios eilės metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo standartu, kai navikiniame audinyje nenustatoma epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacija arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacija ir programuotos ląstelės žūties ligando 1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiška yra mažesnė nei 50 proc. [1, 2]. Atnaujinti šių klinikinių tyrimų duomenys patvirtino gydymo veiksmingumą, vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą, kai penkerių metų bendras išgyvenamumas siekė net 19 proc. [3, 4]. Nuo 20 iki 40 proc. išplitusiu NSLPV sergančiųjų nustatoma žema PD-L1 raiška

(PD-L1 raiška < 1 proc.) [5]. Remiantis klinikinių tyrimų KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 duomenimis, pembrolizumabas ir chemoterapija yra veiksmingas derinys, gydant metastazavusį NSLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką, tačiau imunoterapijos kartu su chemoterapija veiksmingumas skyrėsi esant skirtingam NSLPV histologiniam tipui, ypač nustačius plokščia-ląstelinę karcinomą [1, 2]. Pirminiais klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 duomenimis (stebėsenos mediana – 7,8 mėn.), imunoterapijos ir chemoterapijos derinio nauda bendrojoje populiacijoje nustatyta taip pat esant žemai PD-L1 raiškai – bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis buvo atitinkamai 0,61 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,38–0,98) ir 0,68 (95 proc. PI – 0,47–0,98). Atnaujinti šio tyrimo duomenys (stebėsenos mediana – 14,3 mėn.) parodė imunoterapijos ir chemoterapijos derinio naudą, palyginus su chemoterapija, esant žemai PD-L1 raiškai (išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis (RS) – 0,61; 95 proc. PI – 0,44–0,85), nors bendro išgyvenamumo skirtumas buvo mažesnis

nei pirminėje duomenų analizėje (bendro išgyvenamumo RS – 0,70; 95 proc. PI – 0,41–1,17) [6].

Šiame straipsnyje apžvelgiami klinikinės praktikos tyrimo duomenys. Tyrimo metu vertinti sergančiųjų metastazavusiu NSLPV duomenys, taip pat navikiniame audinyje nustatyta žema PD-L1 raiška ir skirtas gydymas pembrolizumabu su chemoterapija, analizuoti klinikiniai ir laboratoriniai predikciniai veiksniai, palyginti su sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta 1–49 proc. PD-L1 raiška, duomenimis [5].

TYRIMO PROCEDŪROS

Į klinikinės praktikos tyrimą įtraukti 339 pacientai, kuriems nuo 2021 m. sausio mėn. iki 2022 m. birželio mėn. skirtas gydymas pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu dešimtyje Lenkijos gydymo centrų. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: prieš tai negydyti IV stadijos NSLPV sergantys pacientai, gera funkcinė būklė (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), turintys bent vieną išmatuojamą taikinį atsakui vertinti pagal RECISTv1.1 kriterijus, nesergantys autoimuninėmis ligomis ir navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK geno translokacija. PD-L1 raiška vertinta navikinėse ląstelėse PD-L1 dažymo metodu (klonas 22C3 arba SP263). 173 (51 proc.) sergantiesiems NSLPV nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška. Pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

REZULTATAI

Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta imunoterapija su chemoterapija, stebėsenos trukmės mediana buvo 10,6 mėn. (95 proc. PI – 9,6–11,8) ir visų pacientų išgyvenamumas stebėtas mažiausiai 3 mėn. Objektvyvas atsako dažnis į gydymą nustatytas 40,6 proc. pacientų, nors ligos progresavimas nustatytas 12 proc. pacientų. 12 proc. pacientų pirmas radiologinis atsakas į gydymą neįvertintas. Skirtumo tarp grupių, atsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje, nenustatyta ($p = 0,084$).

Bendroje populiacijoje išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 13,0 mėn. (95 proc. PI – 11,4–15) ir bendras išgyvenamumas – 16,8 mėn. (95 proc. PI – 13,3–20,3). Reikšmingų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo skirtumų sergančiųjų plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma nenustatyta: išgyvenamumas

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

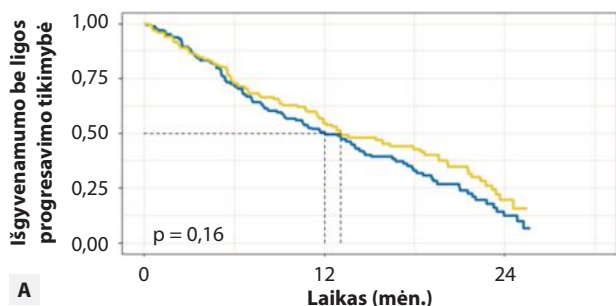
Požymiai	PD-L1 < 1 proc. (n = 173)	PD-L1 1–49 proc. (n = 166)	p reikšmė
Lytis: Vyrai Moterys	114 (66 proc.) 59 (34 proc.)	100 (60 proc.) 66 (40 proc.)	0,28
Amžius: < 70 ≥ 70	123 (71 proc.) 50 (29 proc.)	117 (70 proc.) 49 (30 proc.)	0,90
Funkcinė būklė pagal ECOG: 0 balų 1 balas	19 (11 proc.) 154 (89 proc.)	16 (10 proc.) 150 (90 proc.)	0,68
Rūkymas: Rūkantieji arba neberūkantieji Nerūkantieji	156 (90 proc.) 17 (10 proc.)	146 (88 proc.) 20 (12 proc.)	0,51
Histologija: Neplokščiųjų ląstelių karcinoma Plokščiųjų ląstelių karcinoma	107 (62 proc.) 66 (38 proc.)	99 (60 proc.) 67 (40 proc.)	0,68
Metastazės smegenyse	16 (9,2 proc.)	17 (10 proc.)	0,76
Metastazės kauluose	40 (23 proc.)	45 (37 proc.)	0,40
Metastazės kepenys	31 (18 proc.)	22 (13 proc.)	0,24
N/L >3	118 (68 proc.)	123 (74 proc.)	0,23
KMI < 20 > 25 20–25	13 (7,5 proc.) 92 (53 proc.) 68 (39 proc.)	16 (9,6 proc.) 72 (43 proc.) 78 (47 proc.)	0,19
Tolesnis sisteminis gydymas	57 (33 proc.)	42 (25 proc.)	0,12

