



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

OJS
OPEN JOURNAL SYSTEMS TOGETHER WE REACH THE GOAL

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius

PIA

2024 TOMAS 8 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024

Benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. BREEZE tyrimo Lietuvos duomenys

Viso genomo sekoskaitos nauda, tiriant tuberkuliozės mikobakterijų genotipines savybes

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2023 m. indeksas – 74,96) ir Scientific Journal Impact Factor (SJIFactor) žurnalų reitinge (2024 m. – 7,081)

„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 74.96 for 2023) and Scientific Journal Impact Factor (SJIFactor) Journal Rank (7.081 for 2024)

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 Miliauskas, prof. dr., LSMU
Valdonė Misevičienė, 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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

OJS
OPEN JOURNAL SYSTEMS



TOGETHER WE REACH THE GOAL

Aktualijos

- 104 Lietuvos mokslo premijos laureatės
- 105 Naujosios spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos
- 106 Baigtas vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Kraujo eozinofilų potipių specifinės miRNR kaip biožymenys ir gydymo taikiniai sergant astma“
- 108 Įspūdžiai iš įvykusio kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso

Pulmonologija ir alergologija

- 110 Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024
- 129 Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga. Diagnostikos ir gydymo problemos
- 136 Vakcinų komponentai, sukeltys padidėjusio jautrumo reakcijas. Alergiškų pacientų vakcinacija

Disertacijos

- 144 Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų mikrobiomas, imuninių žymenų raiška bei kriobiopsijos diagnostinė vertė
- 153 Eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas ir imuninio atsako ypatumai sergant 2 tipo astma

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 166 Egzosomų biologinės savybės ir reikšmė eozinofilinės astmos patogenezėje
- 175 Benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. BREEZE tyrimo Lietuvos duomenys
- 181 Viso genomo sekoskaitos nauda, tiriant tuberkuliozės mikobakterijų genotipines savybes

Farmakoterapija

- 187 Nintedanibo poveikis progresuojančia plaučių fibroze sergančių pacientų simptomams
- 192 Triguba terapija veiksmingam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų valdymui, širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių retinimui
- 201 Penkerių metų klinikinių duomenų analizė apžvalga gydant metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, kai PD-L1 raiška neigiama
- 207 Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje. TRITRIAL klinikinės praktikos tyrimo duomenys
- 214 Poodinės atezolizumabo formos farmakokinetika, veiksmingumas, imunogeniškumas ir saugumas gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. IMscin001 klinikinio tyrimo (2 dalies) duomenys

Informacija

- 220 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2024 metų recenzentams
- 221 Reikalavimai autoriams
- 223 Requirements for authors

Lietuvos mokslo premijos laureatės

ŽURNALO „PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA“ REDAKCIJA

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto profesorių Rūtos Dubakienės ir Lauros Malinauskienės darbų ciklas „Alergija maistui ir cheminėms medžiagoms: nuo naujagimių kohortų iki epidemiologinių, eksperimentinių ir molekulinų tyrimų (2007–2021)“ apdovanotas 2023 m. Lietuvos mokslo premija. Darbas skirtas maisto ir cheminės alergijos tyrimams, nagrinėja jų išsivystymo priežastis bei prielaidas nuo kūdikystės iki suaugusiojo gyvenimo. Jį vykdant suformuota ir ištyrinėta Lietuvos alergiškų naujagimių kohorta Europos Sąjungos 6-osios Bendrosios programos maisto alergijos projekto „EuroPrevall“ rėmuose. Gauti originalūs duomenys parodė, kad maisto alergija Lietuvoje paplitusi iki 17 proc. kūdikių, o alergija maistui serga 5,6 proc. vaikų. Įrodyta, kad Lietuvos vaikai dažniausiai yra įsijautrinę pienui ir kiaušiniui, rečiau kviečiams, žemės riešutams, sojai. Išsamiai iširtos aplinkos, mitybos bei kitos priežastys, darančios įtaką maisto alergijos išsivystymui, alergijos maistui rizikos veiksniai, vertinti maisto alergijos diagnostikos būdai ir imunologiniai nustatymo metodai. Epidemiologiniai

vaikų ir suaugusiųjų maisto alergijos tyrimai „EuroPrevall“ projekte, kuriame dalyvavo 67 partneriai iš 24 šalių, leido Lietuvai atsirasti atliktų epidemiologinių tyrimų žemėlapiuose, reprezentuojant Rytų Europos regioną su jam būdingais kultūriniais, socialiniais aspektais, darančiais įtaką mitybos įpročiams, parodant maisto alergijos epidemiologinę situaciją šalyje, kartu atskleidžiant ir leidžiant daryti palyginimus tarptautiniu mastu. Atlikti molekuliniai tyrimai parodė, kad sparčiai didėja maisto alergija įvežtiniams maisto produktams, tokiems, kaip žemės riešutai, soja, kiviai, persikai ir kt.

Eksperimentiniai ir klinikiniai cheminės alergijos tyrimai padėjo išsiaiškinti naujus cheminius alergenų – dispersinį oranžinį-1 (angl. *D Orange*) ir geltoną-3 (angl. *D Yellow*), esančius tekstiliniuose dažuose, svarbius alerginio kontaktinio dermatito išsivystymui. Tam panaudoti šiuolaikiniai tyrimo būdai: plonasluoksnė ir popierinė chromatografija, plazmos masių spektrometrija ir kt. Eksperimentiniuose tyrimuose su jūrų kiaulytėmis, atliekant maksimizavimo tyrimą, nustatyta, kad dispersinis oranžinis-1 ir p-aminodifenilaminas yra stiprūs alergenai, kryžmiškai reaguojantys vienas su kitu, tuo metu, kai parafenilendiaminas, 4-nitroanilinas, 4-aminoacetanilidas, 2-amino-β-krezolis arba dispersinis geltonas-3 neparodė jokio kryžminio reaktyvumo su dispersiniu oranžiniu-1 arba p-aminodifenilaminu. Dalis šių medžiagų susidaro kaip pradinių dažų molekulių skilimo produktas, o taip pat gali susidaryti metabolizuojant jas keratinocituose arba naudojant pradinei dažų sintezei, ir galiausiai lieka galutiniame produkte. Tyrimai atskleidė, kad apie kasdieniame gyvenime naudojamas chemines medžiagas bei jų poveikį sveikatai žinome nepakankamai daug.

Profesorių R. Dubakienės ir L. Malinauskienės darbai ne tik atskleidė naujas alergijų priežastis ir vystymosi mechanizmus, bet ir įtvirtino Lietuvą kaip svarbų tarptautinių epidemiologinių tyrimų dalyvį. Šis tyrimų ciklas žymiai prisidėjo prie alergologijos ir klinikinės imunologijos mokslo pažangos, atverdamas naujas galimybes alergijų prevencijai, diagnostikai ir gydymui.



Prof. dr. Laura Malinauskienė (kairėje) ir prof. dr. Rūta Dubakienė

Naujosios spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Spirometrija – tai plačiausiai naudojamas plaučių funkcijos tyrimas. Šiuo tyrimu nustatomas arba įtariamas plaučių ventiliacijos sutrikimo pobūdis – obstrukcija, restrikcija arba mišrus, taip pat vertinamas obstrukcijos išnykstamumas ir kintamumas. Spirometrija yra svarbi diagnozuojant plaučių ligas, stebint jų eigą ir gydymo veiksmingumą, numatant prognozę.

Pirmosios spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos lietuvių kalba išleistos dar 1998 m. Nuo to laiko Europos respiratologų draugija (ERS) ir Amerikos krūtinės draugija (ATS) išleido keletą sutarimų bei techninių standartų, kaip atlikti ir interpretuoti spirometriją. Naujosios lietuviškos spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos paremtos tarptautiniais 2005 m., 2017 m., 2019 m. ir 2022 m. išleistais dokumentais.

Šiose rekomendacijose pateikiamos išsamios indikacijos bei absoliučios ir santykinės kontraindikacijos spirometrijai atlikti. Atskiruose skyriuose pateikiami techniniai reikalavimai spirometriui, tyrimo patalpai, medicinos personalui, aptariama infekcijų kontrolė. Rekomendacijose išsamiai paaiškinta spirometrijos atlikimo metodika, pateikiant ją atskirais tyrimo etapais. Nurodomi forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) rodiklių priimtino, tinkamumo ir pakartojamumo kriterijai.

Rekomendacijose pateikiama bronchų plėtimo mėginio atlikimo metodika ir nauja rezultatų interpretacija. Atkreiptina, kad bronchų plėtimo mėginys yra teigiamas, jei FVC ir (arba) FEV_1 , išreikšti norminio dydžio procentais, padidėja daugiau nei 10 procentinių punktų. Vertinant bronchus plečiančio vaisto poveikį, obstrukcija skirstoma į išnykstamą (jei bronchų plėtimo mėginys yra teigiamas, o FEV_1 / FVC , FEV_1



bei $FVC \geq 5$ procentilio); iš dalies išnykstamą (jei bronchų plėtimo mėginys yra teigiamas, tačiau $FEV_1 / FVC < 5$ procentilio) ir stabilią (jei bronchų plėtimo mėginys neigiamas ir $FEV_1 / FVC < 5$ procentilio).

Rekomendacijose pateikiami spirogramų vertinimo principai ir interpretacijos algoritmas. Siekiant aiškumo, demonstruojami įvairių sutrikimų (obstrukcijos, restrikcijos, mišraus sutrikimo, bronchų plėtimo mėginio), o taip pat ir klaidingų spirogramų pavyzdžiai.

Autoriai neabejoja, kad naujose spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijose pateikiama informacija bus naudinga gydytojui praktikai, gydytojams rezidentams ir kitiems specialistams, besidomintiems plaučių funkcijos atlikimo ir vertinimo klausimais.



Baigtas vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas

„Kraujo eozinofilų potipių specifinės miRNR kaip biožymenys ir gydymo taikiniai sergant astma“

EGLĖ VASYLĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos klinikoje 2021 m. birželio mėn. pradėtas ir neseniai baigtas vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuotas mokslininkų grupių projektas „Kraujo eozinofilų potipių specifinės miRNR kaip biožymenys ir gydymo taikiniai sergant astma“ (finansavimo sutarties nr. S-MIP-21-17). Projektą vykdė LSMU MA Pulmonologijos klinikos mokslininkų grupė, vadovaujama prof. Skaidriaus Miliausko, bendradarbiaudama su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Žmogaus genomo tyrimų grupe. Projekto tikslas – ištirti su kraujo eozinofilų potipiais susijusias mikro ribonukleino rūgštis (miRNR) kaip galimą biožymenį ir terapinį taikinį sergant astma.

Astma yra heterogeniška liga, kuriai būdingi įvairūs fenotipai ir endotipai, besiskiriantys etiologija, patogeneze bei gydymo perspektyvomis. Sergamumas šia liga kiekvienais metais didėja, tačiau vis dar stinga biožymenų, kurie padėtų skirstyti pacientus pagal vyraujančią astmos fenotipą bei pritaikyti individualizuotą ligos gydymą. Viena iš astmos sudėtingumo priežasčių gali būti dviejų skirtingų eozinofilų potipių – plaučių rezidentinių ir uždegiminių eozinofilų – egzistavimas. Eozinofilų potipių vaidmuo, sergant astma, skiriasi. Nepaisant to, kol kas atlikta tik keletas tyrimų, kuriuose siekiama nustatyti eozinofilų potipių biologines savybes.

Remiantis pateikiama informacija, iškelta

tyrimo idėja, kad dažniausiai nustatomas eozinofilinės astmos fenotipas gali būti susijęs su eozinofilų potipiais susijusių miRNR raiškos pokyčiu. Tam, kad būtų įgyvendinta ši idėja, pirmą kartą įvertinti kraujyje cirkuliuojančių plaučių rezidentinių ir uždegiminių eozinofilų miRNR raiškos profiliai bei jų poveikis tiksliniams genams. Taip pat ištirtas su eozinofilų potipiais susijusių kraujyje cirkuliuojančių miRNR kiekis, siekiant įvertinti miRNR galimą prognostinę vertę sergantiesiems astma.

Tyrimo laikotarpiu alergine astma sergančių pacientų uždegiminiai eozinofilai pasižymėjo stipresne miR-185-5p, miR-146b-5p, miR-320b, tačiau silpnesne miR-21-5p raiška, o rezidentiniuose eozinofiluose nustatyta stipresnė miR-185-5p bei miR-146b-5p raiška, palyginti su atitinkamais sveikų asmenų eozinofilų potipiais. Nustatyta, kad miR-185-5p ir miR-320b raiška buvo didesnė, o miR-21-5p raiška – mažesnė sergančiųjų astma uždegiminiuose eozinofiluose, palyginti su rezidentinių eozinofilų potipiu. Bronchų provokacija alergenu *Dermatophagoides pteronyssinus* sumažino miR-146b-5p raišką uždegiminiuose eozinofiluose, tačiau padidino šios miRNR raišką rezidentiniuose eozinofiluose. Atliekant miRNR analizę astma sergančių pacientų kraujo plazmoje, nustatytas cirkuliuojančių miR-185-5p, miR-146b-5p, miR-320b ir miR-21-5p kiekio padidėjimas, palyginti su sveikų asmenų kraujo plazmos mėginiais. Vis tik po bronchų provokacijos alergenu sumažėjo tik

miR-320b ir miR-21-5p kiekis kraujo plazmoje. Tyrimai taip pat parodė, kad sergant astma miR-185-5p genų taikinių CYSLR1 bei PRG2 raiška sumažėjo abiejuose eozinofilų potipiuose, palyginti su sveikų asmenų eozinofilais. Svarbu paminėti, kad PRG2 geno raiškos sumažėjimas uždegiminiuose eozinofiluose pastebėtas tik po bronchų provokacijos. miR-146b-5p geno taikinio RANTES raiška buvo sumažėjusi tiek prieš, tiek po bronchų provokacijos alergenu abiejuose astma sergančiųjų eozinofilų potipiuose, tačiau sumažėjimas buvo ryškesnis rezidentiniuose eozinofiluose, palyginus eozinofilų potipius tarpusavyje. Galiausiai miR-21-5p geno taikinio FOXO3 raiška taip pat buvo sumažėjusi tiek prieš, tiek po bronchų provokacijos alergenu ir nesiskyrė tarp eozinofilų potipių. Kito miR-21-5p geno taikinio IL-1 β raiška buvo sumažėjusi tik rezidentiniuose eozinofiluose, tačiau po bronchų provokacijos šio geno raiškos sumažėjimas buvo pastebėtas tik uždegiminiuose eozinofiluose.

Eozinofilų tyrimai yra tęstiniai, o jų rezultatai skelbiami atviros prieigos mokslo



Projekto vykdytojų komanda (iš kairės): prof. dr. Kęstutis Malakauskas, doc. dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dr. Andrius Januškevičius, dr. Jolita Palačionytė, prof. dr. Skaidrius Miliauskas, dokt. Eglė Vasylė, dokt. Airidas Rimkūnas

žurnaluose. Planuojama toliau tęsti eozinofilų biologinių savybių tyrimus, į juos įtraukiant naujas struktūrines ląsteles, pavyzdžiui, epitelio ląsteles.

Įspūdžiai iš įvykusio kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso

EGLĖ VASYLĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Vienoje, Austrijoje, rugsėjo 7–11 d. vyko tarptautinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) kongresas, subūręs tūkstančius pasaulio specialistų, besidominčių kvėpavimo sistemos medicina ir naujaisiais mokslo bei klinikiniais pasiekimais šioje srityje. Šių metų kongreso tema – „Žmonės ir mašinos: kaip pasiekti pusiausvyrą“ (angl. *Humans and machines: getting the balance right*) – buvo itin aktuali, atsižvelgiant į sparčiai besivystančias dirbtinio intelekto technologijas ir jų pritaikymą medicinoje.

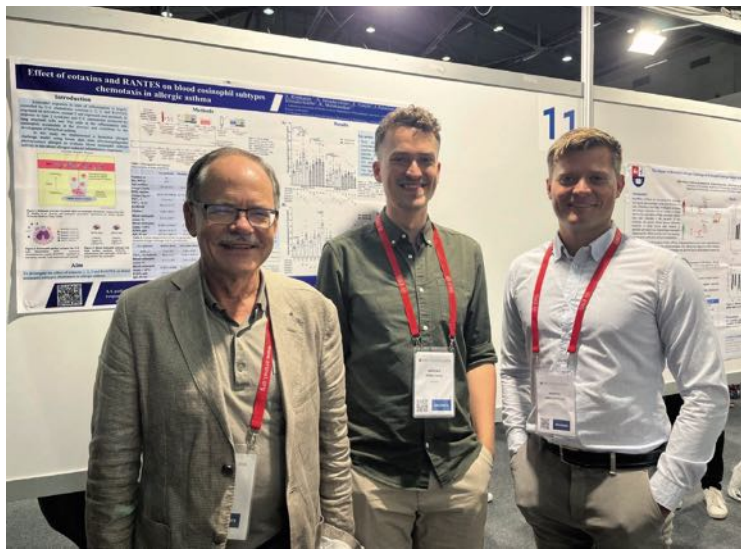
Kongresas prasidėjo iškilminga atidarymo sesija, kurioje ypatingą dėmesį priklausė pagrindinis dr. Bertalan Mesko, dar žinomo kaip „medicinos futuristo“, pranešimas apie dirbtinio intelekto ateitį medicinoje. Dr. B. Mesko yra „The Medical Futurist Institute“ direktorius, kuris daug dėmesio skiria mokslinės fantastikos technologijų įtakos globaliai medicinai ir sveikatos priežiūrai analizei. Jis taip pat yra skaitęs daugiau nei 900 pagrindinių pranešimų prestižinėse institucijose, yra gerai žinomas „Amazon Top 100“ autorius ir privatus profesorius Semelvéjaus medi-

cinio mokykloje Budapešte, Vengrijoje. Jo darbai plačiai aptariami didžiosiose žiniasklaidos priemonėse.

Kongreso metu svečiai taip pat turėjo unikalią galimybę susitikti su AMECA – vienu pažangiausių humanoidinių robotų pasaulyje, kuris yra generatyvinio dirbtinio intelekto (GenAI) technologijos pavyzdys. AMECA sesijos metu atsakė į dalyvių klausimus apie GenAI svarbą medicinoje, nagrinėjo galimas šios technologijos taikymo sritis, rizikas ir naudos aspektus bei kitus svarbius klausimus, susijusius su GenAI integracija į klinikinę praktiką.

Kongrese dalyvavę svečiai taip pat klausė pranešimų apie naujausius mokslinius tyrimus, dalyvavo praktiniuose seminaruose ir diskusijose, kuriose buvo nagrinėjamos svarbiausios nūdienos problemos kvėpavimo sistemos ligų kontekste. Be to, dalyviai aktyviai bendravo su kolegomis iš įvairių pasaulio šalių, plėtė savo profesinius ryšius ir dalijosi gerąja praktika.

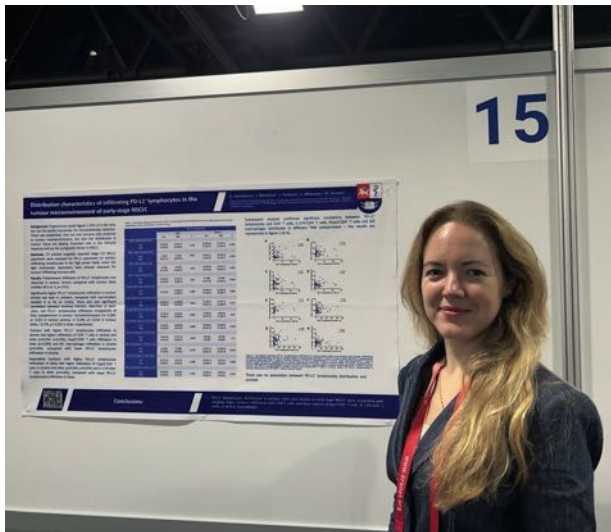
Mišrus kongreso formatas, leidžiantis prisijungti tiek gyvai, tiek nuotoliniu būdu, padidino renginio prieinamumą ir užtikrino, kad jame galėtų dalyvauti kuo daugiau



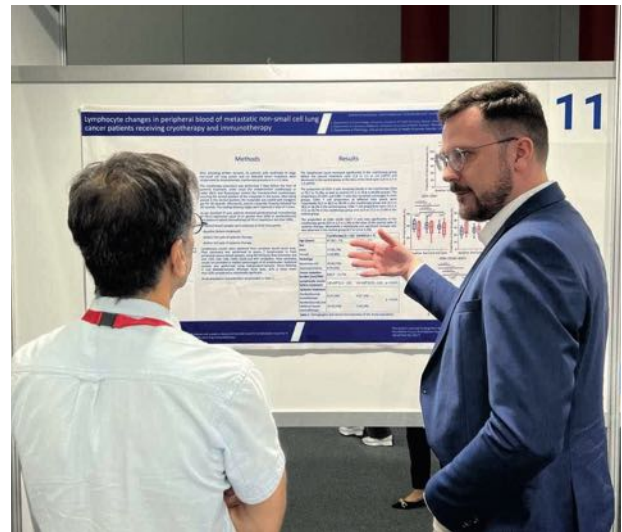
Akimirkos iš ERS kongreso 2024. Iš kairės: prof. dr. Kęstutis Malakauskas, dokt. Airidas Rimkūnas, dr. Andrius Januškevičius



Akimirkos iš ERS kongreso 2024. Dokt. Eglė Vasylytė pristato stendinį pranešimą



Akimirkos iš ERS kongreso 2024. Dokt. Giedrė Gurevičienė pristato stendinį pranešimą



Akimirkos iš ERS kongreso 2024. Dokt. Gediminas Vasiliauskas pristato stendinį pranešimą

specialistų, nepaisant jų geografinės padėties. Beje, stendiniai pranešimai elektroninių plakatų formatu su įrašytu pristatymu pavišinti kongreso platformoje, todėl susipažinti su šiais pranešimais galėjo ir nuotoliniu būdu dalyvaujantys žmonės.

Stendinių pranešimų sesijoje tyrimų rezultatus pristatė ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos gydytojai: prof. dr. Kęstutis Malakauskas, Gediminas Vasiliauskas, Ieva Dimienė, Giedrė Gurevičienė bei Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos darbuotojai: Eglė Vasylė, Airidas Rimkūnas ir dr. Andrius Januškevičius. Jų tyrimai sulaukė didelio susidomėjimo iš komisijos ir kitų konferencijos dalyvių. Renginio metu pasidalyta patirtis ir įgytos žinios davė naujų idėjų būsimiems darbams.



Akimirkos iš ERS kongreso 2024. Dokt. Ieva Dimienė pristato stendinį pranešimą

Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024

LITHUANIAN RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA 2024

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS KLINIKINĖS NEUROFIZIOLOGIJOS IR NEUROSONOLOGIJOS DRAUGIJA
LIETUVOS MIEGO MEDICINOS DRAUGIJA
LIETUVOS OTORINOLARINGOLOGŲ DRAUGIJA

GUODA VAITUKAITIENĖ¹ (REDAKTORĖ), SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, EDVARDAS DANILA², ROLANDAS ZABLOCKIS², TOMAS BALSEVIČIUS³, EDITA GAVELIENĖ⁴, GIEDRĖ JURKEVIČIENĖ⁵, EUGENIJUS LESINSKAS⁶, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹, RAMINTA MASAITIENĖ⁷, VALDONĖ MISEVIČIENĖ⁸, EVELINA PAJĖDIENĖ⁵, DAINIUS RAZUKEVIČIUS⁹, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ², VIRGILIJUS ULOZAS³, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ⁸

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, ³LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, ⁴VU MF Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, ⁵LSMU MA Neurologijos klinika, ⁶VU MF Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika, ⁷VUL Santaros klinikų Neurologijos centras, ⁸LSMU MA Vaikų ligų klinika, ⁹LSMU MA Veido ir žandikaulių chirurgijos klinika

Santrauka. Šiame dokumente pateikiamos atnaujintos klinikinės praktikos rekomendacijos, apimančios suaugusiųjų ir vaikų obstrukcinės miego apnėjos diagnostiką ir gydymą.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, diagnostika, gydymas.

Summary. The new revision of Lithuanian recommendations for diagnosis and management of obstructive sleep apnea establish clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult and children obstructive sleep apnea.

Keywords: obstructive sleep apnea, diagnosis, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1480>

SANTRUMPOS

AASM – Amerikos miego medicinos akademija (angl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu

AutoCPAP (APAP) aparatas – automatinis nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *automatic continuous positive airway pressure*) aparatas

BiPAP (BiLevel) – dviejų lygių teigiamas slėgis (angl. *bilevel positive airway pressure*)

CO₂ – anglies dvideginis

CPAP aparatas – nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas

ERS – Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*)

KMI – kūno masės indeksas

OMA – obstrukcinė miego apnėja

PG – poligrafija

PSG – polisomnografija

PtcCO₂ – arterinio kraujo prisotinimas anglies dvideginiu, nustatomas per odą

KSI – kvėpavimo sutrikimų indeksas (angl. *Respiratory disturbance index*, RDI), nustatomas polisomnografijos metu

RDTA – radiodažnuminė termoabliacija

RERA – kvėpavimo pastangų sukelti žadinimai (angl. *respiratory effort related arousal*)

SpO₂ – arterinio kraujo prisotinimas deguonimi, nustatomas pulsoksimetru

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

IVADAS

2018 m. parengtos pirmosios Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomen-

cijos, kurias ruošė įvairių sričių specialistai. Prabėgo šešeri metai, atsirado naujų mokslinių įrodymų, lėmusių pokyčius klinikinėje praktikoje, pakoreguota Tarptautinė miego sutrikimų klasifikacija, Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS) parengė 3 tipo diagnostikos prietaisų naudojimo kvėpavimo sutrikimų miegant diagnostikai techninius standartus, pakoreguotos ERS obstrukcinės miego apnėjos (OMA) gydymo ne nuolatinio teigiamo slėgio (CPAP) aparatu rekomendacijos, todėl nutarta atnaujinti ir Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Tikimasi, kad atnaujinta medžiaga bus naudinga tiek medikams, tiek pacientams.

OBSTRUKCINĖ MIEGO APNĖJA: EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, SOCIALINIAI ASPEKTAI

OMA – tai lėtinė liga, apibūdinama pasikartojančiais kvėpavimo sustojimais miegant, lydimais epizodinės hipoksijos ir miego fragmentacijos.

OMA pasireiškia daliniu arba visišku viršutinių kvėpavimo takų (VKT) subliūškimu miegant. Dėl šių pasikartojančių epizodų atsiranda knarkimas, kvėpavimo pauzės. Besikartojantys kvėpavimo sustojimai sukelia hipoventiliaciją, hipoksemiją ir audinių bei ląstelių hipoksiją. Apsauginė organizmo reakcija nuo uždusimo yra žadinimas (mikroprabudimas) arba atsibudimas. Miegas tampa fragmentuotu, nekokybišku. Šia liga sergantys asmenys dažnai po miego jaučiasi nepailsėję, mieguisti dieną, o tai trukdo kasdienei veiklai.

OMA yra heterogeninė liga. Atliktose didelių duomenų bazių matematinėse analizėse bandoma išskirti OMA klinikinius fenotipus: priklausantis nuo amžiaus, priklausantis nuo lyties, priklausantis nuo rasės, priklausantis nuo simptomų. Patogeneziniai mechanizmai skiriasi priklausomai nuo fenotipo, taip pat skiriasi ir OMA pasekmės, pvz., vaikų grupėje labai reikšmingi anatomiciniai pokyčiai, dėl kurių siaurėja viršutiniai kvėpavimo takai (VKT) miegant, vyresniame amžiuje svarbus skysčių persiskirstymas organizme atsigulus, širdies ir kraujagyslių ligų patogenezėje svarbiausią vietą užima epizodinė hipoksija ir miego fragmentacija.

OMA yra dažniausia kvėpavimo sutrikimų priežastis miegant. Jos paplitimas nėra tiksliai žinomas ir, įvairių tyrimų duomenimis, skiriasi dėl netapačių diagnostikos kriterijų. Naujesni tyrimai rodo didesnę ligos paplitimą. Vidutinio sunkumo ir sunkios OMA paplitimas JAV siekia 10 proc. tarp 30–49 metų vyrų, 17 proc. tarp 50–70 metų vyrų ir 3 proc. tarp 30–49 metų moterų bei 9 proc. tarp 50–70 metų moterų. Be to, 14 proc. vyrų ir 5 proc. moterų apnėjų ir hipopnėjų (AHI) indeksas siekia arba viršija 5/val., jie jaučiasi mieguisti dieną. 2019 m. „Lancet Respiratory Medicine“ žurnale publikuotoje OMA paplitimo pasaulyje ir grėsmių analizėje,

įvertinus turimus paplitimo duomenis, apskaičiuota, kad Lietuvoje 30–69 metų asmenų, kurių AHI siekia arba viršija 15/val., skaičius turėtų siekti 243 247 (16,3 proc. šio amžiaus populiacijos).

Pastarąjį dešimtmetį daugėja įrodymų, kad OMA nėra tik mieguistumą sukelianti liga. Ji ne tik blogina sergančiųjų ir jų artimųjų gyvenimo kokybę, bet ir didina mirštamumo riziką dviem pagrindiniais aspektais – didina nelaimingų atsitikimų riziką (ypač vairuojant) bei sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis. Dėl mieguistumo dieną OMA sergantys asmenys dirbdami dažniau patenka į situacijas, kurių metu susižaloja, taip pat išauga eismo įvykių tikimybė, jei transporto priemonę vairuoja OMA sergantis asmuo, kuris nesigudo.

Sergamumas OMA didėja dėl nutukimo plitimo išsivysčiusiose šalyse, nes apie 70 proc. OMA pacientų turi antsvorio. Svorio didėjimas ne tik keičia viršutinių kvėpavimo takų anatomiją, bet ir blogina plaučių ventiliaciją. Nutukimui įtakos turi daug veiksnių: amžius, genetinė predispozicija, epigenetika, intrauterinis laikotarpis, vaikystėje patirtos psichologinės traumos, gyvenimo būdas ir patiriamas stresas, gretutinės ligos, dėl jų vartojami vaistai. Aplinka, tradicijos, maisto kokybė taip pat susiję su svoriu. Be to, pati OMA skatina svorio didėjimą. Nutukimas kartu su OMA sukelia uždegiminius bei metabolinius pokyčius, kraujagyslių endotelio pažeidimą, skatina širdies ir kraujagyslių ligų vystymąsi. Negydoma OMA didina sergamumą arterine hipertenzija, miokardo infarktu, širdies nepakankamumu, cukriniu diabetu. Didėja mirties tikimybė, palyginti su sveikais asmenimis. OMA sergančių asmenų mirštamumas didėja sunkėjant ligai. Mirštamumas dėl OMA yra didesnis jaunesnių nei 50 metų vyrų grupėje. Tinkamai gydant asmenis, sergančius OMA, pokyčiai gali būti grįžtami.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS KLINIKINIAI SIMPTOMAI IR DIAGNOSTIKA

Klinikinis vertinimas

OMA turėtų įtarti kiekvienas gydytojas ir siųsti pacientą konsultuoti specialistui. Dažniausi OMA simptomai pateikiami 1 lentelėje. Požymiai, susiję su padidėjusia OMA rizika suaugusiems asmenims, yra vyriškoji lytis, moteris po menopauzės, nutukimas, viršutinių kvėpavimo takų anatomiciniai pokyčiai. Būtina

1 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos simptomai

Simptomai dieną	Simptomai naktį
Padidėjęs mieguistumas	Knarkimas
Galvos skausmas rytais	Artimųjų pastebimi kvėpavimo sustojimai
Sutrikusi atmintis, dėmesys	Neramus miegas, dažni prabudimai
Depresija	Lytinės funkcijos sutrikimas
Dirglumas, nuotaikų kaita	Prakaitavimas
Rėmuo	Dažnas noras šlapintis
Sumažėjęs lytinis potraukis	Širdies ritmo sutrikimai
Aukštas arterinis kraujo spaudimas rytais	

Pulmonologija ir alergologija

vertinti, kokiomis ligomis serga tiriamasis. Arterinė hipertenzija, ypač vaistams atspari arterinė hipertenzija arba arterinio kraujo spaudimo nesumažėjimas naktį (angl. *non-dipping*), širdies ir kraujagyslių ligos, tokios kaip išeminė širdies liga, infarktas, širdies nepakankamumas, insultas, prieširdžių virpėjimas, kitos širdies aritmijos naktį, būdingos sergantiesiems OMA. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad OMA yra dažniausia antrinės arterinės hipertenzijos priežastis. Kartais OMA laikoma dar vienu metabolinio sindromo komponentu, greta nutukimo, dislipidemijos, arterinės hipertenzijos ir 2 tipo cukrinio diabeto. Glandus endokrinių būklių, tokių kaip akromegalija, policistinių kiaušidžių sindromas, ryšys su OMA.

Kiti predisponuojantys veiksniai: kaukolės ir veido anomalijos, įgimtos ligos, pvz., 21 chromosomos trisomija, trapios X chromosomos sindromas, Praderio-Willio sindromas, Pierro-Robino sindromas; kitos ligos – Marfano sindromas, nervų ir raumenų ligos (pvz., motorinio (judinamojo) nervo paralyžius) – gali pažeisti viršutinių kvėpavimo takų plečiamuosius raumenis.

OMA gali pasireikšti ir nėštumo laikotarpiu. Nėščias, kurioms pasireiškia OMA simptomai, rekomenduojama siųsti išsamesniems tyrimams atlikti ir patvirtinus OMA diagnozę, gydyti.

Reikalingi objektyvūs tyrimai: viršutinių kvėpavimo takų anatomijos, žandikaulių formos, kūno sandaros (ūgio, svorio, pilvo ir kaklo apimčių) vertinimai. Nutukimas nustatomas pagal Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą nutukimo klasifikaciją, vertinant kūno masės indeksą (2 lentelė). Šiuo metu vis plačiau naudojama kūno sandaros analizė, vertinamas raumenų ir riebalų santykis. Siekiant atskirti OMA nuo kitų kvėpavimo sutrikimų miegant, rekomenduojama tirti kvėpavimo sistemą, atlikti radiologinius krūtinės ląstos ir plaučių funkcijos tyrimus. Įtarus kvėpavimo nepakankamumą, reikia atlikti arterinio kraujo dujų tyrimą. Be to, reikėtų atkreipti dėmesį ir į nuotaikos sutrikimus, o įtarus psichikos ligą – siųsti pacientą psichiatru konsultuoti.

Visada reikia vertinti paciento mieguistumą. Mieguistumui vertinti naudojami įvairūs klausimynai, dažniausiai – Epworth mieguistumo skalė, kuri rodo bendrą mieguistumo lygį aštuoniose įprastose situacijose. Kiekviena situacija vertinama nuo 0 iki 3 balų. Didžiausia galima balų suma – 24, o 10 ir daugiau balų rodo patologinį mieguistumą, kuris nepriklauso nuo trumpalaikio savijautos pasikeitimo. Nors Epworth mieguistumo skale mieguistumas vertinamas subjektyviai, ji vis tiek yra rekomenduojama klinikinėje praktikoje, nes objektyvūs mieguistumo vertinimo

metodai dėl didelių laiko sąnaudų kasdienėje praktikoje nėra naudojami.

Siekiant atrinkti pacientus miego tyrimams, kuriami ir išmėginami įvairūs klausimynai, metodai. Vienas dažniausiai naudojamų – neseniai į lietuvių kalbą išverstas ir validuotas STOP-BANG klausimynas. Lietuviškoji versija parodė aukštus jautrumo, bet tik vidutinius specifškumo rezultatus. Neretai, įtarus OMA, pacientams pateikiami ir gyvenimo kokybės klausimynai, kurie vėliau padeda vertinti gydymo veiksmingumą.

VKT tyrimą atlieka otorinolaringologai. Tyrimo tikslas – įvertinti OMA anatomines priežastis ir nustatyti potencialias obstrukcijos vietas (nosiaryklė, burnaryklė, gerklaryklė) (3 lentelė). Tiksli diagnozė, nustatant kvėpavimo takų susiaurėjimo aukštį, ir parinktas gydymas užtikrina ilgalaikius sėkmingo gydymo rezultatus. Būtina atlikti priekinę rinoskopiją, faringoskopiją, netiesioginę laringoskopiją ir VKT fibroskopiją. OMA gali lemti nosies patologiją (iškrypusi nosies pertvara, apatinių nosies kriauklių hipertrofija, nosies vožtuvo nepakankamumas, rinosinusitas, nosies polipozė), minkštojo gomurio anatominiai savitumai

2 lentelė. Suaugusiųjų kūno masės klasifikacija pagal kūno masės indeksą ir rizika sveikatai (Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis)

Kategorija	KMI (kg/m ²)	Rizika sveikatai
Per maža masė	< 18,5	Padidėjusi
Normali masė	18,5–24,9	Nėra
Antsvoris	25,0–29,9	Padidėjusi
I laipsnio nutukimas	30,0–34,9	Didelė
II laipsnio nutukimas	35,0–39,9	Labai didelė
III laipsnio nutukimas	≥ 40,0	Morbidinis (keliantis grėsmę gyvybei) nutukimas

KMI – kūno masės indeksas.

3 lentelė. Anatominiai veiksniai, lemiantys kvėpavimo takų susiaurėjimą

Nosis, nosiaryklė	Burnaryklė	Gerklaryklė, gerklos	Skeletinės priežastys (nustato burnos, veido ir žandikaulių chirurgas)
<ul style="list-style-type: none"> Iškrypusi nosies pertvara Nosies kriauklių hipertrofija Nosies polipai Nosies, nosiaryklės augliai Sinusitai Padidėję adenoidai 	<ul style="list-style-type: none"> Didelis liežuvis Padidėjusios gomurinės tonzilės Žemas minkštasis gomurys Padidėjęs liežuvelis 	<ul style="list-style-type: none"> Padidėjusios liežuvio tonzilės Neįprasta gerklų anatomija 	<ul style="list-style-type: none"> Viršutinio žandikaulio neišsivystymas Apatinio žandikaulio neišsivystymas Stati okliuzinė plokštuma Distaliai vertikalus viršutinio žandikaulio aukščio trūkumas Trumpa smakro ir kaklo linija Skeletinė dantalinė asimetrija (II klasė) Prailegėjęs minkštasis gomurys Prastai išreikšti gonialiniai kampai

(judrus, žemas minkštasis gomurys, platūs užpakaliniai minkštojo gomurio lankai, ilgas liežuvelis), gomurinių tonzilių hipertrofija, liežuvinės tonzilės hipertrofija, aukšta liežuvio padėtis (pagal Mallampati klasifikaciją – III–IV laipsnio) antgerklės kolapsas ir siauri VKT.

Planuojant invazyvias operacijas arba įtariant antgerklės sukeltą VKT obstrukciją, tiksliai obstrukcijos vietai nustatyti būtina atlikti endoskopinį VKT tyrimą vaistų sukeltą miego metu.

Dažniausias veido profilis, nulemiantis OMA atsiradimą, yra retrognatija, kai kakta atsikišusi į priekį labiau nei žandikaulis. Nors skeletinės OMA priežastys gali įtarti visų specialybių gydytojai, bet jas tiksliai nustato veido ir žandikaulių chirurgai. Skeletinės OMA priežastys išvardytos 3 lentelėje. Tokia žandikaulių anomalija gali būti gimimo defektas, augimo defektas, žandikaulio srities trauminių sužeidimų rezultatas, smilkininio apatinio žandikaulio sąnarių pažeidimas augimo fazėje, kiti nežinomi veiksniai. Šių pacientų sąkandis dažniausiai būna netaisyklingas. Prireikus atliekami radiologiniai tyrimai: kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso tyrimai, jų vaizdų 3D rekonstrukcijos.

Miego tyrimai

Visi nešiojami kvėpavimo sutrikimų miegant tyrimų prietaisai skirstomi į keturis tipus:

- 1 tipas – laboratorijoje prižiūrima polisomnografija (septynių kanalų arba daugiau);
- 2 tipas – laboratorijoje neprižiūrima polisomnografija (septynių kanalų arba daugiau);
- 3 tipas – riboto kanalų skaičiaus prietaisai (4–7 kanalų);
- 4 tipas – vieno arba dviejų kanalų prietaisai, įprastai naudojamys oksimetriją kaip vieną iš parametrų.

Nors pastaraisiais metais atsiranda labai daug įvairių prietaisų, registruojančių miegą ir kvėpavimą, signalų kokybė ir informatyvumas gerėja, tačiau visada reikėtų atkreipti dėmesį į tai, ar jie validuoti medicininiam naudojimui bei įtariamoms patologijos diagnostikai.

OMA diagnozei patvirtinti reikia atlikti miego tyrimą – polisomnografiją (PSG) arba poligrafiją (PG). PSG yra auksinis standartas. Vien tik klinikiniai požymiai, įvairūs klausimynai arba prognozavimo algoritmai negali būti naudojami OMA diagnozuoti. Visos nakties oksimetrija, miego endoskopija arba VKT magnetinio rezonanso tyrimas taip pat nėra skirtas OMA diagnostikai. Taigi, 4 tipo prietaisais atlikti tyrimai gali padėti tik įtarti OMA, o vertinant 3 tipo tyrimų rezultatus būtina

žinoti, kokie kanalai buvo registruoti, ir pagal tai spręsti apie tyrimo diagnostinę vertę.

Polisomnografija

PSG – tai daugelio gyvybinių funkcijų registravimas naktį, skirtas OMA diagnostikai. Tyrimas padeda patvirtinti arba paneigti kitus kvėpavimo sutrikimus ir atskirti juos nuo panašių miego sutrikimų. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad kai kurių miego sutrikimų diagnostikai būtinas ir vaizdo įrašas, tačiau OMA diagnostikai jis nėra privalomas. Rekomenduojama atlikti elektroencefalogramą, okulogramą, elektrokardiogramą, išmatuoti smakro raumenų tonusą, arterinio kraujo prisotinimą deguonimi (SpO₂), kojų raumenų tonusą, oro srovės pro nosį ir burną kreives, sklaidžiamus garsus fiksuoti mikrofonomu, krūtinės ir pilvo judesius bei kūno padėtį. Pagrindiniai PSG kanalų reikalavimai pateikiami 4 lentelėje. Oro srovei pro nosį ir burną matuoti rekomenduojama naudoti nosies slėgio kaniulę ir termistorių. Termistoriaus naudojimas nėra pakankamas hipopnėjų diagnostikai. PSG metu galima matuoti arterinio kraujo prisotinimą anglies dvideginiu per odą (PtcCO₂), bet dėl tyrimo brangumo jį rekomenduojama atlikti tik siekiant atskirti OMA nuo kitų ligų, įtarus hipoventiliaciją.

Įprastai atliekama viso miego laikotarpio PSG. Prieš išjungiant šviesas turi būti atlikta daviklių biokalibracija. Baigus tyrimą, PSG rekomenduojama vertinti vadovaujantis Amerikos miego medicinos akademijos (angl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) rekomendacijomis. Miego stadijos vertinamos pagal N1, N2, N3 ir R nomenklatūrą. Visais atvejais rekomenduojama naudoti hipopnėjos apibrėžimą, kai SpO₂ sumažėja 3 proc. arba daugiau, nes šis kriterijus tinkamesnis

4 lentelė. Reikalavimai pagrindiniams polisomnografijos kanalams

Funkcija	Rodmuo	Techniniai reikalavimai	Rekomenduojami dažniai vertinti	Filtrai
Miegas	EEG, EOG	Elektrodai	500 Hz	0,3–35 Hz
	EMG	Elektrodai	500 Hz	10–100 Hz
Kvėpavimas	Oro srautas pro nosį ir burną	Nosies slėgio kaniulė, termistorius	100 Hz	0,1–15 Hz
	Kvėpavimo pastangos	Indukcinė pletizmografija	100 Hz	0,1–15 Hz
	Kraujo įsotinimas deguonimi	SpO ₂	25 Hz	–
	Knarkimas	Mikrofonas	500 Hz	–
Širdis	EKG	Elektrodai	500 Hz	0,3–70 Hz
Judėsiai	<i>M. tibialis</i> miograma	Elektrodai	500 Hz	10–100 Hz
	Kūno pozicija	Pozicijos daviklis	1 Hz	–
	Vaizdas	Vaizdo įrašas	5 Hz	–

EEG – elektroencefalograma; EOG – elektrookulograma; EMG – elektromiograma; EKG – elektrokardiograma.

Pulmonologija ir alergologija

širdies ir kraujagyslių rizikai vertinti. Kasdieniame darbe nerekomenduojama vertinti kvėpavimo pastangų nulemtų prabudimų (angl. *Respiratory Effort Related Arousal*, RERA) ir skaičiuoti kvėpavimo sutrikimų indekso (angl. *Respiratory Disturbance Index*, KSI). Jei tai kliniškai reikalinga, būtina nurodyti, kad PSG metu taip pat vertintas KSI, o kartu pateikti apnėjų ir hipopnėjų indeksą (AHI). Dažnai KSI tapatinamas su AHI. Pagal AASM rekomendacijas KSI yra AHI ir RERA indekso (t. y. RERA užfiksuotų per miego valandą) suma.

Kartais, kai nėra techninių galimybių arba siekiant taupyti lėšas, atliekamos ne visos nakties PSG. Tokiu atveju per vieną naktį atliekama diagnostika ir CPAP aparato titravimas, kontroliuojant PSG. Dalies nakties PSG (angl. *split night PSG*) galima naudoti tik tais atvejais, jeigu per dvi miego valandas registruotos diagnostinės PSG metu užfiksuotos obstrukcinės apnėjos ir nustatomas AHI siekia arba viršija 30/val. Sprendimą dėl tyrimo turi priimti patyręs specialistas.

Riboto kanalų skaičiaus prietaisai

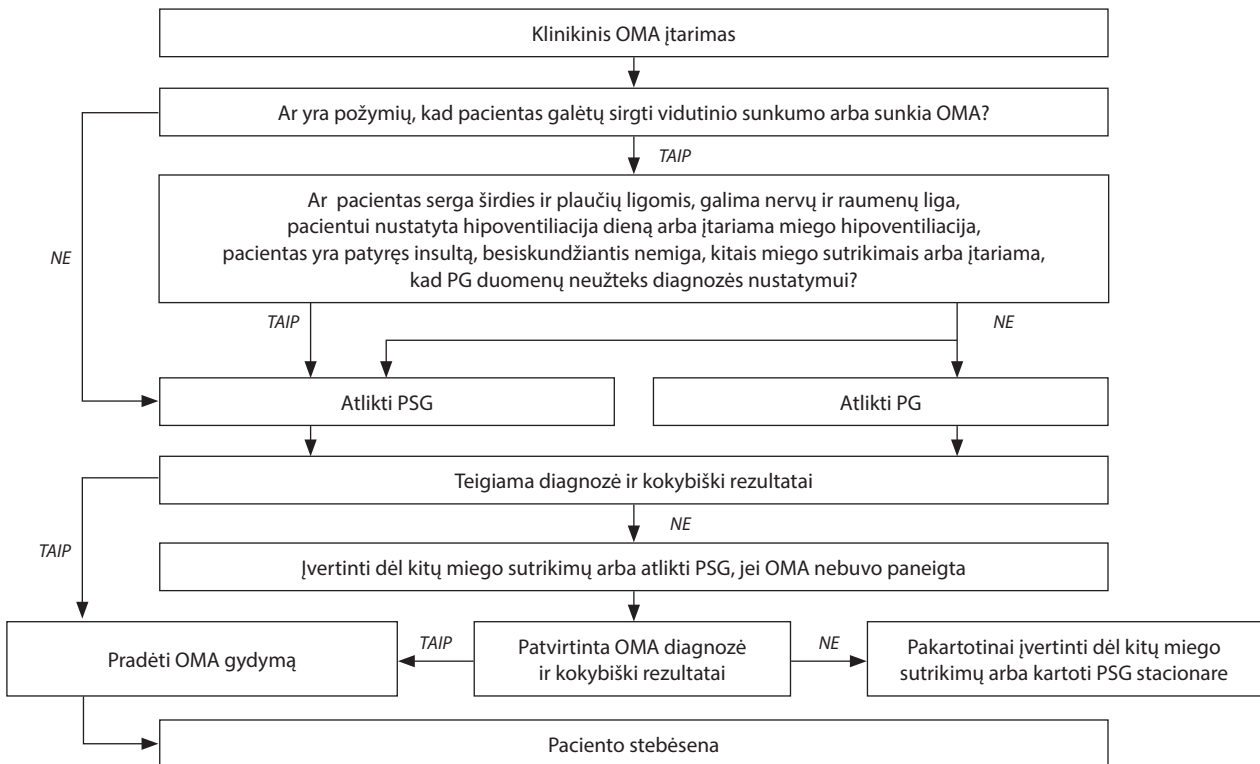
2023 m. ERS pateikė 3 tipo kvėpavimo sutrikimų miegant diagnostikos prietaisų techninius standartus. Tokie tyrimai dažnai vadinami PG arba kvėpavimo PG. Jais rekomenduojama vadovautis vertinant šį miego tyrimą. 3 tipo įrenginiai yra tinkami tik kvėpavimo sutrikimams miegant diagnozuoti, t. y. nenustatomi kiti miego sutrikimai. Didžiausias jautrumas ir specifiskumas stebimas tada, kai yra didelė išankstinės atrankos tikimybė – PG turėtų būti skirta pacientams,

kuriems pagal klinikinius simptomus įtariama vidutinio sunkumo arba sunki OMA. Taigi, PG gali būti naudojama OMA diagnostikai, jeigu ją skiria ir vėliau vertina kvalifikuotas gydytojas. 1 pav. pateikiamas diagnostinio tyrimo pasirinkimo algoritmas, kurį rekomenduoja AASM.

Vidutinio sunkumo arba sunkią OMA reikėtų įtarti, kai pacientas jaučiasi mieguistas dieną, taip pat yra bent du iš trijų kriterijų: 1 – garsus knarkimas; 2 – pastebėti kvėpavimo sustojimai, dusulio arba oro gaudymo epizodai miegant; 3 – patvirtinta arterinė hipertenzija.

PG metu rekomenduojama registruoti tuos pačius parametrus, kaip ir PSG metu, išskyrus kanalus, fiksuojančius encefalogramą. Poligrafas turi registruoti oro srautą, kvėpavimo pastangas – krūtinės ir pilvo judesius, SpO₂, širdies susitraukimų dažnį, kūno padėtį, gali registruoti galūnių judesius, aktigrafiją, elektrokardiogramą. Visi pakaitiniai (surogatiniai) miego kokybės vertinimo metodai šiuo metu dar nėra rekomenduojami ir tinkami kasdieniam klinikiniam naudojimui.

Tinkamai atlikta kvėpavimo PG – registruotos bent 4 val. techniškai tinkamo oro srauto ir SpO₂ įrašas įprasto miego metu. Vertinami kvėpavimo įvykiai per tyrimo valandą. Šis metodas gali netiksliai nurodyti ligos sunkumą, nes vertinant hipopnėjas negalima įvertinti žadinimų. Dažniausiai nurodoma lengvesnė ligos stadija, todėl ligos sunkumo vertinimas nėra pakankamai tikslus. PG apraše rekomenduojama vartoti terminą „kvėpavimo įvykių indeksas per tyrimo laiką“.



1 pav. Obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos algoritmas (pagal AASM)

OMA – obstrukcinė miego apnėja; PSG – polisomnografija; PG – kvėpavimo poligrafija.

Jei, atlikus PG, duomenų, pagrindžiančių OMA diagnozę, nepakanka, reikėtų atlikti PSG. PG neturėtų būti atliekama pacientams, sergantiems širdies ir plaučių ligomis, nervų ir raumenų ligomis, kuriems yra hipoventiliacija dieną arba įtariama miego hipoventiliacija, pacientams, patyrusiems insultą, besiskundžiantiems kitais miego sutrikimais arba įtariant, kad PG duomenų neužteks diagnozei patvirtinti (pvz., pacientas suinteresuotas, kad būtų paneigta OMA diagnozė).

Dėl labai skirtingų signalų registravimo technologijų aprašant kvėpavimo PG tyrimą reikėtų įvardyti, kas ir kokiais metodais registruota, kokių vertinimo kriterijų laikomasi. Vertinimo kokybę turi garantuoti patyręs gydytojas.

Miego tyrimo vertinimas

Neapdoroti miego tyrimo, t. y. PSG ir PG, duomenys turi būti vertinami gydytojo. Lietuvoje tai gali atlikti pulmonologai ir neurologai, įsisavinę vertinimo metodiką. Negalima naudoti automatinės analizės rezultatų, nes iki šiol nėra tikslią analizę atliekančios medicininės įrangos, o paklaidos gali būti pavojingos pacientų sveikatai ir saugumui.

OMA diagnozės nustatymas

Diagnozuojant OMA, rekomenduojama vadovautis Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos diagnostikos kriterijais (5 lentelė). 2023 m. OMA apibrėžimas pakoreguotas.

Nerekomenduojama vartoti termino viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumo sindromas (angl. *upper airway resistance syndrome*), nes tai nėra laikoma atskira liga, o OMA variantu, kai vyrauja RERA.

Patvirtinus OMA, ligos sunkumas vertinamas pagal AHI. AHI rodo apnėjų ir hipopnėjų skaičių per vieną miego valandą. Jei AHI neviršija 5/val., duomenų, patvirtinančių OMA diagnozę, nepakanka, reikia atlikti tolesnius tyrimus. Kai AHI siekia 5–14,9/val., pacientui diagnozuojama lengva OMA, kai AHI siekia 15–29,9/val. – vidutinio sunkumo OMA, o AHI esant 30/val. arba daugiau – sunki OMA. Jei diagnostikai naudojamas KSI, ligos sunkumas vertinamas analogiškai.

5 lentelė. Suaugusiųjų obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos kriterijai

A ir B, arba C kriterijai	
A	Vienas arba daugiau šių kriterijų: 1. Pacientas skundžiasi mieguistumu dieną, nepailsėjimu miegant, nuovargio arba nemigos simptomais, kitais simptomais, kurie blogina su miegu susijusią gyvenimo kokybę. 2. Pacientas prabunda iš miego dėl kvėpavimo sustojimo arba oro gaudymo, dusulio. 3. Artimieji pastebi nuolatinį knarkimą ir (arba) kvėpavimo sustojimo epizodus, kol pacientas miega.
B	PSG arba PG nustatytas AHI (KSI) \geq 5/val.
C	PSG arba PG nustatytas AHI (KSI) \geq 15/val.

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; KSI – kvėpavimo sutrikimų indeksas; PG – kvėpavimo poligrafija; PSG – polisomnografija.

kai, kaip ir pagal AHI. Jei AHI neviršija 5/val., OMA diagnozė paneigiama.

Šiuo metu pakanka įrodymų, kad AHI prastai koreliuoja su širdies ir kraujagyslių ligų rizika, neurokognityvinėmis ir metabolinėmis komplikacijomis, todėl siekiama atrasti naujus žymenis.

Taigi, sudarant individualų gydymo planą reikia atsižvelgti ne tik į ligos sunkumą, bet ir į jos priežastis.

Diagnozės formulavimas

OMA diagnozė rekomenduojama formuluoti ir koduoti pagal TLK-10-AM:

- Lengva obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva levis* (G47.32).
- Vidutinio sunkumo obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva moderata* (G47.32).
- Sunki obstrukcinė miego apnėja. III° nutukimas. *Apnea somni obstructiva gravis*. Adipositas III° (G47.32, E66.0).
- Pozicinė obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva positionalis* (G47.32). (Jeigu pacientui gulint ant nugaros AHI yra du arba daugiau kartų didesnis, nei gulint ant šonų.)
- Centrinė miego apnėja. *Apnea somni centralis* (G47.31).

Jeigu su OMA patvirtinama ir centrinė miego apnėja, reikia nurodyti abi ligas.

Jeigu pacientui įtariama OMA, tačiau neatliktas miego tyrimas, rekomenduojama ligą koduoti kodu G47.30 (miego apnėja, nepatikslinkta) arba G47.9 (miego sutrikimai, nepatikslinkti).

Fenotipai į diagnozės formuluoatę kol kas nėra rašomi.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

OMA reikėtų atskirti nuo nuovargio ir mieguistumą dieną lemiančių būklių, įvairių nekoreguotų endokrininių arba onkologinių ligų, mažakraujystės. Be to, yra ligų ir būklių, galinčių lemti OMA: hipotirozė, akromegalija, policistinių kiaušidžių sindromas taip pat yra dažnos kvėpavimo sustojimų miegant priežastys. Pirmiausia, reikėtų gydyti pagrindinę ligą, nes, pvz., koregavus hipotirozę, gali išnykti OMA.

Alkoholio vartojimas net ir sveikiems asmenims gali išprovokuoti knarkimą, netgi kvėpavimo pauzes. Kai kurių vaistų vartojimas, sergant OMA, yra kontraindikuotinas, nes jie gali išprovokuoti OMA simptomus.

Kiti kvėpavimo sutrikimai miegant

Kvėpavimo sutrikimus miegant įprasta skirstyti pagal Tarptautinę miego sutrikimų klasifikaciją.

Be OMA, kuri apima vaikų ir suaugusiųjų OMA, išskiriami centrinės miego apnėjos sindromai, miego hipoventiliacijos sutrikimai, miego hipoksemijos sutrikimai bei išskirtiniai simptomai ir normos variantai.

Pulmonologija ir alergologija

Centrinė miego apnėja apima grupę kvėpavimo sutrikimų miegant, kurie atsiranda dėl kitų klinikinių būklių (širdies nepakankamumo, insulto, medikamentų vartojimo ir pan.). Ji pasireiškia daliniu arba visišku ventilacijos išnykimu ir su tuo susijusių ventilacinių pastangų atsiradimu miegant. Centrinė miego apnėja pagal sukėlusią priežastį skirstoma į tipus: pirminė centrinė miego apnėja, kai pirminė priežastis nėra aiški; pirminė centrinė miego apnėja dėl neišnešiotumo (priešlaikinio gimimo); pirminė centrinė miego apnėja, atsiradusi kūdikystėje; centrinė miego apnėja su Cheine-Stokes kvėpavimu; centrinė miego apnėja, sukelta kitų ligų, bet be Cheine-Stokes kvėpavimo (dažniausiai smegenų arba širdies kraujagyslių ligų, inkstų nepakankamumo); dėl aukštikalnių sukulto periodinio kvėpavimo atsiradusi centrinė miego apnėja; vaistų arba kitų medžiagų sukelta centrinė miego apnėja; gydymo sukelta centrinė miego apnėja.

Centrinė miego apnėja pasireiškia į OMA panašiais simptomais, o šios ligos dažnai būna nustatomos kartu. Centrinė miego apnėja sergantys pacientai dažniau skundžiasi nemiga, bendru silpnumu, prabudimais iš miego, prasta miego kokybe. Knarkimas nėra laikomas centrinės miego apnėjos diagnostiniu simptomu. Iki šiol nėra patikimo klausimyno, tinkamo centrinei miego apnėjai diagnozuoti, todėl jai tirti naudojama PSG. Suaugusiesiems centrinė miego apnėja diagnozuojama, kai PSG metu patvirtinamas centrinių apnėjų indeksas viršija penkis centrinius kvėpavimo įvykius per miego valandą (centrinės apnėjos ir centrinės hipopnėjos).

Vaistai, galintys sukelti centrinę miego apnėją, yra opioidai, natrio oksibatas, baklofenas, valproinė rūgštis, tikagreloras.

Gydymo sukelta centrinė miego apnėja, anksčiau vadinta kompleksine miego apnėja, yra būklė, kai centrinė apnėja atsiranda skiriant gydymą CPAP aparatais. Ji nustatoma PSG metu, kai, gydant OMA CPAP aparatu, patvirtinamas centrinių apnėjų indeksas, kuris viršija penkis įvykius per miego valandą. Dažnai ši centrinė miego apnėja pranyksta savaime, ilgesnį laiką gydant CPAP aparatu, todėl nereikia skubėti patvirtinti diagnozės.

Centrinės miego apnėjos gydymas, pirmiausia, pradedamas nuo ją sukėlusios būklės išsiaiškinimo ir koregavimo. Jei išlieka centrinė miego apnėja, rekomenduojama pradėti gydymą CPAP aparatu. Jei gydymas CPAP aparatu yra neveiksmingas, skiriamas gydymas, veikiantis slėgio adaptuotos palaikomosios ventilacijos (angl. *adaptive servo-ventilation*) režimu.

Hipoventiliacija apibrėžiama kaip anglies dvideginio (CO₂) padidėjimas organizme. Jis gali būti patvirtintas arterinio kraujo dujų tyrimu, matuojant CO₂ iškvepiamame ore, arba perkutaniniu būdu (per odą). Šio sindromo metu neužtikrinama plaučių kaip „pompos“ funkcija, o to priežastys gali būti įvairios. Pagal Tarp-

tautinę miego sutrikimų klasifikaciją miego hipoveniliacija skirstoma į įgimtą centrinę, kai nustatoma PHOX2B geno mutacija, dėl pagumburio disfunkcijos, idiopatinę, sukeltą vaistų, kitų medžiagų arba ligų (nervų ir raumenų, plaučių, ypač obstrukcinių, ligų, krūtinės ląstos sienos deformacijos), nutukimo.

Dažniausias miego hipoveniliacijos sutrikimas – nutukimo hipoveniliacijos sindromas. Jis diagnozuojamas, kai nutukusiems asmenims, t. y. tiems, kurių kūno masės indeksas viršija 30 kg/m², patvirtinama hiperkapnija dieną (arterinio kraujo dujų tyrime parcialinis CO₂ > 45 mm Hg). Net 90 proc. pacientų, kuriems nustatytas nutukimo hipoveniliacijos sindromas, serga OMA, todėl visiems, sergantiems nutukimo hipoveniliacijos sindromu, rekomenduojama atlikti ir miego tyrimą.

Neinvazinė teigiamo slėgio plaučių ventilacija yra pagrindinis gydymo metodas, jeigu nepavyksta pašalinti hipoveniliaciją sukėlusios priežasties.

Tarptautinėje miego sutrikimų klasifikacijoje išskiriama miego hipoksemija. Šį terminą rekomenduojama naudoti, kai PSG metu randamas SpO₂ sumažėjimas yra lygus 88 proc. arba mažiau ir trunka ilgiau nei 5 min., nėra CO₂ tyrimų, o desaturacija nėra pakankamai paaiškinama miego sukelta hipoveniliacija, OMA arba kitu kvėpavimo sutrikimu miegant. Miego hipoksemija gali pasireikšti įvairių ligų metu, todėl svarbiausia išsiaiškinti jos priežastį ir gydyti pagrindinę ligą. Kai kuriais atvejais skiriamas gydymas deguonimi, bet visada reikia stebėti, ar deguonies skyrimas nesukels hiperkapnijos.

Išskirtiniams simptomams ir normos variantams priskiriamas dažniausias OMA simptomas – knarkimas ir katatrenija.

Knarkimas yra minkštųjų audinių vibracijos susiaurėjusiuose kvėpavimo takuose miegant pasekmė. Jis labai plačiai paplitęs populiacijoje ir yra įvardijamas kaip socialinė problema, kuri nelaikoma liga.

Katatrenija anksčiau laikyta parasomnija, o Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos trečiajame leidime priskirta kvėpavimo sutrikimams miegant. Artimieji pastebi, kad pacientai miego metu skleidžia keistą garsą, dažnai apibūdinamą kaip dejavimas. Kartais patys tiriamieji jaučia nuovargį. PSG stebimas gilus įkvėpimas, lydimas prailgėjusio iškvėpimo ir keisto garso. Būtent garso fiksavimas centrinę apnėją primenančio kvėpavimo įvykio metu leidžia atskirti šias būkles. Įprastai katatrenija sukelia socialines problemas be žalos paciento somatinei sveikatai.

Kiti miego sutrikimai

OMA reikia atskirti nuo kitų miego sutrikimų, galinčių sukelti mieguistumą bei nakties miego fragmentaciją (6 lentelė). Mieguistumą neretai reikia atskirti nuo lėtinio nuovargio pojūčio, kuriam būdin-

gas fizinio ir emocinio krūvio netoleravimas išliekant normaliam miego poreikiui ir patenkinamai naktinio miego kokybei.

Narkolepsija ir kitos centrinės kilmės hipersomnijos

Centrinės kilmės hipersomnijų grupei priskiriama narkolepsija, Kleine-Levino sindromas ir idiopatinė hipersomnija. Narkolepsijos pagrindiniai požymiai yra didelis mieguistumas dieną ir katapleksija. Narkolepsijos sukeltos miego atakos yra staigios, trumpos trukmės (10–20 min.) ir suteikiančios energijos joms praėjus. Katapleksija pasireiškia staigiu raumenų tonuso praradimu be sąmonės sutrikimo, dažnai išprovokuotu stiprios emocinės reakcijos (pvz., juoko). Pacientus taip pat gali varginti haliucinacijos užmingant arba prabundant, miego paralyžius ir nekokybiškas, fragmentuotas miegas. Pagal katapleksijos buvimą narkolepsija skirstoma į 1 tipo narkolepsiją su katapleksija ir 2 tipo narkolepsiją be katapleksijos. Stebimas dažnesnis pasireiškimas paauglystėje arba ankstyvoje jaunystėje, o antras sergamumo pikas fiksuojamas apie 35 gyvenimo metus. Narkolepsijos patogenezėje svarbus neuronų žūtis nulemta hipokretino (kitai – oreksino) kiekio sumažėjimas smegenų skystyje, tikėtina atsiradęs dėl kelių priežasčių: genetinio polinkio, autoimuninių ir aplinkos veiksnių.

Narkolepsija ir kitos centrinės kilmės hipersomnijos diagnozuojamos remiantis 2023 m. Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos revizijoje pateikiamais kriterijais. Be klinikinių simptomų, narkolepsijos su katapleksija diagnozei patvirtinti reikalinga visos nakties PSG. Jei įmanoma, prieš PSG rekomenduojama atlikti 1–2 sav. stebėseną aktigrafija arba 1–2 sav. pildyti miego dienyną, kad būtų galima užregistruoti paciento miegą įprastomis namų sąlygomis, užfiksuojant nakties miego trukmę, užmigimus dienos metu bei ekskluduoti miego deprivaciją, miego ir būdravimo ritmo sutrikimus. Po visos nakties PSG pageidautina iš karto atlikti sudėtinį miego latencijos testą (angl. *Multiple sleep latency test*, MSLT). Šio

testo metu vertinamas laikas iki užmigimo (vidutinė užmigimo latencija) ir skaičiuojami užmigimo epizodai, prasidėję paradoksinio miego stadija. Norint diagnozuoti narkolepsiją, vidutinė užmigimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 8 min., taip pat turi būti užregistruoti bent du užmigimo epizodai, prasidėję paradoksinio miego stadija. Pagalbiniai diagnostikos metodai – mieguistumą ir kitus specifinius narkolepsijos simptomus vertinančios skalės (pvz., Epworth mieguistumo skalė, Ullanlina narkolepsijos skalė, Šveicarijos narkolepsijos skalė), HLA-DQB1*0602 alelių nustatymas bei hipokretino kiekio smegenų skystyje matavimas. Jo kiekio sumažėjimas padeda patvirtinti 1 tipo narkolepsijos diagnozę bei diferencijuoti ją nuo 2 tipo narkolepsijos ir kitų centrinės kilmės hipersomnijų (idiopatinės hipersomnijos ir Kleine-Levino sindromo).

Idiopatinė hipersomnija – tai retas centrinės nervų sistemos sutrikimas, pasireiškiantis pataloginiu mieguistumu dieną, dažnai pasireiškiančiu sunkumu pabusti po nakties miego arba dažniais snaudimais dienos metu. Ligos diagnostikai taip pat svarbi išsami su miegu susijusi anamnezė, aktigrafijos, PSG ir sudėtinio miego latencijos testo tyrimai bei kruopšti diferencinė diagnostika, siekiant atskirti ligą nuo kitų neurologinių, psichikos ir endokrininių sutrikimų.

Kleine-Levino sindromas – tai retas miego sutrikimas, pasireiškiantis pasikartojančiais sunkios hipersomnijos epizodais su kartu lydinčiais kognityviniais bei elgesio sutrikimais. Sindromas pasireiškia kelias dienas arba savaites trunkančiais epizodais, tarp kurių kelių savaitių arba mėnesių metu stebimas normalaus miego ir elgesio laikotarpis.

Nemiga

Nemiga – tai vienas dažniausių miego sutrikimų, pasireiškiantis sunkumu užmigti nakties pradžioje, pratęsti miegą atsibudus arba ankstesniu nei planuota prabudimu ryte. Remiantis Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos lėtinės nemigos kriterijais, minėti

6 lentelė. Mieguistumo dieną diferencinė diagnostika

Nepakankamas arba nekokybiškas miegas	Miego sutrikimai	Kiti nervų sistemos sutrikimai	Vaistai
<ul style="list-style-type: none"> Nepakankamas miego laikas Netinkamos miegui svarbios sąlygos 	<ul style="list-style-type: none"> Obstrukcinė miego apnėja Centrinė miego apnėja Centrinės kilmės mieguistumo sutrikimai (hipersomnijos): <ul style="list-style-type: none"> narkolepsija (1 ir 2 tipo); Kleine-Levino sindromas; idiopatinė hipersomnija. Miego ir būdravimo ritmo sutrikimai: <ul style="list-style-type: none"> vėlyvos miego fazės sindromas; ankstyvos miego fazės sindromas; pamaininio darbo sukeltas miego sutrikimas; laiko juostų pakeitimo nulemtas miego sutrikimas. Neramių kojų sindromas Periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu 	<ul style="list-style-type: none"> Neurodegeneracinės ligos: <ul style="list-style-type: none"> Parkinsono liga; Levi kūnelių demencija; Alzheimerio liga; daugiasistemė atrofija. Miotoninė distrofija Išsėtinė sklerozė Šoninė amiotrofinė sklerozė Galvos smegenų kraujotakos sutrikimai Struktūriniai dariniai, pažeidžiantys gumburą, pagumburį arba smegenų kamieną Galvos trauma Skirtingos kilmės encefalitai 	<ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepinai Benzodiazepinų grupės agonistai Antipsichotikai Opioidiniai analgetikai Beta blokatoriai Antihistaminai Barbitūratai Vaistai nuo epilepsijos Migdomieji antidepresantai

Pulmonologija ir alergologija

nemigos simptomai turi pasireikšti bent tris naktis per savaitę ir tęstis ne trumpiau kaip 3 mėn. Dėl prabudimų fragmentuotas miegas yra nemigą ir OMA vienijantis simptomas, tačiau negalėjimas užmigti nakties pradžioje OMA nebūdingas. Nakties simptomus turi lydėti dieną pasireiškiantys ir paciento funkcionavimą trikdančios simptomai, tokie kaip nuovargis, mieguistumas, pažinimo funkcijų ir nuotaikos sutrikimas. Nemigos diagnozė turi būti paneigta, jei visus anksčiau minėtus simptomus lėmė miego higienos taisyklių bei miego ir būdravimo režimo nesilaikymas (pvz., miegui skiriama nepakankamai laiko, vartojama per daug kofeino, nikotino turinčių gaminių arba miegamojo aplinka yra triukšminga) arba kiti miego sutrikimai. Ūminei nemigai būdingi tie patys nakties ir dienos simptomai, tačiau jie dažniausiai siejami su neįprastu provokuojančiu veiksmu (pvz., artimo žmogaus netektimi), trunka nuo kelių dienų iki kelių savaitių ir neretai praeina be specifinio gydymo. Nemigos diagnostikai reikalinga išsami paciento apklausa apie simptomus, susijusius su miegu, miego higienos įpročius, gretutines somatines ir psichikos ligas, miegą veikiančių medžiagų (pvz., alkoholio, kofeino, nikotino) ir vaistų vartojimą. Paciento išsakomus skundus padeda objektyvizuoti specializuotų miego klausimynų (pvz., Nemigos sunkumo indeksas) ir miego dienoraščio pildymas. Aktigrafiją ir PSG rekomenduojama atlikti įtarus gretutinius miego sutrikimus, tokius kaip OMA, periodinių galūnių judesių sutrikimą, miego ir būdravimo ritmo sutrikimus, narkolepsiją bei kitas centrinės kilmės hipersomnijas, pasireiškiančias sunkia ir gydymui atsparia nemiga arba įtarus aiškų nesutapimą tarp paciento skundų ir objektyvių PSG miego parametrų. Kitų laboratorinių ir instrumentinių tyrimų poreikis vertinamas atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją, gretutines ligas ir simptomus.

Periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu ir neramių kojų sindromas

Periodiniai galūnių judesiai miego metu – tai pasikartojantys galūnių (dažniausiai kojų) judesiai, kurių didžioji dalis pasireiškia lėtojo miego metu. Jie gali lemti prabudimus, bloginti miego kokybę ir sukelti dienos mieguistumą. Apie 80–90 proc. atvejų periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu nustatomas pacientams, kurie skundžiasi neramių kojų sindromo simptomais: nemaloniais pojūčiais galūnėse (pvz., gėlimas, deginimas, niežulys, skruzdžių bėgiojimas), kurie pasunkėja ramybės būsenoje ir vakare, o palengvėja pajudinus, pamasąžavus kojas. Objektyvizuoti paciento skundus padeda specializuoti klausimynai (pvz., Neramių kojų sindromo vertinimo skalė). Periodinių galūnių judesių sutrikimą ir neramių kojų sindromą gali sukelti geležies stygiaus mažakraujystė, skydliaukės, kepenų, inkstų funkcijos sutrikimai, nėštumas, todėl svarbu atlikti minėtas būkles patvirtinančius laborato-

rinius ir instrumentinius tyrimus. Periodinių galūnių judesių sutrikimo diagnozei patvirtinti reikalinga PSG, kurios metu galūnių raumeninį aktyvumą rodančiuose kanaluose registruojamas 0,5–5 sek. trukmės elektromiografinio signalo suaktyvėjimas, pasireiškiantis keturių arba daugiau judesių grupelėmis, tarpusavyje atskirtomis 5–90 sek. intervalais. Analizuojant PSG, taip pat vertinama, kiek tokių periodinių galūnių judesių sukėlė prabudimus.

Miego ir būdravimo ritmo sutrikimai

Miego ir būdravimo ritmo sutrikimai arba cirkadinio ritmo sutrikimai pasireiškia, kai endogeninio cirkadinio laikrodžio ritmas nesutampa su išoriniu 24 val. paros ritmu. Jie pasireiškia sutrikus vidinių cirkadinių veiksnių veiklai (vėlyvos miego fazės sindromas, ankstyvos miego fazės sindromas, ne 24 val. miego ir būdravimo ritmo sutrikimas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, neurodegeneracinės, infekcinės, kitos struktūrinės priežastys) arba išoriniams veiksniams sutrikdant vidinio cirkadinio laikrodžio veiklą (pamaininio darbo nulemtas miego sutrikimas, laiko juostų pakeitimo sukeltas miego sutrikimas). Pagrindiniai visų miego ir būdravimo ritmo sutrikimų simptomai yra dienos mieguistumas ir naktinė nemiga. Įtariant miego ir būdravimo ritmo sutrikimą, surenkama išsami anamnezė apie paciento darbo ir poilsio režimą, miego higienos savitumus, gretutines ligas, galima pateikti ir specializuotus klausimynus (pvz., Miuncheno chronotipo klausimyną). Siekiant objektyviai įvertinti miego ir būdravimo ritmo savitumus, paciento prašoma bent 2 sav. pildyti miego dienoraštį ir dėvėti aktigrafijos principu veikiančius prietaisus. Diagnostikai gali praversti melatonino kiekio kraujyje, seilėse arba šlapime paros profilio nustatymas.

OBSTRUKČINĖS MIEGO APNĖJOS GYDYMAS

Su pacientu rekomenduojama aptarti tyrimų rezultatus, ligos sunkumą, galimą fenotipą, paaiškinti galimas ligos priežastis ir pasekmes, jei bus atsisakoma gydymo. Svarbu pritaikyti individualų gydymą, supažindinti pacientą su visais galimais gydymo metodais, paaiškinti parinkto gydymo naudą, veikimo principus, galimas komplikacijas, nurodyti, kaip bus vertinami gydymo rezultatai.

Gydymas CPAP aparatais

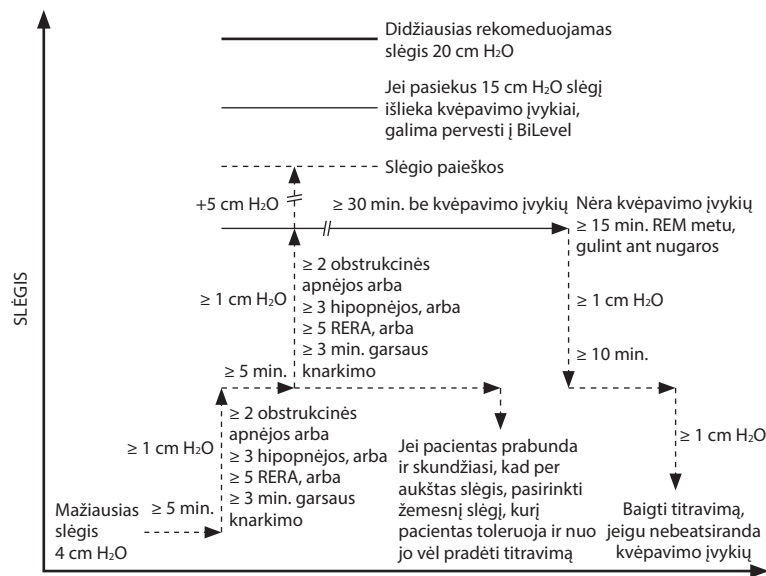
Gydymas CPAP aparatais yra OMA gydymo aukštinis standartas. Jo veiksmingumas įrodytas klinikiniais tyrimais tiek lengvai, tiek vidutinio sunkumo arba sunkiai ligai gydyti. Rekomenduojama CPAP skirti kaip pirmojo pasirinkimo gydymą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki OMA, o diagnozavus lengvą ligos formą apsvaistyti kitus gydymo metodus ir galimas gydymo CPAP aparatu naudas. Gydymas skiriamas tik miego metu. Pro kaukę suslėg-

tas kambario oras pučiamas į kvėpavimo takus ir taip oro srovė neleidžia VKT susiaurėti ir subliūkšti. Pacientas gali kvėpuoti įprastu greičiu, išnyksta deguonies kiekio svyravimai kraujyje, žadinimai, miegas tampa kokybišku, o dėl to išnyksta mieguistumas ir kiti ligos simptomai. Prieš pradėdant gydymą CPAP aparatu, pacientai turi būti apmokomi, jiems paaiškinami aparato veikimo principai, parenkama tinkama kaukė. Rekomenduojama, kad būtų parenkamas kuo trumpesnis laiko tarpas tarp diagnostikos ir gydymo CPAP aparatu pradžios.

Gali būti naudojamos nosies, nosies-burnos kaukės, nosies kaniulės. Visos šios priemonės turi angas, skirtas oro nuotėkiams. Kaukė turi būti preciziškai parinkta kiekvienam pacientui individualiai, nes tai gali lemti gydymo toleravimą ir veiksmingumą. Dažniausiai naudojamos nosies kaukės, nes pučiant teigiamą slėgį atkuriamas kvėpavimas nosimi. Jei pacientas kvėpuoja pro burną, galima rinktis nosies-burnos kaukes.

Galimi skirtingi CPAP aparatai: fiksuoto slėgio CPAP aparatas, vadinamas CPAP aparatu, automatinis nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *automatic Continuous Positive Airway Pressure*, autoCPAP, APAP) ir dviejų lygių teigiamo slėgio (angl. *Bilevel Positive Airway Pressure*, BiPAP, BiLevel) aparatas. Fiksuotą CPAP slėgį turi parinkti gydytojas arba skirti gydymą autoCPAP aparatu, kai pagal specialų algoritmą aparatas keičia slėgį reaguodamas į pokyčius VKT. Aparato tipą su tiksliai nurodytais slėgių parametrais turi parinkti gydytojas. Įprastai autoCPAP aparatai yra brangesni, bet klinikiniais tyrimais įrodyta, kad autoCPAP režimas gali padėti prailginti naudojimo laiką.

Standartiškai skiriamas 4–15 cm H₂O stulpelio CPAP slėgis. Tinkamiausias CPAP slėgio parinkimas yra rankinis, atliekant titravimą kontroliuojant PSG, kai realiuoju laiku keičiamas CPAP slėgis pagal pokyčius PSG. 2 pav. pateikiamas rankinio titravimo algoritmas. Gydymo tikslas – sumažinti AHI (RDI) mažiau 5/val. ir palaikyti didesnę nei 90 proc. SpO₂. CPAP titravimo rezultatai ne visada būna sėkmingi. Optimalūs titravimo rezultatai gaunami tada, kai AHI (RDI) nesiekia 5/val. bent 15 min. REM miego stadijos epizodo be prabudimų metu. Geras rezultatas – AHI (RDI) nesiekia 10/val. arba 50 proc. sumažėjo nuo pradinio, jei pradinis AHI (RDI) neviršijo 15/val., yra REM epizodų ir suretėjo prabudimų kiekis. Pakankamas titravimo rezultatas – AHI (RDI) viršijo 10/val., bet sumažėjo 75 proc. nuo pradinio ypač sunkia OMA sergantiems pacientams arba pacientams, kurie pasiekė optimalius rezultatus, tačiau miego metu nebuvo užfiksuota REM



2 pav. CPAP rankinio titravimo algoritmas (pagal AASM)

Slėgio kėlimas 1 cm H₂O stulpelio ≥ 5 min. laikotarpiais tęsiamas, kol pasiekiamas ≥ 30 min. laikotarpis be kvėpavimo įvykių. * Didesnį pradinį slėgį galima parinkti nutukusiems pacientams arba jei yra kartojamas titravimo tyrimas.

miego stadija. Titravimą reikia kartoti tuo atveju, jeigu gerų arba pakankamų titravimo rezultatų nepasiekta.

Terapiniam slėgiui parinkti galima naudoti ir autoCPAP aparatą, kai aparato slėgių parametrai yra integruojami į PSG. Nekomplikuotiems pacientams galima parinkti terapinį slėgį ir autoCPAP aparatu be miego tyrimo. Tiek gydymas, tiek terapinio slėgio parinkimas autoCPAP aparatu kontraindikuotinas, kai pacientui patvirtinta centrinė miego apnėja arba miego hipoventiliacija. BiPAP aparatai gali būti naudojami gydant OMA. Slėgių parinkimas pradedamas nuo iškvėpimo slėgio 4 cm H₂O ir įkvėpimo slėgio 8 cm H₂O stulpelio, didinant abu slėgius po 1 cm H₂O. Standartiškai maksimalus BiPAP slėgis yra 20 cm H₂O. BiPAP galima bandyti skirti, kai pacientas netoleruoja didelio CPAP slėgio (pvz., 15 cm H₂O), tačiau, pastarųjų klinikinių tyrimų duomenimis, OMA gydymas BiPAP režimu nėra pranašesnis už gydymą CPAP aparatu. Jei greta OMA yra kita liga, gali būti rekomenduojamas gydymas BiPAP aparatu arba kitais neinvazinės ventilacijos režimais.

Būtinai preciziškas CPAP terapinio slėgio parinkimas, kad slėgis neprovokuotų centrinių apnėjų ir neatsirastų gydymo sukelta centrinė miego apnėja.

Šiuolaikiniai CPAP aparatai turi atminties laikmenas, kuriose registruojamas aparato naudojimo laikas, kvėpavimo įvykiai ir apskaičiuojamas AHI, nuotėkiai. Šie duomenys suteikia gydytojui informacijos apie gydymo režimo laikymąsi, veiksmingumą. Rekomenduojama gydymą CPAP aparatu naudoti visą miego laiką kiekvieną naktį. Minimalus naudojimo laikas, kai jau stebimas mieguistumo išnykimas, yra 4 val. per parą 70 proc. naktų. Jei pacientas šį gydymą naudoja

Pulmonologija ir alergologija

5 val. per parą, stebimi širdies ir kraujagyslių sistemos, pažintinių funkcijų pokyčiai.

Pagrindinis gydymo CPAP aparatu trūkumas – prastas gydymo režimo laikymasis, o tai dažnai pasitaiko dėl prastos šio gydymo tolerancijos. Gydymo CPAP aparatais toleranciją galima pagerinti pacientus mokant, parinkus tinkamesnę kaukę. Džiūstant nosies arba burnos gleivinėms, reikia naudoti drėkintuvą arba šildomą kontūrą. Galima naudoti įvairių gamintojų skirtingai vadinamas iškvėpimui arba įkvėpimui palengvinti skirtas aparato funkcijas.

Pacientams, kuriems išlieka subjektyvūs OMA simptomai, kurie negali prisitaikyti prie gydymo CPAP aparatu, arba, peržiūrėjus CPAP aparato atminties laikmenos duomenis, yra stebimas nepakankamas gydymo veiksmingumas, reikia kartoti CPAP aparato titravimą, atliekant PSG kontrolę. Pacientams, kurie netoleruoja gydymo CPAP aparatais, turi būti parinktas kitas gydymo metodas.

Pozicinė terapija

Pozicinė terapija – tai priemonės, neleidžiančios miego metu gulėti ant nugaros. Istoriškai pozicinė terapija dar žinoma kaip „teniso kamuoliuko“ metodas, kai būdavo rekomenduojama įsisiūti lauko teniso kamuoliuką pižamos marškinėlių nugaroje. Šiuo metu sukurtos modernesnės priemonės, bet veikimo principas tas pats – mechaninė kliūtis, kuri neleidžia miegoti gulint ant nugaros. Šį gydymo metodą rekomenduojama skirti tik lengva ir vidutinio sunkumo OMA sergantiems ir kruopščiai atrinktiems pacientams.

Svorio korekcija

Kūno masės mažinimas turi būti rekomenduojamas visiems sergantiesiems OMA, jei yra antsvoris arba nutukimas. Nors sumažinus kūno masę visiškai OMA remisija ne visada pasiekama, tačiau svorio mažinimas pagerina bendrą sveikatos būklę, metabolinius rodiklius, sumažina AHI, mieguistumą dieną, teigiamai veikia gyvenimo kokybę. Nutukimas yra lėtinė liga, todėl gydant nutukimą pacientą būtina stebėti ilgą laiką.

Įvertinus žmogaus organizmo paros energijos poreikius, būtina pasiekti, kad gaunamų kalorijų kiekis būtų mažesnis nei poreikiai. Tai atliekama trimis būdais: mažinant gaunamų kalorijų kiekį, didinant išnaudojamų kalorijų kiekį ir derinant abu metodus, t. y. gaunamų kalorijų kiekio mažinimas ir fizinio aktyvumo (kalorijų sunaudojimo) didinimas.

Šiuolaikiniai nutukimo gydymo metodai yra elgesio terapija, mitybos terapija, fizinio aktyvumo terapija, medikamentinis gydymas, chirurginis gydymas.

Taikant elgesio terapiją įveikiami barjerai, trukdantys kontroliuoti suvalgomo maisto kiekį bei į kasdienę veiklą įtraukti papildomą fizinį krūvį. Taikomi elgesio terapijos metodai, kurių tikslas – padėti pakeisti supratimą ir mintis, lūkesčius, susijusius su kūno masės

kontrole bei nutukimu ir jo pasekmėmis. Siekiant sėkmingai gydyti nutukimą, būtina suplanuoti 14 arba daugiau paciento vizitų pas gydytoją (individualių ir (arba) grupinių) per 6 mėn. laikotarpį.

Mitybos terapijos tikslas – minimaliomis pastangomis užtikrinti, kad pacientas pasirinktų maksimaliai sveikatinantį racioną ir pakeistų maitinimosi įpročius. Rekomenduojamas maitinimosi planas, kurio energinė vertė 500–1 000 kcal/d. mažesnė nei esamo raciono. Siekiama, kad kūno masė mažėtų santykinai lėtai – nuo 500 g iki 1 000 g per savaitę. Taip pasiekiamas ir visceralinio riebalinio audinio nykimas. Mitybos terapijos pagrindas, gydant nutukimą, yra mažo kaloringumo dieta: moterims paros raciono energinė vertė turi būti ne mažesnė nei 1 000–1 200 kcal/d., vyrams – 1 200–1 600 kcal/d. Labai mažo kaloringumo racionas, t. y. kai paros kalorijų kiekis yra mažesnis nei 800 kcal/d., nutukimui gydyti rekomenduojamas tik individualiais atvejais, kartu parenkant trūkstamų maistingųjų medžiagų maisto papildus, ypač atidžiai stebint gydytoju. Svarbu, kad pacientas, gyvendamas pagal rekomendacijas, nejaustų nuolatinio alkio. Jei jaučia, reikia padidinti kalorijų suvartojimą 100–200 kcal/d. Racionas turi būti koreguojamas, atsižvelgiant į paciento pomėgius, kūno masės mažėjimo tempą, fizinį krūvį.

Fizinis aktyvumas padidina suvartojamos energijos kiekį ir mažina riebalinio audinio sankaupą, didina liesosios kūno masės kiekį. Rekomenduotinas mažiausias fizinio aktyvumo padidinimas – 30–60 min. papildomo judėjimo 3–5 kartus per savaitę. Pacientams, kurie yra fiziškai neaktyvūs, rekomenduojama pradėti nuo 10 min. papildomo vaikščiojimo tris dienas per savaitę, palaipsniui (kas 2–3 sav.) vaikščiojimo trukmę ilginant iki 30–45 min. mažiausiai tris kartus per savaitę. Tikslas – sėslų gyvenimo būdą pakeisti aktyvesniu, pritaikant paprastesnius pratimus arba kitokią kasdienę veiklą (pvz., lipimas laiptais vietoj važiavimo liftu). Europos nutukimo gydymo gairėse rekomenduojamas fizinis aktyvumas – 150 min. aerobinių pratimų (pvz., spartus ėjimas) per savaitę ir ne mažiau kaip tris kartus per savaitę atliekami pasipriešinimo pratimai, kurie stiprina raumenis.

Medikamentinis gydymas padeda pacientams išlaikyti skirtą mitybos ir fizinio aktyvumo režimą, gerina gyvenimo kokybę, padeda išvengti su nutukimu susijusių ligų, pvz., 2 tipo cukrinio diabeto. Medikamentinis gydymas gali būti skiriamas tada, kai KMI yra 30 kg/m² arba 27 kg/m² bei diagnozuotos su nutukimu susijusios ligos: arterinė hipertenzija, 2 tipo cukrinis diabetas, OMA ir kt. Jei medikamentinis gydymas nesuteikia laukiamo poveikio per 3 mėn., jį reikia nutraukti. Gydymas tęsiamas, jei gaunami laukiami rezultatai: daugiau nei 5 proc. sumažėja sergančiųjų nutukimu be cukrinio diabeto ir daugiau nei 3 proc. sergančiųjų nutukimu ir cukriniu diabetu kūno masė.

Chirurginis nutukimo gydymas svarstomas tada, kai 18–60 metų amžiaus pacientų KMI siekia arba viršija 40 kg/m^2 arba KMI yra $35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$ ir diagnozuotos ligos, kurios turėtų koreguotis sveikstant nuo nutukimo (pvz., 2 tipo cukrinis diabetas, širdies ligos ir kt.). Skyrus chirurginį nutukimo gydymą, pacientas prieš operaciją ir po jos turi ilgą laiką bendrauti su daugiadalyke gydytojų komanda (gydančiu gydytoju arba dietologu, chirurgu, psichiatru). Prireikus komandoje gali dirbti ir kitų specialybių gydytojai, socialiniai darbuotojai.

Chirurginis OMA gydymas

Chirurginio OMA gydymo tikslas – praplėsti ir stabilizuoti miego metu susiaurėjančią VKT sritį. Gali būti atliekamos VKT minkštųjų audinių ir kaulinio skeleto (ortognatinės) operacijos. Priklausomai nuo VKT obstrukcijos vietos, minkštųjų audinių operacijos skirstomos į nosies, burnaryklės bei gerklaryklės srities operacijas. Pagal apimtį – į mažai invazyvias ir invazyvias operacijas. Chirurginio OMA gydymo indikacijos priklauso nuo PSG tyrimo rezultatų ir OMA sunkumo, paciento VKT anatominių savitumų, gretutinių ligų ir KMI. Įrodyta, kad gera pacientų atranka leidžia tikėtis geresnių OMA chirurginio gydymo rezultatų.

Nosies operacijos OMA sergantiems pacientams atliekamos kaip vienas iš kelių aukštų operacijų etapų arba siekiant pagerinti gydymo nuolatinio teigiamo slėgio (CPAP) aparatu toleranciją, jei šis gydymas netoleruojamas dėl nosies patologijos. Nosies operacijų įtaka knarkimui ir OMA yra minimali. Chirurginiu būdu išgydžius dominuojančią nosies patologiją, knarkimo intensyvumas (du kartus ir daugiau) sumažėja 8 proc. pacientų, AHI (dvigubai ir daugiau) sumažėja 4 proc. pacientų. Kita vertus, po nosies operacijų gali sumažėti efektyvus CPAP slėgis ir prailgėti miego, naudojant CPAP aparatą, laikas. Dažniausiai atliekamos septoplastikos (nosies pertvaros plastikos), funkcinės rinoplastikos (nosies vožtuvo plastikos) ir konchoplastikos (apatinių nosies kriauklių plastikos) operacijos.

Mažai invazyvios operacijos – tai santykinai mažesnės apimties operacijos, kurių metu pasiekiami panašių gydymo rezultatų, kaip ir naudojant įprastas chirurgines technikas. Gydant OMA, dažniausiai atliekamos mažai invazyvios operacijos yra minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies radiodažnuminė termoabliacija (RDTA). RDTA gali būti atliekama knarkiantiems, lengva OMA sergantiems ir atrinktiems vidutinio sunkumo OMA sergantiems pacientams. Taip pat RDTA gali būti atliekama kartu su kitomis invazyviomis ryklės operacijomis kaip pagalbinė priemonė. Geriausių RDTA rezultatų pasiekama operuojant pacientus, kuriems yra žema liežuvio padėtis (pagal Mallampati klasifikaciją – I–II laipsnio) bei nedidelė gomurinių tonzilių hipertrofija (pagal Friedman klasifikaciją – 0–2). RDTA nereikėtų atlikti, jei paciento KMI viršija

32 kg/m^2 . Visų iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, vidutinis knarkimo intensyvumas, vertinant vaizdinio atitiktens skalėje, po RDTA sumažėja statistiškai reikšmingai. OMA gydymo RDTA veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus arba daugiau) siekia 16–65 proc. Vertinant šių tyrimų duomenis, matoma aiški tendencija, kad esant mažesniai priešoperaciniam AHI, pasiekiami geresnių gydymo rezultatų.

Invazyvios burnaryklės srities operacijos atliekamos vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergantiems pacientams, kurie netoleruoja gydymo CPAP aparatais, VKT tyrimo metu nustačius obstrukciją burnaryklės lygyje. Šios operacijos kontraindikuotinos labai nutukusiems pacientams ($\text{KMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ – absoliuti kontraindikacija, $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ – sąlyginė kontraindikacija). Dažniausiai atliekamos invazyvios burnaryklės srities operacijos yra uvulopalatoplastika su arba be tonzilektomijos, uvulopalatofaringoplastika ir įvairios šių operacijų modifikacijos (lateralinė faringoplastika, Z palatoplastika, sfinkterio išplėtimo faringoplastika, palatoplastika zigzagine siūle). Uvulopalatofaringoplastikos veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus ir daugiau) siekia 40–50 proc. neatrinktiems OMA pacientams ir apie 80 proc. atrinktiems OMA pacientams. Geriausi šios operacijos rezultatai pasiekiami esant gomurinių tonzilių hipertrofijai (pagal Friedman klasifikaciją – 3–4) ir žemai liežuvio padėčiai (pagal Mallampati klasifikaciją – I–II laipsnio), kai KMI neviršija 32 kg/m^2 . Be to, atsiranda mokslinių įrodymų, kad sfinkterio išplėtimo faringoplastikos bei palatoplastikos zigzagine siūle veiksmingumas atrinktiems pacientams gali siekti 90 proc.

Invazyvios gerklaryklės srities operacijos atliekamos vidutinio sunkumo arba sunkia OMA sergantiems pacientams, netoleruojantiems gydymo CPAP aparatu, VKT tyrimo metu nustačius obstrukciją gerklaryklės lygyje. Dažniausiai šios operacijos atliekamos kartu su burnaryklės srities operacijomis kaip kelių aukštų operacijų plano etapas. Kaip ir burnaryklės operacijos, šios operacijos kontraindikuotinos nutukusiems pacientams ($\text{KMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ – absoliuti kontraindikacija, $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ – sąlyginė kontraindikacija). Dažniausiai atliekamos invazyvios gerklaryklės srities operacijos yra liežuvinės tonzilės redukcija, dalinė liežuvio šaknies rezekcija, liežuvio pakabinimo operacijos, poliežuvinio kaulo pakabinimo operacijos ir epiglottektomija (antgerkliaus pašalinimas). Gerklaryklės operacijų veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus ir daugiau) siekia 40–50 proc. Jis padidėja iki 70–80 proc. gerklaryklės operacijas atliekant kartu su invazyviomis burnaryklės srities operacijomis.

Veido ir žandikaulių chirurgo vaidmuo, gydant obstrukcinę miego apnėją

Veido ir žandikaulių chirurgas, remiantis pasauline praktika, yra labai svarbus gydant OMA. Pabrėžtina,

Pulmonologija ir alergologija

jog veido ir žandikaulių chirurgas niekada nedirba vienas, nes šios ligos gydymas yra komandinis ir daugiadisciplinis darbas. Gydant OMA, veido ir žandikaulių chirurgas planuoja ir derina gydymą su pulmonologais, otorinolaringologais, odontologais, ortodontais, dantų technikais, atlieka paruošiamuosius darbus, operacijos simuliacijas ir tik tada atlieka tiksliai erdvėje suplanuotus chirurginius žandikaulių poslinkius (ortognatinė chirurgija). Dažniausiai atliekama dviejų žandikaulių ortognatinė operacija (angl. *maxillomandibular advancement*). Komandinis darbas, daugiadisciplinis bendravimas bei gydymo plano tęstinumas pooperaciniu laikotarpiu yra būtinas.