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas; N/L – neutrofilų limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

be ligos progresavimo, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai, buvo 12,1 mėn. (95 proc. PI – 9,2–17,9) ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai – 13 mėn. (95 proc. PI – 11,4–16,3) ($p = 0,58$); bendras išgyvenamumas, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai, buvo 16,5 mėn. (95 proc. PI – 11,3, kita riba nepasiekta) ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai – 17,3 mėn. (95 proc. PI – 12,8, kita riba nepasiekta) ($p = 0,68$). Pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, ir pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška siekia 1–49 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai buvo 12 mėn. (9,4–14,6) ir 13 mėn. (11,6–19,5) ($p = 0,16$); bendro išgyvenamumo mediana – 16,7 mėn. ir 16,5 mėn. ($p = 0,39$) (1 pav.). Reikšmingų bendro išgyvenamumo skirtumų pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai, nenustatyta (15,0 mėn., palyginus su 17,4 mėn., $p = 0,59$) (2, 3 pav.).

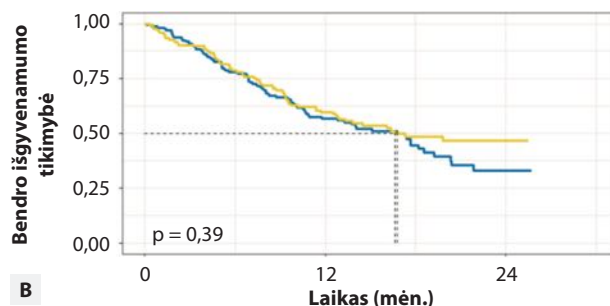
Daugiamatė analizė parodė, kad funkcinė būklė pagal ECOG 1 (RS – 2,2, 95 proc. PI – 1,1–4,6; $p = 0,02$), neutrofilų ir limfocitų santykis – didesnis nei 3 (RS – 2,3, 95 proc. PI – 1,3–4,2; $p = 0,04$), metastazės kepenyse (RS – 2,0, 95 proc. PI – 1,0–3,7; $p = 0,03$), metastazės kauluose (RS – 1,3, 95 proc. PI – 1,0–3,0; $p = 0,04$), daugiau nei 10 proc. svorio netekimas (RS –

Farmakoterapija



A

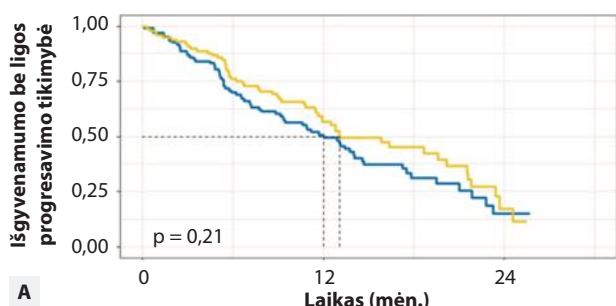
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	173	69	7
PD-L1 1–49 proc.	166	72	5



B

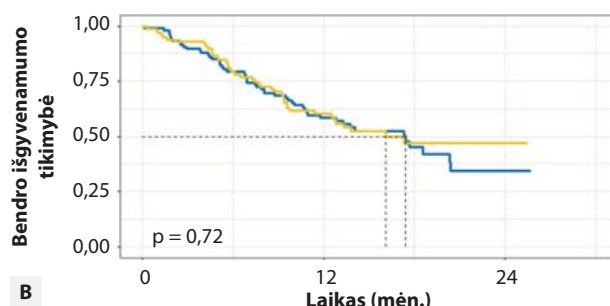
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	173	73	6
PD-L1 1–49 proc.	166	75	5

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo tikimybė (A) ir bendro išgyvenamumo tikimybė (B) visuose populiacijos pogrupiuose, esant PD-L1 < 1 proc., palyginus su PD-L1 1 – 49 proc. (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)



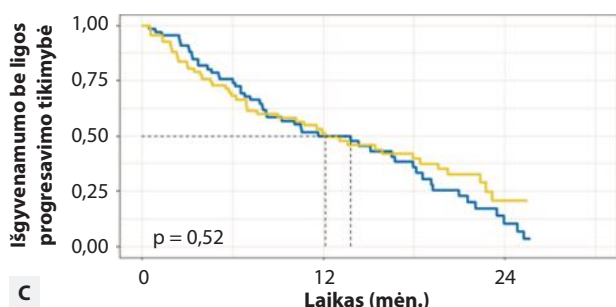
A

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	107	43	4
PD-L1 1–49 proc.	99	43	3



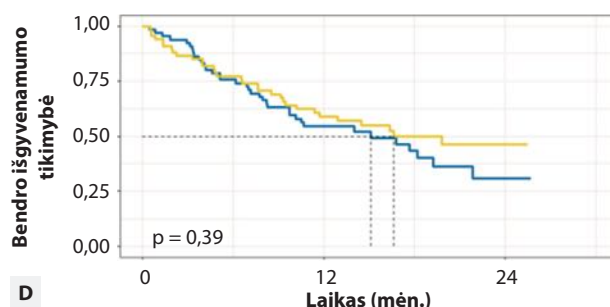
B

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	107	47	4
PD-L1 1–49 proc.	99	43	3