Ortognatinė chirurgija – tai chirurginė žandikaulių korekcija. Keičiant žandikaulių padėtis, keičiasi ir persitvarko prie žandikaulių besitvirtinantys veido ir kaklo raumenys. Preciziškai suplanuoti trimačiai (3D) žandikaulių poslinkiai keičia sukandimą, koreguoja veido profilį ir kvėpavimo takų spindį. Ortognatinė chirurgija beveik visais atvejais atliekama po planinio ortodontinio dantų paruošimo. Iki operacijos per visą ortodontinio pasiruošimo, planavimo, modeliavimo laikotarpį, kuris trunka 6–18 mėn., pacientams rekomenduojama naudoti CPAP aparatą. Operaciją atlieka burnos, veido ir žandikaulių chirurgas, koreguodamas kvėpavimo takus, sąkandį ir veido profilį. Šių trijų sudedamųjų dalių santykis visada svarbus, atliekant planavimo ir pasiruošimo darbus būsimai ortognatinei operacijai. Jei yra skeletinės sąkandžio anomalijos ir diagnozuota OMA, dviejų žandikaulių ortognatinė operacija gali būti pasirenkama iš karto. Šių operacijų sėkmė yra 98–100 proc., stebimi stabilūs ir ilgalaikiai rezultatai, išnyksta subjektyvūs simptomai, koreguojami ir objektyvūs rodikliai (PSG patvirtintas AHI sumažėjimas < 5/val.).

Kiti gydymo metodai

Apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai (angl. *mandibular advancement device*) yra vienas iš lengvos ir vidutinio sunkumo OMA gydymo metodų. Juos turi pritaikyti šioje srityje dirbantys kvalifikuoti odontologai, o pacientai turi būti prižiūrimi bent kartą per metus. Turi būti naudojami tik specialiai kiekvienam pacientui pritaikyti prietaisai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ir komplikacijos yra seilėtekis, dantų arba žandikaulio skausmas, temporomandibulinio sąnario uždegimas, dantų padėties, netgi sąkandžio pokyčiai.

Miofunkcinė terapija ir kiti raumenų treniravimo metodai vis labiau populiarėja gydant OMA, nes vis plačiau tiriama raumenų hipotonijos teorija, tačiau šio gydymo suaugusiems nauda ir ją pagrindžiantys moksliniai įrodymai kol kas yra kuklūs.

Iki šiol nėra jokių vaistų, kurie būtų veiksmingi gydant OMA. Pacientams, kuriems gydant OMA CPAP

aparatais išlieka mieguistumas, skiriamas modafinilis, tačiau tyrimų rezultatai yra priešaringi. Kitų grupių vaistai, skiriami OMA gydyti, yra leistini tik klinikiuose tyrimuose, bet jau įrodytas poveikis ir OMA. Tirzepatidas, dvigubas GLP-1 ir GIP receptorių agonistas mažina nutukusių vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergančių asmenų AHI, kūno svorį, hipoksijos našta, didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo kiekį, sistolinį arterinį kraujo spaudimą ir su miego kokybe susijusius simptomus.

Gydymas deguonimi neturi būti skiriamas OMA gydyti, jis gali būti naudojamas tik kaip papildoma priemonė, kai greta OMA nustatoma kitų sutrikimų.

Nervus hypoglossus stimulatorius yra elektrinis prietaisas, stimuliuojantis motorinį nervą, įnervuojantį smakrinį liežuvių raumenį (lot. *m. genioglossus*). Anksčiau naudotas poodinis prietaisas, o šiuo metu atliekami tyrimai, bandant stimuliuoti per odą. Šį metodą galima taikyti sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia OMA, kai kiti gydymo metodai neveiksmingi. Priklausomai nuo prietaiso, skiriasi indikacijos, AHI ribos svyruoja nuo 15–20/val. iki 65/val., tačiau nerekomenduojama gydyti asmenų, kurių KMI viršija 35 kg/m².

Pacientų mokymas

Įrodyta, kad pacientų mokymas lemia gydymo veiksmingumą. Jei OMA sergantis asmuo neprieštarauja, rekomenduojama kartu mokytis ir artimuosius.

Su pacientu turi būti aptarti miego tyrimo rezultatai ir ligos sunkumas. Pacientui reikėtų paaiškinti galimas ligos priežastis ir pasekmes, jeigu OMA bus negydoma. Rekomenduojama supažindinti su teisės aktais, reglamentuojančiais teisę vairuoti, sergant OMA.

Be to, rekomenduojama pacientą supažindinti su visais OMA gydymo metodais, paaiškinti parinkto gydymo naudą, veikimo principus, galimas komplikacijas, kaip bus vertinami gydymo rezultatai. Derėtų pabrėžti, kad tinkamai gydant OMA, išnyksta ligos simptomai, pagerėja gyvenimo kokybė, sumažėja kitų ligų rizika.

Vairuotojų, kuriems įtariama arba nustatyta vidutinio sunkumo arba sunki obstrukcinė miego apnėja, patikra

2014 m. liepos 1 d. Europos Komisija išleido direktyvą 2014/85/ES, kuria iš dalies keičiama Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2006/126/EB dėl vairuotojo pažymėjimų. Direktyvoje teigiama, kad yra paskelbta daug tyrimų, kuriais patvirtinama, kad OMA yra vienas didžiausių su motorinėmis transporto priemonėmis susijusių eismo įvykių rizikos veiksnių, todėl su vairuotojų pažymėjimo išdavimu susijusiuose teisės aktuose nebegalima nepaisyti šio sutrikimo. Direktyva reglamentuoja tik vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergančių vairuotojų ir kandidatų į vairuotojus patikrą. 2015 m. gruodžio

31 d. patvirtintas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės 31 d. įsakymo Nr. 301 „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose patvirtinimo“ pakeitimas Nr. V-1604. Įsakyme papildytas Vairuotojų sveikatos tikrinimo reikalavimų ir tvarkos aprašas (7 priedas). Jame teigiama: „10.3 Kandidatas arba vairuotojas apsilankymo pas šeimos arba vidaus, arba vaikų ligų gydytoją metu užpildo, pasirašo ir pateikia gydytojui Klausimyną dėl obstrukcinės miego apnėjos ir Epworth mieguistumo skalę (Aprašo priedas). Gydytojas, įvertinęs atsakymus, naudodamasis OMA klausimyno vertinimo metodika ir įtaręs šią ligą, siunčia kandidatą arba vairuotoją gydytojo neurologo arba gydytojo pulmonologo konsultacijos.“ Pagal šį įsakymą ne kiekvienas pulmonologas arba neurologas gali atlikti vairuotojų patikrą dėl OMA, o tik gydytojas, dirbantis įstaigose, kurios yra licencijuotos atlikti reikiamus tyrimus OMA diagnozei patvirtinti arba paneigti ir geba vertinti gydymo veiksmingumą. Pulmonologas arba neurologas turi nustatyti OMA sunkumą, atlikti viso nakties miego laikotarpio PG ir (arba) PSG bei kitus tyrimus, kad tinkamai įvertintų paciento gebėjimą saugiai vairuoti, ir skirti reikiamą gydymą bei nurodyti galimas pagalbos priemones arba taikomų apribojimų dėl medicininių priežasčių kodus. Vairuotojo pažymėjimas gali būti išduodamas kandidatams į vairuotojus arba vairuotojams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo arba sunki OMA, jei jie, pateikdami kompetentingos medicinos įstaigos išrašą, įrodo, kad pakankamai kontroliuoja sutrikimą, laikosi tinkamo gydymo režimo ir diagnozuotas mieguistumo sutrikimas (jei buvo) pagerėjo. Įsakymas Nr. 301 „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose“ yra daug kartų keistas. Šiuo metu galioja 2023 m. lapkričio 15 d. pakeitimas Nr. V-1178. OMA sergančių asmenų mieguistumas dažniausiai vertinamas klausimynais, o tai yra subjektyvu, tad dalis vairuotojų gali stengtis nusišluoti ligos simptomus. Žinodami šią informaciją, patikrą atliekantys gydytojai (netgi įvertinus apžiūrą neigiamai) turi teisę siųsti tiriamąjį pulmonologui arba neurologui konsultuoti. Pulmonologas arba neurologas sprendžia dėl tolesnių tyrimų, prireikus skiria viso nakties miego laikotarpio PG ir (arba) PSG bei kitus reikiamus tyrimus, pateikia rekomendaciją, ar kandidatas į vairuotojus arba vairuotojas gali vairuoti. Jeigu įtariama, kad pasikeitė ligos sunkumas arba pacientas pasveiko (pvz., taikytas chirurginis gydymas, pasikeitė paciento kūno masė), rekomenduojama kartoti miego tyrimą ir tą įrodyti.

Žinoma, kad miego ir būdravimo režimo nesilaikymas yra svarbiausias veiksnys, nulemiantis profesionalių vairuotojų sukeltus eismo įvykius. Yra daugybė kitų veiksnių, keliančių pavojų keliuose. Minėtoje direktyvoje liko neaiškumų, kaip elgtis klinikinėje

praktikoje, todėl ERS paskelbė pareiškimą dėl OMA, mieguistumo ir vairavimo rizikos, išnagrinėję esamus mokslinius duomenis. Jame teigiama, kad OMA sunkumas, nustatytas vien tik pagal AHI, neparodo sergančiojo OMA tinkamumo vairuoti. Patologinis mieguistumas yra svarbiausias rizikos veiksnys, nusakantis eismo įvykių riziką sergantiesiems OMA, bet nėra susijęs su AHI, ir iš dalies gali būti nulemtas kitų (ne su OMA susijusių) priežasčių. Jei kilo abejonė dėl paciento subjektyviai vertinamo mieguistumo, rekomenduojama atlikti Budrumo palaikymo testą (angl. *Maintenance Wakefulness Test*), ypač profesionaliems vairuotojams. Veiksmingo ir tinkamo gydymo režimo CPAP aparatais palaikymas (t. y. koreguotas AHI bei naudojimo laikas ≥ 4 val. ≥ 70 proc. naktų) dažniausiai panaikina padidėjusią nelaimingų atsitikimų riziką, todėl vairuoti leidžiama, kai tai yra įrodoma.

Profilaktika

OMA gali išsivystyti bei sunkėti didėjant kūno svoriui, todėl pacientams profilaktiškai skiriamos priemonės, padedančios kontroliuoti kūno svorį. Patariama laikytis miego ir budrumo režimo, vengti alkoholio bei migdomųjų ir raminamųjų vaistų, kurie gali sukelti kvėpavimo įvykius miegant net sveikiems žmonėms, vartojimo. Sąkandžio ortodontinis gydymas vaikystėje gali padėti išvengti OMA.

Pacientų, sergančių obstrukcine miego apnėja, stebėsena

Pacientai, kuriems diagnozuota OMA, turi būti stebimi ambulatoriškai pagal gydytojo sudarytą planą.

OMA sergantys pacientai, kuriems skiriamas gydymas CPAP aparatu, turėtų atvykti konsultuotis per pirmuosius 3 mėn. Vėliau stebint gerą gydymo poveikį – po vienerių metų. Prireikus koreguoti gydymą, turi būti sprendžiama dėl pakartotinių tyrimų ligoninėje. Pakoregavus gydymą turi būti skiriamas vizitas po 1 sav. ar 1–3 mėn. (prireikus).

Konsultacijos metu turi būti įvertinti ir dokumentuoti paciento skundai, anamnezė, nepageidaujamos gydymo reakcijos, SpO₂, KMI ir kiti kūno sandaros duomenys, mieguistumas (pagal Epworth mieguistumo skalės rezultatus), CPAP aparato rodmenys.

Anksčiau patvirtinta vidutinio sunkumo ir sunki OMA diagnozė gali būti paneigta tik pakartotinai atlikus PSG.

Vėliau pacientai turėtų būti stebimi vieną kartą per metus, jei kyla problemų – anksčiau.

VAIKŲ OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO YPATUMAI

Vaikų OMA epidemiologija

Epidemiologinių tyrimų rezultatai skelbia, kad apie 25 proc. sveikų ir net iki 80 proc. specialiųjų poreikių turinčių vaikų tam tikrais amžiaus laikotarpiais patiria

Pulmonologija ir alergologija

įvairių miego sutrikimų (pikas – 2–8 metai). Dažniausi jų: nemiga, narkolepsija, neramių kojų sindromas, parasomnijos, obstrukcinė miego apnėja. OMA yra dažniausiai nustatoma patologija vaikams miegant. Obstrukcinio tipo kvėpavimo sutrikimų miegant apibrėžimai pateikiami 7 lentelėje. Skaičiuojama, kad 7,45 proc. vaikų pasireiškia knarkimas, o 2–13 proc. bendros populiacijos vaikų patvirtinama OMA. Vaikams, sergantiems įgimtomis ir (arba) lėtinėmis ligomis, OMA nustatoma dar dažniau. Nutukusių vaikų populiacijoje OMA dažnis varijuoja nuo 13 iki 59 proc. atvejų, 21 chromosomos trisomiją turintiems vaikams – iki 79 proc. atvejų, o sergant Diušeno raumenų distrofija – apie 60 proc.

Lietuvoje epidemiologinių duomenų apie vaikų OMA nėra, tačiau pagal vaikų miego klausimyno anketinės apklausos rezultatus įtariamų atvejų dažnis bendroje vaikų populiacijoje 2–17 metų amžiaus grupėje yra 14,9 proc.

Vaikų OMA priežastys

Skirtingai nei suaugusiems, dažniausia vaikų OMA priežastis – adenoidų ir (arba) tonzilių hipertrofija. Kitos priežastys – nutukimas, mikrognatija, aukštas gomurys, veido ir žandikaulių deformacijos, didelis liežuvis, ryklės susiaurėjimas, antgerkliaus pokyčiai. OMA, sukelta adenoidų ir (arba) tonzilių hipertrofijos, dažniausiai pasireiškia 2–8 metų amžiaus vaikams, o paauglystėje OMA priežastimi ne retai tampa nutukimas. Nustatyta, kad kūno masės indekso (KMI) padidėjimas 1 kg/m² virš vidurkio, padidina OMA riziką 12 proc.

Daugumą genetinių sindromų taip pat lydi OMA simptomai. Nervų ir raumenų ligos, achondroplazija, mukopolisacharidozės, laringomaliacija ir įgimta hipotirozė yra susiję su OMA. Jaunesniems nei dvejų metų amžiaus vaikams OMA dažniausiai siejama su nervų ir raumenų ligomis arba įgimtomis ligomis ir sindromais, kuriems būdingi veido ir kaukolės anatomiciniai pokyčiai. Svarbi ir šeiminė anamnezė, nes gali būti paveldima netaisyklinga veido kaulų struktūra, polinkis į nutukimą, sutrikusi ventilacijos kontrolė ir žemas prabudimų slenkstis.

Apibendrinant, mokslinėje literatūroje šiuo metu išskiriami trys OMA fenotipai: klasikinis, nutukusių vyresnių vaikų ir jaunesnių nei dvejų metų amžiaus vaikų OMA. Klasikiniam OMA fenotipui priskiriami ikimokyklinio amžiaus arba ankstyvo mokyklinio amžiaus vaikai, kuriems ligą dažniausiai sukelią adenoidų ir (arba) tonzilių hipertrofija, rečiau – veido ir kaukolės anatomiciniai pokyčiai, sąkandžio anomalijos. Nutukusių vyresnių vaikų OMA fenotipui priskiriami paaugliai, kuriems nustatoma OMA ir jų KMI viršija 95 procentilę. Jaunesnių nei dvejų metų amžiaus vaikų OMA fenotipui priskiriami kūdikiai, kuriems patvir-

7 lentelė. Obstrukcinio tipo kvėpavimo sutrikimų miegant apibrėžimai (pagal ERS 2–18 metų vaikų OMA diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, 2016)

Apibrėžimai	
Obstrukcinio tipo kvėpavimo sutrikimai miegant	Viršutinių kvėpavimo takų disfunkcijos sindromas, kuriam būdingas knarkimas ir (arba) padidėjęs kvėpavimo pastangos vaikui miegant dėl padidėjusio pasipriešinimo, esančios kliūtis viršutiniuose kvėpavimo takuose
Obstrukcinio tipo kvėpavimo sutrikimų miegant klinikinės išraiškos	
Pirminis knarkimas	Būklė, kai stebimas nuolatinis knarkimas (> 3 naktys per savaitę) be apnėjų, hipopnėjų, nėra knarkimo sukeltų miego trikdžių arba dujų apykaitos pokyčių
Viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumo sindromas	Būklė, kai miegant girdimas knarkimas, yra padidėjusios pastangos kvėpuojant, stebimi dažni miego trikdžiai, bet nėra apnėjų ir dujų apykaitos pokyčių
Obstrukcinė hipoventiliacija	Būklė, kai miegant arba prieš nubundant, nustatoma hiperkapnija, girdimas knarkimas, tačiau nėra pastebimų apnėjų ir (arba) hipopnėjų
Obstrukcinė miego apnėja	Būklė, kai miegant stebimi pasikartojantys kvėpavimo įvykiai, sukelti viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos (obstrukcinės ir (arba) mišrios apnėjos, hipopnėjos), nulemiantys oksigenacijos, ventilacijos arba miego pokyčius

tinama ankstyva OMA, sukelta nervų ir raumenų ligų arba kitų įgimtų ligų, genetinių sindromų.

Vaikų OMA klinika

Vaikų OMA klinikiniai simptomai gali pasireikšti dienos ir nakties metu. Pagrindiniai išskiriami simptomai:

- Nakties metu:
 - knarkimas;
 - kvėpavimas pro burną;
 - kvėpavimo pauzės miego metu, neiįprasta padėtis miegant;
 - apsunkintas, paradoksinis kvėpavimas miegant;
 - naktiniai košmarai, neramus miegas;
 - prakaitavimas miegant;
 - šlapinimasis į lovą.
- Dienos metu:
 - kvėpavimas pro burną;
 - dažnos kvėpavimo takų infekcijos;
 - sunkesnis atsibudimas ir galvos skausmai ryte;
 - mieguistumas dieną;
 - blogas arba atsiliekančias augimas;
 - prasta dėmesio koncentracija, hiperaktyvumas, elgesio sutrikimai;
 - prasti pasiekimai mokykloje.

Vaikų OMA diagnostika

Vaikams OMA gali įtarti bet kuris gydytojas, tačiau dažniausiai ligą diagnozuoja, diferencijuoja ir svarbiausią jos priežastį nustato vaikų pulmonologas. Ne retai diagnostika yra kompleksinė ir reikalauja daugiadalykio paciento tyrimo.

Įtarti OMA gali padėti Vaikų miego klausimynas, kuris išverstas į lietuvių kalbą ir yra validuotas. Klausimyno jautrumas nustatant vidutinę arba sunkią vaikų OMA yra 72,7 proc., o specifiškumas – 64,6 proc.

Tiek vaikų, tiek suaugusiųjų OMA diagnostikos auksinis standartas yra PSG. Vaikams OMA diagnozuojama tik atlikus PSG tyrimą, kurio metu matuojami bent septyni parametrai: elektrookulografija, elektroencefalografija, smakro elektromiografija, oro srovės matavimas, kvėpavimo pastangų matavimas, SpO₂, elektrokardiograma ir tyrimą visą laiką stebi miego srityje patyrusi slaugytoja.

Pagrindinės indikacijos atlikti PSG tyrimą dėl įtariamų kvėpavimo sutrikimų miegant:

1. Kliniškai įtariama OMA.
2. Patvirtinta lengva OMA, atliktas chirurginis gydymas, tačiau simptomai išlieka.
3. Patvirtinta vidutinio sunkumo arba sunki OMA, nustatytas nutukimas, veido ir skeletinės anomalijos, neurologinė liga, sindromai, po atlikto chirurginio gydymo.
4. NIV titravimas vaikams, sergantiems OMA (pradedant gydymą ir vertinant jo veiksmingumą).

Sprendimas dėl PSG tikslingumo dažniausiai priimamas tik gerai įvertinus anamnezę ir atlikus visus reikalingus tyrimus.

PSG tyrimo vertinimas atliekamas pagal AASM kriterijus. Svarbiausi parametrai – AHI ir KSI. Jų normatyvai vaikams skiriasi nuo suaugusiųjų. Vaikų AHI neturi viršyti 1/val., o KSI neturi siekti 5/val. Diskutuojama, kad leistinos AHI ribos jaunesniems nei dvejų metų

1 žingsnis. Įvertinti OMA riziką (vienas arba daugiau požymių)

- 1.1. Simptomai: *knarkimas, apnėja, neramus miegas, kvėpavimas pro burną.*
- 1.2. Klinikiniai požymiai: *tonzilių hipertrofija, nutukimas, veido displazijos, nervų ir raumenų ligos, Dauno sindromas, Prader-Willi sindromas.*
- 1.3. Pokyčiai, rasti tyrimo metu: *šoninė kaklo rentgenograma, viršutinių kvėpavimo takų MRT arba KT, VKT endoskopija, cefalometrija.*
- 1.4. Anamnezė: *neišnešiotumas, miego sutrikimų atvejai šeimoje.*

2 žingsnis. Įvertinti gretutinius simptomus ir patologijas, susijusias su OMA

- 2.1. Širdies ir kraujagyslių sistema: *padidėjęs AKS, plautinė hipertenzija, plautinė širdis.*
- 2.2. CNS: *mieguistumas dieną, hiperaktyvumas, dėmesio stygius, prastas mokymasis, pažinimo, elgesio problemos.*
- 2.3. *Enurezė, augimo sulėtėjimas arba atsilikimas.*
- 2.4. *Sutrikusi gyvenimo kokybė.*
- 2.5. *Recidyvuojantys otitai, timpanostominis vamzdelis.*
- 2.6. *Dažnas švokštimas, astma.*
- 2.7. *Metabolizmo sutrikimai.*
- 2.8. *Burnos motorikos sutrikimai.*

3 žingsnis. Įvertinti neigiamus rizikos veiksnius OMA eigai

- 3.1. *Nutukimas ir didėjantis KMI.*
- 3.2. *Vyriškoji lytis.*
- 3.3. *Obstrukcinė AHI > 5/val.*
- 3.4. *Afroamerikietiška kilmė.*
- 3.5. *Negydoma tonzilių hipertrofija, siauras žandikaulis.*

4 žingsnis. Nustatyti diagnozę ir OMA sunkumo laipsnį

- 4.1. *Jei yra OMA rizika, atlikti PSG.*
- 4.2. *Jei PSG negalima, OMA diagnozuoti atsižvelgiant į nakties metu atliktos ilgalaikės oksimetrijos ir miego sutrikimų klausimynų rezultatus.*
- 4.3. *OMA diagnostikos kriterijai:*
 - 4.3.1. *Miego sutrikimai + obstrukcinė AHI ≥ 2/val. arba obstrukcinių apnėjų indeksas ≥ 1/val.*
 - 4.3.2. *Miego sutrikimai + AHI ≥ 1/val., įskaitant centrinės kilmės įvykius.*
- 4.4. *AHI > 5 epizodų/val., tikėtina, jog OMA simptomai savaime neišnyks.*

5 žingsnis. Indikacijos gydyti OMA

- 5.1. *AHI > 5/val., nepriklausomai nuo būklės, ypač jei yra širdies ir kraujagyslių arba CNS patologija, enurezė, sutrikęs augimas, prasta gyvenimo kokybė ir rizikos veiksniai OMA atsirasti.*
- 5.2. *Pirmenybė: veido ir kaukolės anomalijos, nervų ir raumenų ligos, achondroplazija, Chiari malformacija, Dauno sindromas, mukopolisacharidozė, Prader-Willi sindromas.*
- 5.3. *Pirminio knarkimo gydymo rekomendacijos kol kas yra nepakankamai aiškios (kartoti PSG tyrimą kasmet).*
- 5.4. *Jei PSG neatlikta, OMA gydymas rekomenduojamas tuo atveju, kai yra OMA simptomų ir (arba) gauti teigiami oksimetrijos bei miego sutrikimų klausimynų rezultatai.*

6 žingsnis. Pakopinis OMA gydymas

- 6.1. *Svorio kontrolė, jei vaikui nustatytas antsvoris.*
- 6.2. *Steroidai (į/inj.) ir (arba) natrio montelukastas (p/o).*
- 6.3. *Adenoidų, tonzilių pašalinimas → vertinti poveikį.*
- 6.4. *Veido žandikaulių chirurgija.*
- 6.5. *CPAP arba BiPAP (naktinei hipoventilacijai) aparatai.*
- 6.6. *Tracheostoma.*

7 pakopa. Vertinti OMA gydymo veiksmingumą

- 7.1. *Poveikis vertinamas praėjus 6–12 mėn. po intervencijos: simptomai, gyvenimo kokybė, miego sutrikimų klausimynas, oksimetrija, konometrija, instrumentiniai tyrimai, PSG.*
- 7.2. *Po adenoidų, tonzilių šalinimo operacijos atlikti PSG ne anksčiau nei po 6 sav., o jei skirtas gydymas steroidais į nosį arba montelukastu – ne anksčiau kaip po 12 sav.*
- 7.3. *Po žandikaulių chirurginio gydymo atlikti PSG ne anksčiau kaip po 12 mėn.*
- 7.4. *CPAP ir BiPAP nustatymus parinkti ir keisti tik PSG metu. Kontrolė po metų.*
- 7.5. *Prieš uždarant tracheostomą, rekomenduojama atlikti PSG.*
- 7.6. *Nosiaryklės apžiūra endoskopu arba MRT, KT (prireikus).*

3 pav. Vyresnių nei dvejų metų amžiaus vaikų OMA diagnostikos ir gydymo algoritmas

AKS – arterinis kraujo spaudimas; CNS – centrinė nervų sistema; KMI – kūno masės indeksas; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; KT – kompiuterinė tomografija; CPAP – nuolatinis teigiamas slėgis; BiPAP – dviejų lygių teigiamas slėgis; PSG – polisomnografija; AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; VKT – viršutiniai kvėpavimo takai.

Pulmonologija ir alergologija

amžiaus vaikams turėtų skirtis, tačiau kol kas naujų patvirtintų normatyvų kūdikiams nėra. Rekomenduojama atsižvelgti į desaturacijų indeksą, vidutinę saturaciją ir laiką, praleistą hipoksemijoje nakties metu. Manoma, kad naujagimiams (iki 1 mėn. amžiaus) obstrukcinių įvykių dažnis gali siekti 5/val.

Vaikų OMA sunkumo laipsniai nustatomi pagal AHI:

- lengva OMA – AHI nesiekia 5/val.;
- vidutinio sunkumo OMA – AHI yra 5–10/val.;
- sunki OMA – AHI viršija 10/val.

OMA diagnostikai taip pat gali būti svarbūs ir kiti PSG rezultatai: padidėjęs prabudimų indeksas, susijęs su pakitusiu kvėpavimu (knarkimu arba kvėpavimo įvykiais) bei desaturacijos epizodai, susiję su obstrukcinio tipo įvykiais.

Vyresnių nei dvejų metų amžiaus vaikų OMA diagnostikos ir gydymo algoritmas pagal ERS pateikiamas 3 pav. Jaunesnių nei dvejų metų amžiaus vaikų OMA algoritmą pagal ERS galima rasti internete (prieiga internete: <https://doi.org/10.1183/13993003.00985-2017>).

Kiti vaikų OMA diagnostikos metodai

Nakties metu atliekama oksimetrija gali padėti įtarti OMA. Tyrimo metu vertinamas desaturacijos indeksas nakties metu. Šis metodas nėra pakankamai jautrus, o tyrimo rezultatai gali varijuoti, todėl pokyčiai dažniausiai aptinkami tik sunkios OMA atvejais. Jei galima, rekomenduojama atlikti keletą naktų oksimetriją.

Kvėpavimo takų endoskopija indukuoto miego metu yra saugi ir naudinga procedūra, kurios metu lanksčiu bronchoskopu apžiūrimi vaiko kvėpavimo takai bei išaiškinama tiksli kvėpavimo takų obstrukcijos vieta vaikui miegant. Tyrimas atliekamas, kai nėra aiški kvėpavimo takų obstrukcijos priežastis arba kai yra išliekanti OMA po chirurginio gydymo.

Kiti instrumentiniai tyrimai, tokie kaip šoninė kaklo rentgenograma, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, gali būti naudojami kvėpavimo takų obstrukcijos vietai vertinti, tačiau yra atliekami retai.

Nors šiuo metu pasaulyje atliekama daugybė tyrimų, norint sukurti vaikams paprastesnę kvėpavimo sutrikimų miegant diagnostikos įrangą, kurią būtų galima naudoti ir namuose, tačiau kol kas neprižiūrimų miego tyrimų įranga vaikų OMA diagnostikai yra nerekomenduojama.

Vaikų OMA diagnostikos kriterijai

Vaikų OMA diagnozuojama, jei vaiko būklė atitinka visus A, B ir C kriterijus:

A kriterijus: vaikui nustatytas vienas arba daugiau išvardytų klinikinių požymių:

1. knarkimas;
2. pasunkėjęs, paradoksinis arba obstrukcinio tipo kvėpavimas miegant;

3. mieguistumas, hiperaktyvumas, elgesio problemos, mokymosi arba kitų pažintinių funkcijų sutrikimai.

B kriterijus: PSG tyrimo metu nustatomas bent vienas iš išvardytų pokyčių:

1. AHI siekia arba viršija 1/val. (nustatomos obstrukcinės, mišrios apnėjos arba obstrukcinės hipopnėjos);
2. naktinė hiperkapnija ($pCO_2 > 50$ mm Hg 25 proc. miego laiko arba ilgiau), susijusi su vienu arba daugiau klinikinių požymių:
 - knarkimu;
 - oro srauto per nosį sumažėjimu;
 - paradoksinio kvėpavimo.

C kriterijus: simptomai nėra sukelti kitų miego arba sveikatos sutrikimų, vaistų ar kitų medžiagų vartojimo.

Vaikų OMA gydymas

Tik atlikus visus reikalingus tyrimus ir objektyviai įvertinus nusiskundimus bei klinikinių simptomų reikšmingumą, galima skirti tinkamą gydymą OMA sergančiam vaikui.

Galimas chirurginis ir nechirurginis vaikų OMA gydymas. Chirurginis gydymas – tai adenoidų ir (arba) tonzilių šalinimas, kreivos nosies pertvaros chirurginis gydymas, gomurio ir ryklės plastika, veido deformacijų šalinimas, žandikaulių plėtimas arba sąkandžio korekcija. Tracheostomos suformavimo operacija dėl OMA taikoma retai, kai kitas – chirurginis ir nechirurginis obstrukciją koreguojantis – gydymas neįmanomas arba neveiksmingas. Nechirurginis gydymas – tai medikamentinis gydymas (pvz., gliukokortikoidai į nosį, montelukastas), miofunkcinė terapija, svorio kontrolė (mažinimas), pozicinė terapija, gydymas CPAP aparatu arba neinvazine plaučių ventilacija.

Tinkamas ir laiku skirtas OMA gydymas greitai pagerina vaiko būklę, vaiko ir artimųjų gyvenimo kokybę, padeda išvengti galimų komplikacijų. Svarbu mokyti medikus ir tėvus, kaip atpažinti vaiką, turintį kvėpavimo sutrikimų miegant, žinoti, kokios yra tokių vaikų diagnostikos ir gydymo galimybės.

Dažniausia vaikų OMA priežastis – tonzilių ir (arba) adenoidų hipertrofija, todėl, nustačius vidutinio sunkumo arba sunkią OMA, pirmojo pasirinkimo gydymo metodas yra adenoidų ir (arba) ar tonzilių pašalinimas. Atlikus PSG prieš numatomą chirurginį gydymą ir patvirtinus sunkią OMA, rekomenduojama pacientą stebėti stacionare bent vieną parą po chirurginio gydymo dėl desaturacijos ir hiperkapnijos rizikos.

Po adenoidų pašalinimo operacijos OMA išlieka apie 20 proc. vaikų. Jeigu pacientui prieš chirurginį gydymą patvirtinta vidutinio sunkumo, sunki OMA arba išlieka klinikiniai požymiai po atliktų intervencijų, indikuotina kartoti PSG tyrimą praėjus 6–8 sav. po operacijos. Dažniausios liekamosios OMA priežastys – didesnis

nei 20/val. AHI prieš operaciją, tonzilių hipertrofija, liežuvio užkritisimas, laringomaliacija, ryškus nutukimas, gretutinės ligos.

Gliukokortikoidai gali būti skiriami į nosį, o montelukastas – pro burną, gydant lengvą OMA, sukeltą adenoidų ir (arba) tonzilių padidėjimo, ypač alergiškiems vaikams, sergantiems alerginiu rinitu ir (arba) astma arba po operacijos išliekant OMA. Nustatyta, kad pacientų, kuriems diagnozuota OMA, adenoidų ir tonzilių audiniuose yra kur kas didesnis leukotrienių receptorių kiekis, palyginti su sveikais vaikais. Gliukokortikoidai, skiriami į nosį, mažina viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumą bei vietinį uždegimą. Vartojusiems šiuos vaistus ilgiau nei 6 sav., rečiau užregistruota obstrukcinių kvėpavimo įvykių, registruotas mažesnis AHI, palyginti su placebo grupės vaikais. Visgi, vaikams, sergantiems vidutine arba sunkia OMA, paaugliams, kuriems nustatytas nutukimas, šis gydymas dažniausiai yra neveiksmingas.

Dauguma (net 96,2 proc.) OMA sergančių vaikų kvėpuoja pro burną. Jiems matomas vertikalus veido augimas, gali būti mažas apatinis žandikaulis, 69 proc. būna vertikalus lūpų nepakankamumas, 52 proc. – kryžminis sąkandis, todėl OMA gydyti gali būti reikalingas ortodontinis gydymas. Jeigu pacientas turi siaurą viršutinį gomurį ir kryžminį sąkandį, taikomas greitas viršutinio žandikaulio plėtimas. Įprastai rekomenduojama gydyti vaikus, sulaukusius 6–8 metų amžiaus, po to, kai išdygsta pirmieji moliarai ir iltys. Pranešama, kad tokio ankstyvo amžiaus vaikų gydymas pašalina augimą ir vystymą slopinančius veiksnius. Tyrimai parodė, kad ankstyvojo mišraus dantų arba priešpubertalinio amžiaus gydymas pasižymi reikšmingais ir veiksmingesniais ilgalaikiais pokyčiais skeleto lygyje tiek viršutinio žandikaulio, tiek jį supančiose struktūrose. Kai toks plėtimas (gydymas) atliekamas po pubertalinio augimo spurto, didžiausias plėtimas vyksta ne skeletiškai, o dentaliniame lygmenyje. Vaikams, kuriems atliktas viršutinio žandikaulio plėtimas, padidėja nosies tūris, palengvėja nosies rezistentiškumas, gydymas taip pat nulemia spontanišią liežuvio repoziciją į normalią padėtį, 71,4 proc. sumažėja OMA simptomai, žymiai sumažėja AHI, pagerėja (subjektyviai) kvėpavimas pro nosį. Visgi, pasiektas gydymo rezultatas labai priklauso nuo klinikinės situacijos ir paciento individualių savybių, todėl taikyto gydymo veiksmingumą svarbu vertinti kartotiniu PSG tyrimu.

Miofunkcinė terapija – tai specifinių pratimų programa, pagerinanti veido, orofaringinių, liežuvio raumenų tonusą bei tokiu būdu atkurianti viršutinių kvėpavimo takų praeinamumą vaikui miegant. Individualizuota miofunkcinė terapija gali būti naudojama kaip pagalbinis OMA gydymo metodas, ypač po chirurginio gydymo vaikams, kurie dienos ir nakties metu linkę kvėpuoti pro burną arba jų liežuvio padėtis burnoje

yra netaisyklinga. Miofunkcinę terapiją Lietuvoje taiko šioje srityje besispecializuojantys kineziterapeutai arba logoterapeutai.

Gydymas CPAP aparatais arba neinvazinė ventiliacija BiPAP režimu yra veiksmingiausias OMA gydymo būdas, kai nepadeda kitos priemonės. Išvardyti būdai laikomi pirmojo pasirinkimo gydymo metodais kartu nustačius ir hipoventiliacijos sindromą. Nutukusiems pacientams, kuriems diagnozuota sunki OMA, gydymas CPAP aparatais padeda ne tik atkurti fiziologinį miegą, mažina padidėjusį arterinį kraujo spaudimą, bet ir stimuliuoja metabolizmą, todėl pradeda kristi svoris. Taip pat šis metodas veiksmingas, kai OMA išlieka po taikyto chirurginio gydymo.

LITERATŪRA

1. **American Academy of Sleep Medicine.** International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, text revision, American Academy of Sleep Medicine, 2023. Available at: <https://aasm.org/wp-content/uploads/2023/05/ICSD-3-Text-Revision-Supplemental-Material.pdf>
2. **Araghi MH, Chen YE, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al.** Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and metaanalysis. *Sleep.* 2013;36(10):1553–62.
3. **Arnulf I, Dodet B, Leu-Semenescu S, Maranci JB.** Idiopathic hypersomnia and Kleine–Levin syndrome. *Revue Neurologique.* 2023;179(7):741–54.
4. **Aubertin G, Akkari M, Andrieux A, Colas des Francs C, Faourex B, Franco P, et al.** Management of obstructive sleep apnea syndrome type 1 in children and adolescents - A French consensus. *Arch Pediatr.* 2023;30(7):510–516. Erratum in: *Arch Pediatr.* 2024;31(3):214–215.
5. **Aurora RN, Zak RS, Karipoot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al.** Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *SLEEP* 2011;34(3):379–388.
6. **Baldassari CM, Lam DJ, Ishman SL, Chernobilsky B, Friedman NR, Giordano T, et al.** Expert Consensus Statement: Pediatric Drug-Induced Sleep Endoscopy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2021, 165, 578–591.
7. **Balsevičius T, Vaitukaitienė G, Šaduikytė B, Miliauskas S, Pribušienė R.** Validating the Lithuanian version of the STOP-BANG questionnaire for diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021;25(3):1503–1509.
8. **Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P.** *Sleep Medicine Textbook, 2nd Edition.* European Sleep Research Society, 07/2021.
9. **Bassetti CL, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreau M, Baldin E, et al.** European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *European Journal of Neurology.* 2021;28(9):2815–30.
10. **Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al.** A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687–698.
11. **Bonsignore MR, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Elliott MW, Riha R, et al.** European Respiratory Society statement on sleep apnoea, sleepiness and driving risk. *Eur Respir J.* 2021;57(2):2001272.
12. **Bonsignore MR, Randerath W, Schiza SE, Simonds AK.** *The ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine 2nd Ed.* 2023.
13. **Commission Directive 2014/85/EU of 1 July 2014, amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences.** *Official J. Eur. Union,* 2.7.2014. Revised 2018. Available at: http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf.
14. **Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al.** Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for

- the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263–76.
15. **Fried M, Yumuk Y, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al.** Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013; 6: 449–68.
 16. **Garde AJB, Gibson NA, Samuels MP, Evans HJ.** Recent advances in paediatric sleep disordered breathing. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220151.
 17. **Hörmann K, Verse T.** Surgery for sleep-disordered breathing, second edition. Springer, 2010.
 18. **Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1217–39.
 19. **Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al.** European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402–24.
 20. **Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos EI, Ersu R, et al.** ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J*. 2017;50(6).
 21. **Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al.** Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):69–94.
 22. **Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al.** Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;15;13(3):479–504.
 23. **Kecik D.** Three-dimensional analyses of palatal morphology and its relation to upper airway area in obstructive sleep apnea. *Angle Orthod*. 2017;87(2):300–306.
 24. **Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al.** Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008 ;4(2):157–71.
 25. **Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, et al.** German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/ Sleep Disorders, chapter “Sleep-Related Breathing Disorders in Adults,” short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)*. 2017;21(4):290–301.
 26. **McNicholas WT.** (editor). *New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group.* European Commission, Brussels, 2013. Revised 2018. Available at: https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf
 27. **Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al.** Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med*. 2024.
 28. **Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
 29. **Piotto M, Gambadauro A, Rocchi A, Lelii M, Madini B, Cer-rato L, et al.** Pediatric Sleep Respiratory Disorders: A Narrative Review of Epidemiology and Risk Factors. *Children (Basel)*. 2023;10(6):955.
 30. **Polytarchou A, Moudaki A, Van de Perck E, Boudewyns A, Kaditis AG, Verhulst S, et al.** An update on diagnosis and management of obstructive sleep apnoea in the first 2 years of life. *Eur Respir Rev*. 2024;33(171):230121.
 31. **Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P.** Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471–83.
 32. **Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al.** European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210200.
 33. **Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, et al.** The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14035.
 34. **Riha RL, Celmina M, Cooper B, Hamutcu-Ersu R, Kaditis A, Morley A, et al.** ERS technical standards for using type III devices (limited channel studies) in the diagnosis of sleep disordered breathing in adults and children. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200422.
 35. **Vaitukaitienė G, Miliuskas S, Danila E, Zablockis R, Balsevičius T, Gavelienė E, et al.** Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. *Pulmonologija ir alergologija*. 2, 2 (rugs. 2018), 92–108.
 36. **Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A et al.** SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024 Jun 21.

Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga. Diagnostikos ir gydymo problemos

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE. PROBLEMS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Identifikuota daugiau nei 200 ne tuberkuliozinių mikobakterijų (NTM), iš kurių tik nedidelė dalis gali sukelti infekciją žmogui. Dažniausiai šios mikobakterijos nulemia NTM sukeltą plaučių ligą. NTM gali būti aptinkamos vandenyje ir dirvožemyje, o jų radimas skrepliuose negali būti laikomas ligos įrodymu. NTM įprastai sukelia infekciją tik tada, kai žmogus jau serga gretutine plaučių liga arba turi imuniteto sutrikimą. Liga turi ilgą inkubacijos laikotarpį, lėtai besivystančius nespecifinius simptomus, todėl gali būti sudėtinga ją atskirti nuo kitų panašiai pasireiškiančių plaučių ligų. NTM sukeltos plaučių ligos diagnostika dažnai yra ilga ir sudėtinga. Netgi nustačius teisingą diagnozę, svarbu įvertinti, ar gydymo nauda viršija riziką, nes gydymas yra ilgas ir jo poveikis kai kurių sukėlėjų atveju gali būti ribotas.

Reikšminiai žodžiai: ne tuberkuliozės mikobakterijos, tuberkuliozė, makrolidai, cistinė fibrozė.

Summary. To date, more than 200 non-tuberculous mycobacteria (NTM) have been identified. However, only a small number of them can cause infection in humans. The most common disease caused by NTM is NTM pulmonary disease. NTMs can be found in water and soil, and their detection in sputum alone is not proof of disease. NTM usually only causes infection when a person already has an underlying lung disease or an immune deficiency. Because the NTM pulmonary disease has a long incubation period and slowly developing non-specific symptoms, it can be difficult to distinguish it from other lung diseases with similar manifestations. Often, the diagnosis also takes time. Even after establishing the correct diagnosis, it is important to determine whether the benefits of the treatment outweigh the risks because the treatment is long, and its effect, in the case of some pathogens, may be limited.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, tuberculosis, macrolides, cystic fibrosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1481>

ĮVADAS

Mikobakterijas rekomenduojama skirstyti į tris grupes: priklausančias *Mycobacterium tuberculosis* kompleksui, raupsus sukeliančią *Mycobacterium leprae* ir ne tuberkuliozės mikobakterijas (NTM). Šiuo metu identifikuota ir izoliuota daugiau kaip 200 NTM (kasmet nustatoma vis daugiau), tačiau kliniškai reikšmingomis laikomos tik apie 30 iš jų [1–2].

NTM gali būti randamos gyvūnų organizmuose, aplinkoje (vandenyje, dirvožemyje), taip pat gali kolonizuoti vonias, akvariumus, vandens sistemas, dušo galvas, daigyklas, hemodializų klinikas [3–4] (1 lentelė).

NTM – mikroaerobiniai mikroorganizmai, augantys tada, kai aplinkoje yra 6–12 proc. deguonies. Šios mikobakterijos turi daug lipidų turinčią sienelę, pasižymi metabolinėmis savybėmis,

lemiančiomis lėtą jų dauginimąsi. NTM hidrofobinė sienelė yra optimali struktūra bioplėvelei sudaryti, todėl NTM gana atsparios temperatūrai, daugumai antibiotikų ir dezinfektantų, prastai auga pasėlių

1 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų šaltiniai aplinkoje

Šaltinio tipas	Dažniausiai aptinkamos ne tuberkuliozės mikobakterijos
Natūralūs vandens šaltiniai (upeliai, upės, ežerai, tvenkiniai, jūros vanduo)	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. marinum</i>
Žmogaus sukurti vandens šaltiniai (geriamojo vandens vamzdynai, vandens talpyklos, kubilai, baseinai, dušo galvos, vandens maišytuvai, ledo gaminimo mašinos, ledas, geriamasis vanduo buteliuose)	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i>
Aerozoliai (dušai, kubilai, drėkintuvai, baseinai, oro kondicionieriai)	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Kita (natūralios dirvos dulkės, vazoninė žemė, durpių samanos, namų dulkės)	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i>

MAK – *M. avium* kompleksas.

Pulmonologija ir alergologija

kultūrose, tačiau geba ilgai išlikti ant gyvų ir negyvų paviršių [1].

NTM dažniausiai skirstomos pagal augimo greitį – į greitai augančias (augimas kultūrose pradėdamas stebėti greičiau nei per 7 d.) ir lėtai augančias (augimas kultūrose pradėdamas stebėti po 7 d. ir vėliau) (2 lentelė). Pastebėta, kad lėtai augančios NTM yra aptinkamos dažniau ir turi didesnę atsparumo vaistams riziką [5].

Kaip minėta, iš visų NTM, randamų aplinkoje, žmogui pavojinga mažesnioji dalis, tačiau šios mikobakterijos gali sukelti išplitusias arba vietines įvairių organų infekcijas. Dažniausiai infekuojami organai: plaučiai, oda, minkštieji audiniai, limfmazgiai, tačiau taip pat nustatoma chirurginių žaizdų infekcijų, su implantais arba kateteriais susijusių infekcijų [6, 7].

Nors dėl ilgo inkubacijos laikotarpio nustatyti infekcijos šaltinio ir tikslaus užsikrėtimo laiko dažniausiai neįmanoma, manoma, kad NTM užsikrėčiama ne nuo kito sergančio žmogaus, bet iš aplinkos [1, 8], todėl sergantieji NTM infekcijomis nelaikomi epidemiologiškai pavojingais. Išimtimi laikomas tik NTM perdavimas tarp sergančiųjų cistine fibroze – aprašyta atvejų, kai tarp šių pacientų, kurie kontaktavo vieni su kitais, nustatytas užsikrėtimais tais pačiais *M. abscessus* štamais [9].

Sergamumas NTM infekcijomis žymiai varijuoja, priklausomai nuo skirtingų geografinių vietovių. Pasauliniu mastu žmonėms dažniausiai nustatomos NTM priklauso *M. avium* kompleksui (MAK, kuriam priklauso 12 NTM rūšių, tarp kurių dažniausi patogenai – *M. avium*, *M. intracellulare* ir *M. chimaera*), tačiau jų pasiskirstymas geografiniuose regionuose skirtingas: MAK sudaro 31 proc. NTM izoliatų Pietų Amerikoje, 52 proc. Šiaurės Amerikoje ir 71 proc. Australijoje [10]. *M. abscessus* porūšiai (*M. abscessus* sub. *abscessus*, *M. abscessus* sub. *boletii*, *M. abscessus* sub. *massiliense*), nors ir retesni, taip pat kelia grėsmę dėl didelio šių bakterijų atsparumo antibiotikams [11, 12].

Pastaruosiu metu sergamumas NTM sukelta plaučių liga (NTM-PL) daugelyje pasaulio šalių didėja (daugiausia ten, kur yra mažas sergamumas tuberkulioze) [13], ypač tarp vyresnio amžiaus žmonių arba tų, kuriems jau anksčiau diagnozuotos bronhektazės [12, 14]. Jungtinėse Amerikos Valstijose sergamumas NTM sukeltomis infekcijomis padidėjo nuo 2,4 atvejų 100 000 gyventojų (1980 m.) iki 15,2 atvejų 100 000 gyventojų (2013 m.) [15]. Panašios tendencijos stebimos ir kitose šalyse, pavyzdžiui, Didžiojoje Britanijoje, kur sergamumas NTM infekcijomis nuo 1995 m. iki 2006 m. padidėjo trigubai (nuo 0,9 atvejų iki 2,9 atvejų 100 000 gyventojų [16]), taip pat Pietų Korėjoje [17], Danijoje [18] ir Vokietijoje [19]. Vieną didžiausių rizikų susirgti NTM infekcija gresia pacientams, kuriems nustatyta cistinė fibrozė – rizika maždaug 10 000 kartų didesnė, palyginti su bendrąja populiacija [20].