C

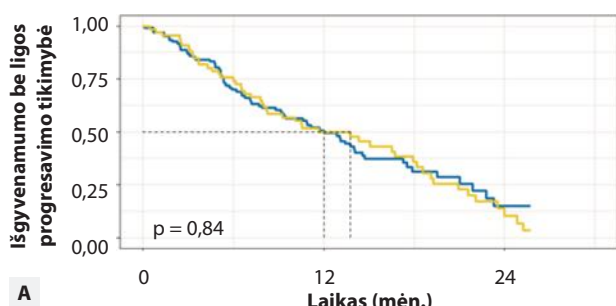
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	66	26	3
PD-L1 1–49 proc.	67	29	2



D

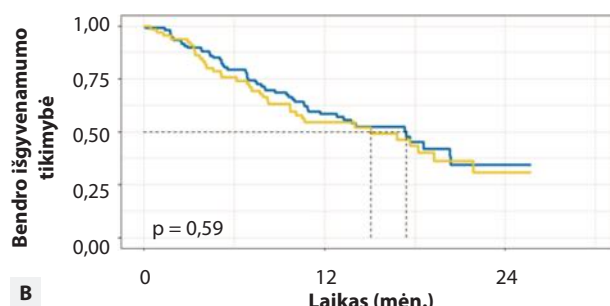
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	66	26	2
PD-L1 1–49 proc.	67	32	2

2 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo tikimybės, sergant neplokščiąjų ląstelių karcinoma (A, B) ir plokščiąjų ląstelių karcinoma (C, D) (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)



A

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
Neplokščiąjų ląstelių karcinoma	107	43	4
Plokščiąjų ląstelių karcinoma	66	26	3



B

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
Neplokščiąjų ląstelių karcinoma	107	47	4
Plokščiąjų ląstelių karcinoma	66	26	2

3 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (A) ir bendro išgyvenamumo (B) tikimybės, sergant plokščiąjų ląstelių karcinoma, palyginus su neplokščiąjų ląstelių karcinoma, esant < 1 proc PD-L1 (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)

PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

2 lentelė. Vienmatė ir daugiamatė bendro išgyvenamumo analizė bendroje populiacijoje

Veiksny	Charakteristika	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė		
		SR	95 proc. PI	p reikšmė	SR	95 proc. PI	p reikšmė
Lytis	Moterys	1,0	–	–			
	Vyrai	1,2	0,9–1,7	0,2867			
Amžius	< 70 metų	1,0	–	–			
	≥ 70 metų	1,3	1,0–1,9	0,0688			
Histologija	Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	1,0	–	–			
	Plokščiųjų ląstelių karcinoma	1,1	0,8–1,5	0,6839			
PD-L1 raiška	< 1 proc.	1,0	–	–			
	1–49 proc.	0,9	0,6–1,2	0,3936			
ECOG	0	1,0	–	–	1,0	–	–
	1	2	1,1–3,5	0,0232	2,2	1,1–4,6	0,02
Objektyvus atsako dažnis	Visiškas atsakas arba atsakas iš dalies	0,4	0–2,6				
	Stabili ligos eiga	0,4	0,1–3,1				
	Prarastas	3,3	0,5–24,5				
	Ligos progresavimas	1,4	0,2–10,4	< 0,001			
Metastazės plaučiuose	Nėra	1,0	–	–			
	Yra	0,8	0,6–1,0	0,07			
Metastazės kepenyse	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,8	1,3–2,6	0,001	2,0	1,0–3,7	0,03
Metastazės kauluose	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,6	1,1–2,2	0,01	1,7	1,0–3,0	0,04
N/L > 3	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,7	1,2–2,4	0,006	2,3	1,3–4,2	0,04
Svorio netekimas	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,5	1,1–2,1	0,01	1,8	1,1–2,8	0,01
Taikinių suma > 110 mm	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,7	1,2–2,4	0,002	1,7	1,0–2,9	0,04

ECOG – Rytų jungtinė onkologijos grupė; N/L – neutrofilų limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1; PI – pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika.

1,8, 95 proc. PI – 1,1–2,8; p = 0,01) ir didesnė nei 110 mm išmatuojamų darinių suma (RS – 1,7, 95 proc. PI – 1,0–2,9, p = 0,049) bendram išgyvenamumui darė neigiamą įtaką. Vienmatės ir daugiamatės analizės rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

SAUGUMAS

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 49 proc. pacientų, iš jų 11 proc. pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Dažniausias su chemoterapija susijusios

3 lentelė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	PD-L1 < 1 proc., n (proc.)	PD-L1 1–49 proc., n (proc.)	p reikšmė
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	97 (56,0)	71 (43,0)	0,014
≥ 3 laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	23 (13,0)	16 (9,6)	0,29
Anemija	38 (22,0)	31 (19,0)	0,45
Neutropenija	22 (13,0)	12 (7,2)	0,093
Odos toksiškumas	9 (5,2)	7 (4,2)	0,67
Inkstų nepakankamumas	8 (4,6)	14 (8,4)	0,15
Pykinimas	7 (4,0)	10 (6,0)	0,40
Vėmimas	5 (2,9)	5 (3,0)	0,99
Pneumonitas	5 (2,9)	2 (1,2)	0,45
Viduriavimas	1 (0,6)	4 (2,4)	0,21
Hipotiroidizmas	15 (8,7)	16 (9,6)	0,76

PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

nepageidaujamos reakcijos – anemija ir neutropenija. Dažniausios bet kokio laipsnio imuninės nepageidaujamos reakcijos yra hipotiroidizmas ir pneumonitas. Nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, o pasireiškus trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijoms, skirtumo tarp grupių nenustatyta (3 lentelė).

APIBENDRINIMAS

Šiais metais publikuotame daugiacentriame klinikinės praktikos tyrime autoriai vertino sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 50 proc. PD-L1 raiška ir skirtas gydymas imunoterapija su chemoterapija, duomenis, vertinant gydymo veiksmingumą ir saugumą tarp sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, lyginant su sergančiais NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta 1–49 proc. PD-L1 raiška, atsižvelgiant į histologinį NSLPV tipą [5]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad gydymo veiksmingumas yra panašus tiek esant neplokščiųjų ląstelių karcinomai, tiek plokščiųjų ląstelių karcinomai, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką. Taigi, gauti klinikinės praktikos tyrimo duomenys parodė panašius sergančiųjų NSLPV rezultatus, kuriems skirtas gydymas chemoterapija platinos preparatu ir pembrolizuma-

Farmakoterapija

bu, kaip ir klinikinių registruotų tyrimų, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką ir histologinį NSLPV tipą, metu.

Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, lemiantis reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Ši gydymo schema pasižymi palankiomis saugumo savybėmis ir yra pakankamai gerai toleruojama.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.

LT-KEY-00297.

LITERATŪRA

1. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy

in nonsmall cell metastatic lung cancer. *N Eng J Med.* 2018; 378(22):2078–92.

2. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2040–51.
3. 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.
4. 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.
5. Knetki-Wróblewska M, Dziadziuszko R, Jankowski T, Krawczyk P, Bryl M, Stencel K, et al. Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC- effectiveness and predictive factors in real-world practice. *Front Oncol.* 2024;14:1341084.
6. Paz-AresL, VicenteD, TafreshiA, RobinsonA, SotoParraH, MazièresJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10):1657–69.

Sunkios eozinofilinės astmos biologinė terapija interleukino 5 monokloniniu antikūnu mepolizumabu, sergant gretutinėmis ligomis

BIOLOGIC THERAPY WITH INTERLEUKIN-5 MONOCLONIC ANTIBODY
MEPOLIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS WITH
UNDERLYING DISEASES

IEVA DIMIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pagrindinis sunkios astmos gydymo tikslas – paūmėjimų ir skubios hospitalizacijos prevencija. Pastaruoju metu atsiranda duomenų, jog sunkios eozinofilinės astmos gydymo papildymas biologine terapija interleukino 5 antikūnu mepolizumabu gali padėti pasiekti klinikinę remisiją. Be to, šis vaistas padeda sėkmingai gydyti sunkią astmą netgi sergant įvairiomis gretutinėmis ligomis. Atkreiptinas dėmesys, kad mepolizumabas gali būti skiriamas kaip papildomas gydymas ir kai kurių kitų eozinofilinių ligų atveju.

Reikšminiai žodžiai: sunki eozinofilinė astma, interleukino 5 antikūnas, mepolizumabas, remisija, eozinofilinis granuliozozinis poliangitas, gretutinės ligos.

Summary. The main goal of severe asthma treatment is to prevent exacerbations and hospitalization. However, recent data show that biologic therapy with anti-interleukin-5 monoclonal antibody mepolizumab may even help to achieve clinical remission in patients with severe eosinophilic asthma. It has been observed that treatment with mepolizumab is effective in managing severe asthma in patients with various underlying diseases. Moreover, mepolizumab is a choice of additive treatment in certain other eosinophilic diseases.

Keywords: severe eosinophilic asthma, anti-interleukin-5 antibody, mepolizumab, remission, eosinophilic granulomatous polyangiitis, underlying diseases.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1431>

IVADAS

Iš 262 milijonų astma sergančių pasaulio gyventojų 5–10 proc. nustatyta sunki ligos forma [1, 2]. Sunkiai astmai būdinga bloga simptomų kontrolė, kvėpavimo takų obstrukcija ir dažni paūmėjimai, nepaisant gydymo didelėmis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais (IVBA) arba sisteminiais gliukokortikoidais (SGK) [2]. Pagrindinis tikslas, gydant sunkią astmą – paūmėjimų ir skubios hospitalizacijos prevencija, o ne visiška simptomų kontrolė [3]. Svarbu paminėti, kad netgi skiriant optimalų gydymą, įvairios gretutinės ligos gali trukdyti pasiekti šį tikslą. Remiantis moksliniais duomenimis, biologinės terapijos skyrimas žymiai pagerina sunkios astmos kontrolę, sergant gretutinėmis ligomis [4]. Nėgana to, pastebėta, jog šis gydymas gali padėti pasiekti ilgalaikę astmos simptomų remisiją [5]. Mepolizumabas – tai humanizuotas monokloninis antikūnas, turintis didelį afinitetą ir specifiškumą žmogaus interleukinui

5 (IL-5) bei savo gebėjimu jungtis prie šio citokino mažinantis eozinofilų gamybą ir gyvavimą. Kartu tai vienintelis biologinis vaistas, papildomai skiriamas gydant pacientus, ne tik sergančius sunkia eozinofiline astma, bet ir kitomis su eozinofilija susijusiomis ligomis, tokiomis kaip lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, eozinofilinė granuliozozė su poliangitu (EGPA) bei hipereozinofilinis sindromas [6, 7].