Sergamumo didėjimo priežastys nėra pakankamai

2 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų, sukeliančių infekcijas žmonėms, klasifikacija pagal augimo greitį [4]

Lėtai augančios ne tuberkuliozės mikobakterijos
Fotochromogenai (gamina pigmentą šviesoje): <ul style="list-style-type: none">– <i>Mycobacterium kansasii</i>– <i>M. marinum</i>
Skotochromogenai (gamina pigmentą augdamas tamsoje): <ul style="list-style-type: none">– <i>M. scrofulaceum</i>
Ne chromogenai (negamina pigmento): <ul style="list-style-type: none">– <i>M. avium</i> komplekso bakterijos (<i>M. avium</i>, <i>M. intracellulare</i>, <i>M. chimaera</i>)– <i>M. ulcerans</i>– <i>M. xenopi</i>– <i>M. simiae</i>– <i>M. malmoense</i>– <i>M. szulgai</i>– <i>M. haemophilum</i>
Greitai augančios ne tuberkuliozės mikobakterijos
<ul style="list-style-type: none">– <i>M. abscessus</i> (<i>M. abscessus</i> sub. <i>abscessus</i>, <i>M. abscessus</i> sub. <i>boletii</i>, <i>M. abscessus</i> sub. <i>massiliense</i>)– <i>M. fortuitum</i>– <i>M. chelonae</i>

aiškios, bet manoma, kad tai gali būti sukeliama daugelio veiksnių, priklausomų nuo aplinkos, infekuotųjų ir bakterijų [2]. Kai kurie iš šių veiksnių, mokslinės literatūros duomenimis, galėtų būti senstanti populiacija, didėjantis pacientų, sergančių lėtinėmis ligomis (tarp jų lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), cistine fibroze, onkologinėmis ligomis, cukriniu diabetu) ir imunosupresinėmis būklėmis skaičius [21]. Taip pat žinoma, kad NTM dažniau aptinkamos šilto klimato vietovėse [22]. 40 proc. žmonių populiacijos šiuo metu gyvena tropinėje klimato juostoje, tačiau dėl klimato kaitos tropikai užims vis didesnę planetos dalį [23].

Pastebėta, kad šalyse, kur vykdoma BCG (angl. *Bacillus Calmette-Guérin*, liet. vakcina nuo tuberkuliozės) vakcinacija, NTM infekcijos retesnės, nes BCG vakcina taip pat apsaugo ir nuo NTM [24–26]. Kai kuriose šalyse, kur sergamumas tuberkulioze mažas, sergamumas NTM infekcijomis jau lenkia sergamumą tuberkulioze [27]. Nors NTM infekcija ir išlieka reta liga, vis didėja tikimybė gydyti šia liga sergančius pacientus klinikinėje praktikoje.

NE TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ SUKELIAMA PLAUČIŲ LIGA

Nors NTM infekcija gali pasireikšti įvairiais klinikiniais sindromais, plaučių infekcija yra pati dažniausia [13]. Plaučių ligą dažniausiai sukelia NTM priklausančios *M. avium* kompleksui (*M. avium*, *M. intracellulare*, ir *M. chimaera*), *Mycobacterium kansasii*, tarp lėtai augančių NTM – *Mycobacterium xenopi* ir *Mycobacterium abscessus* tarp greitai augančių NTM [2].

NTM-PL įprastai susergama tik tada, kai plaučiai jau yra pažeisti kitos ligos (pvz., bronhektazių, LOPL, cistinės fibrozės, tuberkuliozės) [28], absoliuti dauguma su NTM susidūrusių žmonių nesuserga NTM in-

fekcijomis. Kiti NTM-PL rizikos veiksniai išvardyti 3 lentelėje.

Imuninis atsakas į NTM yra panašus į imuninį atsaką į tuberkuliozės mikobakterijas bei prasideda nuo makrofagų aktyvacijos [34]. Imuniteto gebėjimui pašalinti NTM svarbi nesutrikdyta T limfocitų veikla [35], pakankamas interleukino 10, interferono gama kiekis [36]. NTM-PL patogenezė taip pat panaši į tuberkuliozės: formuojasi granulomos, galima diseminacija [8].

NTM virulentiškumas žemas, augimas lėtas, o inkubacijos laikotarpis ilgas (nuo kelių mėnesių iki kelių metų), todėl simptomai taip pat pasireiškia lėtai. Kai kuriais atvejais gali dominuoti gretutinės plaučių ligos (pvz., cistinės fibrozės arba LOPL) simptomai [37].

Įprastai NTM-PL klasifikuojama į tris formas, remiantis sukeliama patologija: fibrokaverninė plaučių liga, židininė bronchektazinė plaučių liga ir hipersensitivityvinis pneumonitas [5]. Šios ligos formos atskiriamos remiantis radiologiniais požymiais krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kompiuterinėje tomografijoje.

Fibrokaverninės plaučių ligos klinikiniai simptomai įprastai nespecifiniai: pūlingas skrepliavimas, dusulys, kraujo atkosėjimas, skausmas krūtinėje, karščiavimas, svorio kritimas, bendras silpnumas, prakaitavimas naktimis [28, 38]. Židininės bronchektazinės plaučių ligos simptomai panašūs, tik įprastai švelnesni. Hipersensitivityvinis pneumonitas sukiamas didelio kiekio NTM įkvėpimo su aerozoliais [28].

Sergant pastarąja NTM-PL forma, stebima poūmė ligos pradžia. Įprastai šia liga serga jaunesnio amžiaus žmonės, kuriems nenustatyta kita struktūrinė plaučių liga ir prognozė dažniausiai būna gera [28].

Remiantis Borges dos Anjos ir kt. [39] 2020 m. atlikta literatūros apžvalga aštuoniolikoje mokslinių tyrimų, kuriuose vertinami NTM-PL sukelti radiologiniai pokyčiai, dažniausiai plaučiuose rasta kavitacija (88,9 proc. tyrimų metu), bronhektazės (77,8 proc.), židiniai (55,6 proc.), konsolidacija (50 proc.), skystis pleuros ertmėje (50 proc.), fibrozė, plaučių architektūros sudarymas arba tūrio sumažėjimas (38,9 proc.), matinio stiklo vaizdas (33,3 proc.), limfadenopatija (27,8 proc.), atelektazė (22,2 proc.), sprostančios šakelės vaizdas (22,2 proc.), hidropneumotoraksas arba pneumotoraksas (11,6 proc.), bronchiolitas (5,6 proc.).

DIAGNOSTIKA

NTM randamos aplinkoje ir gali kolonizuoti kvėpavimo takus, todėl jų išauginimas iš paciento skreplių

3 lentelė. Ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos rizikos veiksniai [13, 29–33]

Įgyti struktūriniai plaučių pažeidimai	<ul style="list-style-type: none"> – LOPL – Bronhektazės – Buvusi plaučių tuberkuliozė – Plaučių vėžys – Idiopatinė plaučių fibrozė – Silikozė – Anglies darbininkų pneumokoniozė
Genetiniai plaučių pažeidimai	<ul style="list-style-type: none"> – Cistinė fibrozė – Alfa-1 antitripsino deficitas – Pirminė ciliarinė diskinezija – Plaučių alveolinė proteinozė – Williams-Campbell sindromas – Mounier-Kuhn sindromas
Lady Windermere sindromas	– Baltaodės moterys po menopauzės, liekno kūno sudėjimo, turinčios skeleto anomalijų (pvz., <i>pectus excavatum</i> , skoliozė) bei bronhektazių vidurinėje skiltyje
Imunodeficitai	<ul style="list-style-type: none"> – Pirminiai imunodeficitai (angl. <i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>, MSMD, mutacijos interleukino 12, interferono gama, STAT1 kelyje); sunkus kompleksinis imunodeficitas, monoMAC sindromas (mutacijos GATA2)) – AIDS (šiuo atveju būdingesnė diseminuota NTM liga) – Autoantikūnai interferonui gama (būdinga Rytų Azijos populiacijai)
Vaistų vartojimas	<ul style="list-style-type: none"> – Citotoksiniai vaistai – Imunosupresantai (gliukokortikoidai, TNF alfa inhibitoriai)
Kita	<ul style="list-style-type: none"> – Vitamino D stygius – Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė – Hematologinės piktybinės ligos – Kaulų čiulpų transplantacija – Organų transplantacija – Lėtinė aspiracija – Gastroezofaginio reflukso liga – Alkoholizmas – Cukrinis diabetas – Reumatoidinis artritas – Mažas kūno masės indeksas

AIDS – įgytas imunodeficitas sindromas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TNF – tumoro nekrozės veiksnys; NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos.

nebūtinai reiškia, kad pacientas serga NTM-PL. Svarbu atskirti kolonizaciją nuo infekcijos, kuri pasireiškia invazija į audinius ir gali sukelti progresuojančią plaučių ligą. Kita vertus, NTM-PL radiologiniai ir klinikiniai pokyčiai nėra specifiniai, o gali būti panašūs į kitas ligas, tokias kaip tuberkuliozė, pasikartojanti aspiracija, pneumonitai, bronhektazės, histoplazmozė, aspergiliozė arba plaučių vėžys, todėl norint nustatyti NTM-PL svarbi diferencinė diagnostika, o NTM būtinai turi būti patvirtinta mikrobiologiškai [4].

NTM-PL įprastai kliniškai ir radiologiškai panašiau sia į plaučių tuberkuliozė [40, 41]. Abiejų ligų atveju, skrepliuose arba kituose respiraciniuose ėminiuose gali būti randama rūgščiai atsparių bakterijų (RAB) (1 pav.) [8]. Mikroskopiškai NTM galima tik įtarti, nes įprastai nestebima tuberkuliozės mikobakterijoms būdingo spiralinio išsidėstymo [4]. Klinikinėje praktikoje NTM įprastai įtariama respiraciniuose ėminiuose radus RAB, tačiau nenustačius *M. tuberculosis* komplekso DNR greitais genotipiniais testais. Visgi, auksinis labora-

Pulmonologija ir alergologija

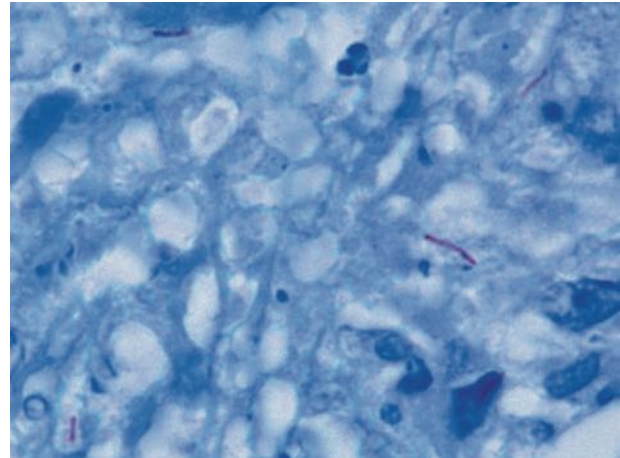
torinės diagnostikos standartas, kaip ir tuberkuliozės atveju, yra patogeno išauginimas pasėlyje [9, 42].

Remiantis, tarptautinėmis rekomendacijomis, vienkartinio NTM išauginimo skreplių pasėlyje NTM-PL diagnozei nepakanka (svarbu atskirti kolonizaciją nuo infekcijos). Reikalinga klinikinių, radiologinių ir mikrobiologinių duomenų sintezė. Diagnostiniai NTM-PL kriterijai pateikiami 4 lentelėje.

Laboratorinė diagnostika svarbi diagnozuojant NTM-PL, ne tik nustatant ligos buvimą, bet ir identifikuojant konkretų patogeną (*M. abscessus* atveju – net iki porūšio) [2]. NTM identifikacija labai svarbi dėl to, kad priklausomai nuo sukėlėjo rūšies gali žymiai skirtis gydyti rekomenduojami vaistai [8]. NTM identifikacijai gali būti naudojami įvairūs biocheminiai testai (niacino akumuliacijos, arilsulfatazės, nitratų redukcijos, augimo MacConkey agaru kultūroje ir kt. [43]), tačiau siekiant nustatyti NTM fenotipiniu būdu ir vėliau atlikti identifikaciją biocheminiais metodais, laboratorinės diagnostikos laikas gali užtrukti iki 2 mėn. [44]. Dėl šių priežasčių NTM identifikacijai vis dažniau naudojami genotipiniai molekuliniai tyrimai (polimerazės grandinės hibridizacija ir kt.) [4], atsiranda vis daugiau duomenų apie viso genomo sekoskaitos naudą NTM identifikavimui ir atsparumo vaistams nustatymui [45]. Nors viso genomo sekoskaitos kaina kasmet mažėja, siekiant pradėti naudoti šį metodą klinikinėse laboratorijose, vis dar reikalingas didelis pradinis kapitalas ir gerai apmokytas personalas. Be to, rezultatų gavimas užtrunka ilgiau, nei naudojant greitus genotipinius tyrimus, nes DNR izoliuoti ir viso genomo sekoskaitai atlikti vis tiek reikia išauginti NTM pasėlyje. Siekiant apeiti šį metodo trūkumą, atliekami moksliniai tyrimai, vertinant viso genomo sekoskaitos galimybes iš klinikinių ėminių.

Rekomenduojama, kad visos iš respiracinių ėminių išskirtos NTM būtų identifikuojamos bent jau iki rūšies. *M. abscessus* turi būti identifikuojama iki porūšio (*M. a. abscessus*, *M. a. bollettii* ir *M. a. massiliense*).

NTM atsparumo vaistams tyrimai laikomi prieštariniais [4], nes dažnai nustatomi neatitikimai tarp jautrumo vaistui *in vitro* ir atsako į gydymą. Nustačius *M. kansasii*, rekomenduojami atsparumo rifampicinui ir klaritromicinui tyrimai, o jei nustatytas atsparumas rifampicinui, būtina papildomai vertinti atsparumą amikacinui, ciprofloksacinui, doksiciklinui, linezolidui, minociklinui, moksifloksacinui, rifabutiniui ir trimetoprimui-sulfametosazolui. Nustačius *M. avium*, rekomenduojama tirti dėl atsparumo makrolidams, amikacinui, nustačius *M. abscessus* – dėl atsparumo makrolidams ir amikacinui, taip pat vertinti atsparumą tigeciklinui, imipenemui, minociklinui, doksiciklinui, moksifloksacinui, linezolidui, kotrimoksasoliui ir klofaziminui. Nustačius *M. xenopi*, atsparumo tirti nerekomenduojama. Atliekant fenotipinius atsparu-



1 pav. Rūgščiai atsparios bakterijos Ziehl-Nielsen mikroskopijos tyrimo metu

Prieiga internete: <https://picryl.com/media/mycobacterium-tuberculosis-ziehl-neelsen-stain-640-c53bef>

4 lentelė. Diagnostiniai ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeltos plaučių ligos kriterijai [2]

Klinikiniai	Respiraciniai arba sisteminės intoksikacijos simptomai	Reikalingi abu
Radiologiniai	Krūtinės ląstos rentgenogramoje – židiniai arba ertminiai pokyčiai, arba krūtinės ląstos KT bronchektazės su daugiais židiniai	
Diferencinė diagnostika	Kitų plaučių ligų, galinčių sukelti šiuos pokyčius, paneigimas	
Mikrobiologiniai, histologiniai	Dviejuose skirtinguose skreplių pasėliuose auga NTM arba NTM auga bronchų išplovų arba BAL pasėlyje, arba Plaučių audinio histologiniame tyrime stebimas granulomatozinis uždegimas arba RAB ir histologinės medžiagos, arba respiracinių ėminių pasėlyje išauga NTM	

BAL – bronchoalveolinis lavažas; KT – kompiuterinė tomografija; NTM – ne tuberkuliozės mikobakterijos; RAB – rūgščiai atsparios bakterijos.

mo vaistams tyrimus, rekomenduojama juos atlikti remiantis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) rekomendacijomis [46].

NTM-PL GYDYMAS

Rekomenduojama NTM-PL gydymo schema priklauso nuo sukėlėjo rūšies (kai kuriais atvejais ir porūšio), ligos išplitimo, gretutinių ligų ir atsparumo vaistams tyrimų rezultatų. Nors vaistai skiriami ilgai (įprastai, ne mažiau kaip 12 mėn. po to, kai pasėliai tampa neigiami) ir gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, gydymo rezultatai dažnai suboptimalūs ir galima reinfekcija [2]. Gydymo sėkmė daugiausia priklauso nuo infekciją sukėlusios NTM rūšies, pavyzdžiui, *M. malmoense* ir *M. kansasii* infekcijos atveju sėkmingo gydymo tikimybė gali siekti 80–90 proc., MAK – 39–70 proc., o *M. abscessus* – tik 30–50 proc.

[47, 48]. Jei nustatomas MAK atsparumas makrolidams, MAK sukelta plaučių liga sergantiems pacientams, nepaisant skiriamo gydymo, gresia 10 proc. mirties tikimybė per metus [49].

Diagnozavus NTM-PL, gydymas turėtų būti skiriamas ne visais atvejais. Sprendimas turėtų būti priimamas gydytojų konsiliumo, atsižvelgiant į paciento valią, metu. Reikalinga apsvarstyti gydymo naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į NTM patogeniškumą, gydymo sėkmės galimybę, ligos progresavimo tikimybę, vaistų nepageidaujamas reakcijas, kryžmines reakcijas ir gretutines ligas [31, 33]. Nusprendus pradėti NTM-PL gydymą, jo trukmė turi būti ne trumpesnė nei 12 mėn. po skreplių pasėlio konversijos [2, 28]. Optimali gydymo trukmė nežinoma. Jeigu pacientas patenka į didelės rizikos grupę (kavernos, atsparumas vaistams, kraujo atkosėjimas, komplikotos bronhektazės), gydytojų konsiliumo metu reikėtų apsvarstyti pažeisto plaučių audinio rezekciją.

Ligos progresavimo tikimybė taip pat skiriasi priklausomai nuo NTM rūšies. Pavyzdžiui, MAK sukeltos plaučių ligos atveju, tyrimų duomenimis, per metus liga gali progresuoti 62 proc. pacientų [50]. Spontaniškos skreplių pasėlio konversija (be gydymo) taip pat galima, tačiau būdingesnė jaunesnio amžiaus, didesnio kūno masės indekso pacientams, kurių skreplių mikroskopija diagnozės nustatymo metu buvo neigiama [50]. Remiantis literatūros duomenimis, pradėjus gydyti MAK sukeltą plaučių ligą, maždaug dviem trečdaliams pacientų būklė gydymo lakotarpiu turėtų pagerėti, tačiau maždaug pusei pacientų galima reinfekcija (dažnai kitos rūšies NTM) [33].

Įprastai rekomenduojama gydymo schema daugumai lėtai augančių NTM – etambutolio, rifampicino ir makrolido derinys. Jei infekcija sunki (skrepliuose randama RAB, nustatoma kaverna plaučiuose, žymūs radiologiniai pokyčiai plaučiuose, sisteminiai klinikiniai intoksikacijos simptomai) gali būti pridedamas amikacinas arba streptomocinas. Greitai augančių NTM atveju, gydymas dažniausiai parenkamas pagal jautrumo vaistams tyrimus *in vitro*.

NTM natūraliai atsparios daugumai antibiotikų, o pastaruoju metu atsparumas vaistams tarp šių bakterijų dar labiau didėja [28, 51]. Didžiausias problemas kelia didėjantis MAK ir *M. abscessus* atsparumas, nes būtent šios NTM rūšys sukelia daugiau kaip 90 proc. visų dokumentuotų NTM-PL pasaulyje [52]. *M. abscessus* gydyti įprastai rekomenduojami makrolidai, tačiau daliai pacientų šie vaistai nesukelia reikiamo poveikio dėl gydymo metu atsirandančio atsparumą sukeliama *erm* geno [41, 53]. Atsparumas klaritromicinui, kai kurių autorių duomenimis, siekia 14–38 proc. [54–56], azitromicinui – 10 proc. [57, 58]. Jaučiamas didelis naujų, saugesnių ir veiksmingesnių vaistų bei gydymo schemų poreikis NTM-PL gydyti [59]. Moksliniuose

tyrimuose vertinamas jau egzistuojančių antibiotikų poveikis NTM (pvz., delamanido, pretomanido – naujiems vaistams nuo tuberkuliozės) [60], bandomi nauji antibiotikai, pavyzdžiui, naujas benzimidazolis [61], tačiau vis dar stinga duomenų, kad šie vaistai galėtų būti įtraukti į naujesnes gydymo schemas. Tirti ir kiti gydymo metodai, pavyzdžiui, įkvėpiamasis azoto oksidas [62], granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys [63], bakteriofagų terapija [60]. Taip pat diskutuojama apie tai, kad NTM profilaktikai tikslinga naudoti BCG vakciną nuo tuberkuliozės [64].

ĮŠVADOS

NTM sukeltos ligos dažniausiai yra lėtos eigos, progresuojančios ir paveikiančios gretutinėmis ligo mis sergančias populiacijas. NTM-PL susijusi su suprastėjusia gyvenimo kokybe, padidėjusiu ligotumu ir mirtingumu bei didele gydymo kaina [45]. Nors vis daugėja tyrimų NTM tema, išlieka ir nežinomųjų, ypač susijusių su NTM-PL gydymu [13]. NTM infekcijos daugelyje šalių vis dar klasifikuojamos kaip reta liga, tačiau senstanti populiacija, gretutinės plaučių ligos ir šiltėjantis klimatas, tikėtina, yra atsakingi už tai, kad šių infekcijų skaičius pasaulyje didėja, kaip didėja ir tikimybė susidurti su NTM-PL klinikinėje praktikoje.

LITERATŪRA

1. Gu Y, Nie W, Huang H, Yu X. Non-tuberculous mycobacterial disease: progress and advances in the development of novel candidate and repurposed drugs. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1243457.
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000535.
3. Honda JR, Hasan NA, Davidson RM, Williams MD, Epperson LE, Reynolds PR, et al. Environmental nontuberculous mycobacteria in the Hawaiian islands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(10):e0005068.
4. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):185–226.
5. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):210–20.
6. Falkinham JO. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol.* 2009;107(2):356–67.
7. Esteban J, García-Pedrazuela M, Muñoz-Egea MC, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(7):967–86.
8. Gopalswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27:74.
9. Gross JE, Caceres S, Poch K, Hasan NA, Jia F, Epperson LE, et al. Investigating nontuberculous mycobacteria transmission at the Colorado adult cystic fibrosis program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):1064–74.
10. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604–13.
11. Degiacomi G, Chiarelli LR, Recchia D, Petricci E, Gianibbi B, Fiscarelli EV, et al. The Antimalarial mefloquine shows activity against *Mycobacterium abscessus*, inhibiting mycolic acid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8533.

12. **Prevots DR, Marras TK.** Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015;(36):13–34.
13. **Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al.** The Rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol.* 2020;11:303.
14. **van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D.** The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;(14):1176–80.
15. **Donohue MJ, Wymer L.** Increasing prevalence rate of non-tuberculous mycobacteria infections in five states, 2008–2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(12):2143–50.
16. **Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I.** Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health.* 2010;10:612.
17. **Park YS, Lee CH, Lee SM, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, et al.** Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):1069–71.
18. **Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al.** Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):514–21.
19. **Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, et al.** Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1602109.
20. **Lake MA, Ambrose LR, Lipman MCI, Lowe DM.** ‘Why me, why now?’ Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14:54.
21. **Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al.** Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(12):977–89.
22. **Thomson R, Donnan E, Konstantinos A.** Notification of Nontuberculous Mycobacteria: An Australian Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):318–23.
23. **Heffernan O.** The mystery of the expanding tropics. *Nature.* 2016;530(7588):20–2.
24. **Trnka L, Danková D, Svandová E.** Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the Mycobacterium avium intracellulare complex. *Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1994;75(5):348–52.
25. **Abate G, Hamzabegovic F, Eickhoff CS, Hoft DF.** BCG vaccination induces M. avium and M. abscessus cross-protective immunity. *Front Immunol.* 2019;10:234.
26. **Kontturi A, Soini H, Ollgren J, Salo E.** Increase in childhood nontuberculous mycobacterial infections after bacille Calmette-guérin coverage drop: a nationwide, population-based retrospective study, Finland, 1995–2016. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(8):1256–61.
27. **Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G.** Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology.* 2021;10(2):96.
28. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;(175):367–416.
29. **Winthrop KL, Iseman M.** Bedfellows: mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(9):524–31.
30. **Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, Kao CH.** Rheumatoid arthritis increases the risk of nontuberculosis mycobacterial disease and active pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110922.
31. **Charles S Haworth, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, et al.** British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(2):ii1.
32. **Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldi LA, García García JM, Alba Álvarez LM, Palacios Gutiérrez JJ, et al.** Non-Tuberculous Mycobacteria. An Emerging threat? *Arch Bronconeumol.* 2017;53(10):554–60.
33. **Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, Chen C, McCabe D, Hurst R, et al.** Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med.* 2024;24(1):100017.
34. **Tomioka H.** Adjunctive immunotherapy of mycobacterial infections. *Curr Pharm Des.* 2004;10(26):3297–312.
35. **Shu CC, Wang JY, Wu ME, Wu CT, Lai HC, Lee LN, et al.** Attenuation of lymphocyte immune responses during Mycobacterium avium complex-induced lung disease due to increasing expression of programmed death-1 on lymphocytes. *Sci Rep.* 2017;7:42004.
36. **Kwon YS, Kim EJ, Lee SH, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al.** Decreased cytokine production in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung.* 2007;185(6):337–41.
37. **Catanzaro A.** Diagnosis, differentiating colonization, infection, and disease. *Clin Chest Med.* 2002;23(3):599–601, vi.
38. **Mirsaeidi M, Farnia P, Sadikot R, Hsueh PR, Aliberti S.** Nontuberculous mycobacteria: epidemiologic, mycobacteriologic, and clinical aspects. *BioMed Res Int.* 2015;2015:523697.
39. **dos Anjos LRB, Parreira PL, Torres PPTS, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF.** Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 53:e20200241.
40. **Jain S, Sankar MM, Sharma N, Singh S, Chugh TD.** High prevalence of non-tuberculous mycobacterial disease among non-HIV infected individuals in a TB endemic country—experience from a tertiary center in Delhi, India. *Pathog Glob Health.* 2014;108(2):118–22.
41. **Hoza AS, Mfinanga SGM, Rodloff AC, Moser I, König B.** Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes. *BMC Res Notes.* 2016;9:109.
42. **Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL.** Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians’ Perspectives. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79(2):74–84.
43. **Bhalla GS, Sarao MS, Kalra D, Bandyopadhyay K, John AR.** Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria. *Pract Lab Med.* 2018;12:e00107.
44. **Sharma B, Pal N, Malhotra B, Vyas L.** Evaluation of a rapid differentiation test for Mycobacterium tuberculosis from other mycobacteria by selective inhibition with p-nitrobenzoic Acid using MGIT 960. *J Lab Physicians.* 2010;2(2):89–92.
45. **Dohál M, Porvazník I, Solovič I, Mokřý J.** Whole genome sequencing in the management of non-tuberculous mycobacterial infections. *Microorganisms.* 2021;9(11):2237.
46. **Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al.** Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 [cited 2024 Aug 5]. (CLSI Standards: Guidelines for Health Care Excellence). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/>
47. **Jarand J, Levin A, Zhang L, Huit G, Mitchell JD, Daley CL.** Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52(5):565–71.
48. **Xu HB, Jiang RH, Li L.** Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2014;33(3):347–58.
49. **Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA.** Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):286.
50. **Hwang JA, Kim S, Jo K-W, Shim TS.** Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J.* 2017;(49):1600537.
51. **Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L.** Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(7):392–407.
52. **Yu X, Liu P, Liu G, Zhao L, Hu Y, Wei G, et al.** The prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections in mainland China: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73(6):558–67.
53. **Richard M, Gutiérrez AV, Kremer L.** Dissecting erm(41)-

- mediated macrolide-inducible resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e01879-19.
54. **Lee SH, Yoo HK, Kim SH, Koh WJ, Kim CK, Park YK, et al.** The drug resistance profile of *Mycobacterium abscessus* group strains from Korea. *Ann Lab Med.* 2014;34(1):31-7.
55. **Broda A, Jebbari H, Beaton K, Mitchell S, Drobniewski F.** Comparative drug resistance of *Mycobacterium abscessus* and *M. chelonae* isolates from patients with and without cystic fibrosis in the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):217-23.
56. **Zhou L, Xu D, Liu H, Wan K, Wang R, Yang Z.** Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous *Mycobacteria* in Mainland China, 2000-2019: systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2020;8:295.
57. **Hirama T, Singer LG, Brode SK, Marras TK, Husain S.** Outcomes of a peri- and postoperative management protocol for non-TB *Mycobacteria* in lung transplant recipients. *Chest.* 2020;158(2):523-8.
58. **Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al.** Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary *Mycobacterium abscessus* outcomes and disease recurrence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11):e01206-17.
59. **Tarashi S, Siadat SD, Fateh A.** Nontuberculous mycobacterial resistance to antibiotics and disinfectants: challenges still ahead. *BioMed Res Int.* 2022;2022:8168750.
60. **Meir M, Barkan D.** Alternative and experimental therapies of *Mycobacterium abscessus* infections. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6793.
61. **Pennings LJ, Ruth MM, Wertheim HFL, van Ingen J.** The Benzimidazole SPR719 shows promising concentration-dependent activity and synergy against nontuberculous *Mycobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(4):e02469-20.
62. **Bentur L, Gur M, Ashkenazi M, Livnat-Levanon G, Mizrahi M, Tal A, et al.** Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2020;19(2):225-31.
63. **Laudone TW, Garner L, Kam CW, Esther CR, McKinzie CJ.** Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(1):S55-68.
64. **Abate G, Stapleton JT, Roupheal N, Creech B, Stout JE, El Sahly HM, et al.** Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous *Mycobacterial* disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021;72(7):1127-37.

Vakcinų komponentai, sukeltys padidėjusio jautrumo reakcijas. Alergiškų pacientų vakcinacija

VACCINE COMPONENTS CAUSING HYPERSENSITIVITY REACTIONS.
VACCINATION OF ALLERGIC PATIENTS

JUSTINA ŠEMATONYTĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Vakcinų yra pagrindinės visuomenės sveikatos priemonės, pasižyminčios palankiu saugumo profiliu ir veiksmingumu. Jos taip pat svarbios istoriškai, mažinant infekcinių ligų našumą. Nors rimtos alerginės reakcijos į vakcinas yra retos, gydytojui specialistui reikėtų žinoti potencialius alergenus vakcinose. Šioje apžvalgoje pateikiami įvairių vakcinų komponentų, galinčių sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiai.

Reikšminiai žodžiai: vakcinų, padidėjusio jautrumo reakcijos, desensibilizacija, anafilaksija.

Summary. Vaccines are key public health tools with a favorable safety profile and efficacy that have historically played an important role in reducing the burden of infectious diseases. Although serious allergic reactions to vaccines are rare, it should be aware of potential allergens in vaccines. In this review, it is described examples of various vaccine components that can cause hypersensitivity reactions.

Keywords: vaccines, hypersensitivity reactions, desensitization, anaphylaxis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1482>

IVADAS

Visos reakcijos į vakcinas yra skirstomos į nealergines ir alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas. Su vakcinacija susijusios sunkios ūminės imunoglobulino E (IgE) medijuotos arba komplemento sukeltos anafilaksinės reakcijos bei sunkios uždelstos T limfocitų sukeltos sisteminės reakcijos yra laikomos itin retomis. Nustatyta, kad anafilaksijos rizikos dažnis yra tik 1,31 karto milijonui vakcinų dozių. Padidėjęs jautrumas gali atsirasti dėl aktyvaus vakcinų komponento (antigeno) arba dėl vieno iš kitų komponentų vakcinoje.

Visgi dažniausiai klinikinėje praktikoje nustatomos ne alerginės reakcijos, o nepageidaujamos reakcijos į vakcinas. Pacientai skundžiasi karščiavimu, vietiniu skausmu, paraudimu ir patinimu injekcijos vietoje, t. y. nėra alergijos simptomų. Tokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms, dienoms ar netgi savaitei po vakcinacijos [1].

Nors dauguma su vakcina susijusių nepageidaujamų reakcijų nėra rimtos ir daugelis jų yra ne imuninės kilmės, gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui klinikinėje praktikoje gali tekti atlikti odos dūrio ir (arba) įodinius mėginius, siekiant nustatyti reakcijos į vakciną mechanizmą. Jei patvirtinamas padidėjęs jautrumas vakcinų komponentams, ateityje pacientas gali gauti reikiamą vakciną dėl desensibilizacijos, prižiūrint gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui [2].

Šiame straipsnyje apžvelgiamos vakcinų sudedamosios dalys, galinčios sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas (PJR), taip pat aptariamos naujausios alergiškų pacientų vakcinacijos rekomendacijos.

VAKCINOS KOMPONENTAI, DAŽNIAUSIAI SUKELIANTYS PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJAS

Vakcinose yra aktyvaus komponento (antigeno) ir kitų papildomų komponentų. Vakcinų antigenus gali sudaryti organizmai arba jų dalys, inaktyvuoti toksinai (toksoidai) arba abu, taip sukeldami apsauginį imuninį atsaką [3]. Antigenai, esantys vakcinose, retai tampa padidėjusio jautrumo reakcijų priežastimi. PJR po vakcinacijos dažniausiai sukelia atskiri vakcinų komponentai, tokie kaip kiaušinių baltymai, želatina, mielės ir kiti priedai. Šiuo metu kiekvienos vakcinų gamintojo pakuotės lapelį galima rasti Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracijos (FDA) internetinėje svetainėje (prieiga internete: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>). Šioje svetainėje pateikiamas vakcinų gamybos proceso aprašymas, įskaitant kiekvienos pagalbinės medžiagos kiekį ir paskirtį. Vakcinose yra tik nedidelis daugelio komponentų kiekis, kurio įprastai nepakanka PJR sukelti. Pabrėžtina, jog pacientai, kurių IgE antikūnų kiekis

yra didelis, teoriškai gali reaguoti net į labai mažus alergenų kiekius ir patirti sunkių alerginių reakcijų, įskaitant ir anafilaksiją [2].

Kiaušinio baltymas

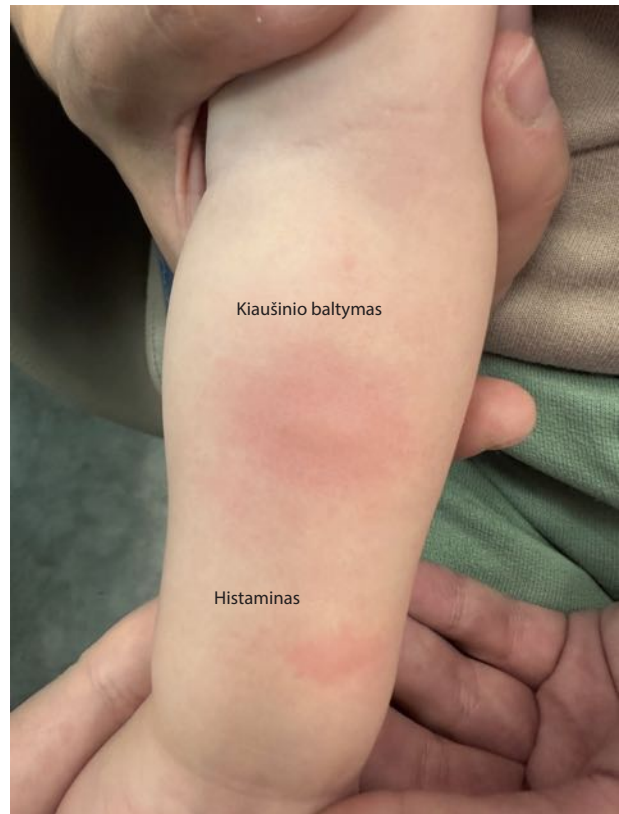
Alergija kiaušinio baltymams (ovoalbumui (54 proc.), ovomukoidui (11 proc.), ovotransferinui (12 proc.), lizozimui (3,4 proc.)) yra viena dažniausių vaikų maisto alergijų, nustatoma vienam iš 20 vaikų. Klinikiniai alergijos kiaušinio baltymams simptomai dažniausiai tęsiasi iki 3–5 metų amžiaus (1 pav.) [4, 5]. Alergija kiaušiniams gali būti viena iš PJR vakcinoms priežasčių. Tam tikrose dažnai naudojamose vakcinose yra tik nedidelis kiekis kiaušinių baltymo (ovalbumino), likusio vakcinos gamybos proceso metu. Jo kiekiai įprastai yra didesni vakcinose, auginamose ant vištų embrionų kiaušinių (pvz., gripo, geltonosios karštinės ir pasiutligės), ir mažesnės vakcinose, auginamose ant viščiukų embrionų fibroblastų (pvz., tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina (MMR)) [2].

Atnaujintose 2023–2024 m. vakcinacijos rekomendacijose (JAV) pateikiamas leidimas nuo gripo skiepytis žmonėms, kurie yra alergiški kiaušiniams. Dauguma vakcinų nuo gripo ir nosies purškalo gripo vakcina gaminami naudojant kiaušinių technologiją. Dėl šios priežasties juose yra nedidelis kiekis kiaušinių baltymų, tokių kaip ovoalbuminas. Tyrimai, kurių metu tirtas abiejų vakcinų formų naudojimas kiaušiniams alergiškiems ir nealergiškiems pacientams, parodė, kad sunkios alerginės reakcijos kiaušiniams alergiškiems žmonėms yra mažai tikėtinos. Žmonės, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija į kitus gripo vakcinos komponentus, neturėtų būti skiepijami vakcinomis, kurių sudėtyje yra simptomus sukėlusio komponento. Pabrėžtina, jog pacientai gali skiepytis kita gripo vakcina. Visos vakcinos turi būti švirksčiamos tokiose patalpose, kuriose yra medicinos personalas, gebantis greitai atpažinti ir gydyti alergines reakcijas [6].

Želatina

Želatina yra iš kolageno gautas baltymas, įprastas maisto produktų, tokių kaip želė, guminukai, desertai ir mėsos gaminiai, ingredientas. Be maisto produktų, želatina galima rasti kosmetikos ir farmacijos produktuose, įskaitant vakcinas. Želatina dažnai gaunama iš galvijų arba kiaulių, bet gali būti gaunama ir iš žuvies. Yra mokslinių duomenų apie alergines reakcijas į želatina, tačiau, atsižvelgiant į plačiai paplitusį kasdienį šio baltymo vartojimą, manoma, kad tikrosios IgE sukeltos želatinos alergijos paplitimas yra gana mažas [7].

Galvijų arba kiaulių kilmės želatina dedama tiek į gyvas, tiek į inaktyvuotas vakcinas kaip stabilizatorius (1 lentelė). Alerginės reakcijos po gyvos MMR vakcinos, kurioje yra želatinos, laikomos itin retomis. Tikslus jautrumo želatinei mechanizmas nežinomas,



1 pav. Vyriškosios lyties pacientui odos dūrio mėginiu nustatytas įsijautrinimas kiaušinio baltymui. Pacientas sėkmingai paskiepytas MMR vakcina be išryškėjusių padidėjusio jautrumo reakcijų (nuotrauka iš straipsnio autorės asmeninio archyvo)

MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina.

1 lentelė. Želatinos ir alfa-gal paplitimas vakcinose [10]

Alergenas	Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos	Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos	Vakcinos
Želatina	Taip	Nepublikuota	MMR MMRV VAR Geltonoji karštinė Herpes zoster
Alfa-gal	Taip	Nepublikuota	MMR MMRV VAR Herpes zoster Susilpninta gyva vakcina

MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina; MMRV – tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių vakcina; VAR – vėjaraupių.

bet dažniausiai nustatomos 1 tipo padidėjusio jautrumo reakcijos [2].

Alfa-gal sindromas (angl. *Alpha-gal syndrome*, AGS) yra būklė, kai žmonės yra alergiški galaktozei-1,3-galaktozei (alfa-gal), randamai visų žinduolių, išskyrus žmones ir kitus primatus, audiniuose. Šis sindromas taip pat žinomas kaip alergija žinduolių mėšai, galaktozei-1,3-galaktozei, raudonajai mėšai ir alergija mėšai įsisiurbus erkėms, nes jų žarnyne ir seilėse gali būti galaktozės-1,3-galaktozės. Įsisiurbus erkei, ji per seiles

Pulmonologija ir alergologija

gali perduoti žmogui galaktozę-1,3-galaktozę, o tai gali paskatinti asmens imuninę sistemą reaguoti gaminant antikūnus prieš alfa-gal [8].

JAV jautrumas alfa-gal tapo alergijos raudonai mėšai priežastimi. Alfa-gal jautrumas dažnai pasireiškia uždelsta anafilaksija (3–6 val.) suvalgius raudonos mėšos, kurioje randama želatinos. Neseniai paskelbtoje publikacijoje nustatyta, kad vėjaraupių vakcinose sukelta anafilaksija, susijusi su įsijautrinimu alfa-gal. Vakcinose, kuriose yra didesnis želatinos kiekis (MMR ir vėjaraupių viruso), gali sukelti PJR pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas alfa-gal baltymui [2]. Gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui svarbu žinoti, kad alfa-gal taip pat randama kitose medicinos priemonėse, pvz., širdies vožtuvų protezuose, pagamintuose iš karvių arba kiaulių [8].

Lateksas

Lateksas, taip pat žinomas kaip natūralus kaučiukas, gaunamas iš gumos medžio *Hevea brasiliensis*. 1980 m. pabaigoje alergija natūraliam kaučiukui – lateksui – įvardyta kaip vis svarbesnė sveikatos priežiūros problema. Nors per pastaruosius kelerius metus alergijos lateksui dažnis sumažėjo, vis dar yra nuo 150 000 iki 1 mln. sveikatos priežiūros darbuotojų ir daugiau nei 15 mln. žmonių visame pasaulyje, kenčiančių nuo alergijos lateksui. Natūralaus latekso yra kai kurių vakcinose buteliukuose guminiuose kamščiuose ir kai kurių užpildytų švirkštų stūmokliuose. Pacientai, kuriems nustatyta sunki alergija lateksui, turėtų vengti vakcinų, supakuotų su latekso kamščiais ir švirkšto lateksiniais stūmokliais. Sintetinė guma, kuri nesukelia alergijos, daugumoje medicinos priemonių pakeitė lateksą. Alerginių reakcijų dėl vakcinų užteršimo lateksu rizika yra labai maža [9].

Mielės

Publikuota palyginti nedaug pranešimų apie anafilaksijos atvejus po vakcinacijos asmenims, kuriems nustatytas įsijautrinimas mielių baltymams. Jei pacientui anksčiau buvo PJR į kepimo arba alaus mieles, o odos dūrio mėginys su *Saccharomyces cerevisiae* yra teigiamas, prieš vakcinaciją rekomenduojama atlikti tyrimą su mielių turinčiomis vakcinomis. Mielėms alergiški asmenys gali patirti PJR į vakcinas, kurių sudėtyje yra mielių baltymų (pvz., vakcina nuo hepatito B, žmogaus papilomos viruso) [10]. *Saccharomyces cerevisiae* mielės yra vis dažniau naudojamos geriamosiose vakcinose. Mokslinių tyrimų rezultatai atskleidė, kad geriamosios vakcinose su mielėmis, kurios sukurtos per pastarąjį dešimtmetį, siekiant kovoti su gyvūnų ir žmonių ligomis, pasižymi veiksmingu imuniniu atsaku ir yra daug žadančios [11].

Pieno baltymai

Pieno baltymai (pagrindinis – kazeinas) naudojami kaip stabilizatoriai vakcinose nuo stabligės, difterijos

ir kokliušo. Anafilaksija yra reta, o daugelis pienui alergiškų vaikų puikiai toleruoja minėtas vakcinas. Patartina būti atidesniems, skiriant pakartotinas vakcinose dozes vaikams, alergiškiems pieno baltymui – kazeinui [1].

Laktozės disacharidas, randamas žinduolių piene, gaunamas pramoniniu būdu, išskiriant ir išvalant jį iš pieno. Laktozės disacharidas daugelį metų naudojamas farmacijoje kaip pagalbinė medžiaga įvairiuose vaistuose, įskaitant vakcinas. Laktozė yra išgryninta iš išrūgų, todėl joje gali būti pieno baltymų likučių. Publikuoti atvejai, kuriuose pranešta apie kūdikiams, turintiems alergiją karvės pienui, po difterijos, kokliušo ir stabligės vakcinacijos arba vakcinacijos nuo poliomieliito išsivysčiusią anafilaksiją. Kazeino randama difterijos, kokliušo ir stabligės vakcinoje, o α-laktalbumino (išrūgų baltymo) – geriamojoje poliomieliito vakcinoje [12].

Konservantai

Timerosalis, 2-fenoksietanolis ir fenolis naudojami daugiadoziuose vakcinų buteliukuose, siekiant užkirsti kelią bakterijų augimui. Vakcinose esantis timerosalis siejamas su kontaktine alergija (4 tipo PJR) ir retai su sisteminėmis alerginėmis reakcijomis. Timerosalis pašalintas kaip konservantas mažiems vaikams naudojamose vakcinose. Be vakcinų,



2 pav. Odos dūrio mėginiai atlikti alfa-gal įsijautrinusiam pacientui, kuris patyrė anafilaksiją po vėjaraupių vakcinose. Nustatytas įsijautrinimas želatinai ir kitoms želatinos turinčioms vakcinoms (pvz., MMR, VAR) [10]

DTaP – kokliušo, difterijos ir stabligės vakcina; DTaP su IPV – kokliušo, difterijos, stabligės ir poliomieliito vakcina; MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina; VAR – vėjaraupių vakcina.

2-fenoksietanolis naudojamas kosmetikoje, oftalmologiniuose tirpaluose ir antiseptikuose [1]. Yra duomenų apie 2-fenoksietanolio sukeltą kontaktinę alergiją [13].

Japonijoje 2011–2012 m. stebėta su gripo vakcina susijusių anafilaksijų su vieno gamintojo vakcina, kurioje buvo 2-fenoksietanolio [14]. Fenolis plačiai naudojamas burnos skalavimo skysčiuose, gerklės pastilėse ir gerklės purškaluose. Šiuo metu fenolio, kaip konservanto, randama pneumokokinės vakcinos polivalentėje vakcinoje („Pneumovax23“, „Merck“), vidurių šiltinės polisacharidinėje vakcinoje („Typhim Vi“, „Sanofi Pasteur“) ir raupų gyvojoje vakcinoje („ACAMmerd200thersburg“, „Biochemend200thers“). Dažniausia reakcija į vakcinose naudojamus konservantus – makulopapulinis išbėrimas [1].

Adjuvantai

Adjuvantai yra įtraukiami į kai kurias vakcinų sudėtis, kad sustiprintų arba nukreiptų vakcinuoto subjekto imuninį atsaką, ypač siekiant sustiprinti T-ląstelių imunitetą ir padidinti T-ląstelių pagalbininkų funkciją. Aliuminio hidroksidas ir aliuminio fosfatas yra dažniausiai naudojami adjuvantai vakcinose. Nėra dokumentuota adjuvantų sukeltų anafilaksijų atvejų, tačiau dėl vakcinų, kurių sudėtyje yra aliuminio, gali išryškėti kontaktinė alergija, mažos granulomos, mazgeliai bei dilgėlinė [15].

Antibiotikai

Antibiotikai, įskaitant neomiciną, polimiksiną B, kanamiciną, gentamiciną ir streptomyciną, gali sukelti PJR nuo lengvos iki sunkios, įskaitant anafilaksiją. Būtent šie antibiotikai yra naudojami vakcinų gamybos procese, siekiant užkirsti kelią bakterijų arba grybelių dauginimuisi. Dėl šios priežasties kai kuriose vakcinose gali būti jų pėdsakų. Šios antimikrobinės medžiagos gali sukelti lėtąsias – kontaktines arba, retais atvejais, sisteminės – greito tipo PJR [11]. Pavyzdžiui, aprašytas klinikinis atvejis apie pacientą, paskiepytą MMR vakcina, kurios sudėtyje buvo neomicino, netrukus po vakcinacijos patyrusį anafilaksiją [16].

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS

Vakcinacija yra pagrindinė infekcinių ligų, įskaitant SARS-CoV-2 viruso sukeltos koronaviruso ligos 2019 (COVID-19), prevencijos priemonė. Iki šiol bendras nuo COVID-19 vakcinų PJR paplitimas siekia vos 5,58 atvejo milijonui suleistų dozių, bet šie skaičiai yra didesni, palyginti su kitomis vakcinomis. Pandemijos laikotarpiu sėkmingai išbandyta ir klinikinėje praktikoje plačiai naudojama daugybė naujų vakcinų technologijų, tokių kaip su polietilenglikoliu (PEG) surišti liposominiai preparatai, kuriuose yra matricinės

ribonukleorūgštis (mRNR) dalelių, adenovirusų vektorių vakcinos, kurios supažindina imuninę sistemą su paviršiniu S baltymu, ir vakcinos su adjuvantu. Tikslūs reakcijų mechanizmai nežinomi, tačiau specifinės pagalbinės medžiagos, pvz., PEG „Pfizer“, „BioNTech“ ir „Moderna“ vakcinose ir polisorbato 80 (PS80) „AstraZeneca“ ir „Johnson & Johnson“ vakcinose, retais atvejais identifikuoti kaip priežastiniai alergenai [17]. Pastebėtas odos užpildų poveikis, selektyviai susijęs su uždelstu padidėjusiu jautrumu mRNR vakcinoms. Nustatyta, kad turimi odos užpildai susiję su dažnesnėmis uždelsto tipo PJR į mRNR vakcinas [18]. Nepaisant to, daugumai pacientų, kuriems pasireiškė su vakcina susijusių lengvų uždelsto tipo reakcijų, gali toliau sėkmingai tęsti vakcinaciją [19].