SUNKI ASTMA IR GRETUTINĖS LIGOS

Pacientai, sergantys sunkia astma, dažnai serga ir gretutinėmis ligomis, įskaitant atopiją. Dažniausia gretutinė atopinė liga – alerginis rinitas (49–68 proc.) [8–11], tačiau galimos ir kitos atopinės ligos, pvz., konjunktyvitas (3–18 proc.), atopinis dermatitas (4–14 proc.), eozinofilinis ezofagitas (2 proc.), alergija maistui (0,5 proc.) bei padidėjusi anafilaksijos rizika [11–14]. Dažnai pasitaiko ir su kvėpavimo sistema susijusių gretutinių ligų, pvz., sinusitas (ūmi-

Farmakoterapija

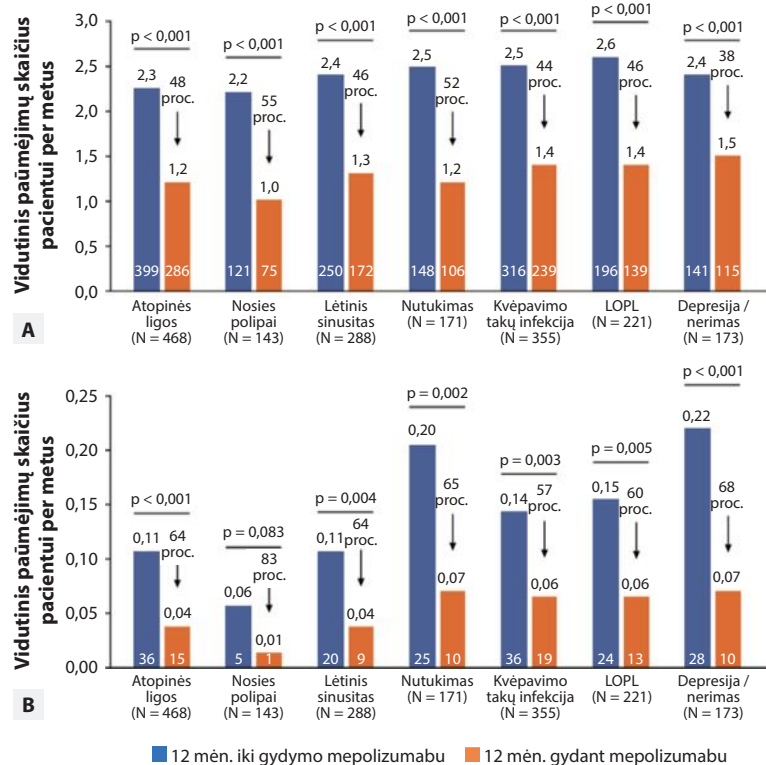
nis – 34 proc., lėtinis – 21–43 proc.), nosies polipai (7–22 proc.), lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) (15–32 proc.) ir respiracinės infekcijos (45 proc.) Sunkia astma sergantys pacientai dažnai kenčia nuo nutukimo (21–48 proc.), nerimo (81 proc.) ir depresijos (31 proc.) [8–10]. Nenuostabu, kad gretutinės ligos gali pabloginti sunkios astmos eigą ir holistinę gydymo sampratą yra būtina, siekiant suvaldyti šią ligą [15, 16]. Nustatyta, jog alerginis rinitas, nosies polipai ir lėtinis rinosinusitas yra susiję su dažniau pasireiškiančiais astmos simptomais bei blogesne gyvenimo kokybe [17–20]. Be to, alerginis rinitas yra nepriklausomas ilgai ilgainiui blogėjančios kvėpavimo funkcijos rizikos veiksnys, o lėtinis rinosinusitas susijęs su astmos paūmėjimais [17, 21].

Pacientams, kuriems nustatyta astma ir LOPL, būdinga blogesnė kvėpavimo funkcija, dažnesni simptomai bei paūmėjimai, lyginant su pacientais, kuriems nėra LOPL [22]. Respiracinės infekcijos, ypač virusinės, taip pat gali padidinti paūmėjimų riziką [23]. Astma sergančių pacientų nutukimas yra susijęs su kitomis gretutinėmis ligomis: metaboliiniu sindromu, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, taip pat hipoventiliacija ir fizinio pajėgumo sumažėjimu, kurie lemia didesnių kvėpavimo pastangų poreikį [24–27]. Svarbu paminėti, kad SGK gali būti nepakankamai veiksmingi pacientams, sergantiems astma ir nutukimu. Pastebėta, jog kai kurie biologiniai vaistai šiems pacientams nepadeda gerai kontroliuoti astmos [28–30]. Nerimas ir depresija gali mažinti motyvą vartoti astmai skirtus vaistus ir taip pabloginti simptomų kontrolę [31, 32]. Negana to, gretutinės ligos, sergant astma, yra susijusios su didesnėmis sveikatos priežiūros resursų sąnaudomis, o nutukimas, depresija ir nerimas – su žymiai didesnėmis gydymo išlaidomis [33–37]. Ne tik astmos gydymas, bet ir tinkama gretutinių ligų kontrolė gali suteikti pacientams reikšmingą klinikinę naudą.

SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS MEPOLIZUMABU, SERGANT GRETUTINĖMIS LIGOMIS

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad mepolizumabas žymiai sumažino pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, paūmėjimų (įskaitant ir tokių, kuriems prireikė hospitalizacijos) skaičių, palaikomąją SGK dozę bei pagerino astmos kontrolę, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir kvėpavimo funkciją [38–42]. Be to, keturių IIB ir III fazių klinikinių tyrimų metaanalizė įrodė reikšmingą mepolizumabo naudą, gydant sunkią eozinofilinę astmą, sergant

įvairiomis gretutinėmis ligomis [43]. Atlikta keletas realaus gyvenimo tyrimų, kurie įrodė mepolizumabo naudą sunkios astmos pacientams bendrojoje populiacijoje [8, 44, 45]. Pastraiais metais publikuotas Casale ir kt. tyrimas, kuriame vertintas mepolizumabo veiksmingumas, gydant sunkia eozinofiline astma sergančius ir įvairių gretutinių ligų turinčius pacientus [4]. Į tyrimą įtraukti 639 pacientai, kuriems nustatyta bent viena gretutinė liga: atopija, nosies polipai, lėtinis sinusitas, nutukimas, kvėpavimo takų infekcija, LOPL ir (arba) nerimas, depresija. Daugiausia tiriamųjų diagnozuota atopija (73,2 proc.), kvėpavimo takų infekcija (55,6 proc.) bei lėtinis sinusitas (45,1 proc.) Visuose anksčiau paminėtų ligų pogrupiuose nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas – nuo 2,2–2,6 iki 1,0–1,5 per metus, didžiausią teigiamą pokytį stebint nosies polipų, o mažiausiai reikšmingą – nerimo ir depresijos pogrupiuose. Be to, statistiškai reikšmingas vidutinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas nustatytas ir pacientams, kuriems iki gydymo mepolizumabu pasireiškė bent vienas ligos paūmėjimas per metus. Šie skaičiai po 12 mėn. gydymo mepolizumabu sumažėjo nuo 82–89 proc. iki 52–67 proc. Vidutinis paūmėjimų, kuriems prireikė hospitalizacijos, skaičius reikšmingai sumažėjo nuo 0,06–0,22 iki 0,01–0,07 paūmėjimų per metus, išskyrus pacientų, kuriems diagnozuoti nosies



1 pav. Vidutinis paūmėjimų skaičius per metus

Modifikuota pagal [4]

A – vidutinis paūmėjimų skaičius per metus prieš skiriant gydymą mepolizumabu ir gydymo metu; **B** – vidutinis paūmėjimų, kuriems prireikė hospitalizacijos, skaičius per metus prieš skiriant gydymą mepolizumabu ir gydymo metu. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

polipai, pogrupį, kurių sudarė tik penki pacientai. Paūmėjimų skaičiaus pokyčiai, gydant mepolizumabu, pateikiami 1 pav. Taip pat nustatyta, kad gydymas šiuo biologiniu vaistu statistiškai reikšmingai 29–38 proc. sumažino SGK poreikį. Be to, net 39–47 proc. pacientų, gydytų mepolizumabu, sumažino SGK dozę 50 proc. ir daugiau. Iki gydymo mepolizumabu pradžios, pacientai, kuriems diagnozuotas nutukimas, kvėpavimo takų infekcija, LOPL bei nerimas, depresija, lyginant su kitomis grupėmis, buvo dažniau hospitalizuojami arba siunčiami į skubiosios pagalbos skyrių. Nustatyta, kad gydymas mepolizumabu visų gretutinių ligų pogrupiuose (išskyrus nosies polipų) 50 proc. sumažino hospitalizacijų ir kreipimosi į skubiosios pagalbos skyrių dėl astmos paūmėjimų skaičių ($p < 0,05$), todėl žymiai sumažėjo ir su paūmėjimų gydymu susijusių išlaidų [4].

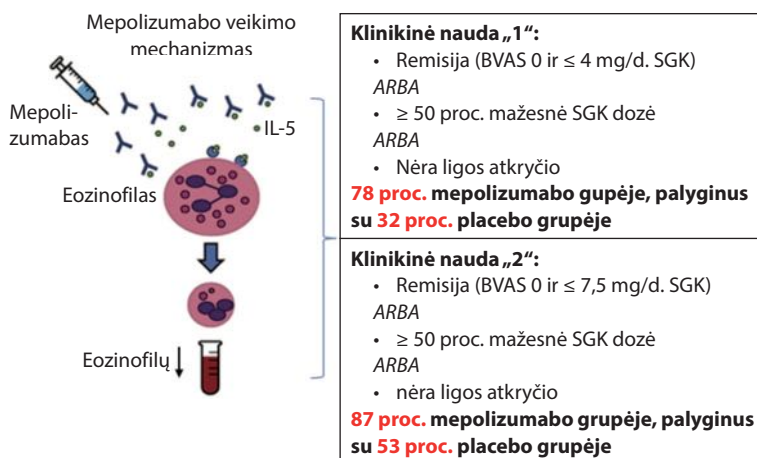
SUNKIOS ASTMOS REMISIJA, SKIRIANT MEPOLIZUMABĄ

Šiomis dienomis dažnai aptariamas sunkios astmos kontrolės tikslas – pasiekti klinikinę remisiją. Brussels ir kt. atliko dvejų metų trukmės prospektyvųjį stebėsenos tyrimą, kurio tikslas – nustatyti, kokiai daliai sunkios eozinofilinės astmos pacientų, gydomų mepolizumabu, pasireiškė klinikinė remisija, apibūdinama trimis toliau nurodytais kriterijais: 1) nereikia palaikomojo gydymo SGK; 2) nėra paūmėjimų prieš gydymą ir gydymo mepolizumabu metu; 3) Astmos kontrolės klausimyno 5 (angl. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ-5) rezultatas yra mažesnis nei 1,5 balo. Pacientai, kurie nustojo vartoti mepolizumabą anksčiau nustatyto laiko arba kuriems nepavyko pateikti visų duomenų remisijos kriterijams vertinti, laikomi nepasiekusiais klinikinės remisijos. Į tyrimą įtraukti 822 pacientai, iš jų reikalingus duomenis 52