PEG yra pagrindinis komponentas, užtikrinantis mRNR pagrindu pagamintų liposominių vakcinų stabilumą. Dėl prieš tai literatūroje aprašytų su PEG susijusių PJR dėl šio komponento naudojimo vaistų pramonėje ir kosmetikos produktuose, PEG pasiūlytas kaip pirmasis galimas su anti-SARS-CoV-2 vakcina susijęs PJR kaltininkas [20]. Vis tik pacientai, kuriems nustatytas įsijautrinimas PEG, gali saugiai gauti mRNR pagrindu pagamintas vakcinas, nes PEG kiekis vakcinos preparatuose nėra pakankamai didelis sukelti PJR [21]. Tikslus reakcijų mechanizmas nėra žinomas, bet spėjama, kad mRNR pagrindu pagamintose vakcinose esantis PEG sukelia ūmines reakcijas aktyvinant komplementą arba dalyvaujant ant leukocitų jau esantiems anti-PEG antikūnams [22].

Polisorbato 80 (PS80) yra emulsiklis, dažnai naudojamas farmacijoje, maisto produktuose ir kosmetikoje. Šis sintetinis junginys yra klampus, vandenyje tirpus geltonas skystis. PS80 randama virusinių vektorių pagrindu sukurtose anti-SARS-CoV-2 vakcinose [23]. PS80 plačiai taikomas farmacijoje ir maisto produktuose, be to, jis dažnai naudojamas kaip eterinių aliejų emulsiklis. Pastaraisiais metais plačiau kalbama apie alergiją PS80, tačiau didesnis dėmesys PS80, kaip alergenai, išaugo vakcinacijos prieš SARS-CoV-2 laikotarpiu [24].

Nors aprašyta nemažai sėkmingų vakcinacijos atvejų, dabartinėse gairėse rekomenduojama, kad pacientai, alergiški PEG arba PS80, neturėtų būti vakcinuojami nuo COVID-19 su šia pagalbine medžiaga. Tokie pacientai turėtų kreiptis į gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą, siekiant nustatyti saugią alternatyvą. Abi pagalbinės medžiagos yra struktūriškai panašios, taip pat nustatytas kryžminis reaktyvumas. Egzistuoja teorinė reakcijų rizika į vakcinas, kurių sudėtyje yra PEG ir PS80, pacientams, kuriems anksčiau nustatytas įsijautrinimas į bet kurią iš šių komponentų [23, 25].

Asmenys, kuriems diagnozuotas įsijautrinimas maisto alergenams, plėviasparniams, lateksui ir (arba) oro alergenams arba kontaktiniams alergenams, turėtų

Pulmonologija ir alergologija

būti paskiepyti COVID-19 vakcina be papildomų tyrimų arba gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo vertinimo. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija, nesusijusi su COVID-19 vakcina arba jos pagalbinėmis medžiagomis (pvz., PEG), ilgesnis stebėsenos laikotarpis po vakcinacijos nėra būtinas. Kreiptis į gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą rekomenduojama tik tiems pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė PJR į PEG ir (arba) PS-80, arba kuriems po COVID-19 vakcinos suleidimo pasireiškė staigi sunki greito tipo PJR (≤ 4 val.). Tarptautinėse gairėse rekomenduojama atlikti odos alerginius mėginus su PEG ir PS-80, siekiant iširti galimą padidėjusį jautrumą šioms pagalbinėms medžiagoms, mėginant atskirti asmenis, kuriems gresia alerginės reakcijos į COVID-19 vakciną, arba pacientus, kuriems įtariamos Ige sukeltos PJR į COVID-19 vakciną. Atlikti moksliniai tyrimai rodo, kad dauguma pacientų, kurie sėkmingai paskiepyti pirmąją COVID-19 vakcinos doze, galėjo sėkmingai toleruoti ir antrąją bei kitas dozes. COVID-19 vakcinos yra saugios ir veiksmingos, o sunkios alerginės reakcijos yra itin retos, todėl svarbu skatinti pacientus skiepytis nuo COVID-19 ir vengti pakartotinės vakcinacijos vėlavimo [26].

ALERGIŠKŲ PACIENTŲ VAKCINACIJA IR PREMEDIKACIJA

Jeigu pacientui patvirtintas įsijautrinimas tirtiems vakcinos komponentams, rekomenduojama atlikti laipsnišką vakcinaciją – didinant vakcinos dozes. Ši procedūra vadinama desensibilizacija ir dažniausiai yra atliekama prižiūrint gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui. Nors desensibilizacija atliekama itin retai, ši procedūra yra naudinga asmenims, kuriems pasireiškė greito tipo PJR į vakciną (pvz., į pirmąją mRNR COVID-19 vakcinos dozę). Be to, leidžiama saugiai tęsti vakcinaciją naudojant desensibilizacijos protokolą. Desensibilizacija gali būti atliekama su (be) premedikacija, skiriant antipiretikus, analgetikus ir (arba) antihistamininius medikamentus [27].

Nors antipiretikai, analgetikai ir antihistamininiai vaistai yra vartojami siekiant apsaugoti nuo galimų vakcinos nepageidaujamų reakcijų arba jas palengvinti, vyrauja nuomonė, kad jų vartojimas gali būti susijęs su silpnesniu imuniniu atsaku [28]. Premedikacija prieš vakciną nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo antihistamininiais vaistais nerekomenduojama. Rekomenduojama tęsti šių vaistų vartojimą, jeigu jis yra nuolatinis (pvz., pacientams, sergantiems alerginiu rinitu arba lėtine spontanine dilgėline) [27].

Visgi analgetikų arba karščiavimą mažinančių vaistų poveikis vakcinų imunogeniškumui lieka neaiškus. Keletu tyrimų vertintas šių vaistų poveikis vakcinos imunogeniškumui. Pavieniai tyrimai rodo tam tikrą imuninio atsako parametrų pokyčius po vakcinaci-

jos, kai analgetikai ir karščiavimą mažinantys vaistai vartojami profilaktiškai arba dėl terapinių indikacijų [29, 30]. Vis tik šių įrodymų nepakanka teigti, kad analgetikai ir antipiretikai turi įtakos vakcinos veiksmingumui. Konkrečių duomenų apie analgetikų, karščiavimą mažinančių vaistų arba antihistamininių vaistų poveikį COVID-19 vakcinų imunogeniškumui yra nedaug. Turimi licencijuotų vakcinų klinikinį tyrimų duomenys ir pasaulio visuomenės sveikatos įstaigų rekomendacijos rodo, kad trumpalaikis analgetikų ir karščiavimą mažinančių vaistų vartojimas nereceptinėmis dozėmis greičiausiai neturės įtakos vakcinų veiksmingumui [31].

Aspektas, kuris lieka nežinomas ir yra plačiai diskutuojamas – ar analgetikai ir karščiavimą mažinantys vaistai gali apsaugoti nuo retų, bet rimtų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip miokarditas arba trombozė, nes uždegiminės reakcijos bent iš dalies prisideda prie šių rimtų nepageidaujamų reakcijų patogenezės [32, 33].

PACIENTŲ, KURIEMS NUSTATYTAS PADIDĖJĘS PRADINIS TRIPTAZĖS KIEKIS, VAKCINACIJA

Padidėjęs pradinis triptazės kiekis serume nustatomas iki 6 proc. populiacijos. Dažniausios priežastys – putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas ir mastocitozė. COVID-19 vakcinacijos rekomendacijose teigiama, kad asmenys, kuriems diagnozuotas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas arba mastocitozė, gali būti saugiai paskiepyti bet kuria iš patvirtintų COVID-19 vakcinų arba bet kokia kita vakcina, o profilaktinė naujos kartos antihistamininio preparato dozė prieš skiepijimą gali pagerinti vakcinos toleravimą. Visiems pacientams, sergantiems mastocitoze, reikia apsvaistyti rekomenduoti saugumo priemones, įskaitant premedikaciją ir stebėseną po vakcinacijos, atsižvelgiant į individualią riziką ir bendrą situaciją kiekvienu atveju [34]. Pacientams, kuriems diagnozuotas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas, ir sergantiems mastocitoze, anafilaksinį šoką gali sukelti tokie veiksniai, kaip plėviasparnių igėlimai, maisto alergenai ir vaistai. Visgi iki 20 proc. atvejų anafilaksijos priežastis lieka nenustatyta [35]. Remiantis dviejų tyrimų rezultatais, nenustatyta jokie statistiškai reikšmingo ryšio tarp anafilaksijos rizikos dėl vakcinacijos ir mastocitozės diagnozės [35, 36]. Pabrėžtina, jog vakcinacija gali paūminti mastocitozės simptomus, tokius kaip niežulys, dilgėlinė arba virškinamojo trakto sutrikimai [36]. Taigi, pacientams, sergantiems mastocitoze, vakcinos nėra kontraindikuotinos, o sunkių sisteminių PJR rizika išlieka maža [34].

DISKUSIJA

Nepageidaujamos reakcijos į vakciną gali pasireikšti kaip vietinės arba sisteminės, ūminės arba lėtinės, taip pat imuninės arba ne imuninės kilmės. Nors visos alerginės reakcijos yra sukeltos imuninės sistemos, ne

2 lentelė. Anafilaksijos ir vazovagalinės reakcijos diferencinė diagnostika [16]

	Anafilaksija	Vazovagalinė reakcija
Pradžia	Įprastai per 15 min. nuo vakcinės suleidimo, bet gali pasireikšti per kelias valandas	Netrukus, įprastai per kelias minutes po vakcinės suleidimo arba jos metu
Kvėpavimo takų sistema	Kosulys, švokštimas, balso užkimimas, stridoras, kvėpavimo sutrikimo požymiai, tokie kaip tachipnėja, cianozė. Viršutinių kvėpavimo takų patinimas (pvz., lūpų, liežuvio, gerklės, gerklų)	Normalus kvėpavimas, gali būti nežymūs pokyčiai
Širdies ir kraujagyslių sistema	Tachikardija Silpnas miego arterijos impulsas arba jo nebuvimas Hipotenzija – ilgalaikė, nėra jokio pagerėjimo be specialaus gydymo Sąmonės netekimas – jokio pagerėjimo gulint arba nuleidus galvą	Bradikardija Silpnas arba periferinio pulso nebuvimas Stiprus miego arterijos pulsas Hipotenzija – įprastai laikina ir koreguojama gulint Sąmonės netekimas – pagerėja gulint arba nuleidus galvą
Oda	Odos niežėjimas Generalizuota odos eritema (paraudimas) Dilgėlinė Angioneurozinė edema (lokalus arba bendras gilesnių odos ar poodinių audinių sluoksnių patinimas)	Blyškumas Vėsi, suglebusi oda
Virškinamojo trakto sistema	Pykinimas arba vėmimas	Pilvo spazmai, viduriavimas, pykinimas arba vėmimas

visos imuninės reakcijos yra alerginės. Dažnos vietinės reakcijos nėra alergijos klinikinė išraiška, įskaitant patinimą ir eritemą vakcinės injekcijos vietoje. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus valandoms arba dienoms po injekcijos. Sisteminės nealerginės reakcijos, įskaitant lengvą karščiavimą ir vazovagalines reakcijas, tokias kaip hipotenzija, baimės jausmas, pykinimas ir sinkopė, taip pat yra gana dažnos. Nei vietinės, nei vazovagalinės reakcijos nekelia rimto pavojaus pacientui. Medicinos personalui, vakcinuojančiam pacientus, labai svarbu gebėti diferencijuoti anafilaksiją nuo vazovagalinės reakcijos, nes stebima tendencija klaidingai diagnozuoti PJR (2 lentelė) [16].

Reikėtų nepamiršti, kad galima ir neimunologinė anafilaksija, kai staigi, masyvi putliųjų ląstelių ir (arba) bazofilų degranuliacija vyksta nedalyvaujant imunoglobulinams. Šios reakcijos gali atsirasti dėl komplemento aktyvavimo nanodalelėmis, koloidiniais tirpalais arba liposomomis, nesudarant imuniniam kompleksui. Įprastai aktyvinamas komplementas, o šios reakcijos vadinamos su komplemento aktyvacija susijusia pseudoalergija (angl. *complement activation-related pseudoallergy (CARPA) reactions*), kurios metu įvyksta tiesioginė putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvacija, išsiskiria histaminas bei kiti mediatoriai (heparinas, triptazė, citokinai) [16]. Komplementas gali būti aktyvinamas klasikiniu, lėktininiu arba alternatyviu keliu. CARPA reakcijų metu, priešingai nei IgE medijuotų reakcijų metu, jau pirmą kartą paveikus antigenu gali išryškėti anafilaksija, kuri vėlesnių dozių suleidimo metu gali ir nepasikartoti. Šiuo atveju odos dūrio ir įodiniai mėginiai su vakcinų komponentais greičiausiai bus neigiami, o diagnozė patvirtinama klinikiniais duomenimis. Nors tiek IgE sukeltos anafilaksijos, tiek neimunologinės anafilaksijos klinikiniai požymiai yra

panašūs, triptazės ir SC5b-9 matavimai gali padėti atskirti šiuos du reakcijų tipus. Triptazė yra putliųjų ląstelių aktyvacijos žymuo, kuris išsiskiria po putliųjų ląstelių degranuliacijos, o SC5b-9 yra komplemento aktyvacijos žymuo ir galutinis komplemento kompleksas. Tiek triptazė, tiek SC5b-9 po anafilaksijos epizodo laikinai padidėja, todėl kraujo žymenis geriausia tikrinti praėjus 30–90 min. nuo reakcijos pradžios. Kitas naujas biologinis žymuo – paveldima α -triptemija, kuri gali būti naudinga nustatant individualaus paciento riziką susirgti sunkia anafilaksija [39, 40].

Anafilaksija dėl vakcinės komponentų iš tiesų yra reta. Per 26 m. JAV naudojamoje Vakcinų nepageidaujamų reakcijų registravimo sistemoje (angl. *The Vaccine adverse event reporting system, VAERS*) užregistruota beveik 500 000 pranešimų apie galimą anafilaksiją, sukeltą vakcinės komponentų, tačiau 828 iš jų priskirti anafilaksijai pagal Braitono anafilaksijos kriterijus (angl. *Brighton collaboration case definition of anaphylaxis*) [37]. Panašius rezultatus rodo ir 2016 m. publikuotas klinikinis tyrimas, kuriame analizuoti visuomenės sveikatos departamento duomenys. Nustatyta, kad anafilaksija patvirtinta tik 33 atvejais iš registruotų 25 173 965. Vis tik šio tyrimo rezultatai atskleidė reikšmingas anafilaksijos rizikos sąsajas su atopinėmis ligomis ir astma [40]. Keleto kitų tyrimų rezultatai rodo, kad dažniau anafilaksija nustatoma dėl pasiutligės, tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių (MMRV), vėjaraupių (VAR) vakcinų ir vakcinės nuo juostinės pūslelinės *Herpes zoster (HZV)*, tačiau šis dažnis yra mažas [1]. Stinga informacijos apie vakcinų sukeltas neimunines anafilaksijas. Dažniausiai neimuninė anafilaksija siejama su kompiuterinės tomografijos metu naudojamomis kontrastinėmis medžiagomis arba gadolino kontrastu. Aprašytas klinikinis atvejis dėl

Pulmonologija ir alergologija

PEG išprovokuotos neimuninės anafilaksijos pacientui po COVID-19 mRNA vakcinacijos injekcijos [41].

Nors PJR į vakciną yra labai retos, rekomenduojama 15–30 min. po vakcinacijos stebėti visus pacientus. Svarbu žinoti, kad pacientus, kuriems nustatytas imunodeficitas (pvz., sunkūs T ląstelių imunodeficitai), kontraindikuotina skiepyti bet kokiomis gyvomis vakcinomis (vėjaraupių, raupų, geltonosios karštinės). Pacientus, kuriems reikalingas imunosupresinis gydymas, rekomenduojama, jei įmanoma, paskiepyti dar prieš skiriant imunosupresiją [16].

APIBENDRINIMAS

Vakcinacija tebėra pati svarbiausia ir sėkmingiausia sveikatos intervencija visuomenėje, mažinanti sergamumo ir mirtingumo rodiklius nuo infekcinių ligų. Padidėjusio jautrumo reakcijos į aktyvias vakcinų sudedamąsias dalis yra labai retos, įprastai sukeltos vakcinų komponento (pvz., kiaušinių baltymų), o ne antigeno. Dažniau nustatomos vietinės reakcijos injekcijos vietoje arba vazovagalinės reakcijos, kurios nėra laikomos alergijos klinicine išraiška. Nors anafilaksija dėl vakcinacijos yra reta, vakcinų gamintojai ir vakcinacijos paslaugą teikiančios gydymo įstaigos privalo turėti anafilaksijos valdymo algoritmus ir prirėkus jais remtis.

LITERATŪRA

- McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463–72.
- Messina MR, Crisciotti C, Pellegrini L, Nappi E, Racca F, et al. Desensitization protocols for anti-SARS-CoV-2 vaccines in patients with high risk of allergic reactions. *Vaccines (Basel).* 2023;11(5):910.
- Hill A, Beitelshes M, Pfeifer BA. Vaccine delivery and immune response basics. *Methods Mol Biol.* 2021;2183:1–8.
- Dona DW, Suphioglu C. Egg allergy: diagnosis and immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5010.
- Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ.* 2008;179(6):525–33.
- Reses HE, Dubendris H, Haas L, Barbre K, Ananth S, Rowe T, et al. Coverage with influenza, respiratory syncytial virus, and updated COVID-19 vaccines among nursing home residents – national healthcare safety network, United States, December 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(51):1371–6.
- Land MH, Piehl MD, Burks AW. Near fatal anaphylaxis from orally administered gelatin capsule. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):99–100.
- de la Fuente J. The Alpha-gal syndrome is underdiagnosed. [Artículo traducido] El síndrome de alfa-Gal está infradiagnosticado. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(1):T116–7.
- Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2004;23(5):664–7.
- Stone CA Jr, Rukasin CRE, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694–706.
- Austriaco N. Yeast oral vaccines against infectious diseases. *Front Microbiol.* 2023;14:1150412.
- Yoshino S, Hiraguchi Y, Tatekawa M, Shingaki T, Kumagai Y, Ebishima Y, et al. Vaccine-induced anaphylaxis in a child with cow's milk allergy: lactose hydrate was the culprit. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2022;1(2):87–9.
- Núñez Orjales R, Carballas Vázquez C, Carballada González F, Boquete París M. 2-phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):354–5.
- Nakayama T, Kumagai T, Nishimura N, Ozaki T, Okafuji T, Suzuki E, et al. Seasonal split influenza vaccine induced IgE sensitization against influenza vaccine. *Vaccine.* 2015;33(45):6099–105.
- Tous Romero F, Palencia Perez SI, Rodriguez Peralto JL, de Frutos FJO. Contact allergy to aluminum following vaccination: a report of 3 cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;S0001-7310(21)00098-3.
- Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jensenak M, et al. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy.* 2021;76(6):1640–60.
- Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1273–7.
- Maoz-Segal R, Shavit R, Kidon MI, Offengenden I, Machnes-Maayan D, Lifshitz-Tunitsky Y, et al. Late hypersensitivity reactions to the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine are linked to delayed skin sensitization and prior exposure to hyaluronic acid. *Life (Basel).* 2022;12(12):2021.
- Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA Jr, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):376–85.
- Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2509–10.
- Hurst M, Jordan A, Capstick J, Brewerton M, Cockroft R, Ingram J. Patients with previous immediate hypersensitivity reactions to polyethylene glycol can safely receive the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Intern Med J.* 2022;52(10):1818–20.
- Ju Y, Lee WS, Pilkington EH, Kelly HG, Li S, Selva KJ, et al. Anti-PEG antibodies boosted in humans by SARS-CoV-2 lipid nanoparticle mRNA vaccine. *ACS Nano.* 2022;16(8):11769–80.
- Ieven T, Van Weyenbergh T, Vandebotermert M, Devolder D, Breynaert C, Schrijvers R. Tolerability of polysorbate 80-containing COVID-19 vaccines in confirmed polyethylene glycol-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4470–2.e1.
- Sellaturay P, Gurugama P, Harper V, Dymond T, Ewan P, Nasser S. The Polysorbate containing AstraZeneca COVID-19 vaccine is tolerated by polyethylene glycol (PEG) allergic patients. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(1):12–7.
- Pignatti P, Ramirez GA, Russo M, Marraccini P, Nannipieri S, Asperti C, et al. Hypersensitivity reactions to anti-SARS-CoV-2 vaccines: Basophil reactivity to excipients. *Vaccine.* 2023;41(32):4693–9.
- Fernandez-Davila N, Taylor MG, Anvari S. Hypersensitivity reactions to COVID-19 vaccines-identify high-risk children and vaccinate the rest. *JAMA Pediatr.* 2022;176(5):443–4.
- AlMuhizi F, Ton-Leclerc S, Fein M, Tsoukas C, Garvey LH, Lee D, et al. Successful desensitization to mRNA COVID-19 vaccine in a case series of patients with a history of anaphylaxis to the first vaccine dose. *Front Allergy.* 2022;3:825164.
- Vormehr M, Lehar S, Kranz LM, Tahtinen S, Oei Y, Javinal V, et al. Dexamethasone premedication suppresses vaccine-induced immune responses against cancer. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1758004.
- Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baciu G, Pitic C, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactivity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(3):649–60.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and

- antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339–50.
31. **Ooi EE, Dhar A, Petruschke R, Loch C, Buchy P, Low JGH.** Use of analgesics/antipyretics in the management of symptoms associated with COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):31.
 32. **Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H.** The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68–78.
 33. **Ostrowski SR, Søgaard OS, Tolstrup M, Stærke NB, Lundgren J, Østergaard L, et al.** Inflammation and platelet activation after COVID-19 vaccines – possible mechanisms behind vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *Front Immunol*. 2021;12:779453.
 34. **Bonadonna P, Brockow K, Niedozytko M, Elberink HO, Akin C, Niedozytko B, et al.** COVID-19 Vaccination in mastocytosis: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2139–44.
 35. **Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J.** Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226–32.
 36. **Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al.** Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–21.
 37. **Mori F, Crisafulli G, Bianchi A, Bottau P, Caimmi S, Franceschini F, et al.** Drugs and vaccines hypersensitivity in children with mastocytosis. *J Clin Med*. 2022;11(11):3153.
 38. **Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA Jr.** Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1125–30.
 39. **Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, Konno S, Tomura K, Furuno M, et al.** Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(4):1322–8.
 40. **Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al.** Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy*. 2014;69(2):265–8.
 41. **Khalid MB, Frischmeyer-Guerrero PA.** The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(1):1–13.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų mikrobiomas, imuninių žymenų raiška bei kriobiopsijos diagnostinė vertė

MICROBIOME, IMMUNE MARKERS, AND CRYOBIOPSY DIAGNOSTIC YIELD IN THE PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. 2024 m. gegužės 23 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Vytautas Ankudavičius sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų mikrobiomas, imuninių žymenų raiška bei kriobiopsijos diagnostinė vertė“. Disertacija rengta 2019–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

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

Disertacijos gynimo taryba:

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

doc. dr. Asta Dambrauskienė (Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

doc. dr. Audrius Ivanauskas (Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Edvardas Danila (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Alan Altraja (Tartu universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Summary. Vytautas Ankudavičius successfully defended a doctoral dissertation “Microbiome, immune markers, and cryobiopsy diagnostic yield in the patients with non-small cell lung cancer” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on May 23, 2024. The Dissertation has been prepared at the Department of Pulmonology of the Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2019–2023 year. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

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

The Defense Council:

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

Assoc. Prof. Dr. Asta Dambrauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Assoc. Prof. Dr. Audrius Ivanauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Edvardas Danila (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Alan Altraja (University of Tartu, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1483>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena dažniausių mirties priežasčių Europoje, Azijoje ir Amerikoje. Kasmet nuo šios ligos pasaulyje miršta apie 1,6–1,7 mln. žmonių [1]. Mokslininkai atlieka naujus tyrimus ieškodami dar neatrastų vėžio patogenezės grandžių, mole-

kulinių mechanizmų bei ankstyvos diagnostikos ir gydymo būdų. Periferinių plaučių pažeidimų (PPP) diagnostika yra viena svarbiausių plaučių tyrimų sričių, nes periferiniai plaučių pažeidimai yra vieni iš dažniausiai nustatomų pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje ir kompiuterinės tomografijos (KT)

tyrimais. Morfologinis ir radiologinis šių pokyčių vertinimas yra sudėtingas ir kompleksinis procesas dėl plataus spektro patologijų – nuo nepiktybinių ligų iki plaučių vėžio. Ankstyva periferinių plaučių pažeidimų ir plaučių vėžio diagnostika yra viena iš prioritetinių sveikatos sistemos sričių [2, 3]. Transbronchinė plaučių darinio biopsija yra diagnostikos standartas, tačiau diagnostinė tyrimo vertė yra santykinai maža [4–6]. Transbronchinė žnyplinė plaučių biopsija (TBŽB), kontroliuojama endobronchinio ultragarso radialinio daviklio (EBUG-RD), gali diagnostinę tyrimo vertę padidinti beveik iki 73 proc. [7], tačiau šio tyrimo diagnostinė vertė sumažėja iki 40 proc., kai EBUG-RD yra ekscentrinėje padėtyje darinio atžvilgiu [8]. Elektromagnetinės navigacinės bronchoskopijos (ENB) diagnostinė tyrimo vertė yra apie 88 proc. diagnozuojant PPP, tačiau ENB prieinamumas yra ribotas dėl brangios medicininės įrangos ir vienkartinių priemonių išsigijimo kainos [9]. Alternatyvi didelės diagnostinės vertės procedūra yra transtorakalinė biopsija, kontroliuojant KT, tačiau ši procedūra gali sukelti gana daug komplikacijų, kurių dažnis siekia 23–27 proc. [6, 10, 11]. Transbronchinė plaučių kriobiopsija (TBKB) yra santykinai naujas intersticinių plaučių ligų diagnostikos metodas [12], turintis didelę diagnostinę vertę (80–96 proc.) ir ganėtinai mažą komplikacijų dažnį (3–26 proc.) [13, 14]. Dėl šių priežasčių transbronchinė kriobiopsija bei įvairios šios procedūros modifikacijos (EBUG-RD, rentgenoskopija ir kt.) yra aktyviai tyrinėjamos diagnozuojant periferinius plaučių pažeidimus, ypač plaučių vėžį. Iki šiol atlikti tik keli šios srities bandomieji tyrimai [15, 16].

Šiuo metu viena labiausiai tyrinėjamų ir naujausių mokslo krypčių yra žmogaus mikrobiomo įtaka plaučių vėžio patogenezei, gydymo galimybėms ir išgyvenamumo rodikliams. Pradiniais mikrobiomo tyrimais nustatytas ryšys tarp specifinių mikroorganizmų rūšių ir įvairių ligų, įskaitant vėžį [17–19]. Naujausi moksliniai kvėpavimo takų tyrimai rodo, kad tam tikros bakterijų rūšys gali būti susijusios su plaučių vėžio atsiradimu [20–25]. Vis tik duomenys yra prieštaringi, nes tos pačios bakterijų rūšys gali būti ir normaliosios kvėpavimo takų mikrofloros dalimi [26, 27]. Naujausiuose tyrimuose nustatytas ryšys tarp programuoto ląstelės mirties ligando 1 (PD-L1) raiškos navikiniame audinyje, klinikinio atsako į gydymą imunoterapija ir žmogaus žarnyno mikrobiomo sudėties pokyčių sergant vėžiu. Šie duomenys rodo, kad mikrobiomas ir PD-L1 raiška navikiniame audinyje gali būti laikoma prognostiniu imunoterapijos veiksmu. Deja, šiuo metu nėra žinoma, kaip žarnyno ir plaučių mikrobiomas sąveikauja su imuninėmis ląstelėmis naviko mikroaplinkoje [28, 29]. Sąsajos tarp plaučių mikrobiomo kompozicijos, klinikinių

duomenų ir molekulinį žymenų tirtos tik nedaugelyje nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančių pacientų tyrimų [30–32].

Apibendrinant, šie duomenys suteikia tvirtą pagrindą tolesniems moksliniams tyrimams, kuriuose būtų tiriami nauji intervencinių tyrimų arba esamų tyrimų deriniai. Taip pat šie tyrimai galėtų padėti pagerinti periferinių plaučių pažeidimų diagnostiką bei žarnyno ir plaučių mikrobiomo sudėties pokyčius sergant NSLPV.

Tyrimo tikslas – įvertinti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų transbronchinės kriobiopsijos diagnostinę vertę ir saugumą, taip pat žarnyno ir plaučių mikrobiomo ašį ir imuninius žymenis.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti transbronchinės kriobiopsijos diagnostinį tikslumą, jautrumą, specifiškumą, teigiamą ir neigiamą prognostinę vertę bei saugumą, atliekant šią procedūrą kontroliuojant EBUG-RD ir rentgenoskopija pacientams, kuriems nustatytas PPP.
2. Nustatyti NSLPV sergančių pacientų plaučių ir žarnyno mikrobiomo alfa ir beta įvairovę bei palyginti ją su kontroline grupe.
3. Ištirti sąsajas tarp žarnyno ir plaučių mikrobiomo ašies, klinikinių duomenų bei imuninių žymenų (PD-L1 raiškos ir CD8+ T limfocitų skaičiaus navikiniame plaučių audinyje, interleukino 17, lipopolisacharido, C reaktyviojo baltymo kiekio bei neutrofilų ir limfocitų santykio periferiniame kraujyje).
4. Nustatyti sąsajas tarp žarnyno ir plaučių mikrobiomo ašies, imuninių žymenų bei NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumo rodiklių.

Tyrimo naujumas

Transbronchinė kriobiopsija – tai santykinai naujas intersticinių plaučių ligų diagnostikos metodas, turintis didelę diagnostinę vertę (80–96 proc.) ir sukeliantis mažai komplikacijų (3–26 proc.) [33]. Dėl šios priežasties transbronchinė kriobiopsija, atliekant ją su rentgenoskopija ir (arba) kontroliuojant EBUG-RD, yra aktyviai tyrinėjama diagnozuojant periferinius plaučių pažeidimus ir plaučių vėžį [34]. Iki šiol atlikta mažai mokslinių šios srities tyrimų, o jų duomenys yra riboti dėl mažos tiriamųjų imties.

Pastaraisiais metais atsiradusi ir išpopuliarėjusi naujos kartos genomo sekoskaitos technologija leido pradėti naują kvėpavimo takų tyrimų erą. Šie pasiekimai atskleidė reikšmingus kvėpavimo takų mikrobiomos pokyčius tarp sveikų savanorių ir piktybiniais navikais sergančių tiriamųjų [35]. Vis tik moksliniuose tyrimuose aprašoma mikrobiomos sudėtis tarp panašių sveikatos būklių yra gana skirtinga [36]. Dėl šios priežasties supratimas apie plaučių ir žarnyno mikrobiomos sudėtį, tarpusavio ryšį bei sąveiką, sergant įvairiomis patologijomis, įskaitant ir plaučių vėžį, yra gana ribotas.

Disertacijos

Turimais duomenimis, tai yra pirmasis tyrimas, kuriame analizuojama transbronchinės kriobiopsijos diagnostinė vertė ir saugumas, žarnyno ir plaučių mikrobiomo ašies, klinikinių duomenų bei imuninių žymenų sąveika sergant NSLPV.

METODAI IR TYRIMO EIGA

Tyrimas atliktas 2019–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos, Patologinės anatomijos klinikose ir Virškinimo sistemos tyrimų institute, gavus Kauno regiono biomedicininę tyrimų etikos komiteto leidimą (protokolo Nr. BE-2-51). Tyrimas taip pat buvo užregistruotas Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinio sveikatos instituto tyrimų registre (Nr. NCT05164445).

Visi į tyrimą įtraukti asmenys susipažino ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Šis tyrimas sudarytas iš dviejų dalių – intervencinės ir mikrobiomo. Intervencinėje tyrimo dalyje iš viso dalyvavo 200 pacientų, kuriems krūtinės ląstos kompiuterine tomografija nustatytas PPP, įtartinas kaip navikinis plaučių darinys. Atrankos metu 98 pacientai buvo neįtraukti į tyrimą, nes procedūros metu per 30 min. EBUG-RD nevizualizuotas periferinis plaučių pažeidimas. Kitiems pacientams (n = 102) atlikta TBŽB, iš kurių 48 pacientams, kuriems nebuvo kontraindikacijų, papildomai atlikta ir transbronchinė kriobiopsija (1 pav.).

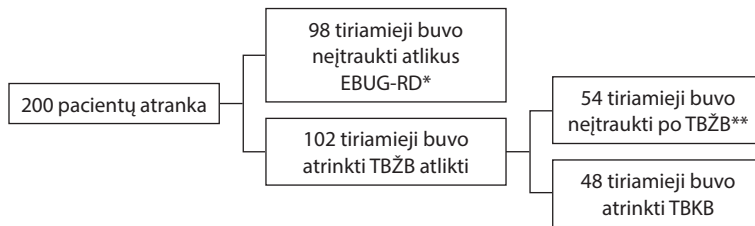
Mikrobiomo tyrimo dalyje dalyvavo 100 pacientų, kuriems įtartas plaučių vėžys ir kurie per pastaruosius 6 mėn. nevartojo antibiotikų. Į šį tyrimą taip pat įtraukta 50 kontrolinės grupės savanorių, kurie per pastaruosius penkerius metus nesirgo onkologine liga ir 6 mėn. iki įtraukimo į tyrimą nevartojo antibiotikų (2 pav.). Tiriant išmatų mikrobiomą, kontrolinės grupės mėginiai – sveikų savanorių išmatų mėginiai, o tiriant plaučių mikrobiomą, kontrolinės grupės mėginiai – plaučių parenchimos biopsijos (nenavikinis plaučių audinys).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Vyrai ir moterys, kurių amžius yra 18–99 metai.
2. Pacientai, kuriems radiologiškai nustatytas PPP, įtartinas kaip plaučių vėžys.
3. Kontrolinė grupė – sveiki savanoriai, nesergantys vėžiu, uždegiminėmis arba infekcinėmis ligomis.
4. Pacientai, kurie perskaitė ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

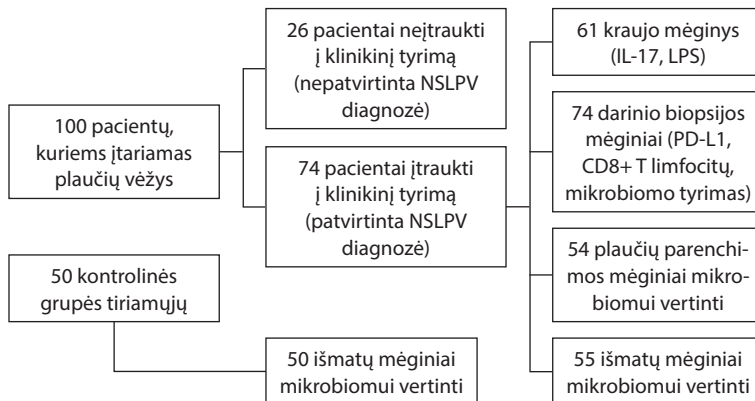
Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Antibiotikų vartojimas per pastaruosius 6 mėn.
2. Ūminė infekcija.
3. Nėštumas.



1 pav. Intervencinės tyrimo dalies algoritmas

EBUG-RD – endbronchinis ultragarsas radialinis daviklis; TBKB – transbronchinė kriobiopsija; TBŽB – transbronchinė žnyplinė biopsija. * Tiriant 30 min. EBUG-RD nevizualizuojamas periferinis plaučių pažeidimas. ** Remiantis papildomais neįtraukimo kriterijais.



2 pav. Mikrobiomo tyrimo dalies algoritmas

IL-17 – interleukinas 17; LPS – lipopolisacharidas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; CD8+ T limfocitai – citotoksiniai T limfocitai; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

4. Diagnozuota onkologinė liga per pastaruosius penkerius metus.
5. Socialiai pažeidžiamos grupės pacientai (pacientai, turintys protinę negalią, nuteistieji ir kt.).
6. Kraujavimo sutrikimai ir koagulopacija.
7. Tiriant 30 min. EBUG-RD nevizualizuojamas PPP.
8. Šalia darinio nustatytos stambios kraujagyslės, kurių skersmuo didesnis nei trys milimetrai, vertinant KT tyrimo duomenis.
9. Pacientai, kuriems dėl sveikatos būklės negalima atlikti bronchoskopijos taikant bendrinę nejautrą (pagal ASA (angl. *American Society of Anesthesiologists*) – 4–6 klasės).

Papildomi neįtraukimo į TBKB pacientų grupę kriterijai:

1. Neįmanoma įkišti kriozondo ir (arba) endbronchinio blokatoriaus į bronchus, kurie yra susiję su PPP.
2. Po TBŽB atsiradęs didelis kraujavimas, kuriam sustabdyti prireikė papildomos intervencijos.
3. Sunki hipoksemija, kai dalinis deguonies slėgis (pO₂) nesiekė 60 mm Hg.
4. Sunki hiperkapnija, kai dalinis anglies dioksido slėgis (pCO₂) viršijo 50 mm Hg.
5. Plaučių difuzinė geba anglies monoksidui (DLCOc), kuri 35 proc. mažesnė nei numatyta vertė.

6. Forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) viršija 800 ml arba FEV_1 nesiekia 30 proc. numatytos vertės.

Visos transbronchinės biopsijos atliktos naudojant bendrinę nejautra, intubavus pacientus 8,5 skersmens nelanksčiu bronchoskopu („KARL STORZ Endoscope“, Tuttingenas, Vokietija). Kitos procedūros atliktos naudojant lankstų vaizdo fibrobronchoskopą („BF-H190“, „Olympus Evis Exera III“, „Olympus“, Tokijas, Japonija), rentgenoskopiją („Philips BV Pulsera Fluoroscopy C-arm“, Tokijas, Japonija) ir kontroliuojant EBUG-RD, be kreipiamojo apvalkalo. Nustačius PPP, esant EBUG-RD, biopsijos vieta papildomai pažymima rentgenoskopo ekrane, o radialinis daviklis pašalinamas. TBŽB atlikta naudojant lankstų fibrobronchoskopą, turintį 2,0 mm skersmens darbinį kanalą ir vienkartinę standartines ovalias biopsijos žnyplės („Olympus“, Tokijas, Japonija). Žnyplės buvo įkišamos į anksčiau pažymėtą biopsijos vietą ir, kontroliuojant rentgenoskopu, paimama 10–12 biopsijos gabaliukų. Jei nėra komplikacijų ir kontraindikacijų po TBŽB, toliau atliekama kriobiopsija. Endobronchinis blokatorius („Olympus“, Tokijas, Japonija) selektyviai įstumiamas į pasirinktą broncho segmentą, susijusį su PPP. Tada 1,1, 1,7 arba 1,9 mm skersmens kriozondas („ERBE CRYO2“ sistema, Tiubingenas, Vokietija) įkišamas į biopsijos vietą per bronchoskopo darbinį kanalą. Kriozondo skersmens pasirinkimas pagrįstas PPP vieta plaučiuose. Pavyzdžiui, jei PPP lokalizuotas viršutinėje skiltyje, naudojamas 1,1 mm skersmens kriozondas, nes jį lengviau įkišti į viršutinės skilties bronchus, palyginti su 1,7 arba 1,9 mm skersmens kriozondu. Siekiant įsitikinti, kad kriozondas yra

tinkamoje biopsijos vietoje, jo padėtis papildomai patikrinama rentgenoskopu. Tęsiant procedūrą, kriozondas šaldomas vidutiniškai 4–11 sek. ir staigiu judesiu ištraukiamas kartu su fibrobronchoskopu. Iškart po šio manevro išpučiamas endobronchinis blokatorius, siekiant sustabdyti galimą kraujavimą. Minėtos manipuliacijos atliekamos pakartotinai, kad būtų paimti 1–6 gabalėliai kriobiopsijos. Kriozondo šaldymo trukmė parenkama pagal kriozondo skersmenį ir gautos biopsijos dydį. Kriobiopsijų skaičius šiame tyrime pagrįstas mėginio dydžiu, numanomomis komplikacijomis ir jų galimu valdymu po kriobiopsijos.

Transbronchinė plaučių parenchimos biopsija atlikta naudojant lankstų fibrobronchoskopą ir vienkartinę standartines ovalias biopsijos žnyplės. Šios procedūros metu rentgenoskopija naudojama siekiant užtikrinti, kad biopsija būtų paimta iš struktūriškai nepakitusių plaučių audinio dalies, esančios daugiau nei 5 cm nuotoliu nuo PPP biopsijos vietos. Procedūros metu paimami ne mažiau kaip penki plaučių parenchimos mėginiai. Kiekvienos transbronchinės procedūros metu naudojamos naujos vienkartinės priemonės.

PPP mėginiai histologiniam tyrimui sudedami į du skirtingus mėgintuvėlius su 10 proc. formalino tirpalu (pirmas mėgintuvėlis skirtas TBŽB, antras – kriobiopsijai) ir išsiunčiami patologiniam tyrimui. Po histologinio tyrimo vertinimo, patvirtinus NSLPV diagnozę, navikiniame plaučių audinyje papildomai analizuojama PD-L1 raiška ir CD8+ T ląstelių kiekis. Dalis PPP ir plaučių parenchimos biopsijos mėginių iškart perkeliama į du skirtingus sterilius mėgintuvėlius ir užšaldomi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kad vėliau juos

1 lentelė. Transbronchinių biopsijų diagnostikos rodiklių palyginimas pagal skirtingus parametrus

Parametrai	TBŽB (n = 48)			TBKB (n = 48)			Kompleksinės procedūros (n = 48)		
	Jautrumas (proc.)	NPV (proc.)	Tikslumas (proc.)	Jautrumas (proc.)	NPV (proc.)	Tikslumas (proc.)	Jautrumas (proc.)	NPV (proc.)	Tikslumas (proc.)
EBUG-RD padėtis									
Šalia pažeidimo	64,3	9,1	82,1	85,7a	20	92,8	86,2b	25	94,6
Pažeidimo	88,9	33,3	94,4	94,4	50	97,2	100	100	100
Pažeidimo dydis									
≤ 3,0 cm	73,1	12,5	86,5	88,5	25	94,2	92,3c	33,3	96,2
> 3,0 cm	75	16,7	87,5	85	25	92,5	95	50	97,5
≤ 2,0 cm	72,7	0	N/A	90,9	0	N/A	100	0	N/A
> 2,0 cm	74,3	18,2	87,1	85,7	28,6	92,9d	91,4e	40	95,7f
Broncho požymis									
Nėra	58,3	28,6	75	75	40	87,5g	83,3	50	91,7h
Yra	79,4	0	N/A	91,2	0	N/A	100j	0	N/A

cm – centimetrai; EBUG-RD – endobronchinis ultragarsas radialinis daviklis; n – tiriamųjų skaičius; NPV – neigiama prognostinė vertė; TBŽB – transbronchinė žnyplinė biopsija; TBKB – transbronchinė kriobiopsija. p – statistinio reikšmingumo lygmuo; N/A – plotas po ROC kreive neapskaičiuotas; a – p = 0,07 TBKB, palyginti su TBŽB; b – p = 0,016 sudėtinės procedūros, palyginti su TBŽB; c – p = 0,063 kompleksinės procedūros, palyginti su TBŽB; d – p = 0,031 TBKB, palyginti su TBŽB; e – p = 0,021 kompleksinės procedūros, palyginti su TBŽB; f – p = 0,031 kompleksinės procedūros, palyginti su TBŽB; g – p = 0,07 TBKB, palyginti su TBŽB; h – p = 0,07 kompleksinės procedūros, palyginti su TBŽB; j – p = 0,002 kompleksinės procedūros, palyginti su TBŽB.

Disertacijos

būtų galima naudoti mikrobiomo tyrimui ir tolesnei duomenų analizei.

Siekiant išsamiau įvertinti mikrobiomą, surinkti 55 išmatų mėginiai iš NSLPV sergančių pacientų ir 50 išmatų mėginių iš kontrolinės grupės savanorių. Mėginiai iškart perkelti į skirtingus sterilius mėgintuvėlius ir užšaldyti -80°C temperatūroje, kad vėliau juos būtų galima naudoti mikrobiomui tirti ir tolesnei analizei atlikti.

Iš NSLPV sergančių pacientų papildomai paimta kraujo, siekiant nustatyti lipopolisacharido, interleukino 17, C reaktyviojo baltymo kiekius, limfocitų ir neutrofilų santykį periferiniame kraujyje.

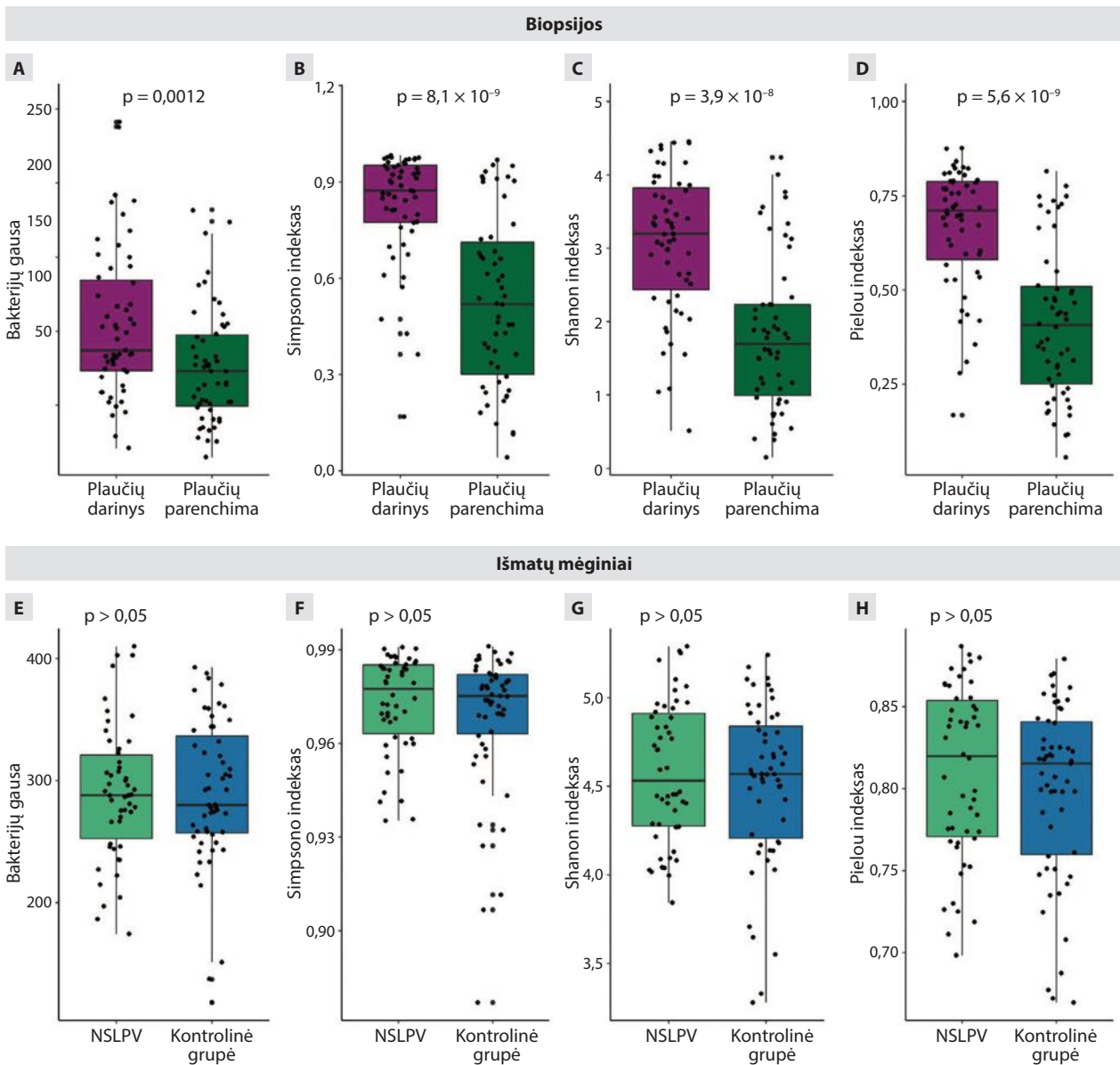
Iš plaučių naviko, plaučių parenchimos ir išmatų mėginių išskirta bakterijų deoksiribonukleorūgštis (DNR), naudojant komercinius rinkinius pagal

gamintojo instrukcijas („Thermo Fisher Scientific“, Masačusetas, JAV). Sudarant 16S rRNR bibliotekas naudojami 16S rRNR geno 27A ir 338R pradmenys, kurie pagausinti polimerazinės grandininės reakcijos metodu. „MiSeq“ platforma naudojama V1–V2 regionų sekai nustatyti (2×300 bp, „Illumina“, Kalifornija, JAV). Bioinformatinė ir statistinė analizė atlikta naudojant „R“ bei „SPSS“ programinių įrangų paketus.

REZULTATAI

Intervencinė tyrimo dalis

TBŽB ir TBKB atliktos 48 pacientams, kuriems radiologiniais tyrimais įtartas periferinis plaučių vėžys. Vidutinis pacientų amžius šioje pacientų grupėje – 69 metai. Dauguma tiriamųjų buvo rūkantys vyrai. Didžioji dalis PPP lokalizuoti viršutinėse plaučių skytelyse.



3 pav. Plaučių biopsijų ir išmatų mėginių alfa įvairovės palyginimas: biopsijų mėginiai (A–D); išmatų mėginiai (E–H)

NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Be to, daugiau nei 50 proc. šių pažeidimų skersmuo buvo mažesnis nei 3,0 cm. Transbronchinių procedūrų diagnostikos rodikliai išanalizuoti pagal šiuos kriterijus: EBUG-RD padėtis PPP atžvilgiu, PPP dydis bei bronchų požymio buvimas KT tyrimo vaizduose. Išsamūs rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

Šiame tyrime taip pat vertintas transbronchinių biopsijų saugumas ir galimos komplikacijos. Iš viso užregistruotos šešios komplikacijos, įvykusios atliekant transbronchines biopsijas: keturiems pacientams (8,33 proc.) nustatytas lengvas kraujavimas po TBŽB ir dviem pacientams (4,16 proc.) nustatytas vidutinio sunkumo kraujavimas po TBKB. Po atliktų intervencijų nė vienam pacientui nenustatytas sunkus kraujavimas, pneumotoraksas, ūminis kvėpavimo nepakankamumas arba nekonstatuota mirtis.

Mikrobiomo tyrimo dalis

Atlikta išsami bakterijų įvairovės analizė, siekiant nustatyti alfa ir beta įvairovės pokyčius NSLPV sergančių pacientų mėginiuose (navikiniame plaučių audinyje, parenchimoje ir išmatose), atsižvelgiant į demografinius veiksnius, rūkymo įpročius, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL), histologinį naviko tipą bei ligos stadiją, PD-L1 raiškos lygį bei CD8+ T ląstelių skaičių navikiniame audinyje, lipopolisacharido, interleukino 17 kiekį serume, C reaktyviojo baltymo kiekį serume, neutrofilų ir limfocitų santykį periferiniame kraujyje bei išgyvenamumo duomenis.

Atlikus alfa įvairovės analizę, nustatyta, kad plaučių navikiniame audinyje bakterijų gausa, įvairovė ir homogeniškumas buvo didesni, palyginti su plaučių parenchimos mėginiais (3 pav.).

Išmatų mėginių alfa įvairovės analizė nerodo reikšmingų skirtumų tarp NSLPV sergančių pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų, tačiau bakterijų kompozicija išmatų mėginiuose tarp NSLPV sergančių pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų buvo skirtinga (4 pav.).

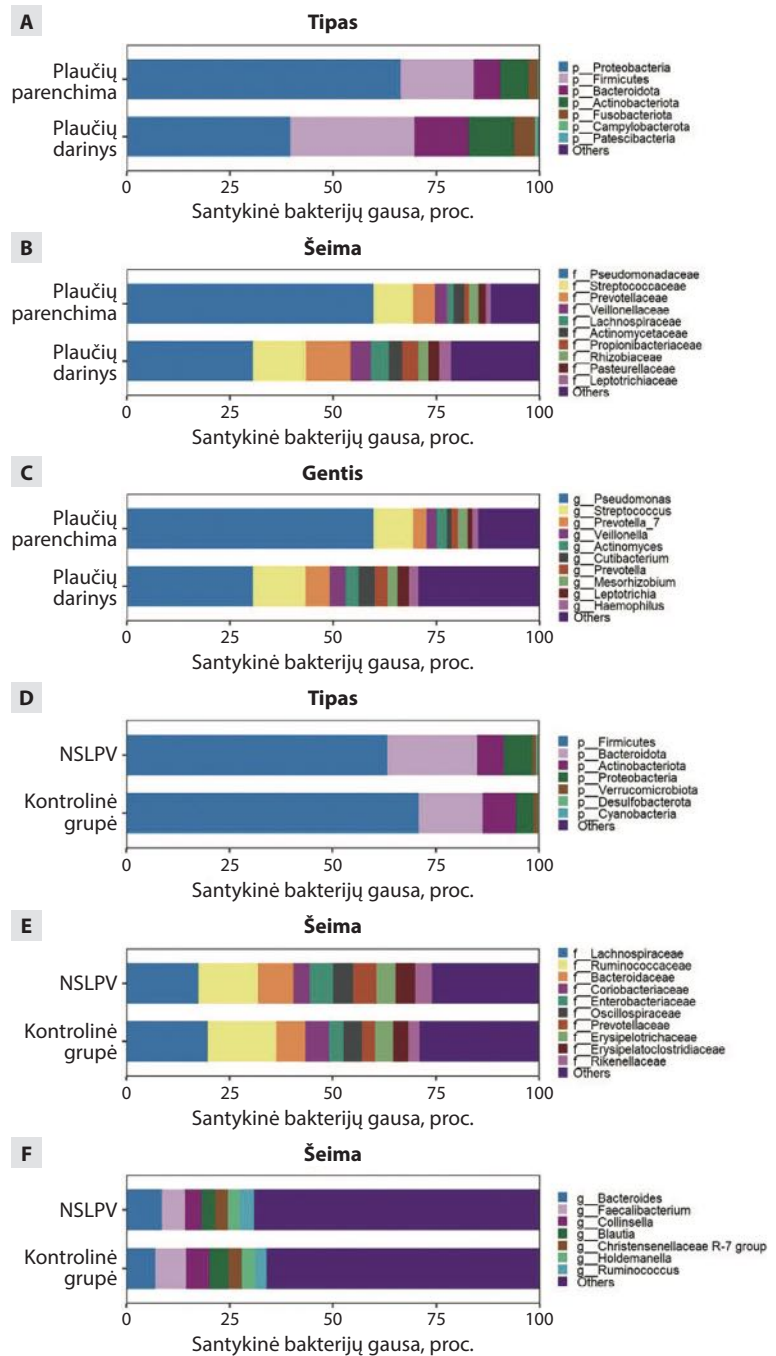
Išsanaizavus alfa įvairovę tarp žarnyno ir plaučių ašies bakterijų, nenustatyta statistškai reikšmingų skirtumų. Beta įvairovės analizė parodė teigiamą koreliaciją tarp *Romboutsia* ir *Alistipes* bakterijų (geno lygmeniu) NSLPV sergančių pacientų plaučių naviko biopsijos ir išmatų mėginių.

Plaučių navikinio audinio mėginiai, paimti iš rūkančių asmenų, papildyti *Alloprevotella tanneriae* ir *Streptococcus salivarius*,

o išmatų mėginiai – *Ruminococcus*, *Holdemanella*, *Sellimonas*, *Solobacterium* ir *Succinivibrio*.

Plaučių navikinio audinio mėginiai, paimti iš plokščiųjų ląstelių karcinoma sergančių pacientų, papildyti *Neisseria subflava*, o NSLPV pacientų, sergančių adenokarcinoma, išmatų mėginiai – *Dialister*, *Ligilactobacillus*, *Haemophilus*, *Megasphaera*, *Veillonella* ir *Butyrivibrio crossotus*.

Streptococcus ir *Actinomyces* bakterijos papildė navikinius plaučių audinius, jei NSLPV sergantiems



4 pav. Bakterijų kompozicijos diagrama: biopsijų mėginiai (A–C); išmatų mėginiai (D–F)

NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; proc. – procentai.

Disertacijos

pacientams diagnozuota ankstyva ligos stadija, o *Neisseria* – navikinius plaučių audinius, sergant įsisenėjusia ligos stadija. NSLPV sergančių pacientų išmatų mėginiai papildyti *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia-Shigella*, *Lachnospiraceae* bakterijomis, esant labiau išplitusiai ligos stadijai.

Plaučių navikiniai audiniai papildyti *Lachnospirales*, *Burkholderiales*, *Christensenellales* ir *Staphylococcales*, jei CD8+ T ląstelių skaičius didesnis už medianą.

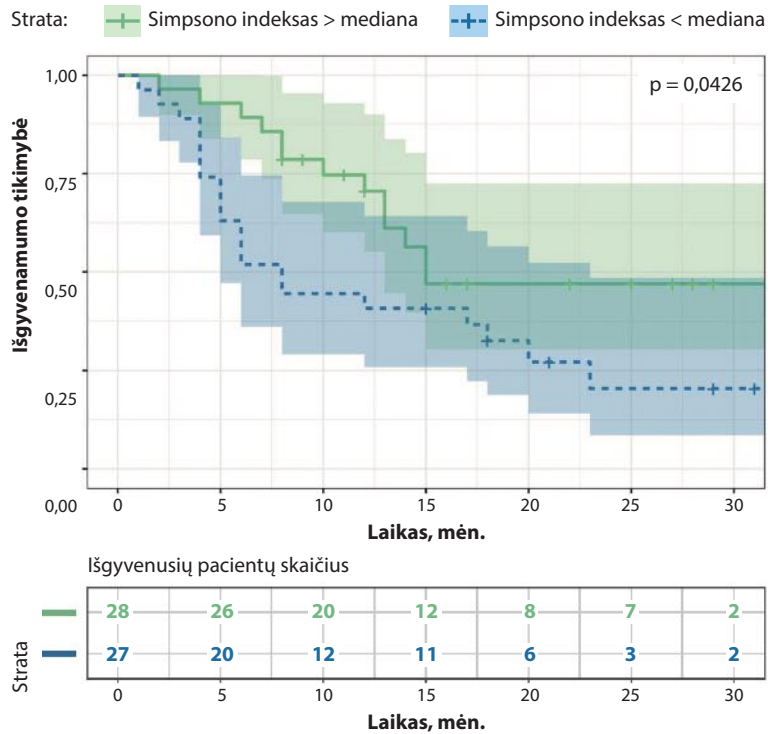
Plaučių navikiniai audiniai papildyti *Corynebacterium* ir *Streptococcus salivarius*, jei lipopolisacharido kiekis yra didesnis, o NSLPV sergančių pacientų išmatų mėginiai papildyti *Hungatella*, jei lipopolisacharido kiekis yra mažesnis.

Bakterijų gausa plaučių navikiniame audinyje atitinkamai mažesnė, kai PD-L1 raiška atitinkamai didesnė. Plaučių navikiniai audiniai, kurių PD-L1 raiška mažesnė, papildyti *Neisseria* ir *Streptococcus infantis*, o išmatų mėginiai, kurių PD-L1 raiška didesnė, papildyti *Olsenella*, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Parasutterella*, *Klebsiella pneumoniae*.

Atlikus NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumo analizę, nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp bakterijų įvairovės išmatų mėginiuose Simpsono indekso ir bendro išgyvenamumo (5 pav.). NSLPV sergančių pacientų, kurių Simpsono įvairovės indeksas buvo didesnis už medianą, palyginti su tais, kurių Simpsono indeksas buvo mažesnis už medianą, išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis ($p = 0,0426$).

IŠVADOS

1. TBKB, atliekama kontroliuojant rentgenoskopija ir EBUG-RD, yra saugi procedūra, kuri turi labai didelę diagnostinę vertę, palyginti su TBŽB, diagnozuojant PPP ir plaučių vėžį. TBKB ir TBŽB derinys gali dar labiau padidinti bendrą procedūrų jautrumą ir diagnostinį tikslumą, įskaitant ir tuos atvejus, kai PPP yra ekscentrinėje padėtyje EBUG-RD atžvilgiu.
2. Atlikus alfa įvairovės analizę, nustatyta, kad NSLPV sergančių pacientų plaučių naviko audiniuose bakterijų gausa, įvairovė ir homogeniškumas buvo didesni, palyginti su plaučių parenchimos mėginiais. Bakterijų kompozicija išmatų mėginiuose tarp NSLPV sergančių pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų buvo skirtinga, tačiau alfa įvairovės analizė reikšmingų skirtumų neparodė. NSLPV sergančių pacientų beta įvai-



5 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo analizė, atsižvelgiant į Simpsono indeksą NSLPV sergančių pacientų išmatų mėginiuose

mėn. – mėnesiai; p – statistinio patikimo lygmuo.

rovės analizė parodė skirtingą plaučių navikų ir parenchimos bakterijų kompoziciją, kaip ir tarp NSLPV sergančių pacientų ir kontrolinės grupės išmatų mėginių.

3. NSLPV sergančių pacientų žarnyno ir plaučių mikrobiomo ašyje nustatytas teigiamas ryšys tarp dviejų bakterijų *Romboutsia* ir *Alistipes* genčių lygmeniu. Mažesnė alfa įvairovė, rodanti bakterijų gausumą, siejama su didesne PD-L1 raiška NSLPV sergančių pacientų navikiniame plaučių audinyje. Be to, beta įvairovės analizė atskleidė specifinius bakterijų sudėties pokyčius, susijusius su rūkymo įpročiais, histologijos tipu, naviko diferencijavimo laipsniu, CD8+ T ląstelių skaičiumi naviko mikroaplinkoje, lipopolisacharido kiekiu ir PD-L1 raiška navikiniame plaučių audinyje.
4. Atlikus išgyvenamumo duomenų analizę, nustatyta, kad didesnė alfa įvairovė, kurią rodo bakterijų gausa išmatų mėginiuose, susijusi su ilgesniu NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumu.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Dėl didesnės diagnostinės vertės (jautrumo ir tikslumo) ir panašaus saugumo TBKB, atliekama kontroliuojant rentgenoskopija ir EBUG-RD, gali būti rekomenduojama kaip įprastos transbronchinės žnyplinės biopsijos alternatyva arba papildoma intervencinė procedūra, ypač esant ekscentrinei PPP padėčiai. Remiantis atlikto ty-

- rimo duomenimis, rekomenduojamas optimalus kriobiopsijos biopatų skaičius yra 2–4 mėginiai. Be to, vidutiniškai reikia 30 procedūrų, kad pulmonologas įgytų reikiamos patirties TBKB atlikti.
2. Atsižvelgiant į tai, kad alfa ir beta įvairovė rodo skirtumus tarp plaučių navikinio darinio ir parenchimos, taip pat tarp NSLPV sergančių pacientų ir kontrolinės grupės išmatų mėginių, būtina atlikti tolesnę žarnyno ir plaučių ašies mikrobiomo, kaip galimo patogenetinio plaučių vėžio veiksnio, analizę.
 3. Atsižvelgiant į tai, kad alfa ir beta įvairovė rodo sąsajas tarp PD-L1 raiškos navikiniame plaučių audinyje ir CD8+ T limfocitų skaičiaus naviko mikroaplinkoje, plaučių naviko ir išmatų mikrobiomo analizė galėtų būti toliau tiriama kaip papildomas nuspėjamas biologinis žymuo NSLPV sergantiems pacientams, gydomiems imuninės kontrolės taško inhibitoriais.
 4. Atsižvelgiant į tai, kad bendras NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumas buvo ilgesnis, kai Simpsono įvairovės indeksas viršijo išmatų mėginių medianą, išmatų mikrobiomas galėtų būti tiriamas kaip papildomas prognostinis biologinis žymuo bendrajam NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumui prognozuoti.

STRAIPSNIAI, KURIUOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. **Ankudavicius V, Miliuskas S, Poskiene L, Vajauskas D, Zemaitis M.** Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy guided by radial endobronchial ultrasound and fluoroscopy in the radiologically suspected lung cancer: a single institution prospective study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1563.
2. **Ankudavicius V, Nikitina D, Lukosevicius R, Tilinde D, Saltienė V, Poskiene L, et al.** Detailed characterization of the lung-gut microbiome axis reveals the link between PD-L1 and the microbiome in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4):2323.

LITERATŪRA

1. **Hanahan D.** Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31–46.
2. **Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al.** British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70(2):ii1–54.
3. **Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al.** European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):650–8.
4. **Jois DS, Mutreja D, Handa A, Moorchung N.** Correlation between transbronchial lung biopsy and lung cytology. *Rev Esp Patol*. 2020;53(2):75–8.
5. **Chen A, Chenna P, Loïselle A, Massoni J, Mayse M, Misselhorn D.** Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions. A 5-year institutional experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):578–82.
6. **Rivera MB, Mehta AC, American College of Chest Physicians.** Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3):131S–148S.
7. **Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB.** Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung

- cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):902–10.
8. **Dhillon SS, Harris K.** Bronchoscopy for the diagnosis of peripheral lung lesions. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):S1047–58.
 9. **Folch EE, Labarca G, Ospina-Delgado D, Kheir F, Majid A, Khandhar SJ, et al.** Sensitivity and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung cancer diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;158(4):1753–69.
 10. **Padrão E, Rodrigues M, Guimarães S, Caetano Mota P, Melo N, Souto Moura C, et al.** Diagnostic yield of computed tomography-guided transthoracic lung biopsy in diffuse lung diseases. *Respiration*. 2018;96(5):455–63.
 11. **Şahin C, Yılmaz O, Üçpınar BA, Uçak R, Temel U, Başak M, et al.** Computed tomography guided transthoracic core needle biopsy of lung masses: technique, complications and diagnostic yield rate. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(1):47–51.
 12. **Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al.** Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COL-DICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171–81.
 13. **Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F.** Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2186–203.
 14. **Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciocchi S, et al.** Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments – diagnostic yield and complications. *Respiration*. 2017;93(4):285–92.
 15. **Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.** Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A Systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1828–38.
 16. **Arimura K, Kondo M, Nagashima Y, Kanzaki M, Kobayashi F, Takeyama K, et al.** Comparison of tumor cell numbers and 22C3 PD-L1 expression between cryobiopsy and transbronchial biopsy with endobronchial ultrasonography-guide sheath for lung cancer. *Respir Res*. 2019;20(1):185.
 17. **Khatoun J, Rai RP, Prasad KN.** Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(2):147–58.
 18. **Zhang T, Joubert P, Ansari-Pour N, Zhao W, Hoang PH, Lokanga R, et al.** Genomic and evolutionary classification of lung cancer in never smokers. *Nat Genet*. 2021;53(9):1348–59.
 19. **Garrett WS.** The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019;364(6446):1133–5.
 20. **Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, et al.** Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*. 2016;17(1):163.
 21. **Cameron SJS, Lewis KE, Huws SA, Hegarty MJ, Lewis PD, Pachebat JA, et al.** A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177062.
 22. **Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, et al.** Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Sep 1];102:89–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500216305153>
 23. **Druzhinin VG, Matskova LV, Demenkov PS, Baranova ED, Volobaev VP, Minina VI, et al.** Taxonomic diversity of sputum microbiome in lung cancer patients and its relationship with chromosomal aberrations in blood lymphocytes. *Sci Rep*. 2020;10(1):9681.
 24. **Laroumagne S, Lepage B, Hermant C, Plat G, Philippeau M, Bigay-Game L, et al.** Bronchial colonisation in patients with lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J*. 2013;42(1):220–9.
 25. **Vernocchi P, Gili T, Conte F, Del Chierico F, Conta G, Miccheli A, et al.** Network analysis of gut microbiome and metabolome to discover microbiota-linked biomarkers in patients affected by non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8730.

Disertacijos

26. Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):633–42.
27. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *mBio.* 2017;8(1):e02287–16.
28. Chellappan DK, Sze Ning QL, Su Min SK, Bin SY, Chern PJ, Shi TP, et al. Interactions between microbiome and lungs: paving new paths for microbiome based bio-engineered drug delivery systems in chronic respiratory diseases. *Chem Biol Interact.* 2019;310:108732.
29. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2739–49.
30. Oosterlinck B, Ceuleers H, Arras W, De Man JG, Geboes K, De Schepper H, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer. *Microbiome.* 2023;11(1):86.
31. Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions. *Oncologist.* 2019;24(11):S31–41.
32. Krawczyk P, Kowalski DM, Krawczyk KW, Szczyrek M, Mlak R, Rolski A, et al. Predictive and prognostic factors in second- and third-line erlotinib treatment in NSCLC patients with known status of the EGFR gene. *Oncol Rep.* 2013;30(3):1463–72.
33. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;157(4):1030–42.
34. Tang Y, Tian S, Chen H, Li X, Pu X, Zhang X, et al. Transbronchial lung cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions. A narrative review. *Pulmonology.* 2023;S2531-0437(23)00163-0.
35. Zhou H, Suo J, Zhu J. [Therapeutic relevance of human microbiota and lung cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019;22(7):464–9.
36. Yang JJ, Yu D, Xiang YB, Blot W, White E, Robien K, et al. Association of dietary fiber and yogurt consumption with lung cancer risk: a pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):e194107.

Eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas ir imuninio atsako ypatumai sergant 2 tipo astma

PROLIFERATIVE ACTIVITY OF EOSINOPHIL SUBTYPES AND IMMUNE RESPONSE CHARACTERISTICS IN TYPE 2 ASTHMA

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. 2024 m. rugpjūčio 13 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame medicinos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Jolita Palačionytė sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas ir imuninio atsako ypatumai sergant 2 tipo astma“. Disertacija rengta 2019–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Kęstutis Malakauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

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

prof. habil. dr. Albinas Naudžiūnas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Saulius Šatkauskas (Vytauto Didžiojo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Johann Christian Virchow (Rostoko universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Summary. Jolita Palačionytė successfully defended a doctoral dissertation “Proliferative activity of eosinophil subtypes and immune response characteristics in type 2 asthma” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on August 13, 2024. The Dissertation has been prepared at the Department of Pulmonology of the Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2019–2023. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

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

The Defense Council:

Prof. Habil. Dr. Vaiva Lesauskaitė (Lithuanian University of Health Sciences Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

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

Prof. Habil. Dr. Albinas Naudžiūnas (Lithuanian University of Health Sciences Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Saulius Šatkauskas (Vytautas Magnus University, Natural Sciences Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Johann Christian Virchow (University of Rostock Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1484>

IVADAS

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga [1]. Ši liga yra viena labiausiai paplitusių lėtinių ligų pasaulyje [2]. Astma serga visų šalių gyventojai, tačiau didžiausias sergamumas fiksuojamas išsivysčiusiose Vakarų šalyse [3]. Higienos instituto duomenimis, 2023 m. Lietuvoje astma sergančių asmenų skaičius siekė 67 tūkst. Panašus sergamumas išlieka nuo 2020 m. Astmai būdingas dusulys, kosulys, švokštimas, spaudimas krūtinėje [1, 4–6]. Šie simptomai įprastai

pastebimi ankstyvame amžiuje, bet tuo metu nėra saviti ir dažnai gali būti susiję su virusine kvėpavimo takų infekcija [7]. Neišnešiojimas, ankstyvos plaučių infekcijos, rinitas, rūkymas ir nutukimas yra astmos rizikos veiksniai [6].

Astma yra sudėtingesnė liga, nei manyta anksčiau, nes ji yra nevienalytė [8]. Atkreipus dėmesį į tai, pradėta domėtis astmos patogenezė, kvėpavimo takų uždegimo charakteristikomis, klinikine eiga. Taip prieš daugiau nei 10 metų pradėtos vartoti fenotipo

Disertacijos

ir endotipo sąvokos [9]. Astmos fenotipų atpažinimas yra pakankamai tikslus, atsižvelgiant į paciento lytį, amžių, alergijų (ne)buvimą, šeiminių alerginių ligų anamnezę, amžių, kai diagnozuota astma (vaikystėje arba suaugus), atsaką į gydymą įkvepiamaisiais gliukokortikoidais ir kt. [10]. Astmos endotipo atpažinimas yra sudėtingesnis, reikalaujantis astmos patogenezės išmanymo. Tiek astmos fenotipą, tiek endotipą atpažinti padeda biologiniai žymenys [11]. Astma dažniausiai siejama su 2 tipo uždegimu [12], todėl įprastai naudojami 2 tipo biologiniai žymenys [11]: eozinofilų kiekis kraujyje ir skrepliuose, bendro imunoglobulino (Ig) E kiekis kraujyje, azoto monoksido kiekis iškvepiamame ore (Fe_{NO}) ir peristino kiekis serume [13], tačiau nė vienas jų nėra idealus [14]. Dėl šios priežasties ieškoma naujų, su 2 tipo uždegimo patogenezė susijusių žymenų [15]. Manoma, kad biologiškai aktyvios medžiagos, dalyvaujančios 2 tipo astmos patogenezėje, galėtų būti laikomos šiais žymenimis [16], tačiau reikia atlikti papildomus tyrimus.

Eozinofilai laikomi vienu iš svarbiausių ląstelių sergant astma [17–19]. Nustatyti du eozinofilų potipiai plaučiuose – uždegiminiai ir rezidentiniai. Panašius eozinofilus galima aptikti ir kraujyje: į plaučių rezidentinius eozinofilus panašias ląsteles (Eos_{rez}) bei į uždegiminius eozinofilus panašias ląsteles ($Eos_{užd}$). Šios ląstelės astmos patogenezėje veikia skirtingai [20]: $Eos_{užd}$ dalyvauja uždegiminiame atsake, o Eos_{rez} palaiko audinių homeostazę [21]. Eozinofilų kiekį kraujyje ir plaučiuose, jų išgyvenamumą, brendimą ir aktyvumą skatina citokinai – interleukinas 3, interleukinas 5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys (GM-CSF), kurie vadinami eozinofilopoetiniais. Aktyvinti eozinofilai išskiria biologiškai aktyvias medžiagas, kurios pasižymi proliferaciniu aktyvumu bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelėms [22] ir taip lemia šių ląstelių proliferaciją bei bronchų struktūros pokyčius. Taip pat eozinofilų paviršiuje yra išreikšti citokinų receptoriai, įskaitant IL-3, IL-5 ir GM-CSF receptorių [23]. Eozinofilopoetiniai gali sustiprinti savo receptorių genų raišką ir taip suintensyvinti signalo perdavimą eozinofilams, prailginti jų išgyvenamumą, padidinti aktyvumą bei sustiprinti uždegiminį atsaką [24]. Eozinofilopoetinių poveikis eozinofilams priklauso ne tik nuo šių citokinų kiekio, bet ir nuo jų receptorių kiekio eozinofilų paviršiuje [25].

Astmos gydymo tikslas – kontroliuoti simptomus, sumažinti su astma susijusių paūmėjimų, su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų ir mirtingumo riziką [26]. Astma įprastai lengvai kontroliuojama standartiniu gydymu, vis dėlto ne visada pavyksta kontroliuoti ligos eigą [27]. Apie 5–10 proc. pacientų serga nekontroliuojama arba sunkia astma, dėl kurios

padidėja mirtingumas, hospitalizacijos poreikis, prasėja gyvenimo kokybė ir didėja sveikatos priežiūros išlaidos [28, 29]. Dėl šių priežasčių gydant astmą vis dažniau vartojamas klinikinės remisijos terminas [30]. Šiuo terminu apibūdinamas aukštas ligos kontrolės lygis, įskaitant astmos simptomų, paūmėjimų ir geriamųjų gliukokortikoidų poreikio nebuvimą, taip pat optimalią plaučių funkciją [31]. Atlikti tyrimai parodė, kad astmos gydymas gali būti individualizuotas ir dėl to veiksmingesnis, jeigu jis parenkamas pagal klinikinį požymius, vyraujančią patogenezinį kelią ir jame dalyvaujančius citokinus [32]. Atlikti tyrimai parodė, kad klinikinę remisiją pasiekti padeda monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš 2 tipo uždegimo citokinus ir jų receptorių [33]. Sergant astma dažniausiai vyrauja 2 tipo uždegimas, todėl tikslinga ir toliau gilintis į jo patogenezę. Taigi, iki šiol yra nepakankamai įvertintas eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas. Taip pat stinga biologinių žymenų, galinčių padėti parinkti individualizuotą astmos gydymą bei prognozuoti ligos eigą.

Tyrimo tikslas – ištirti eozinofilų potipių proliferacinį aktyvumą ir imuninio atsako ypatumus sergant 2 tipo astma.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti eozinofilopoetinių (interleukino 3, interleukino 5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio veiksnio) poveikį pacientų, sergančių 2 tipo astma, ir sveikų asmenų eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui *in vitro*.
2. Nustatyti lėtinio uždegimo ir kraujo oksidacinio streso biologinių žymenų bei užląstelinio užpildo apykaitos komponentų kiekį serume sergant alergine astma, palyginti su sveikais asmenimis, ir jų kitimą, veikiant *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenų.
3. Įvertinti pacientų, sergančių sunkia 2 tipo eozinofiline astma, biologinių žymenų (alarminių, citokinų, chemokinų, tirpių receptorių) kiekio serume kitimą ir klinikinės remisijos kriterijus, blokuojant interleukiną 5 monokloniniu antikūnu 24 sav. laikotarpyje.

Tyrimo naujumas

Eozinofilų tyrimai atliekami nuo XIX a. ir yra tęsiami iki šiol [34]. Jau anksčiau atliktuose tyrimuose nustatyta, kad eozinofilai turi įtakos BLR ląstelių proliferacijai [35, 36], tačiau nevertinta, ar eozinofilopoetiniai sustiprina eozinofilų proliferacinį aktyvumą. Straipsnyje aprašytame tyrime siekta nustatyti eozinofilopoetinių (IL-3, IL-5 ir GM-CSF) poveikį eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui. Tyrimo naujovė – tyrime naudoti eozinofilopoetiniais aktyvuoti kraujo eozinofilų potipiai ($Eos_{užd}$ ir Eos_{rez}), iš kurių, kartu su BLR ląstelėmis, sudarytos kompleksinės kultūros. Tokiu būdu siekta parodyti skirtingą eozinofilų potipių

proliferacinį aktyvumą, veikiant skirtingiems eozinofilopoezinams.

Biologiniai žymenys gali padėti atpažinti astmos endotipą ir fenotipą bei padidinti sėkmingo astmos gydymo tikimybę, pagerinti gydymo rezultatus [15]. Šiame tyrime siekta surasti naujas 2 tipo uždegimo patogenezėje dalyvaujančias biologiškai aktyvias medžiagas, kurios galėtų būti laikomos 2 tipo uždegimo žymenimis. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, pasirinkta 10 iki šiol mažai tirtų kraujyje cirkuliuojančių biologiškai aktyvių medžiagų [37–39]. Pasirinktos medžiagos suskirstytos į tris grupes pagal jų svarbą astmos patogenezėje: lėtinio uždegimo žymenys, kraujo oksidacinio streso žymenys ir užląstelinio užpildo apykaitos komponentai. Tyrimai taip pat atlikti po bronchų provokacijos *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu, o tai iki šiol nebuvo atlikta.

Per pastarąjį dešimtmetį astmos gydyme įvyko didelis proveržis – naujai sukurti vaistai, veikiantys 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinus ir jų receptorių [40]. Monokloniniai antikūnai prieš IL-4, IL-5, IL-13 ir užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (TSLP) veiksmingai gydo sergančiuosius sunkia eozinofiline astma (SEA) [41]. Blokuojant IL-5, pastebimas ypač geras atsakas dėl plataus IL-5 poveikio eozinofilams [42]. Dėl šios priežasties tyrimui pasirinktas monokloninis antikūnas prieš IL-5 mepolizumabas. Siekta iširti, ar monokloniniai antikūnai prieš IL-5 veikia kitus 2 tipo uždegimo žymenis. Pasirinkta tirti: alarminus (IL-25, IL-33 ir TSLP), kurie yra itin svarbūs inicijuojant 2 tipo uždegimą; pagrindinius 2 tipo uždegimo citokinus (IL-4, IL-5 ir IL-13), kurie skatina eozinofilų kiekio padidėjimą; chemokiną (eotaksiną), kuris skatina eozinofilų migraciją; tirpius receptorių (tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetą (sIL-5R α) ir tirpaus didelio afiniteto imunoglobulino E receptorių (sFc ϵ RI)). Minėtų aspektų pagrindu parengtas tyrimo planas.

METODAI

Bioetikos komiteto leidimas

Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Pulmonologijos klinikoje, gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-13, po papildymo – Nr. BE-2-13/2015). Tyrimo laikotarpiu suplanuoti nauji tyrimai, dėl ko gautas dar vienas bioetikos leidimas (Nr. BE-2-58, po papildymo – Nr. BE-2-58/2020). Į tyrimą įtraukti tik informuoto asmens sutikimo formą pasirašę tiriamieji. Tyrimas atliktas laikantis 1964 m. Helsinkio deklaracijos principų. Šis tyrimas taip pat registruotas klinikinių tyrimų interneto puslapyje (identifikacijos numeris NCT04542902, prieiga internete: www.clinicaltrials.gov).

Tiriamųjų populiacija

Tiriamųjų populiaciją sudarė Kauno klinikų pacientai ir sveiki savanoriai. Tyrimas vykdytas nuo 2019 m. rugsėjo mėn. iki 2023 m. rugsėjo mėn. Tyrime dalyvavo 100 asmenų: 37 sergantieji nesunkia alergine astma (AA), 36 sergantieji alergine arba nealergine SEA ir 27 sveiki asmenys (SA). Priklausomai nuo daktaro disertacijos uždavinio, pagrindinė tyrimo grupė – sergantieji nesunkia AA ir (arba) SEA. Kontrolinę grupę atstovavo sveiki tiriamieji.

Tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Bendri įtraukimo kriterijai visiems tiriamiesiems: tiriamųjų amžius – nuo 18 iki 80 metų, pasirašyta informuoto asmens sutikimo forma. Įtraukimo kriterijai AA grupės tiriamiesiems: diagnozuota nesunki AA, mažiausiai 1 mėn. nevartojami įkvėpiamieji gliukokortikoidai, atopija mažiausiai vienam alergenui (*Dermatophagoides pteronyssinus*), kuri patvirtinta odos dūrio mėginiais. Įtraukimo kriterijai SEA grupės tiriamiesiems: ne mažiau nei prieš vienerius metus diagnozuota SEA, gydyti vartojamos didelės įkvėpjamųjų gliukokortikoidų dozės kartu su ilgo veikimo β_2 agonistu, nekontroliuojama ligos eiga (≥ 2 astmos paūmėjimai per vienerius metus, kurių metu vartojami geriamieji gliukokortikoidai), eozinofilų kiekis kraujyje siekia arba viršija $0,3 \times 10^9/l$. Įtraukimo kriterijai SA grupės tiriamiesiems: kvėpavimo sistemos ligų ir kvėpavimo simptomų nebuvimas, klinikinių alergijos simptomų ir atopijos nebuvimas (paneigta odos dūrio mėginiais). Bendri neįtraukimo kriterijai visiems tiriamiesiems: rūkymas (buvę rūkaliai), nėštumas, maitinimas krūtimi, kitos lėtinės kvėpavimo sistemos ligos, kliniškai reikšmingos nekontroliuojamos gretutinės ligos, kvėpavimo takų infekcija, kuria persirgta mažiau nei prieš 1 mėn.

Tyrimo etapai ir eiga

Pirmam disertacijos uždaviniui įgyvendinti tirti 46 asmenys: 18 sergančiųjų sunkia nealergine eozinofiline astma (SNEA), 17 sergančiųjų AA ir 11 SA. Atrankos vizitų metu vertinti visų tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai, juos atitikus pasirašyta informuoto asmens sutikimo forma, atlikta spirometrija ir odos dūrio mėginiai. Pirmo vizito metu, kuris vykdytas ne vėliau nei 7 d. nuo atrankos vizito, visiems tiriamiesiems paimtas kraujo mėginėlis, atliktas Fe_{NO} tyrimas ir spirometrija. Sergantieji AA ir SNEA taip pat turėjo užpildyti astmos kontrolės testą, o sergantiesiems AA papildomai atliktas ir bronchų inhaliacinis provokacinis mėginys su *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu. Sergantieji AA, praėjus 24 val. nuo bronchų inhaliacinio provokacinio mėginio su alergenu atlikimo, atvyko antram vizitui, kurio metu paimtas kraujo mėginėlis, atliktas Fe_{NO} tyrimas ir spirometrija. Antram uždavi-

Disertacijos

niui įgyvendinti tirti 36 asmenys: 20 sergančiųjų AA ir 16 SA. Šių grupių tiriamųjų tyrimo eiga buvo tokia pati, kaip ir įgyvendinant pirmą uždavinį. Trečiam uždaviniui įgyvendinti tirta 18 asmenų. Visi jie sirgo alergine arba nealergine SEA ir visiems skirtas gydymas monokloniniu antikūnu prieš IL-5 mepolizumabu. Šių pacientų tyrimas tęstas 24 sav. Per šį laikotarpį pacientai atvyko į keturis vizitus (prieš pradedant gydymą mepolizumabu, po 4 sav., 12 sav. ir 24 sav. nuo gydymo pradžios). Visų vizitų metu tiriamiesiems atliktas Fe_{NO} tyrimas, spirometrija, užpildytas astmos kontrolės testas ir į podį suleista mepolizumabo.

Instrumentiniai tyrimai

Plaučių funkcijai vertinti atlikta spirometrija. Šis tyrimas atliktas visiems tiriamiesiems. Bronchų obstrukcijos grįžtamumui vertinti – bronchų plėtimo mėginys. Šis tyrimas atliktas tiems AA grupės pacientams, kuriems atrankos vizito metu, atliekant spirometriją, nustatyta bronchų obstrukcija. Siekiant vertinti bronchų hiperreaktyvumą, atliktas bronchų inhaliacinis provokacinis mėginys su metacholinu. Šis tyrimas atliktas tiems AA grupės tiriamiesiems, kuriems atrankos vizito metu, atliekant spirometriją, bronchų obstrukcija nenustatyta. Bronchų inhaliacinis provokacinis mėginys su *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu atliktas visiems AA grupės tiriamiesiems. 2 tipo uždegimui nustatyti ir jo intensyvumui vertinti visiems tiriamiesiems atliktas Fe_{NO} tyrimas. Tiriamųjų įsijautrinimas alergenams vertintas atliekant odos dūrio mėginius su dažniausiai aplinkoje pasitaikančiais alergenais.

Laboratoriniai tyrimai

Iš kiekvieno tiriamojo į sterilius vakuuminius mėgintuvėlius paimta maždaug 20–50 ml kraujo (priklausomai nuo tyrimo vizito). Eozinofilams iš tiriamųjų kraujo išskirti naudotas aukšto tankio gradientas („Ficoll“, „GE Healthcare“, Suomija). Eozinofilų skirstymas potipiais atliktas naudojant magnetinius rutuliukus, konjuguotus su antikūnais („Miltenyi Biotec“, Somerville, Masačusetsas, JAV) prieš CD62L, išreikštus ant Eos_{rez} (ne ant $Eos_{užd}$) ląstelių paviršiaus. Kompleksinėms ląstelių kultūroms sudaryti naudotos nemirtingos sveiko žmogaus BLR ląstelės, išskirtos iš vieno donoro, įamžintos žmogaus telomerazės atvirkštinės transkriptazės raiška. Imunofermentinės analizės (ELISA) tyrimas ir „Luminex® 100/200™“ technologija naudota biologiškai aktyvių medžiagų kiekiui serume išmatuoti.

Statistinė duomenų analizė

Duomenų bazė sukurta naudojant „Microsoft Office Excel“. Statistinė analizė atlikta „SPSS“ ir „GraphPad Prism“ statistinėmis programinėmis įrangomis („IBM SPSS Statistics 20“, Čikaga, JAV, ir „GraphPad Prism

8.0.1“, „GraphPad Software Inc.“, San Diegas, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Duomenų pasiskirstymo normalumas tikrintas naudojant Šapiro-Vilko testą. Pateikiami normalųjį skirstinį tenkinančių duomenų vidurkiai su standartinė vidurkio paklaida, o normaliojo skirstinio netenkinantys duomenys pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu diapazonu. Duomenų pasiskirstymas neatitiko normalumo testo, todėl vertinant skirtumą tarp dviejų nepriklausomų grupių, kurių kiekvienoje buvo nedidelis duomenų kiekis, naudotas neparаметrinis Mano-Vitnio U testas. Siekiant vertinti skirtumą tarp dviejų priklausomų imčių, taikytas neparаметrinis Vilkoksono suderintų porų ranginis testas. Dviejų duomenų rinkinių koreliacijai vertinti naudotas Spirmeno ranginės koreliacijos koeficientas. Statistiškai reikšmingais laikyti rezultatai, kai statistinio patikimumo lygmuo (p) neviršijo 0,05.

REZULTATAI

Įgyvendinant pirmą disertacijos uždavinį tirta 18 sergančiųjų SNEA, 17 sergančiųjų nesunkia AA ir 11 SA (iš viso – 46 tiriamieji). SNEA grupės tiriamieji buvo reikšmingai vyresni nei AA ir SA grupių. Taip yra dėl to, kad SNEA pasireiškia vyresniame amžiuje. SNEA grupės tiriamieji turėjo didesnę kūno masės indeksą (KMI), palyginti su AA ir SA grupėmis. Forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) tiriamųjų, sergančių SNEA, grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei AA ir SA grupėse. Tiek SNEA, tiek AA grupių tiriamųjų kraujyje eozinofilų kiekis buvo reikšmingai didesnis nei SA grupėje, o lyginant abi astma sergančiųjų grupes tarpusavyje, pastebėta, jog SNEA grupės tiriamųjų kraujyje eozinofilų yra daugiau nei sergančiųjų AA. Abiejose sergančiųjų astma grupėse Fe_{NO} kiekiai buvo reikšmingai didesni, palyginti su SA grupe, tačiau lyginant tarpusavyje, reikšmingo skirtumo nenustatyta. Bendras IgE kiekis buvo reikšmingai didesnis abiejose sergančiųjų astma grupėse, o lyginant šias grupes tarpusavyje – AA sergančiųjų grupėje. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Tirtas eozinofilopoetinių (IL-3, IL-5 ir GM-CSF) poveikis eozinofilų potipių ($Eos_{užd}$ ir Eos_{rez}) proliferaciniam aktyvumui. IL-3 neturėjo įtakos nei $Eos_{užd}$, nei Eos_{rez} proliferaciniam aktyvumui SNEA sergančiųjų grupėje. O IL-5 ir GM-CSF reikšmingai sustiprino abiejų eozinofilų potipių proliferacinį aktyvumą (BLR ląstelių kiekis reikšmingai padidėjo inkubuojant su IL-5 ir GM-CSF aktyvintais eozinofilais, palyginti su BLR ląstelėmis, inkubuotomis neaktyvintais eozinofilais). AA grupėje IL-5 ir GM-CSF taip pat reikšmingai sustiprino abiejų eozinofilų potipių proliferacinį aktyvumą (BLR ląstelių kiekis reikšmingai padidėjo inkubuojant su IL-5 ir GM-CSF aktyvintais eozinofilais, palyginti su BLR ląstelėmis, inkubuotomis

neaktyvintais eozinofilais). IL-3 neturėjo reikšmingos įtakos abiejų eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui. SA grupėje tik IL-5 reikšmingai sustiprino $Eos_{užd}$ proliferacinį aktyvumą (BLR ląstelių kiekis reikšmingai padidėjo inkubuojant su IL-5 aktyvintais eozinofilais, palyginti su BLR ląstelėmis, inkubuotomis neaktyvintais eozinofilais). IL-3 ir GM-CSF neturėjo įtakos abiejų eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui SA grupėje. IL-5 poveikis $Eos_{užd}$ proliferaciniam aktyvumui buvo reikšmingai didesnis SNEA grupėje, palyginti su AA grupe. GM-CSF poveikis Eos_{rez} proliferaciniam aktyvumui buvo reikšmingai didesnis SNEA grupėje, palyginti su AA grupe. IL-3 ir GM-CSF poveikis $Eos_{užd}$ proliferaciniam aktyvumui buvo reikšmingai didesnis AA grupėje, palyginti su SA grupe. Nustatyta, jog IL-3, IL-5 ir GM-CSF reikšmingai stipriau veikia Eos_{rez} proliferacinį aktyvumą AA grupėje, palyginti su SA grupe. IL-3, IL-5 ir GM-CSF poveikis abiejų eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui buvo reikšmingai didesnis SNEA grupėje, palyginti su SA grupe. Gauti rezultatai pateikiami 2 lentelėje ir 1 pav.

Taip pat tirtas bronchų provokacijos alergenu poveikis BLR ląstelių kiekiui po 72 val. inkubacijos kartu su eozinofilo-poetiniais aktyvintais $Eos_{užd}$ ir Eos_{rez} . BLR ląstelių kiekis vertintas prieš ir praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. Tyrimo metu nustatyta, kad bronchų provokacija alergenu reikšmingai padidino BLR ląstelių kiekį po inkubacijos kartu su IL-5 ir GM-CSF aktyvintais Eos_{rez} , palyginti su BLR ląstelių kiekiu prieš bronchų provokaciją alergenu. O bronchų provokacija alergenu neturėjo reikšmingo poveikio BLR ląstelių kiekiui po inkubacijos kartu su IL-3 aktyvintais Eos_{rez} , palyginti su šių ląstelių kiekiu prieš bronchų provokaciją. Bronchų provokacija alergenu reikšmingai nepakeitė BLR ląstelių kiekio po 72 val. inkubacijos kartu su IL-3, IL-5 ir GM-CSF aktyvintais $Eos_{užd}$, palyginti su BLR ląstelių kiekiu prieš bronchų provokaciją alergenu. Gauti rezultatai pateikiami 3 lentelėje ir 2 pav.

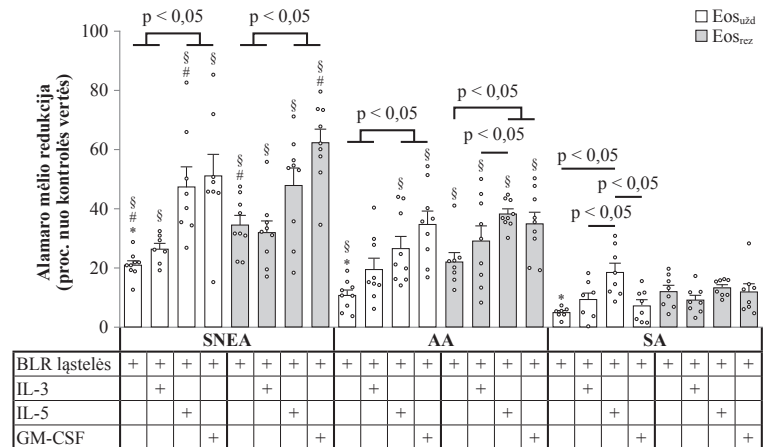
Igyvendinant antrą disertacijos uždavinį tirta 20 sergančiųjų AA ir 16 SA. 4 lentelėje pateikiami abiejų tiriamųjų grupių demografiniai ir klinikiniai duomenys. AA ir SA grupių tiriamieji amžiumi ir KMI reikšmingai

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

	SNEA	AA	SA
Tirtų asmenų skaičius, n	18	17	11
Lytis, V / M	4 / 14	12 / 5	3 / 8
Amžius, metai	57,8 ± 2,4 **	28,1 ± 2,4	31,4 ± 3,2
KMI, kg/m ²	29,9 ± 1,6 **	24,0 ± 0,9	25,3 ± 1,2
FEV ₁ , l	1,6 ± 0,1 **	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,2
FEV ₁ , proc. būtinąjo dydžio	58,9 ± 4,7 **	86,8 ± 2,4 #	99,1 ± 3,5
PD _{20M} , mg	NA	0,22 ± 0,34	NA
PD _{20A} , HEP/ml	NA	14,12 ± 1,92	NA
Kraujo eozinofilų kiekis, × 10 ⁹ /l	0,63 ± 0,09 **	0,39 ± 0,05 #	0,17 ± 0,02
Kraujo eozinofilų kiekis, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, × 10 ⁹ /l	NA	0,51 ± 0,06	NA
Fe _{NO} , ppb	49,1 ± 8,3 #	51,6 ± 8,9 #	10,8 ± 1,9
Fe _{NO} , praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, ppb	NA	78,2 ± 12,6	NA
Bendras IgE, IU/ml	158,8 ± 45,2 **	837,3 ± 316,7 #	18,2 ± 5,0
Bendras IgE, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, IU/ml	NA	861.1 ± 323.1	NA

AA – alerginė astma; Fe_{NO} – azoto monoksido kiekis iškvėpiamame ore; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; Ig – imunoglobulinas; KMI – kūno masės indeksas; M – moterys; NA – neatlikta; PD_{20A} – provokacinė alergeno dozė, nulėmusi FEV₁ sumažėjimą 20 proc.; PD_{20M} – provokacinė metacholino dozė, nulėmusi FEV₁ sumažėjimą 20 proc.; SA – sveiki asmenys; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma; V – vyrai.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartinė vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su AA grupe; # p < 0,05, palyginti su SA grupe, § p < 0,05, palyginti su AA grupe po provokacijos alergenu.