tyrimo savaitę pateikė 214 tiriamųjų, o 104 tyrimo savaitę – 184 (kiti pacientai ekskluduoti dėl neįvertintų ACQ-5 klausimynų). Pastebėta, kad 52 gydymo savaitę 29 proc. pacientų ($n = 61$) atitiko visus tris klinikinės remisijos kriterijus, nors tik 2 proc. ($n = 4$) iš jų atitiko šiuos kriterijus, prieš pradėdant gydymą mepolizumabu. Be to, iki gydymo pradžios 39 proc. ($n = 83$) pacientų neatitiko nė vieno klinikinės remisijos kriterijaus, o 52 sav. tokių tiriamųjų sumažėjo iki 17 proc. ($n = 37$). Žymiai padidėjęs klinikinę remisiją pasiekusių tiriamųjų skaičius stebėtas 104 gydymo savaitę – jų dalis padidėjo nuo 1 proc. ($n = 2$) iki 33 proc. ($n = 60$). Pacientų, kurie neatitiko nė vieno klinikinės remisijos kriterijaus, skaičius 104 tyrimo savaitę sumažėjo nuo 35 proc. ($n = 64$, prieš gydymą mepolizumabu) iki 13 proc. ($n = 24$). Taigi, apibendrinant šio tyrimo duomenis, apytiksliai trečdaliui pacientų pavyko užtikrinti gerą simptomų kontrolę po 1–2 metų sunkios astmos gydymo mepolizumabu, kai nėra SGK poreikio [5].

MEPOLIZUMABAS IR EOZINOFILINĖ GRANULIOMATOZĖ SU POLIANGITU

Kaip minėta, mepolizumabas skirtas ne tik sunkiai eozinofilinei astmai, bet ir kai kurioms kitoms su eozinofilija susijusioms ligoms gydyti. Viena jų – eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA). EGPA – tai reta daugiasistemė liga, anksčiau vadinta Churg-Strauss sindromu, pasireiškianti astma, sinusitu, kraujo ir audinių eozinofilija bei sisteminiu nekrozuojančiu vaskulitu [46, 47]. III fazės klinikinio tyrimo metu ($n = 136$) nustatyta, kad gydant šią ligą 53 proc. pacientų pasiekė klinikinę remisiją, kai placebo grupėje tokių pacientų buvo tik 19 proc. [48]. Vėliau atlikta poeksperimentinė analizė, kurios metu vertinta mepolizumabo klinikinė nauda pacientams, kuriems nustatyta ref-



2 pav. Mepolizumabas eozinofiliniam granuliomatoziniam poliangitui gydyti. Poeksperimentinė (angl. *post-hoc*) analizė

Modifikuota pagal [49].

EGPA – eozinofilinis granuliomatozinis poliangitas, BVAS – Birmingamo vaskulito aktyvumo skalė, SGK – sisteminiai gliukokortikoidai.

rakterinė EGPA ir kurie bent 4 sav. gydyti SGK. Pacientams 52 sav. skirtas gydymas mepolizumabu arba placebo. Klinikinė nauda pasiekta, jeigu pacientas atitiko bent vieną iš trijų kriterijų bet kuriuo gydymo metu: 1) pasiekė remisiją; 2) sumažino SGK dozę bent 50 proc.; 3) nepatyrė EGPA atkryčio. Ji tinkama visiems tyrimo pacientams, kurių kraujo eozinofilų skaičius mažesnis nei 150 ląstelių/ml, SGK dozė prieš intervenciją didesnė nei 20 mg arba svoris didesnis nei 85 kg. Taikant du skirtingus klinikinės naudos apibrėžimus, pastebėta, kad gydant mepolizumabu, ją pasiekė 78–87 proc. pacientų (reikšmingai daugiau nei placebo grupėje, $p < 0,001$) (2 pav.) [49]. Tokie rezultatai parodė žymią mepolizumabo naudą, gydant pacientus, kuriems nustatyta EGPA.

APIBENDRINIMAS

Sunkios eozinofilinės astmos gydymas mepolizumabu gali padėti pasiekti gerų ligos kontrolės rezultatų ir pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis. Be to, šios biologinės terapijos skyrimas gali padėti pasiekti sunkios astmos klinikinę remisiją. Atkreiptinas dėmesys, jog mepolizumabas gali būti skiriamas kaip papildomas vaistas ir tokioms eozinofilinėms ligoms, kaip lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, EGPA bei hipereozinofilinis sindromas, gydyti.

LITERATŪRA

1. **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
2. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
3. **Malakauskas K, Danila E, Bagdonas A, Biekšienė K, Grauskienė B, Hoppenot D, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija. Kaunas, 2023.
4. **Casale T, Molfino NA, Silver J, Bogart M, Packnett E, Mc Morrow D, et al.** Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma and associated comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):354–362.e2.
5. **Bruselle G, Loughheed M, Canonica G, Munoz-Esquerre M, Heaney L, Price R, et al.** Clinical remission achievement in severe asthma following mepolizumab treatment: results from the REALITI-A study at 2 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:A5985.
6. **European Medicines Agency.** Nucala (mepolizumab). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>. Date last updated: 13 Oct 2022. Date last accessed: 04 Apr 2024.
7. **Terrier B, Jayne DRW, Hellmich B, Bentley JH, Steinfeld J, Yancey SW, et al.** Clinical benefit of mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis for patients with and without a vasculitic phenotype. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(7):354–63.
8. **Llanos JP, Ortega H, Bogart M, Packnett ER, Manjelienskaia J, Bell CF, Hahn B.** Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma: an examination of exacerbations and costs. *J Asthma Allergy*. 2020;13:77–87.
9. **Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al.** Characterization of severe asthma world wide: data from the international severe asthma registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804.
10. **Bardin PG, Ranganwamy J, Yo SW.** Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S11–17.
11. **Ortega H, Hahn B, Bogart M, Bell CF, Bancroft T, Chastek B, Llanos JP.** Impact of mepolizumab on exacerbations in severe asthma: Results from a U.S. insurance claims data base. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(5):341–7.
12. **Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, et al.** High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):28.
13. **Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE.** Tenor Study Group. Gender differences in IgE-mediated allergic asthma in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Asthma*. 2006;43(3):179–84.
14. **Yu JE, Lin RY.** The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366–74.
15. **Brussino L, Solidoro P, Rolla G.** Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? *J Asthma Allergy*. 2017;10:303–5.
16. **Egan M, Bunyavanich S.** Allergic rhinitis: the “Ghost Diagnosis” in patients with asthma. *Asthma Res Pract*. 2015;1:8.
17. **Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade**