1 pav. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos vertinimas pagal Alamaro mėlio redukciją procentais nuo kontrolės vertės

AA – alerginė astma; BLR – bronchų lygieji raumenys; Eos_{rez} – į plaučių rezidentinius eozinofilus panašios ląstelės; $Eos_{užd}$ – į uždegiminius eozinofilus panašios ląstelės; IL – interleukinas; GM-CSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantysis veiksnys; SA – sveiki asmenys; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma. SNEA grupė – n = 9, AA grupė – n = 9, SA grupė – n = 8.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartinė vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su Eos_{rez} toje pačioje tiriamųjų grupėje; # p < 0,05, palyginti su atitinkamais sergančiųjų AA eozinofilų potipiais; § p < 0,05, palyginti su atitinkamais SA eozinofilų potipiais.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.

nesiskyrė. FEV₁ (l) taip pat reikšmingai nesiskyrė, tačiau skirtumas tarp grupių išryškėjo, kai FEV₁ buvo išreikštas procentais. AA grupės tiriamųjų kraujyje eozinofilų, Fe_{NO} ir bendro IgE kiekis buvo reikšmingai

Disertacijos

2 lentelė. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos vertinimas pagal Alamaro mėlio redukciją procentais nuo kontrolės vertės

	SNEA		AA		SA	
	Eos _{užd}	Eos _{rez}	Eos _{užd}	Eos _{rez}	Eos _{užd}	Eos _{rez}
Neaktyvinti eozinofilai	21,1 ± 1,4 * # §	34,7 ± 3,1 # §	10,6 ± 1,7 * §	22,2 ± 3,0 §	5,1 ± 0,6 *	12,1 ± 1,9
IL-3	26,6 ± 1,8 §	32,1 ± 3,8 §	19,6 ± 3,6	29,3 ± 4,9 §	9,4 ± 2,1	9,3 ± 1,6
IL-5	47,6 ± 6,5 §	48,0 ± 5,8 §	26,6 ± 4,0 §	38,3 ± 1,6 §	18,6 ± 2,9	13,4 ± 1,0
GM-CSF	51,2 ± 7,3 * §	62,4 ± 4,5 # §	34,8 ± 4,3 §	35,1 ± 3,7 §	7,4 ± 1,9	12,0 ± 2,7

AA – alerginė astma; IL – interleukinas; GM-CSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantysis veiksnys; Eos_{rez} – į plaučių rezidentinius eozinofilus panašios ląstelės; Eos_{užd} – į uždegiminius eozinofilus panašios ląstelės; SA – sveiki asmenys; SNEA – sunki nealerginė eozinofilinė astma; SNEA grupė – n = 9, AA grupė – n = 9, SA grupė – n = 8.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartine vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su Eos_{rez} toje pačioje tiriamųjų grupėje; # p < 0,05, palyginti su atitinkamais SA eozinofilų potipiais; § p < 0,05, palyginti su atitinkamais SA eozinofilų potipiais.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.

3 lentelė. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijos vertinimas pagal Alamaro mėlio redukciją procentais nuo kontrolės vertės prieš bronchų provokaciją alergenu ir po jos

	Vizitas	Eos _{užd}	Eos _{rez}
Neaktyvinti eozinofilai	V1	10,9 ± 1,7 * #	22,2 ± 3,0
	V2	23,1 ± 2,8	39,3 ± 5,9
IL-3	V1	19,6 ± 3,6	29,3 ± 4,9
	V2	28,8 ± 8,3	43,9 ± 6,2
IL-5	V1	26,6 ± 4,0 *	38,3 ± 1,6 #
	V2	37,4 ± 7,4	61,1 ± 6,9
GM-CSF	V1	34,8 ± 4,3 *	35,1 ± 3,7 #
	V2	43,8 ± 5,9 *	66,2 ± 7,3

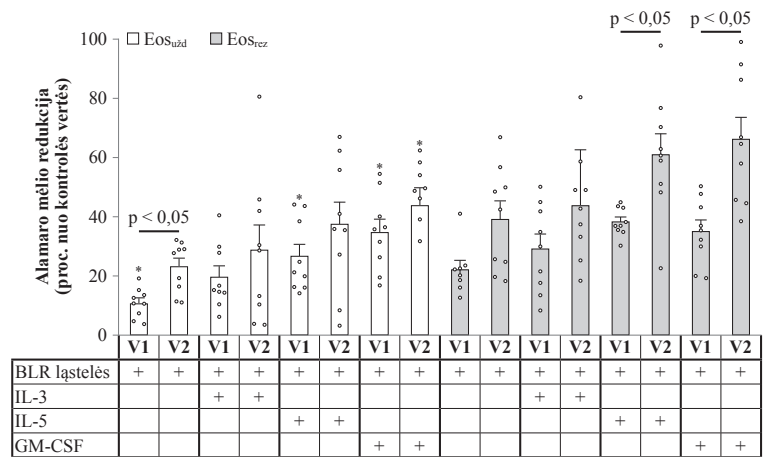
Eos_{rez} – į plaučių rezidentinius eozinofilus panašios ląstelės; Eos_{užd} – į uždegiminius eozinofilus panašios ląstelės; IL – interleukinas; GM-CSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantysis veiksnys; V1 – pirmas tyrimo vizitas (prieš bronchų provokaciją alergenu); V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 9.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartine vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su Eos_{rez}; # p < 0,05, palyginti su tos pačios grupės ir to paties eozinofilų potipio V2.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.

didesnis nei SA grupėje. AA sergančiųjų grupės FEV₁ (l) reikšmingai sumažėjo praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, o eozinofilų kraujyje ir Fe_{NO} kiekis reikšmingai padidėjo. Bendro IgE kiekis po bronchų provokacijos alergenu reikšmingai nepasikeitė.

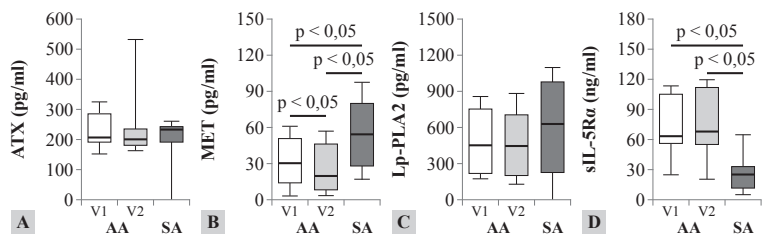
Tyrimo metu tirti lėtinio uždegimo žymenų kiekiai sergančiųjų AA ir SA grupėse (5 lentelė ir 3 pav.). Nustatyta, kad autotaksino (ATX) kiekis sergančiųjų AA serume panašus prieš ir po bronchų provokacijos alergenu bei reikšmingai nesiskyrė nuo SA. Vertinant tirozin-proteinkinazės Met (MET) kiekį serume, rasti reikšmingi skirtumai tarp AA ir SA grupių – sergančiųjų AA serume MET kiekis buvo mažesnis nei SA.



2 pav. Bronchų provokacijos alergenu poveikis eozinofilų potipių proliferaciniam aktyvumui

BLR – bronchų lygieji raumenys; IL – interleukinas; GM-CSF – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantysis veiksnys; Eos_{rez} – į plaučių rezidentinius eozinofilus panašios ląstelės; Eos_{užd} – į uždegiminius eozinofilus panašios ląstelės; V1 – pirmas tyrimo vizitas (prieš bronchų provokaciją alergenu); V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 9.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartine vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su Eos_{rez}. Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.



3 pav. Autotaksino (A), tirozin-proteinkinazės Met (B), lipoproteino A2 fosfolipazės (C) ir tirpus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto (D) kiekis serume, sergant alergine astma, palyginti su sveikais asmenimis

AA – alerginė astma; ATX – autotaksinas; Lp-PLA2s – lipoproteino A2 fosfolipazė; MET – tirozin-proteinkinazė Met; SA – sveiki asmenys; sIL-5Ra – tirpus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetas; V1 – pirmas tyrimo vizitas; V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 20, SA grupė – n = 16.

Duomenys pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu diapazonu. Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.

Praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, MET kiekis AA grupėje reikšmingai sumažėjo, palyginti su kiekiu, kuris buvo nustatytas prieš bronchų

4 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

	AA	SA	
Tirtų asmenų skaičius, n	20	16	
Lytis, V / M	11 / 9	6 / 10	
Amžius, metai	27,2 ± 2,2	28,2 ± 1,4	
KMI, kg/m ²	24,5 ± 1,1	22,7 ± 0,8	
Astmos kontrolės testas, balais	18,3 ± 1,3	NA	
PD _{20M} , mg	0,33 ± 0,07	NA	
PD _{20A} , HEP/ml	9,5 ± 3,0	NA	
	V1	V2	
FEV ₁ , l	3,6 ± 0,2 #	3,3 ± 0,2	4,0 ± 0,2
FEV ₁ , proc. būtinojo dydžio	88,5 ± 3,0 * #	81,3 ± 3,8 *	99,4 ± 3,3
Fe _{NO} , ppb	48,2 ± 7,5 * #	76,8 ± 11,7 *	13,3 ± 2,0
Kraujo eozinofilų kiekis, × 10 ⁹ /l	0,34 ± 0,05 * #	0,46 ± 0,05 *	0,10 ± 0,01
Bendras IgE, IU/ml	577,9 ± 175,6 *	603,4 ± 188,2 *	32,3 ± 12,9

AA – alerginė astma; Fe_{NO} – azoto monoksido kiekis iškvėpiamame ore; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; Ig – imunoglobulinas; KMI – kūno masės indeksas; M – moterys; NA – neatlikta; PD_{20A} – provokacinė alergeno dozė, nulėmusi FEV₁ sumažėjimą 20 proc; PD_{20M} – provokacinė metacholino dozė, nulėmusi FEV₁ sumažėjimą 20 proc.; SA – sveiki asmenys; V – vyrai; V1 – pirmas tyrimo vizitas; V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartine vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti su SA grupe; # p < 0,05, palyginti su AA sergančiųjų grupe V2.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksos suderintų porų ranginis testas.

5 lentelė. Sergančiųjų alergine astma ir sveikų asmenų biologiškai aktyvių medžiagų kiekiai serume

Biologiškai aktyvios medžiagos	AA		SA
	V1	V2	
ATX (pg/ml)	206,8 (190,9; 286,3)	201,5 (180,3; 235,5)	233,3 (190,9; 243,9)
MET (pg/ml)	30,5 (14,0; 51,1) * #	19,8 (8,0; 46,6) *	54,3 (28,0; 80,3)
Lp-PLA2 (pg/ml)	451,4 (216,4; 755,1)	445,5 (199,9; 706,6)	629,3 (224,9; 980,8)
sIL-5Ra (ng/ml)	63,4 (55,9; 105,4) *	67,9 (54,9; 112,1) *	25,2 (11,3; 33,2)
PTX3 (pg/ml)	560,1 (326,1; 875,2) **	498,9 (226,5; 651,1) *	1217,6 (919,8; 1580,1)
TRX1 (ng/ml)	131,2 (93,8; 173,6) **	142,0 (89,4; 195,6) *	113,9 (67,4; 136,1)
MMP-7 (pg/ml)	332,9 (241,5; 421,3)	295,1 (272,1; 327,7)	278,3 (195,3; 379,2)
MMP-9 (pg/ml)	253,7 (151,4; 339,9)	211,9 (116,9; 293,7)	204,2 (94,8; 498,0)
MMP-10 (pg/ml)	896,1 (318,9; 1501,0)	971,0 (355,7; 1682,6)	502,7 (324,0; 1052,5)
ICTP (pg/ml)	523,0 (478,0; 552,0) *	476,3 (411,6; 531,4) *	589,0 (540,0; 693,0)

AA – alerginė astma; ATX – autotaksinas; Fe_{NO} – azoto monoksido kiekis iškvėpiamame ore; ICTP – C telopeptido 1 tipo kolagenas; Lp-PLA2s – lipoproteino A2 fosfolipazė; MET – tirozinproteinkinazė Met; MMP – matriks metaloproteinazė; PTX3 – pentaksinas 3; SA – sveiki asmenys; sIL-5Ra – tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetas; TRX1 – tioredoksino 1; V1 – pirmas tyrimo vizitas; V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 20, SA grupė – n = 16.

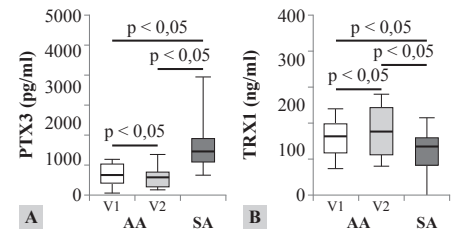
Duomenys pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu diapazonu. * p < 0,05, palyginti su SA grupe; # p < 0,05, palyginti su AA sergančiųjų grupe V2.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksos suderintų porų ranginis testas.

provokaciją alergenu. Lipoproteino A2 fosfolipazės (Lp-PLA2) kiekis serume reikšmingai nesiskyrė tarp sergančiųjų AA abiejų tyrimo vizitų metu, palyginti su SA. Tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto (sIL-5Ra) kiekis AA grupės tiriamųjų

ICTP kiekiui įtakos neturėjo.

Igyvendinant trečią disertacijos uždavinį tirta 18 sergančiųjų SEA. 6 lentelėje ir 6 pav. pateikiami tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys. Dauguma tiriamųjų turėjo antsvorį ir buvo moterys.



4 pav. Pentaksino 3 (A) ir tioredoksino 1 (B) kiekiai serume sergant alergine astma ir lyginant su sveikais asmenimis

AA – alerginė astma; PTX3 – pentaksinas 3; SA – sveiki asmenys; TRX1 – tioredoksinas 1; V1 – pirmas tyrimo vizitas; V2 – antras tyrimo vizitas, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 20, SA grupė – n = 16. Duomenys pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu diapazonu.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksos suderintų porų ranginis testas.

serume buvo reikšmingai didesnis, palyginti su SA grupe. Po bronchų provokacijos alergenu sIL-5Ra kiekis serume AA grupėje išliko panašus, kaip ir prieš bronchų provokaciją alergenu.

Tirti pasirinkti kraujo oksidacinio streso žymenų kiekiai sergančiųjų AA ir SA grupėse (5 lentelė, 4 pav.). Reikšmingai mažesnis pentaksino 3 (PTX3) kiekis nustatytas AA grupės tiriamųjų serume, palyginti su SA grupe, o po bronchų provokacijos alergenu šis kiekis dar labiau sumažėjo. Tioredoksino 1 (TRX1) kiekis AA grupės tiriamųjų serume buvo reikšmingai didesnis nei SA grupėje. Be to, TRX1 kiekis dar labiau padidėjo praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, palyginti su rezultatais prieš bronchų provokaciją alergenu.

Taip pat tirti užląstelinio užpildo apykaitos komponentų kiekiai sergančiųjų AA ir SA grupėse (5 lentelė, 5 pav.). Lyginant matriks metaloproteinazės (MMP) 7, MMP-9 ir MMP-10 kiekius serume abiejose tiriamųjų grupėse rezultatai buvo panašūs – visų trijų MMP kiekiai AA ir SA grupių tiriamųjų serumuose reikšmingai nesiskyrė, o atlikta bronchų provokacija alergenu įtakos šių medžiagų kiekiui neturėjo. C telopeptido 1 tipo kolageno (ICTP) kiekis serume AA sergančiųjų grupėje buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su SA grupe, o bronchų provokacija alergenu

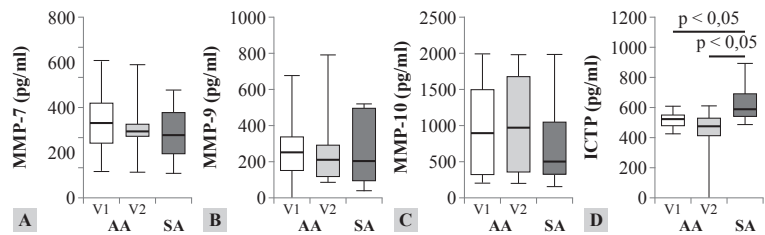
Disertacijos

Prieš pradėdant gydymą 100 mg mepolizumabo injekcija po oda, visiems pacientams kartodavosi astmos paūmėjimai. Po pirmos mepolizumabo dozės nė vienam pacientui nepasireiškė astmos paūmėjimai, tačiau po antros mepolizumabo dozės vienam pacientui paūmėjo astma. Vėliau, tęsiant gydymą mepolizumabu, pacientų, patyrusių astmos paūmėjimą, nepadaugėjo. Praėjus 4 sav. nuo gydymo mepolizumabu pradžios, astmos kontrolės testas ir FEV₁ reikšmingai padidėjo, o eozinofilų kiekis kraujyje reikšmingai sumažėjo ir šis poveikis išliko viso gydymo laikotarpiu. Fe_{NO} ir IgE kiekiai tiek prieš gydymą, tiek jo laikotarpiu reikšmingai nesiskyrė.

Praėjus 24 gydymo mepolizumabu savaitėms, pacientų, kurie nepatyrė astmos paūmėjimų ir nevarė geriamųjų gliukokortikoidų, skaičius padidėjo nuo 0 (0 proc.) iki 17 (94,4 proc.). Taip pat nuo 0 (0 proc.) iki 9 (50 proc.) padidėjo pacientų skaičius, kurių astmos kontrolės testas buvo 20 balų arba daugiau. Pacientų skaičius, kurių FEV₁ siekė arba viršijo 80 proc. po bronchus plečiamųjų vaistų įkvėpimo, padidėjo nuo 4 (22,2 proc.) iki 7 (38,9 proc.) (7A pav.).

Praėjus 24 gydymo mepolizumabu savaitėms, penki pacientai (27,8 proc.) atitiko visus keturis klinikinės remisijos kriterijus, šeši pacientai (33,3 proc.) – tris kriterijus. Prieš pradėdant gydymą mepolizumabu, nė vienas pacientas (0 proc.) neatitiko visų keturių arba trijų klinikinės remisijos kriterijų. Be to, po 24 gydymo mepolizumabu savaitių šeši pacientai (33,3 proc.) atitiko du klinikinės remisijos kriterijus ir tik vienas pacientas (5,6 proc.) – vieną kriterijų. Prieš pradėdant gydymą mepolizumabu, du klinikinės remisijos kriterijus atitiko keturi pacientai (22,2 proc.), o vieną – nė vienas pacientas (0 proc.) (7B pav.).

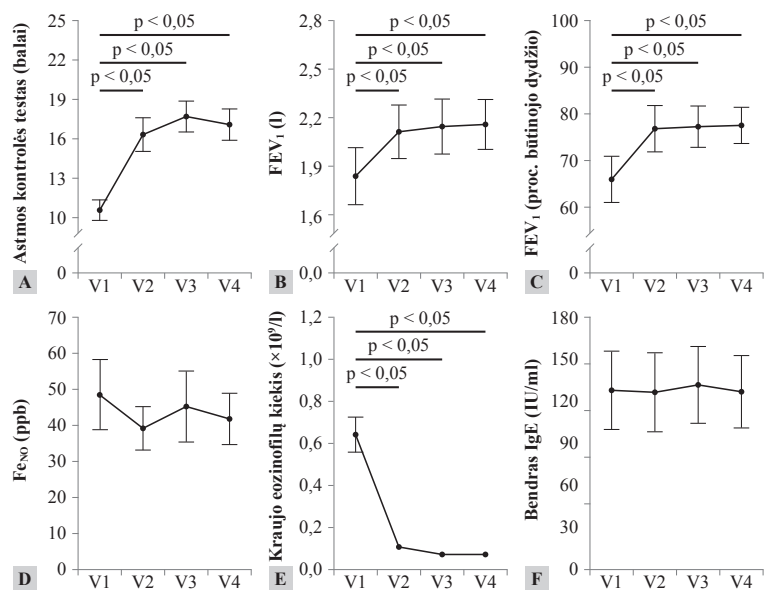
Praėjus 4 sav. nuo gydymo mepolizumabu pradžios, IL-4 ir IL-25 kiekis serume reikšmingai nepasikeitė; IL-5, IL-13, TSLP, sIL-5Rα ir tirpus didelio afiniteto imunoglobulino E receptoriaus (sFcεRI) kiekis serume reikšmingai sumažėjo ir toks išliko viso gydymo laikotarpiu. IL-33 ir eotaksino kiekis serume reikšmingai padidėjo po 4 sav., pradėjus gydymą mepolizumabu, ir toks išliko viso gydymo laikotarpiu. Rezultatai pateikiami 7 lentelėje ir 8 pav.



5 pav. Matrikso metaloproteinazės 7 (A), metaloproteinazės 9 (B), metaloproteinazės 10 (C) ir C telopeptido 1 tipo kolageno (D) kiekis serume sergant alergine astma, palyginti su sveikais asmenimis

AA – alerginė astma; ICTP – C telopeptido 1 tipo kolagenas; MMP – matrikso metaloproteinazė; SA – sveiki asmenys; V1 – pirmas tyrimo vizitas; V2 – antras tyrimo vizitas, 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupė – n = 20, SA grupė – n = 16. Duomenys pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu diapazonu.

Statistinė analizė: tiriant dvi nepriklausomas grupes taikytas Mano-Vitnio U testas, dvi priklausomas grupes – Vilksosono suderintų porų ranginis testas.



6 pav. Astmos kontrolės testo balų (A), forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (B, C), azoto monoksido kiekio iškvėpiamame ore (D), kraujo eozinofilų ir bendro imunoglobulino E kiekio (F) pokytis per 24 sav. gydymo monokloniniu antikūnu prieš IL-5 mepolizumabu

Fe_{NO} – azoto monoksido kiekis iškvėpiamame ore; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; Ig – imunoglobulinas; V1 – pirmas vizitas; V2 – antras vizitas, praėjus 4 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V3 – trečias vizitas, praėjus 12 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V4 – ketvirtas vizitas, praėjus 24 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda. SEA grupė – n = 18.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartine vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti V2; † p < 0,05, palyginti su V3; ‡ p < 0,05, palyginti su V4.

Statistinė analizė: tiriant dvi priklausomas grupes taikytas Vilksosono suderintų porų ranginis testas.

REZULTATŲ APTARIMAS

Eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas *in vitro*

Eozinofilų įtaka kvėpavimo takų remodeliacijai, įskaitant BLR ląstelių dauginimąsi, nustatytas palyginti anksti [36]. Jau anksčiau atliktuose tyrimuose įrodyta, kad bet kurių eozinofilų potipių įtraukimas į bendrą kultūrą reikšmingai padidina BLR ląstelių dauginimąsi [43], tačiau iki šiol tyrimų su eozinofilopoetinių aktyvintais eozinofilų potipiais nebuvo atlikta. Šio tyrimo

metu, naudojant kompleksinius eozinofiloetiniais aktyvintus kraujo eozinofilų potipius ir BLR ląstelių kultūros modelį, imituojant procesus *in vitro*, paaiškėjo, kad IL-5 ir GM-CSF, bet ne IL-3, yra svarbūs eozinofilų proliferaciniam aktyvumui. Abu šie citokinai reikšmingai sustiprino Eos_{uzd} ir Eos_{rez} poveikį BLR ląstelių proliferacijai AA ir SNEA sergančiųjų grupėse, o IL-3 tokio poveikio neturėjo. Dėl IL-5 ir GM-CSF poveikio eozinofilų potipiams reikšmingai padidėjo BLR ląstelių skaičius. Tai lemia kvėpavimo takų remodeliaciją, bronchų sienelės sustorėjimą ir kvėpavimo takų susiaurėjimą, nulemiantį obstrukciją. Šiuo metu astmai gydyti naudojami monokloniniai antikūnai yra nukreipti prieš IL-5 ir jo receptorius. Remiantis gautais tyrimų rezultatais, manoma, kad GM-CSF blokavimas gali būti alternatyvus taikiny gydant astmą.

Siekiant įvertinti eozinofilopoetinių poveikį imituojant astmos paūmėjimą, naudotas labiausiai aplinkoje paplitęs namų dulkių erkės alergenai *Dermatophagoides pteronyssinus*, su kuriuo žmonės nuolat kontaktuoja. Šis tyrimas parodė, kad bronchų provokacija alergenu sustiprina Eos_{uzd} proliferacinį aktyvumą, bet eozinofilopoetinių poveikis papildomai nepadidina jų atsako. Galima daryti prielaidą, kad Eos_{uzd} kaulų čiulpuose išsiskiria aktyvesnės būsenos arba turi didesnę aktyvintų eozinofilopoetinių receptorių kiekį, todėl jų proliferacinį aktyvumą mažiau veikia eozinofilopoetiniai. Bronchų provokacija alergenu sustiprino Eos_{rez} proliferacinį aktyvumą, IL-5 ir GM-CSF padidino jų atsaką, o tai leidžia daryti prielaidą, kad Eos_{rez} gali būti mažiau aktyvinti, o bronchų provokacija alergenu, imituojant astmos paūmėjimą, sustiprina jų atsaką į IL-5 ir GM-CSF. Galima spėti, kad sustiprėjusi BLR proliferacija, esant astmos paūmėjimui, gali būti susijusi su Eos_{rez} funkcijomis ir su IL-5 bei GM-CSF poveikiu jų proliferaciniam aktyvumui, bet ne su Eos_{uzd} funkcijomis ir eozinofilopoetinių poveikiu jų proliferaciniam aktyvumui.

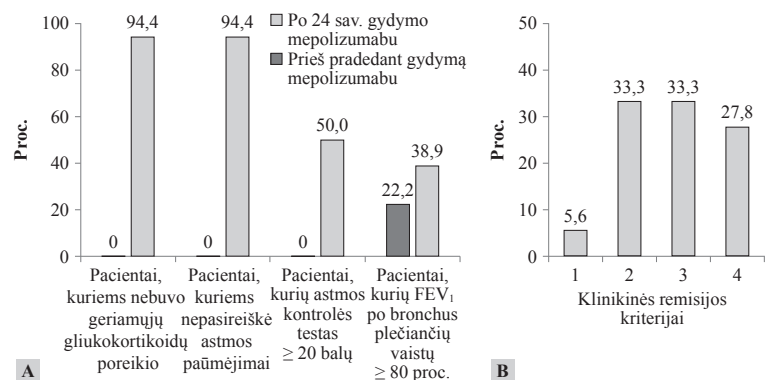
Naujų 2 tipo uždegimo žymenų kiekiams sergant alergine astma, ir jų pokytis, veikiant *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu

Su lėtiniu uždegimu susijusios biologiškai aktyvios medžiagos (ATX, MET, Lp-PLA2s, sIL-5Ra), sergant astma, prisideda prie kvėpavimo takų uždegimo ska-

6 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

SEA				
Tirtų asmenų skaičius, n	18			
Lytis, V / M	4 / 14			
Amžius, metais	57,6 ± 2,2			
KMI, kg/m ²	30,3 ± 1,7			
	V1	V2	V3	V4
Tiriamųjų, kurie patyrė astmos paūmėjimus, skaičius	18	0	1	0
Astmos kontrolės testas, balais	10,6 ± 0,8 * # †	16,3 ± 1,3	17,7 ± 1,2	17,1 ± 1,2
FEV ₁ , l	1,84 ± 0,18 * # †	2,11 ± 0,16	2,15 ± 0,17	2,16 ± 0,15
FEV ₁ , proc. būtinojo dydžio	66,0 ± 4,9 * # †	76,9 ± 4,9	77,3 ± 4,4	77,6 ± 3,8
FENO, ppb	48,6 ± 9,7	39,3 ± 6,0	45,3 ± 9,8	41,9 ± 7,1
Kraujo eozinofilų kiekis, × 10 ⁹ /l	0,64 ± 0,08 * # †	0,11 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Bendras IgE, IU/ml	128,1 ± 27,9	126,7 ± 28,0	131,9 ± 27,3	127,0 ± 25,7

FENO – azoto monoksido kiekis iškvėpiamame ore; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; Ig – imunoglobulinas; KMI – kūno masės indeksas; M – moterys; V – vyrai; V1 – pirmas vizitas; V2 – antras vizitas, praėjus 4 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V3 – trečias vizitas, praėjus 12 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V4 – ketvirtas vizitas, praėjus 24 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda. Duomenų vidurkis pateikiamas su standartinė vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti V2; # p < 0,05, palyginti su V3; † p < 0,05, palyginti su V4. Statistinė analizė: tiriant dvi priklausomas grupes taikytas Vilksosono suderintų porų ranginis testas.



7 pav. 24 sav. monokloniniu antikūniu prieš interleukiną 5 mepolizumabu gydytų pacientų, atitinkančių atskirus klinikinės remisijos kriterijus, skaičius (A); 24 sav. monokloniniu antikūniu prieš interleukiną 5 mepolizumabu gydytų pacientų, atitinkančių vieną, du, tris arba visus keturis klinikinės remisijos kriterijus, skaičius (B)

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę. SEA grupė – n = 18.

tinimo ir palaikymo. Tyrimai *in vitro* rodo, kad ATX aktyvuoja įvairius ląstelių tipus [44], susijusius su kvėpavimo takų uždegimu, o Lp-PLA2 yra fermentas, susijęs su uždegimu ir įvairių ligų, įskaitant astmą, patogenezę [45]. Šio tyrimo metu nenustatyta, kad su lėtiniu uždegimu susijusios medžiagos galėtų turėti prognostinės vertės atpažįstant AA fenotipą. MET signalo perdavimas glaudžiai susijęs su imuninių ląstelių aktyvinimu ir citokinių bei chemokinių, susijusių su astmos patogenezę, gamyba [46]. MET aktyvinimas ir jo signalo perdavimas gali padidinti uždegiminių lą-

Disertacijos

7 lentelė. 2 tipo uždegimo žymenų kiekis serume 24 sav. gydant prieš interleukiną 5 nukreiptu vaistu mepolizumabu

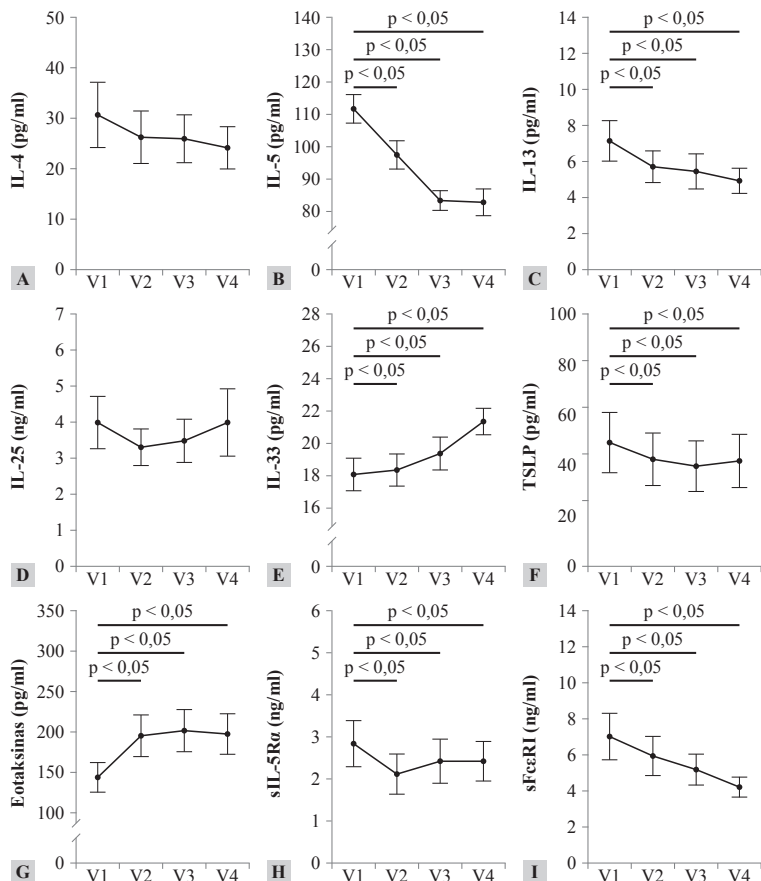
	SEA			
	V1	V2	V3	V4
IL-4 (pg/ml)	30,7 ± 6,5	26,3 ± 2,2	26,0 ± 4,7	24,2 ± 4,2
IL-5 (pg/ml)	111,7 ± 4,4 ^{**#}	97,5 ± 4,3	83,5 ± 3,0	82,8 ± 4,1
IL-13 (pg/ml)	7,2 ± 1,1 ^{**#}	5,7 ± 0,9	5,5 ± 1,0	4,9 ± 0,8
IL-25 (ng/ml)	4,0 ± 0,7	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,6	4,0 ± 0,9
IL-33 (pg/ml)	18,1 ± 1,0 ^{**#}	18,4 ± 1,0	19,4 ± 1,0	21,3 ± 0,8
TSLP (pg/ml)	49,1 ± 11,9 ^{**#}	42,4 ± 10,3	39,7 ± 10,0	41,8 ± 10,5
sIL-5Ra (ng/ml)	2,84 ± 0,55 ^{**#}	2,11 ± 0,47	2,43 ± 0,52	2,42 ± 0,47
Eotaksinas (pg/ml)	143,9 ± 18,2 ^{**#}	195,3 ± 25,5	201,7 ± 25,9	197,5 ± 24,8
sFcεRI (ng/ml)	7,0 ± 1,3 ^{**#}	5,9 ± 1,1	5,2 ± 0,9	4,2 ± 0,6

IL – interleukinas; SEA – sunki eozinofilinė astma; sFcεRI – tirpus didelio afiniteto imunoglobulino E receptorius; sIL-5Ra – tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetas; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas; V1 – pirmas vizitas; V2 – antras vizitas, praėjus 4 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V3 – trečias vizitas, praėjus 12 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V4 – ketvirtas vizitas, praėjus 24 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda. SEA grupė – n = 18.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartinė vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti V2; # p < 0,05, palyginti su V3; † p < 0,05, palyginti su V4.

Statistinė analizė: tiriant dvi priklausomas grupes taikytas Vilkssono suderintų porų ranginis testas.

telių, tokių kaip eozinofilai ir T limfocitai, aktyvumą kvėpavimo takuose. Be to, MET nulemtas citokinų išsiskyrimas gali sukelti arba paūminti jau esamą kvėpavimo takų uždegimą ir tokiu būdu nulemti ligos sunkumą [47, 48]. Šio tyrimo rezultatai parodė reikšmingą MET kiekio sumažėjimą tiek prieš, tiek praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu, o tai rodo galimą MET įtaką AA patogenezėje ir jo reakciją į alergenu poveikį. MET veikia kaip hepatocitų augimo veiksnio receptorius, o kai hepatocitų augimo veiksniai prisijungia prie MET receptoriaus, suaktyvinami tarpląsteliniai signalų perdavimo keliai, kurie yra labai svarbūs sergant astma [48]. MET kiekio sumažėjimas sergančiųjų AA serume gali reikšti šių receptorių proteolitinio skilimo slopinimą, o tai rodo ryškesnį su MET susijusį signalo perdavimą ir imuninių ląstelių aktyvinimą. sIL-5Ra, kuris susidaro atsiskyrus užląsteliniam domeniui, yra aptinkamas kraujyje [49]. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad sergant AA sIL-5Ra kiekis yra reikšmingai didesnis nei SA,



8 pav. Interleukino 4 (A), interleukino 5 (B), interleukino 13 (C), interleukino 25 (D), interleukino 33 (E), užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (F), eotaksino (G), tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto (H), tirpus didelio afiniteto imunoglobulino E receptorius (I) kiekis serume 24 sav. gydant prieš interleukiną 5 nukreiptu vaistu mepolizumabu

IL – interleukinas; SEA – sunki eozinofilinė astma; sFcεRI – tirpus didelio afiniteto imunoglobulino E receptorius; sIL-5Ra – tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvienetas; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas; V1 – pirmas vizitas; V2 – antras vizitas, praėjus 4 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V3 – trečias vizitas, praėjus 12 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda; V4 – ketvirtas vizitas, praėjus 24 sav. po pirmos mepolizumabo injekcijos po oda. SEA grupė – n = 18.

Duomenų vidurkis pateikiamas su standartinė vidurkio paklaida. * p < 0,05, palyginti V2; # p < 0,05, palyginti su V3; † p < 0,05, palyginti su V4.

Statistinė analizė: tiriant dvi priklausomas grupes taikytas Vilkssono suderintų porų ranginis testas.

tačiau bronchų provokacija alergenu sIL-5Ra kiekio, sergant AA, nekeičia. Tai rodo ilgalaikį IL-5 signalo perdavimą ir nuolatinį eozinofilinį uždegimą.

PTX3 reguliuoja kvėpavimo takų uždegimą, kvėpavimo takų remodeliavimo ir oksidacinio streso procesus, todėl jis yra potencialus astmos sunkumo biologinis žymuo ir taip pat gydymo taikiny [50]. Šio tyrimo rezultatai parodė mažesnį PTX3 kiekį sergančiųjų AA serume, palyginti su SA. Be to, po bronchų provokacijos alergenu PTX3 kiekis reikšmingai sumažėjo, palyginti su kiekiu prieš bronchų provokaciją alergenu. PTX3 kiekio serume sumažėjimas, sergant AA, gali būti nulemtas keleto priežasčių. PTX3 kiekis serume gali svyruoti, o tai rodo uždegiminiuosius procesus, susijusius su šia kvėpavimo takų liga. Be to, PTX3 prisideda prie

audinių atkūrimo ir regeneracijos, o tai padeda moduluoti uždegiminį atsaką, kuris yra labai svarbus gydant pažeistus audinius. Kaip imuninis modulatorius, PTX3 gali turėti įtakos pakitusiam imuniniam atsakui sergant astma, o sumažėję PTX kiekiai gali rodyti imuninio profilio pokytį kitų imuninių molekulių naudai. TRX1 dalyvauja reguliuojant kvėpavimo takų uždegimą ir oksidacinį stresą. TRX1 kiekis AA tiriamųjų grupėje buvo reikšmingai didesnis nei SA grupėje, o tai rodo galimą ryšį tarp TRX1 ir AA. Šie rezultatai taip pat rodo, kad TRX1 gali turėti įtakos alerginėms reakcijoms ir gali būti šio astmos fenotipo žymeniu. Be to, TRX1 kiekis AA grupėje reikšmingai padidėjo praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. Tai rodo, kad alergeno poveikis sukelia atsaką, dėl kurio padidėja TRX1 gamyba arba išsiskyrimas į kraują.

MMP yra proteolitinių fermentų šeima, dalyvaujanti remodeliuojant užląstelinio užpildo komponentus, tokius kaip kolagenas ir elastinas, o šie yra ypač reikšmingi sergant astma [51]. MMP-7, MMP-9 ir MMP-10 yra svarbūs astmos patogenezėje, ypač atsižvelgiant į kvėpavimo takų remodeliavimą ir užląstelinio užpildo pokyčius. Pagrindinis šio tyrimo pastebėjimas – MMP-7, MMP-9 ir MMP-10 kiekiai serume abiejose tirtose grupėse išliko panašūs, o tai rodo, kad jos gali neturėti jokios prognostinės reikšmės sergant astma. Taip pat tirtas kolageno skilimo žymuo ICTP. Nustatyta, kad sergančiųjų AA serume ICTP kiekis reikšmingai mažesnis nei SA. Sergant astma, kvėpavimo takų remodeliacija pasižymi padidėjusia užląstelinio užpildo baltymų gamyba [52]. Ši padidėjusi kvėpavimo takų audinių masė gali atsirasti dėl padidėjusios užląstelinio užpildo baltymų gamybos arba sumažėjusio jų skilimo [53]. Mažesnis ICTP kiekis, kuris nustatytas šio tyrimo laikotarpiu, gali būti paaiškintas sumažėjusiu kolageno skaidymu kvėpavimo takų audinyje.

Klinikinės remisijos kriterijai ir 2 tipo uždegimo citokinų kiekio serume pokyčiai, sergant sunkia eozinofiline astma, 24 sav. gydant ją monokloniniu antikūnu prieš interleukiną 5

Atliktas tyrimas parodė, kad monokloninis antikūnas prieš IL-5 mepolizumabas lemia geresnę astmos kontrolę (padidėja astmos kontrolės testo balų skaičius), ilgalaikį plaučių funkcijos pagerėjimą (padidėja FEV₁) ir eozinofilinio uždegimo susilpnėjimą (sumažėja eozinofilų kiekis kraujyje). Taip pat nustatyta, kad bendro IgE kiekis serume gydymo laikotarpiu reikšmingai nepakito. Fe_{NO} kiekis gydant mepolizumabu taip pat reikšmingai nepakito ir tai atitinka kitų tyrimų rezultatus, kurie neparodė Fe_{NO} pokyčių gydymo laikotarpiu [54, 55]; priešingai, nustatyta, kad jo kiekis reikšmingai padidėjo [56]. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad po 24 sav. gydymo mepolizumabu beveik du trečdaliai pacientų atitiko tris arba keturis astmos remisijos kriterijus.

Nors mepolizumabas blokuoja IL-5, šio tyrimo rezultatai rodo, kad 2 tipo uždegimo slopinimas sumažina TSLP ir padidina IL-33 kiekį serume, o IL-25 kiekis nepasikeičia. Šiuos rezultatus galima paaiškinti tuo, kad ne tik alarminai skatina citokinų išsiskyrimą, bet yra ir grįžtamasis ryšys – 2 tipo citokinų poveikis epiteliui. Taip pat nustatyta, kad IL-33 kiekis serume padidėja, o IL-4 kiekis išlieka panašus. Nepakitęs IL-4 kiekis serume gydymo laikotarpiu rodo kompensacinius IL-4 mechanizmus. Be to, nustatyta, kad gydymo mepolizumabu laikotarpiu eotaksino kiekis serume reikšmingai padidėja. To priežastis galėtų būti tai, kad patys eozinofilai gali moduluoti chemokinų, įskaitant eotaksiną, gamybą, tiesiogiai sąveikaudami su kitomis ląstelėmis arba per jų išskiriamus citokinus. Tokių reguliavimo funkcijų nebuvimas arba sumažėjimas gali sukelti per didelę eotaksino gamybą kitose imuninės sistemos ląstelėse, tokiose kaip epitelio, endotelio ląstelės ir fibroblastai. Tiriant tirpių receptorių kiekį kraujyje, nustatyta, kad gydymo mepolizumabu metu sIL-5Rα kiekis serume reikšmingai sumažėja. Tai galima paaiškinti tuo, kad po gydymo mepolizumabu organizmas gali norėti išlaikyti likusį IL-5 lygį ir sIL-5Rα į kraują neišsiskiria. Šio tyrimo rezultatai taip pat rodo, kad gydymas mepolizumabu sumažina cirkuliuojančio sFceRI kiekį. Šį sumažėjimą galima paaiškinti keliais mechanizmais: pirma, eozinofilų skaičiaus sumažėjimas gali tiesiogiai sumažinti sFceRI gamybą; antra, IL-5 aktyvumo sumažėjimas gali lemti imuninės sistemos aktyvacijos sumažėjimą, įskaitant kelius, susijusius su sFceRI gamyba arba išsiskyrimu iš ląstelės paviršiaus [57].

IŠVADOS

1. Eozinofilopoetiniai interleukinas 5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys, bet ne interleukinas 3, skatina abiejų eozinofilų potipių (į plaučių rezidentinius ir uždegiminius eozinofilus panašių ląstelių), išskirtų iš sergančiųjų 2 tipo astma kraujo, proliferacinį aktyvumą bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms *in vitro*, palyginti su sveikais asmenimis. Abiejų eozinofilų potipių proliferacinis aktyvumas siejamas su eozinofilų paviršiaus interleukino 5 receptoriaus geno raiška. Be to, į plaučių rezidentinius eozinofilus panašių ląstelių proliferacinis aktyvumas dar labiau sustiprėjo veikiant *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu, palyginti su proliferaciniu aktyvumu, kai alergeno nėra.
2. Biologinių žymenų analizė rodo, kad:
 - Tirozin-proteinkinazės Met, pentaksino 3 ir C telopeptido 1 tipo kolageno kiekis serume yra mažesnis tarp sergančiųjų alergine astma, palyginti su sveikais asmenimis. Be to, veikiant *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu, tirozin-proteinkinazės Met ir pentaksino 3 kiekis dar labiau sumažėjo.

Disertacijos

- Tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto ir tioredoksino 1 kiekis serume yra didesnis sergančiųjų alergine astma nei sveikų asmenų grupėje. Be to, veikiant *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu, tioredoksino 1 kiekis dar labiau padidėjo.
 - Autotaksino ir matriksio metaloproteinazės 7, metaloproteinazės 9 bei metaloproteinazės 10 kiekiai serume tarp sergančiųjų alergine astma ir sveikų asmenų reikšmingai nesiskyrė.
 - Tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto kiekis serume teigiamai susijęs su žinomais 2 tipo astmos biologiniais žymenimis (azoto monoksido kiekiu iškvėpiamame ore, kraujo eozinofilų kiekiu, bendro imunoglobulino E kiekiu), o tai rodo galimą šio biologinio žymens svarbą alerginės kilmės uždegime.
3. Interleukino 5 blokavimas, sergant sunkia eozinofiline astma, sumažina interleukino 13, užkrūčio liaukos stromos limfopoetino, tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto, tirpaus didelio afiniteto imunoglobulino E receptoriaus kiekius serume ir padidina klinikinės remisijos kriterijų pasiekiamumą.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šis tyrimas papildė žinias apie astmos patogenezę. Tyrimo metu nustatyta, kad eozinofilopoetinais interleukinas 5 ir granulocitų-makrofaugų kolonijas stimuliuojantis veiksnys sustiprina abiejų eozinofilų potipių proliferacinį aktyvumą bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms. Dėl šios priežasties interleukino 5 ir granulocitų-makrofaugų kolonijas stimuliuojančio veiksnio poveikio slopinimas gali sumažinti bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, tuo pačiu ir kvėpavimo takų remodeliaciją, sergant 2 tipo astma. Sergančiųjų alergine astma serume tirozin-proteinkinazės Met, pentaksino 3, tioredoksino 1, C telopeptido 1 tipo kolageno, o ypač tirpaus interleukino 5 receptoriaus alfa subvieneto kiekiai skiriasi nuo sveikų asmenų. Vertinant tai, šie biologiniai žymenys gali būti pasirenkami nustatant uždegimo tipą klinikinėje praktikoje ir parenkant individualizuotą gydymą. Tyrimas atskleidė, kad interleukino 5 blokavimas turi įtakos ne tik interleukino 5, bet ir kitų 2 tipo uždegimo citokinų pusiausvyrai, o tai gali būti svarbu parenkant biologinį vaistą sunkiai eozinofilinei astmai gydyti.

STRAIPSNIAI, KURIOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, Rimkunas A, Bajoriuniene I, Miliauskas S, Malakauskas K. IL-5 and GM-CSF, but Not IL-3, Promote the proliferative properties of inflammatory-like and lung resident-like eosinophils in the blood of asthma patients. *Cells*. 2022;11(23):3804.
2. Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, Rimkunas A, Bajoriuniene I, Vitkauskiene A, Miliauskas S, Malakauskas K. Novel

serum biomarkers for patients with allergic asthma phenotype. *Biomedicines*. 2024;12(1):232.

3. Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, Rimkunas A, Miliauskas S, Malakauskas K. Clinical remission criteria and serum levels of type 2 inflammation mediators during 24 weeks of treatment with the anti-IL-5 drug mepolizumab in patients with T2-high severe asthma. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1345.

LITERATŪRA

1. Hashmi ME, Cataletto ME. Asthma. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Mary Cataletto declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
2. Kaplan A, van Boven JFM, Ryan D, Tsiligianni I, Bosnic-Anticevich S, Group REGAW. GINA 2020: potential impacts, opportunities, and challenges for primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1516–9.
3. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15025.
4. Stubbs MA, Clark VL, McDonald VM. Living well with severe asthma. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(2):e40–e9.
5. Zajac D, Wojciechowski P. The Role of Vitamins in the pathogenesis of asthma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10).
6. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the primary care setting. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):435–52.
7. Saikumar Jayalatha AK, Hesse L, Ketelaar ME, Koppelman GH, Nawijn MC. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: from pathogenesis to intervention. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107847.
8. Ilmarinen P, Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):109–17.
9. Dunican EM, Fahy JV. The Role of Type 2 Inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S144–9.
10. 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.
11. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(3):547–57.
12. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34–51.
13. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract*. 2018;4:10.
14. Coumou H, Bel EH. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(10):1093–103.
15. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219–33.
16. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):13.
17. Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2(0 2):3–9.
18. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-art review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–707.
19. Tliba O, Panettieri RA, Jr. Paucigranulocytic asthma: uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1287–94.
20. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279–95.
21. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):95–108.
22. Gregory B, Kirchem A, Phipps S, Gevaert P, Pridgeon C, Rankin SM, et al. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. *J Immunol*. 2003;170(11):5359–66.