- DM, Irvin CG.** Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429–35.
18. **Langdon C, Mullol J.** Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53.
 19. **Rosati MG, Peters AT.** Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):44–7.
 20. **Valovirta E, Pawankar R.** Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;6(1):S3.
 21. **Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al.** Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):535–44.
 22. **Maselli DJ, Hanania NA.** Asthma COPD overlap: impact of associated comorbidities. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;52:27–31.
 23. **Guilbert TW, Denlinger LC.** Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):71–83.
 24. **Brumpton BM, Camargo Jr CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM.** Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1495–502.
 25. **Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, Pisinger C, Linneberg A.** Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):700–7.
 26. **Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al.** Evaluation and management of obesity hypo ventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6–24.
 27. **Shim YM, Burnette A, Lucas S, Herring RC, Weltman J, Patrie JT, et al.** Physical deconditioning as a cause of breathlessness among obese adolescents with a diagnosis of asthma. *PLoS One*. 2013;8(4):e61022.
 28. **Goleva E, Covar R, Martin RJ, Leung DY.** Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):357–60.e2.
 29. **Peters U, Dixon AE, Forno E.** Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–79.
 30. **Sposato B, Scalese M, Milanese M, Masieri S, Cavaliere C, Latorre M, et al.** Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med*. 2018;52:78–85.
 31. **Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes AL.** Anxiety and depression in asthma patients: impact on asthma control. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):13–8.
 32. **McQuaid EL.** Barriers to medication adherence in asthma: the importance of culture and context. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):37–42.
 33. **Biener A, Cawley J, Meyerhoefer C.** The high and rising costs of obesity to the US health care system. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):6–8.
 34. **Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, Marra CA, Balshaw R, To T, et al.** Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1584–92.
 35. **Chen W, Safari A, FitzGerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sاداتsafavi M.** Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. *Thorax*. 2019;74(12):1113–9.
 36. **Trautmann S, Rehm J, Wittchen HU.** The economic costs of mental disorders: do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? *EMBO Rep*. 2016;17(9):1245–9.
 37. **Tan NC, Nguyen HV, Lye WK, Sankari U, Nadkarni NV.** Trends and predictors of asthma costs: results from a 10-year longitudinal study. *Eur Respir J*. 2016;47(3):801–9.
 38. **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
 39. **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207.
 40. **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene**

- ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380 (9842):651–9.
41. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390–400.
42. **Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al.** Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1167–75.e2.
43. **Prazma CM, Albers F, Mallett S, Llanos-Ackert J-P, Yancey SW.** Mepolizumab improves patient outcomes and reduces exacerbations in severe asthma patients with comorbid upper airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB94.
44. **Harrison T, Canonica GW, Gemzoe K, Maxwell A, Yang S, Joksaite S, et al.** Late Breaking Abstract- effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *Eur Respir J*. 2019;54:OA2104.
45. **Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al.** Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J*. 2020;55(6) 1902345.
46. **Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol*. 2014;5:549.
47. **Khoury P, Grayson PC, Klion AD.** Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:474–83.
48. **Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al.** Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.
49. **Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al.** Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2170–7.

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2023 metų recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2023 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Doc. dr. Dianai Barkauskienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. dr. Kristinai Biekšienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Rasai Jančiauskienei, LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinika
Prof. dr. Linai Jankauskaitei, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Virginijai Kalinauskaitei-Žukauskei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. dr. Valdonei Misevičienei, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Kęstučiui Miškiniui, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Dr. Ritai Raškevičienei, LSMU MA Aplinkos ir darbo medicinos katedra
Doc. dr. Virginijai Šileikienei, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Doc. dr. Neringai Vagulienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Domui Vaitiekui, LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinika
Dr. Mindaugui Vaitkui, Respublikinė Panevėžio ligoninė
Doc. dr. Birutei Zablockienei, VU MF Infekcinių ligų ir dermatologijos klinika
Doc. dr. Rolandui Zablockiui, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Vyr. redaktorius prof. dr. K. Malakauskas

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautoriai (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. Rekomendacijoms 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 rekomendacijos 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 grąžintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus išspausdintas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami** (ne mažiau dviejų recenzentų). 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.

1.12. Rankraščio pateikimas yra nemokamas.

1.13. Žurnalas yra atviros prieigos.

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. Puslapiai 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.
 - Rekomendacijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Disertacijos.
 - Klinikiniai atvejai.
 - 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 api-

būdinimas, 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 struktūrinę 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 paveikslo 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 sąrašė 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** (at least two reviewers). 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.

1.12. Manuscript submission is free of charge.

1.13. This journal is open access.

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.
 - Clinical cases.
 - 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>