23. **McBrien CN, Menzies-Gow A.** The Biology of eosinophils and their role in asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:93.
24. **Broughton SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldeston MA, Bonder CS, et al.** The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. *Immunol Rev*. 2012;250(1):277–302.
25. **Guthridge MA, Stomski FC, Thomas D, Woodcock JM, Bagley CJ, Berndt MC, et al.** Mechanism of activation of the GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of receptors. *Stem Cells*. 1998;16(5):301–13.
26. **Venkatesan P.** 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med*. 2023;11(7):589.
27. **Schoettler N, Streck ME.** Recent advances in severe asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516–28.
28. **Rogliani P, Calzetta L, Matera MG, Laitano R, Ritondo BL, Hanania NA, et al.** Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm Ther*. 2020;6(1):47–66.
29. **Desai D, Brightling C.** Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *Clin Exp Immunol*. 2009;158(1):10–9.
30. **Busse WW, Chupp G, Corbridge T, Stach-Klysh A, Oppenheimer J.** Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):894–903.
31. **Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG.** Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 2022;60(5).
32. **Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL.** Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169–80.
33. **O'Dwyer DN, Moore BB.** The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4305–14.
34. **Lacy P, Rosenberg HF, Walsh GM.** Molecular biology of eosinophils: introduction. *Methods Mol Biol*. 2021;2241:1–14.
35. **Januskevicius A, Janulaityte I, Kalinauskaite-Zukauske V, Gosens R, Malakauskas K.** The Enhanced adhesion of eosinophils is associated with their prolonged viability and pro-proliferative effect in asthma. *J Clin Med*. 2019;8(9).
36. **Nakagome K, Nagata M.** Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. *Front Immunol*. 2018;9:2220.
37. **Ronnow SR, Sand JMB, Staunstrup LM, Bahmer T, Wegmann M, Lunding L, et al.** A serological biomarker of type I collagen degradation is related to a more severe, high neutrophilic, obese asthma subtype. *Asthma Res Pract*. 2022;8(1):2.
38. **Koussih L, Atoui S, Tliba O, Gounni AS.** New insights on the role of pentraxin-3 in allergic asthma. *Front Allergy*. 2021;2:678023.
39. **Park GY, Lee YG, Berdyshev E, Nyenhuis S, Du J, Fu P, et al.** Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):928–40.
40. **Most JF, Bork S.** New developments in asthma therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;51:59–65.
41. **Lin SC, Shi LS, Ye YL.** Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory cytokines in asthma. *Cells*. 2019;8(7).
42. **Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M.** Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379–92.
43. **Rimkunas A, Januskevicius A, Vasyle E, Palacionyte J, Janulaityte I, Miliauskas S, et al.** Blood inflammatory-like and lung resident-like eosinophils affect migration of airway smooth muscle cells and their ECM-related proliferation in asthma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
44. **Georas SN.** LPA and autotaxin: potential drug targets in asthma? *Cell Biochem Biophys*. 2021;79(3):445–8.
45. **Puzzovio PG, Levi-Schaffer F.** Latest progresses in allergic diseases biomarkers: asthma and atopic dermatitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:747364.
46. **Liu D, Zhong M, Zhan D, Zhang Y, Liu S.** Roles of the HGF/Met signaling in head and neck squamous cell carcinoma: Focus on tumor immunity (Review). *Oncol Rep*. 2020;44(6):2337–44.
47. **Ito Y, Correll K, Zemans RL, Leslie CC, Murphy RC, Mason RJ.** Influenza induces IL-8 and GM-CSF secretion by human alveolar epithelial cells through HGF/c-Met and TGF- α /EGFR signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(11):L1178–88.
48. **Yamauchi Y, Ueki S, Konno Y, Ito W, Takeda M, Nakamura Y, et al.** The effect of hepatocyte growth factor on secretory functions in human eosinophils. *Cytokine*. 2016;88:45–50.
49. **Wilson TM, Maric I, Shukla J, Brown M, Santos C, Simakova O, et al.** IL-5 receptor alpha levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):1086–92 e1–3.
50. **Zhang J, Shan L, Koussih L, Redhu NS, Halayko AJ, Chakir J, et al.** Pentraxin 3 (PTX3) expression in allergic asthmatic airways: role in airway smooth muscle migration and chemokine production. *PLoS One*. 2012;7(4):e34965.
51. **Habib N, Pasha MA, Tang DD.** Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17).
52. **Burgess JK, Mauad T, Tjin G, Karlsson JC, Westergren-Thorsson G.** The extracellular matrix - the under-recognized element in lung disease? *J Pathol*. 2016;240(4):397–409.
53. **Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q.** Role of transforming growth factor-beta in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):127–33.
54. **Kalinauskaite-Zukauske V, Janulaityte I, Januskevicius A, Malakauskas K.** Serum levels of epithelial-derived mediators and interleukin-4/interleukin-13 signaling after bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma. *Scand J Immunol*. 2019;90(5):e12820.
55. **Pelaia C, Crimi C, Pelaia G, Nolasco S, Campisi R, Heffler E, et al.** Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):780–8.
56. **Pelletier G, Godbout K, Boulay ME, Boulet LP, Morissette MC, Cote A.** Increase in FeNO levels following IL5/IL5R-targeting therapies in severe asthma: a case series. *J Asthma Allergy*. 2022;15:691–701.
57. **Pelaia G, Canonica GW, Matucci A, Paolini R, Triggiani M, Paggiaro P.** Targeted therapy in severe asthma today: focus on immunoglobulin E. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1979–87.

Egzosomų biologinės savybės ir reikšmė eozinofilinės astmos patogenezėje

BIOLOGICAL PROPERTIES OF EXOSOMES AND ROLE IN EOSINOPHILIC ASTHMA PATHOGENESIS

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Astma yra heterogeninė, lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Vienas dažniausių ir plačiausiai tiriamų astmos fenotipų, pasireiškiančių suaugusiesiems, yra eozinofilinė astma. Infiltravę kvėpavimo takus eozinofilai gausiai išskiria įvairias uždegimą skatinančias molekules – citokinus, chemokinus bei augimo veiksnius. Egzosomos – daugumos ląstelių tipų gaminamos ir išskiriamos membraninės nanopūslelės, kurių pagrindinė funkcija yra perduoti tarpląstelinius signalus į recipientines ląsteles, pernešant nukleino rūgštis, baltymus ir lipidus. Šios tarpląstelinės pūslelės pasižymi unikalia savybe pakankamai laisvai pereiti biologinius barjerus ir žemu imunogeniškumu bei toksiškumu, nes nėra linkusios kauptis atskirame organe arba audinyje. Be to, egzomas galima išskirti iš visų biologinių skysčių, todėl jos gali būti naudojamos kaip biožymenys įvairių ligų diagnostikai ir stebėsenai. Uždegiminių ląstelių, įskaitant eozinofilus, egzosomų tyrimai yra perspektyvi sritis, kuri gali padėti suprasti astmos patogenezę ir ieškoti naujų gydymo būdų. Pagrindinis šios mokslinės apžvalgos dėmesys skiriamas išnagrinėti egzosomų biogenezę, sudėtį, funkcijas, išskyrimą, identifikavimą ir sąsajas su eozinofilinės astmos patogenezė.

Reikšminiai žodžiai: egzomos, nanopūslelės, egzosominė mikroRNR, astma.

Summary. Asthma is a heterogeneous, chronic inflammatory airway disease. Eosinophilic asthma is one of the most commonly found phenotypes in adults. It is associated with increased eosinophil migration into the airways and inflammatory molecules – cytokines, chemokines, and growth factors, production. Exosomes are membranous nanovesicles produced and secreted by most cell types, whose primary function is to transmit intracellular signals by transporting nucleic acids, proteins, and lipids to recipient cells. These nanovesicles uniquely can travel through biological barriers and exhibit low immunogenicity and toxicity, as they do not accumulate in separate organs or tissues. In addition, exosomes can be isolated from all biological fluids and may serve as biomarkers in various disease diagnoses and monitoring. Research on exosomes of inflammatory cells, including eosinophils, is a promising field that may contribute to the comprehension of pathological mechanisms of asthma and novel therapy research. The main task of this scientific review will be to examine exosome biogenesis, composition, functions, isolation, identification, and role in eosinophilic asthma pathogenesis.

Keywords: exosomes, nanovesicles, exosomal microRNA, asthma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1485>

IVADAS

Astma – tai lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Remiantis uždegimo pobūdžiu, astma gali būti suskirstyta į bent du skirtingus fenotipus: eozinofilinė arba 2 tipo (T2) astma ir neeozinofilinė (neutrofilinė, mišri granulocitinė ir paucigranulocitinė) arba ne 2 tipo (ne T2) astma [1]. Labiausiai paplitęs suaugusiųjų astmos fenotipas yra T2 astma, kuriai būdinga kvėpavimo takų ir kraujo eozinofilija bei padidėjusi 2 tipo limfocitų pagalbininkų arba 2 tipo įgimtų limfoidinių ląstelių gaminamų citokinų interleukino 4 (IL-4), interleukino 5 (IL-5) ir interleukino 13 (IL-13) raiška. IL-5 reguliuoja eozinofilų diferenciaciją, aktyvinimą ir išgyvenamumą, o IL-4 ir IL-13 skatina B limfocitus gaminti imunoglobuliną (Ig) E [2]. Eozinofilai yra dominuojančios uždegiminio atsako plaučiuose ląstelės, kurios prisideda prie kvėpavimo takų struktūrinių pokyčių

bei hiperreaktyvumo. Lėtinio uždegimo sukeliama žala bronchuose yra priskiriama eozinofilų degranuliacijai, kai po eozinofilų stimuliavimo į tarpląstelinę aplinką išskiriamas eozinofilinių granulijų turinys [3]. Vis dėlto T2 žymenys dažnu atveju kinta nevienodai arba gali būti išreikšti tik iš dalies, todėl svarbu atrasti papildomus biožymenis, kurie padėtų tiksliau nustatyti vyraujančią astmos fenotipą [4].

Egzomos – ląstelių išskiriamos nanopūslelės, sudarytos iš hidrofilišios šerdies (galinčios sąveikauti su vandens molekulėmis sudarant vandenilinius ryšius) ir dvigubo lipidų sluoksnio (ląstelės ir membranos struktūrinio pagrindo), atskiriančio egzomos turinį nuo išorinės aplinkos. Skirtingų ląstelių linijų gaminamos egzomos pasižymi santykinai panašia sfingolipidų, cholesterolio ir fosfatidilserino sudėtimi [5]. Egzosomų dydis svyruoja tarp 30–200 nm, o pūslelių viduje

randama įvairių molekulių – nukleino rūgščių (deoksiribonukleino rūgščių (DNR), ribonukleino rūgščių (RNR) ir mikroRNR (miRNR)), metabolitų, baltymų ir lipidų, būdingų egzosomą išskyrusiai ląstelei [6]. Egzosomos tarpląstelinėje aplinkoje pirmą kartą buvo aptiktos 1983 m. [7]. Tuo metu ląstelių išskiriamos egzomosos buvo laikomos ląstelių atliekomis, atsirandančiomis dėl ląstelių pažeidimo, arba šalutiniais ląstelių homeostazės produktais (metabolitais), kurie neturi reikšmingo poveikio greta esančioms ląstelėms. Valadi ir kt. nustatė, kad egzosomose gali būti pernešama genetinė medžiaga. Autorių teigimu, egzosominės RNR bei miRNR gali būti pernešamos į kitas ląsteles ir reguliuoti ląstelių taikinių funkcijas [8]. Egzosomų tūris yra prilyginamas eukariotinių ribosomų tūriui, todėl bendra egzosomų talpa gali būti lygi 100 baltymų arba mažiau ir lygi 10 000 nukleotidų arba mažiau. Egzosomų sudėtis yra glaudžiai susijusi su gaminančios ląstelės tipu bei reakcija į aplinkos poveikį – stimuliuojamos, diferencijuojančios arba streso veikiamos ląstelės išskirs skirtingos sudėties egzomas [9]. Šiuo metu įvairių ląstelių egzosomose nustatyta daugiau nei 4 400 baltymų, apie 200 lipidų, daugiau nei 1 600 informacinės RNR ir 750 miRNR [10]. Egzosomų galima aptikti visuose kūno skysčiuose, įskaitant kraują, seiles, šlapimą bei motinos pieną, todėl egzomosos tapo patraukliu mokslinių tyrimų objektu, kaip skystosios biopsijos analizė, įvairių ligų diagnostikai ir stebėsenai. Dar daugiau, vėžinių ląstelių egzomosos neša molekules, atspindinčias genetinius vėžinių ląstelių pokyčius, todėl jų identifikavimas skystosiose biopsijose gali tapti potencialiais biožymenimis diagnozuojant vėžį [11].

Vaistų kūrime ir pernašoje organizme šiuo metu plačiausiai tyrinėjamos liposomos ir polimerinės nanodalelės. Vis dėlto liposomų gebėjimas stabiliai cirkuliuoti ir nesikaupiti organuose išlieka neaiškus, o polimerinės nanodalelės neišsprendžia toksiškumo problemos, kai yra naudojami biologiškai neskaidūs polimerai. Ieškant naujų vaistų pernašos būdų, nemažai dėmesio pradėta skirti egzosomoms, kurios geba pereiti hematoencefalinį barjerą, išvengti degradacijos lizosomomis, pernešti medžiagas į ląstelių citoplazmą bei pasižymi žemu imunogeniškumu ir toksiškumu dėl mažo polinkio kauptis atskirame organe arba audinyje [12, 13]. Be to, egzomosos pasižymi aukštu biologiniu suderinamumu bei galimybe nukreipti jas į reikalingus audinius arba navikus per specifinius paviršiaus receptorių [14]. Kita vertus, šiuo metu stinga duomenų, kaip standartizuoti

egzosomų atskyrimo ir gryninimo metodus, padidinti jų išeigą bei stabilumą po išskyrimo.

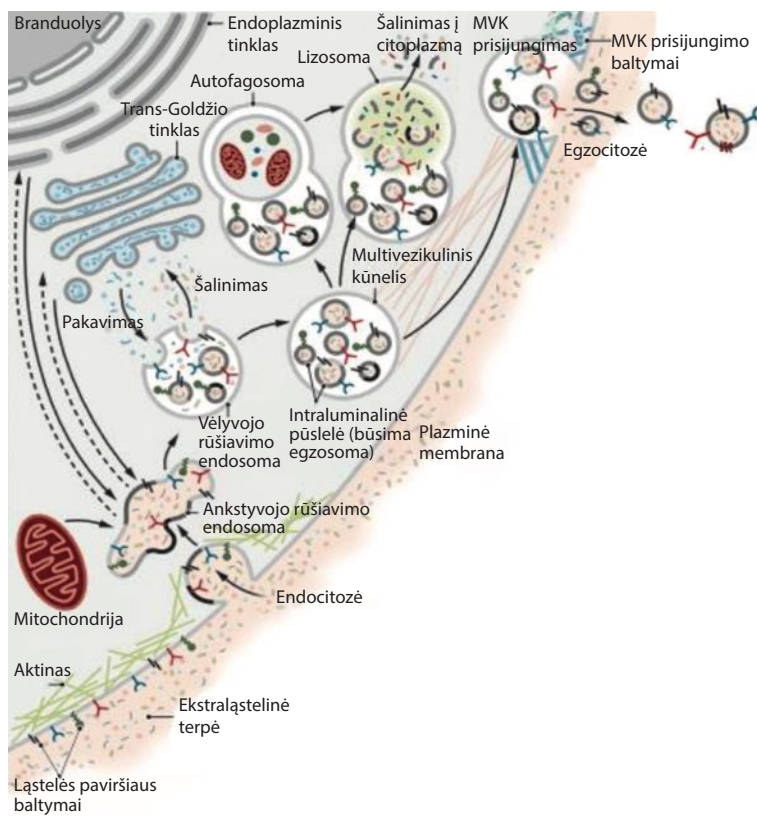
Šiame straipsnyje pateikiama trumpa egzosomų biogenezės, turinio, funkcijų, laboratorinių išgryninimo bei identifikavimo metodų ir eozinofilų kilmės egzosomų reikšmės astmos patogenezėje apžvalga.

METODAI

Apžvalgoje pateikiama informacija, gauta iš laisvai prieinamų mokslinių periodinių leidinių „Clarivate Analytics Web of Science“, „Scopus“ ir „Springerlink“ duomenų bazėse. Informacija surinkta naudojant Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (NCBI) „PubMed“ ir PMC, „Google Scholar“ bei „Wiley Online Library“ paieškos sistemas. Informacijai rinkti vartoti šie reikšminiai žodžiai: eozinofilai, egzomosos, astma, 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, mikroRNR.

EGZOSOMŲ BIOGENEZĖ

Egzosomų gamyba ląstelėse prasideda nuo viduląstelinio multivezikulinio kūnelio (MVK) susidarymo dvigubo plazminės membranos įlinkimo į vidų proceso metu. Pirmojo plazminės membranos įlinkimo į vidų metu susidaro puodelio formos struktūra, kuri apgaubia ląstelių paviršiaus baltymus (1 pav.). Šio proceso metu formuojasi ankstyvojo rūšiavimo endosomos – organelės, kurios rūšiuoja makromolekules ir tirpias medžiagas iš tarpląstelinės aplinkos.



1 pav. Egzosomų biogenezė. Adaptuota straipsnio autorių [6]

MVK – multivezikulinis kūnelis.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

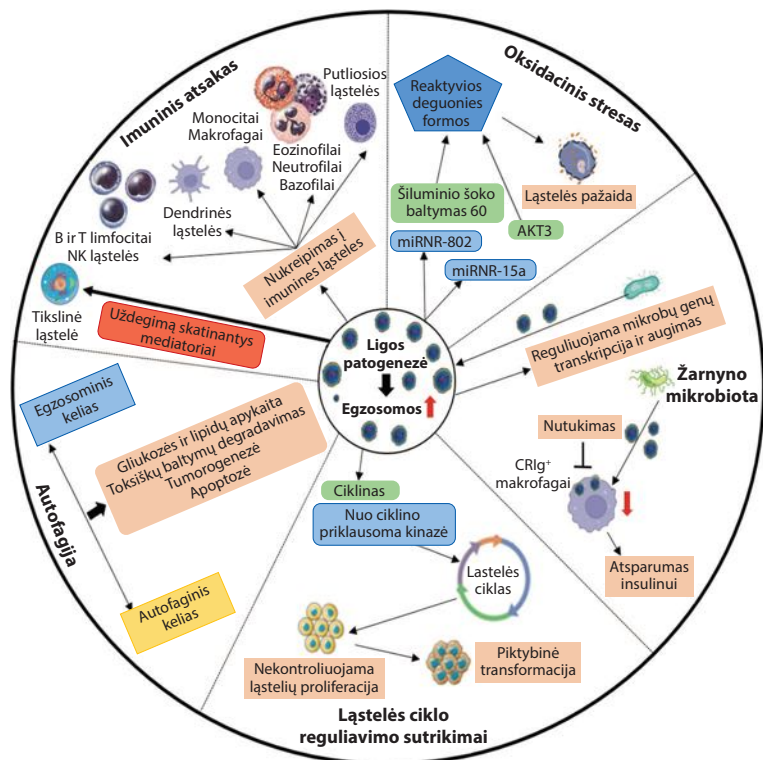
Ankstyvojo rūšiavimo endosomų pagrindinė funkcija yra pernešti medžiagas į plazminę membraną arba formuoti vėlyvojo rūšiavimo endosomas. Vėlyvojo rūšiavimo endosomos perneša medžiagas iš trans-Goldžio komplekso arba supakuoja medžiagas į intraluminalines pūsleles (ILP) ir formuoja MVK [15]. Ląstelėje susiformavę MVK gali susiliesti su lizosomomis arba autofagosomomis ir būti suskaidyti. Kitu atveju MVK gali susiliesti su ląstelės išorine plazmine membrana ir išlaisvinti viduje esančias ILP į tarpląstelinę aplinką kaip egzosomas [6].

Egzosomų formavimuisi būtinas endosominio rūšiavimo kompleksas (angl. *endosomal sorting complex required for transport*, ESCRT). Endosominio rūšiavimo kompleksas – tai baltymų kompleksas, kurį galima suskirstyti į keturis mažesnius kompleksus (ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II, ESCRT-III), su kuriais kartu veikia 1 tipo adozin trifosfazė (ATPazė), t. y. su vakuoliniu baltymų rūšiavimu susijęs baltymas (angl. *vacuolar protein sorting-associated protein 4*, VPS4). ESCRT-0 funkcija yra pernešamų medžiagų, priklausomų nuo ubikvitino, grupavimas, o ESCRT-I ir ESCRT-II prisideda prie endosominės membranos pumpuravimosi ir ILP susiformavimo. Galiausiai ESCRT-III reguliuoja suformuotų ILP atsiskyrimą nuo pūslelę gaminančios ląstelės plazminės membranos, po to ESCRT-III suardomas naudojant adozin trifosfatą (ATP), reakciją katalizuojant VPS4 [16]. ESCRT baltymų kompleksas nėra privalomas pirminiam ląstelės plazminės membranos įlinkimui į vidų, tačiau jis vėliau reguliuoja ILP susidarymą, užtikrindamas šio proceso veiksmingumą ir specifiškumą [17]. Antruoju būdu egzosomoms susidaryti ESCRT komplekso baltymai nereikalingi. ILP susidarymą ir egzosomų biogenezę reguliuoja šiluminio šoko baltymai (angl. *heat shock protein*, HSP), įvairūs lipidai, paviršiaus tetraspaninai, lizobisfosfatido rūgštis ir keramidai [6, 15, 17]. Lipidai gali lokalizuotis į specializuotus MVK endosominius regionus, kurie dėl lipidų sudėties formuojasi įlenkdami plazminę membraną į vidų (angl. *inward budding*) ir galiausiai sudarydami ILP.

Apibendrinant, egzosomų biogenezę sudaro keturi etapai: molekulių grupavimas į MVK, MVK formavimasis, MVK pernaša ir MVK susiliejimasis su plazmine membrana. Kiekvieną egzosomų biogenezės etapą reguliuoja keli mechanizmai, priklausomai nuo pernešamos molekulos klasės (lipidai, baltymai arba nukleino rūgštys), egzosomas išskiriančios ląstelės tipo ir mikroaplinkos veiksnių.

EGZOSOMINIŲ miRNR ĮTAKA BIOLOGINIŲ PROCESŲ REGULIAVIME

Egzosomų reikšmė tarpląstelinių signalų perdavime dažnai atsiskleidžia per egzosominės miRNR [18]. miRNR yra vienos grandinės 19–25 nukleotidų ilgio RNR, kurią generuoja ribosinukleazės III tipo fermentas iš endogeninio transkripto, kuriame yra vietinė plaukų segtuko (angl. *hairpin*) struktūra [19]. miRNR veikia kaip orientacinė molekulė, nutildanti genus po transkripcijos, suporuodama bazes su tikslinėmis informacinėmis ribonukleino rūgštimis (iRNR), o tai lemia iRNR skilimą arba transliacines represijas. Nutildydamos įvairias tikslines iRNR, miRNR dalyvauja beveik visuose ląstelėje vykstančiuose procesuose – diferenciacijoje, vystymesi, homeostazės palaikyme. Dauguma miRNR lokusų randami baltymus koduojančių arba nekoduojančių transkripcijos vienetų introniniuose regionuose, o kiti – nekoduojančių transkripcijos vienetų egzoniuose regionuose [20]. miRNR kanoninio brendimo kelyje svarbiausios III tipo endonukleazės Drosha ir Dicer. Alternatyvaus miRNR brendimo kelio atveju vienas iš šių baltymų gali nedalyvauti procese. Nustatyta, kad dalis miRNR gali būti lokalizuotos pre-miRNR segtuką formuojančiuose intronuose, vadinamuose mirtronuose. Vietoj Drosha/DGRC8 (angl. *DiGeorge syndrome critical region 8*) komplekso mirtronus kerpa



2 pav. Egzosomų miRNR poveikio mechanizmai. Adaptuota straipsnio autorių [22]

AKT3 – serino-treonino kinazė 3 (angl. *serine/threonine kinase 3*); CR1g+ – imunoglobulino šeimos komplementarus receptoriai (angl. *complement receptor of the immunoglobulin superfamily*); miRNR – mikroribonukleino rūgštis; NK – natūralios žudikės.

sudėtingas ribonukleoproteinų kompleksas, vadinamas splaisosoma. Tokios subrendusios miRNR vadinamos mirtroninėmis miRNR [21].

Skirtingų tyrimų metu išsiaiškinta, kaip ląstelių išskiriamos egzozomos dalyvauja įvairiuose biologiniuose procesuose (2 pav.). Egzozomos gali reguliuoti imuninį atsaką perkeldamos ir pateikdamos antigeninius peptidus, miRNR, pernešti uždegimą skatinančias molekules [22]. Virusų užkrėsta ląstelė gali perduoti virusinę miRNR į kitas neužkrėtas imunines ląsteles per egzozomas [23]. Dar daugiau, žarnyno epitelinių ląstelių išskirtos egzozomos gali patekti į bakterijas ir reguliuoti genų transkripciją bei augimą, o jų praradimas sukelia kolito paūmėjimą [24]. Viena iš makrofagų funkcijų žarnyne yra bakterijų ir jų produktų išvalymas. Tyrimo metu nustatytas CR1g⁺ (Ig šeimai komplementarus receptorius) makrofagų populiacijos sumažėjimas nutukusiems tiriamiesiems. Dėl makrofagų stygiaus pašalinta mažiau cirkuliuojančių kenksmingų žarnyno mikroorganizmų DNR turinčių egzozomų, kurios pasklido į tolimus audinius, ir buvo stebimas padidėjęs audinių uždegimas bei atsparumas insulinui [25]. Egzozomos taip pat dalyvauja autofagijos proceso reguliavime, kuris sutrinka įvairių vėžinių, neurodegeneracinių ir medžiagų apykaitos ligų metu [26].

Egzozomos gali prisidėti prie oksidacinio streso. Pelių modelyje nustatyta, kad kasos β-ląstelių kilmės egzozominės miR-15a gali migruoti per kraujotaką ir skatinti reaktyvių deguonies formų (RDF) gamybą aktyvindamos serino ir treonino kinazės 3 (angl. *serine/threonine kinase 3*, AKT3) signalinį kelią, taip sukeldamos tinklainės pažeidimą [27].

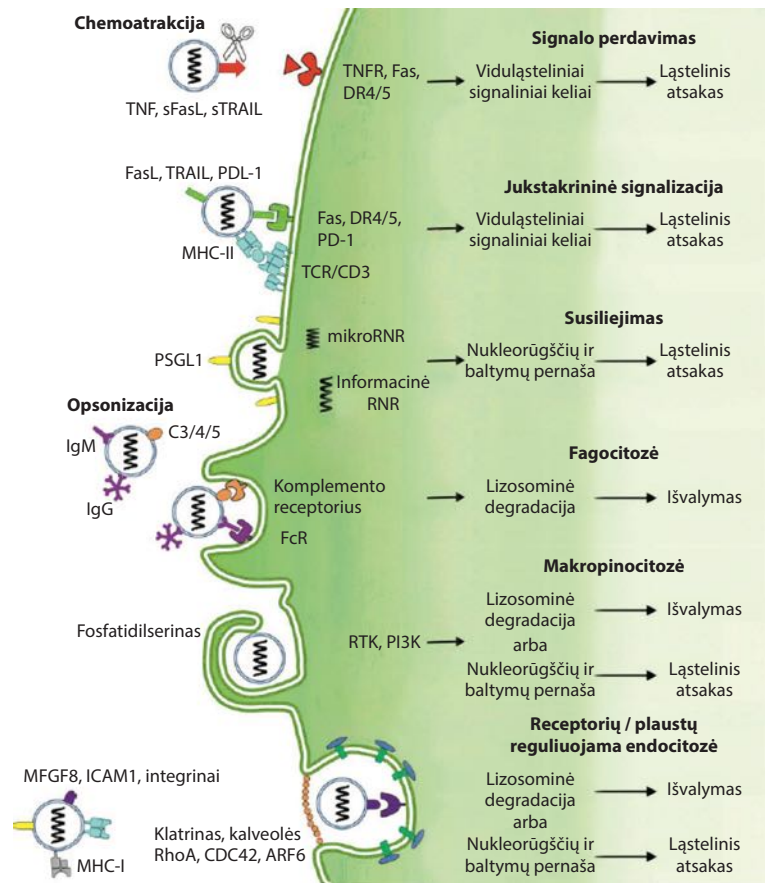
Ląstelių dauginimasis ir dalijimasis – tai viena pagrindinių ląstelių fiziologinių funkcijų. Augimo veiksniai, hormonai ir onkogenų produktai gali skatinti arba slopinti šiuos procesus. Tiriant egzozomines RNR pastebėta, kad žiedinės RNR, nutaikytos į miR-217, pagreitina ląstelių ciklą ir skatina jų proliferaciją, o minėti ląstelės ciklo sutrikimai gali sukelti piktybinę žmogaus kepenų ląstelių transformaciją [22].

TARPLĄSTELINIŲ SIGNALŲ PERDAVIMAS EGZOSOMOMIS

Egzozomas išskiria dauguma ląstelių tipų, todėl jos gali tarpininkauti tarp vienos ir kitos ląstelės lokaliai ir sistemiskai. Pasiekusios tikslinę ląstelę, egzozomos į jų vidų gali patekti keletu būdų (3 pav.). Į ląstelę

priimtos egzozomos gali susiliesti su jau egzistuojančiomis ankstyvojo rūšiavimo endosomomis, tada suirti ir išleisti savo turinį į citoplazmą arba būti supakuotos į naujus MVK. Kitu atveju į ląstelę patekusios egzozomos gali būti suardomos lizosomų. Egzozomų įsisavinimo ir išskyrimo keliai gali persidengti, todėl ilgainiui bet kurioje ląstelėje susiformuoja mišri egzozomų populiacija, kurią sudaro ir endogeniškai pagamintos, ir į ląstelę patekusios egzozomos [6].

Egzozomos paviršiuje esantys transmembraniniai ligandai tetraspaninai, integrinai, audinių suderinamumo kompleksai (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), tarpląstelinė adhezijos molekulė 1 (angl. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) gali tiesioginiu arba nuo kontakto priklausomu (jukstra-



3 pav. Egzozomų patekimo į recipientines ląsteles būdai ir ląstelinis atsakas. Adaptuota straipsnio autorių [29]

ARF6 – adenoindifosfato-ribosilinio veiksnys 6 (angl. *adenosine diphosphate-ribosylation factor 6*); CDC42 – guanozino trifosfatazių Rho šeimos narys (angl. *cell division cycle 42*); CD3 – T ląstelių koreceptoriai (angl. *cluster of differentiation 3*); C3/4/5 – komplemento komponentai; DR4/5 – mirties receptoriai; MFGE8 – pieno riebalų lašelių epidermio augimo veiksnys 8 (angl. *milk fat globule-epidermal growth factor 8*); MHC – audinių suderinamumo kompleksas (angl. *major histocompatibility complex*); FasL – Fas ligandas (2 tipo transmembraninis baltymas); FcR – antikūno Fc regioną atpažįstantis receptoriai; ICAM-1 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 1 (angl. *intercellular adhesion molecule 1*); Ig – imunoglobulinas; PDL-1 – užprogramuotos ląstelės mirties baltymo 1 ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); PI3K – fosfoinozidido 3-kinazė (angl. *phosphoinositide 3-kinase*); PSGL-1 – P-selektino glikoproteino ligandas 1 (angl. *P-selectin glycoprotein ligand 1*); RhoA – Ras homologinių genų šeimos narys A (angl. *Ras homolog gene family member A*); RTK – receptorių tirozino kinazės (angl. *receptor-tyrosine kinases*); TCR – T ląstelių receptoriai (angl. *T cell receptor*); TRAIL – su naviko nekrozės veiksniumi susijęs apoptozę inicijuojantis ligandas (angl. *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*).

Moksliniai darbai ir apžvalgos

krininiu) signalo perdavimo būdu tiesiogiai jungtis su recipientinės ląstelės paviršiaus receptoriais ir sužadinti signalinę kaskadą, kuri suaktyvina tikslinę ląstelę. Tai yra dažnas būdas perduoti ląstelinius signalus, susijusius su imunomoduliacija ir apoptoze [28].

Ląstelės gali bendrauti su kitomis ląstelėmis gamindamos tirpias signalines molekules (cheminius tarpininkus) į aplinką ir kraujotaką. Šie tarpininkai gali būti citokinai, augimo veiksniai, hormonai, neurotransmiteriai, druskų jonai bei egzosomos. Tirpus signalo perdavimas apima proteolitinį ligandų skilimą nuo egzosominio paviršiaus ir sąveiką su ląstelių paviršiaus membranos receptoriais. Metaloproteinazėms atskėlus membraninius Fas ligandus (angl. *type I integral membrane protein*), su naviko nekrozės veiksniumi (angl. *tumor necrosis factor*, TNF) susijusį apoptozę sukeltiantį ligandą (angl. *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*, TRAIL) ir TNF susidaro tirpūs citokinai. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad iš kraujo plazmos išskirtos egzosomos, kurių membranos paviršiuje aptikta Fas ir TRAIL ligandų raiška, sukėlė Jurkat T ląstelių apoptozę, sumažindamos transkripcijos veiksnio NF- κ B (angl. *nuclear factor*, aktyvuotų B ląstelių branduolinio veiksnio kappa-lengvosios grandinės stipriklis), signalizacijos adapterio baltymo CD3-zeta ir peptidų pernešėjų reguliatoriaus tirozino ir baltymų kinazės (angl. *Janus kinase 3*, JAK3) raišką [29].

Pūslelių ir ląstelių susiliejimas yra procesas, kurio metu pūslelė susijungia su ląstelės plazminė membrana arba kitomis ląstelių organelėmis. Naudojant fluorescencinį lipidų maišymo ir membranos susiliejimo tyrimo metodą, nustatyta, kad monocitų kilmės nanopūslelės susilieja su aktyvuotų trombocitų plazminė membrana ir perneša audinių veiksnių ir selektino P ligandą 1 (angl. *P-selectin glycoprotein ligand 1*, PSGL-1). Egzosomos adhezijos receptoriais integrinai prisitvirtina prie ląstelės, o tetraspaninių mikrodomenai palengvina egzosomų susiliejimą. Po susiliejimo su ląstelėmis pastebėta, kad fluorescenciniais dažais pažymėtos egzosomos sąveikauja su citoplazmoje esančiomis mikropūslelėmis [29]. Manoma, kad egzosomai sąveikaujant su ląstele tirpių signalinių molekulių nuo kontakto priklausomu arba susiliejimo būdais jų pernešamos medžiagos gali patekti į citoplazmą ir sukelti ląstelinį atsaką. Vis dėlto didelis egzosomų populiacijų heterogeniškumas išlieka pagrindiniu iššūkiu aiškinantis tarpląstelinį signalo perdavimą egzosomomis.

Fagocitozė – tai organizmo gebėjimas praryti, suvirškinti ir pašalinti mikrobus, svetimkūnius ir negyvas ląsteles. Kitaip tariant, tai baltymo aktino valdomas mechanizmas, kuriam reikia specifinių opsonino receptorių – kristalizuojamo Ig molekulės fragmento (Fc) ir komplemento, šalinimo receptorių arba Toll tipo receptorių (angl. *Toll-like receptor*, TLR). Pagrindinės

fagocituojančios ląstelės yra makrofagai, neutrofilai ir dendritinės ląstelės, o šis procesas buvo pasiūlytas kaip vienas iš bendrų egzosomų patekimo į ląsteles būdų. Fagocitozė yra laipsniškas procesas, kurio metu fagocituojančių ląstelių membranos deformacijos apgaubia tarpląstelinėje aplinkoje esančias daleles ir suformuoja fagosomą. Po to fagosomos membrana susilieja su citoplazmoje esančiomis lizosomomis, susidaro fagolizosoma. Paskutinio etapo metu lizosomų granulijų hidroliziniai baltymai patenka į fagolizosomą ir suardo jos turinį. Tyrimo metu nustatyta, kad egzosomų fagocitozė priklauso nuo aktino citoskeleto, fosfoinozitido 3 kinazės (PI3K) ir dinamino 2 [30]. Šiuo metu stinga duomenų, ar fagocitozė yra tik ląstelių atliekų pašalinimo procesas, ar tai gali būti laikoma dar vienu egzosomų tarpląstelinio ryšio perdavimo būdu.

Receptorių reguliuojamai endocitozei reikalingas ligandas egzosomos paviršiuje, kuris susijungtų su specifiniais ląstelės plazminės membranos receptoriais. Tai dar vadinama klatrino sukelta endocitoze, kurios metu susidaro klatrino ir kitų baltymų kompleksai, padengiantys membraną ir skatinantys membranos įlinkimą į vidų, formuojant pūslelę. Egzosomų endocitozė gali būti reguliuojama lipidinių „plaustų“ (angl. *lipid rafts*). Tai gyvūnų ląstelių plazminėje membranoje esantys dinaminiai ir heterogeniniai mikrodomenai, sudaryti iš tarpusavyje sąveikaujančių sfingolipidų ir cholesterolio, susietų vandenilinėmis jungtimis tarp angliavandenių fragmentų ir van der Valso jėgų tarp riebalų rūgščių grandinių. Iš tarpląstelinės aplinkos į ląstelę endocitozės būdu patekusios egzosomos gali būti siunčiamos į lizosomas, kuriose vyksta egzosomų suardymas arba perrūšiavimas į naujas endosomas plazminėje membranoje. Makropinocitozės metu aktino gijų suformuojami išsikišimai skatina ląstelės plazminės membranos įlinkimą į vidų, taip nespecifiškai endocituojamas tarpląstelinis skystis ir mažos dalelės. Egzosomų endocitozė nepriklausomai nuo pobūdžio – makropinocitozė arba tarpininkaujama receptorių ir lipidinių plaustų – visada lemia pūslelių pernašą į endosominį kelią, kuriame egzosomos gali būti suskaidomos lizosomų, perdirbamos ląstelėje arba išskiriamos į tarpląstelinę aplinką [28].

EGZOSOMŲ IŠSKYRIMAS IR IDENTIFIKAVIMAS

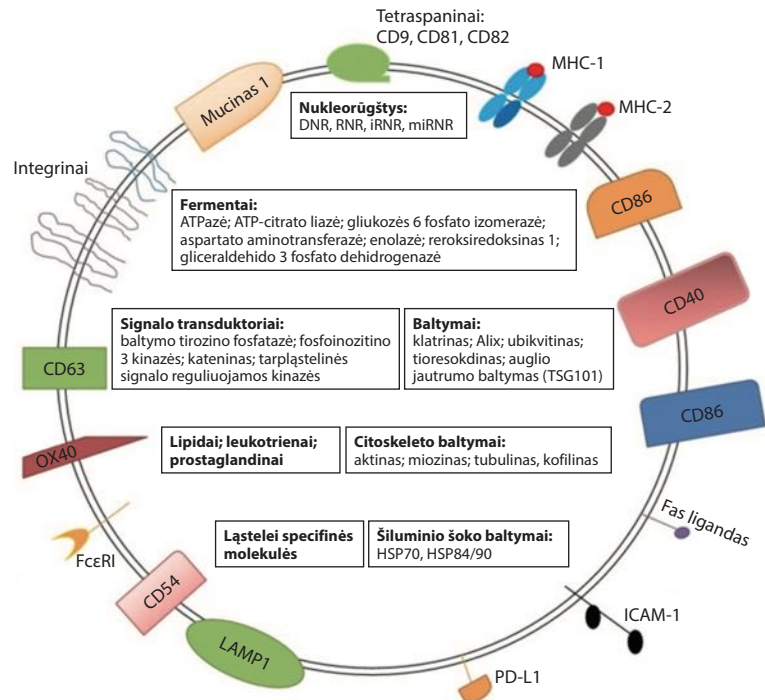
Egzosomos gali būti identifikuojamos pagal specifinius paviršiaus baltymus (4 pav.). Proteominiai tyrimai parodė, kad egzosomose yra specifinis ląstelių baltymų pogrupis, kuris priklauso nuo egzosomas išskiriančios ląstelės tipo, ir bendri baltymai iš endosomų, plazminės membranos bei citozolio [31]. Visos egzosomos dėl savo endosominės kilmės turi membraninius pernašos ir susiliejimo baltymus – guanozintrifosfatazes, adenozindifosfato ribosilino veiksnį 6 (ARF6), aneksinus, flotiliną, tetraspaninus – CD9, CD37, CD53, CD63,

CD81, CD82; HSP70, HSP90; su MVK biogeneze susijusius baltymus Alix, naviko jautrumo baltymą (TSG)-101 bei su lipidais susijusius baltymus ir fosfolipazes [5, 6, 31].

Mikroaplinka ir ląstelių tipas gali turėti įtakos egzosomų turiniui bei jų biologinių žymenų kiekiui. Šiuo metu plačiausiai naudojami egzosomų žymenys yra tetraspaninai CD9, CD63 ir CD81, Alix, flotilinas, TSG101, keramidas ir su Ras sistema susijęs baltymas Rab-5B. Pirmieji egzosomų tyrimai atlikti jas išskiriant diferenciniu ultracentrifugavimu [33]. Vėliau ultracentrifugavimo atsisakyta dėl galutinio produkto užteršimo panašaus dydžio dalelėmis, egzosominių agregatų susidarymo, brangios įrangos poreikio ir laiko kaštų [34]. Ultrafiltravimas pagrįstas membranų su specifiniu porų skersmeniu naudojimu, norint išskirti iš anksto nustatyto dydžio daleles [35]. Didesnės dalelės pašalinamos pirmiausia, naudojant filtrus, kurių porų skersmuo yra 0,8 ir 0,45 μm, todėl lieka gana daug egzosomų turintis filtratas. Pabrėžtina, jog ultrafiltracija turi mažesnę egzosomų išeigą ir grynumą, o RNR ir miRNR kokybė yra prastesnė, palyginti su ultracentrifugavimu.

Naujesni išskyrimo metodai paremti egzosomų paviršiuje esančiais specifiniais receptoriais, naudojant šių baltymų (antigenų) ir jų antikūnų imunoafinę sąveiką. Dažniausiai naudojami antikūnai sujungti su magnetiniais rutuliukais prieš specifinius egzosomų paviršiaus žymenis tetraspaninus CD9, CD63 ir CD81. Naudojant magnetinį lauką, mėginys su egzosomomis yra praleidžiamas per kolonėlę su porėtu filtru. Magnetine žyme pažymėtos egzosomos yra sulaikomos kolonėlės magnetiniame lauke. Galiausiai kolonėlė pašalinama iš magnetinio stovo ir išplaunama elucijos buferiu. Kiti egzosomų išskyrimo metodai apima mikroskysčių technologijas, dydžio išskyrimo chromatografiją, komercinius egzosomų precipitacijos rinkinius [36].

Egzosomoms patvirtinti mėginiuose dažniausiai naudojami specialūs mikroskopavimo instrumentai, pvz., „Nanosight“ („Malvern Panalytical“, Jungtinė Karalystė), arba transmisijos elektronų mikroskopija (TEM), kuriais galima vertinti egzosomas pagal jų dydį bei ultrastruktūras [37]. Egzosomas taip pat galima aptikti naudojant specifinius antikūnus prieš minėtus egzosomų paviršiaus baltymus tėkmės citometrijos ir imunofermentinės (ELISA) analizės metodais arba identifikuoti specifinius egzosomų baltymus WesternBlot metodu. Pavienių egzosomų identifika-



4 pav. Egzosomų sudėties bei paviršiaus žymenų apžvalga. Adaptuota straipsnio autorių [32]

ATP – adenozintrifosfatas (angl. *adenosine triphosphate*); CD – ląstelių ląstelių paviršiaus žymuo (angl. *cluster of differentiation*); LAMP1 – su lizosomomis susijęs membraninis baltymas 1 (angl. *lysosomal associated membrane protein 1*); MHC – audinių suderinamumo kompleksas (angl. *major histocompatibility complex*); OX40 – navikų nekrozės veiksnio receptorių superšeimos narys (angl. *tumour necrosis factor receptor*); PD-L1 – programuotos ląstelės mirties ligandas 1 (angl. *programmed death-ligand 1*).

vimas, išskyrimas bei analizė gali suteikti reikšmingos informacijos apie egzosomų biologines savybes ir jų naudojimą imunoterapijoje bei vakcinų gamyboje [38].

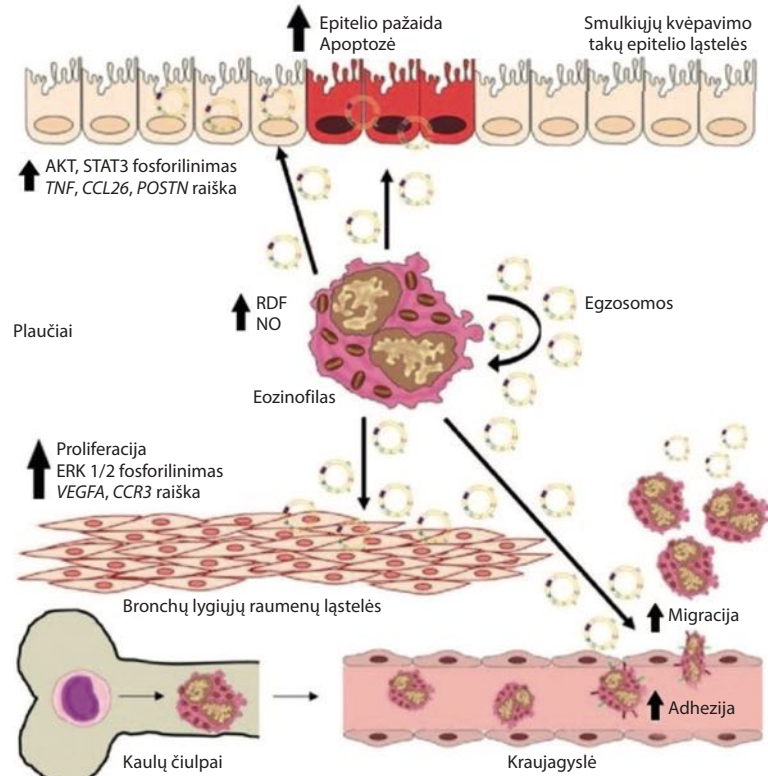
EOZINOFILO IŠSKIRIAMŲ EGZOSOMŲ BIOLOGINĖS SAVYBĖS SERGANT ASTMA

Per pastarąjį dešimtmetį sparčiai augant mokslininkų susidomėjimui įvairių ląstelių egzosomomis, dėmesys atkreiptas ir į eozinofilus. Mazzeo ir kt. pirmieji nustatė, kad eozinofiluose yra funkcionuojančių MVK, kurie susiliejimo su plazmine membrana metu į aplinką gali išskirti nanopūsles, membranos struktūra, dydžiu bei baltymais panašias į egzosomas [39]. Tyrėjų teigimu, eozinofilų citoplazmoje esantys MVK membrana gali įlįnti iš vidaus ir formuoti endosominės pūsles, o suformuotas pūsles išskirti į aplinką. Šios pūslelės pasižymi egzosomoms būdinga paviršiaus tetraspaninų CD9, CD63 bei Alix baltymų raiška, o proteominė masių spektrometrinė analizė rodo, kad eozinofilų egzosomų turinys panašus į eozinofilų antrinių granulių specifinius baltymus. Kiekybinių eozinofilų baltymų skirtumų egzosomose tarp sergančiųjų astma ir sveikų asmenų nenustatyta, tačiau sergančiųjų astma eozinofilų egzosomų gamyba buvo reikšmingai didesnė, todėl egzosomos galėtų tapti potencialiais biožymenimis sergant astma [39].

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Kita tyrėjų komanda vertino sergančiųjų astma kraujo eozinofilų egzosomų poveikį plaučių struktūrinėms ląstelėms kompleksinių kultūrų modelyje *in vitro* [40]. Tyrimo metu nustatyta, kad sergančiųjų astma eozinofilų išskirtos egzosomos gali prisidėti prie kvėpavimo takų pažeidimo, veikiant plaučių struktūrinių ląstelių biologines savybes bei baltymų gamybą (5 pav.). Po inkubacijos su sergančiųjų astma eozinofilų egzosomomis smulkiųjų kvėpavimo takų epitelio ląstelių apoptozė, uždegiminių žymenų genų raiška bei signalinio keitiklio ir transkripcijos aktyvatoriaus 3 (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) ir baltymų kinazės B signalinio kelio fosforilimas reikšmingai padidėjo [40]. Be to, sergančiųjų astma eozinofilų egzosomos skatino bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, taip prisidedant prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi.

Nustatius, kad sergančiųjų astma eozinofilų egzosomų gamyba yra reikšmingai padidėjusi, atliktas tyrimas, siekiant išsiaiškinti, ar eozinofilų išskiriamos egzosomos gali autokrininiu būdu reguliuoti pačių eozinofilų biologines funkcijas [41]. Tyrimo metu vertinta eozinofilų adhezija, adhezijos molekulių raiška, apoptozė, migracija bei RDF gamyba po inkubacijos su sveikų arba astma sergančių asmenų eozinofilų egzosomomis. Nustatyta, kad eozinofilų išskiriamos egzosomos turi chemotaktinį poveikį, skatina eozinofilų adheziją bei didina adhezijos molekulių ICAM-1 ir integrino $\alpha 2$ raišką [41]. RDF yra svarbus imuninei sistemai, palaikant redukcijos ir oksidacijos reakcijų pusiausvyrą bei yra susiję su įvairių ląstelių signalinių kelių aktyvavimu: išsiskleidusio baltymo atsaku (angl. *unfolded protein response*, UPR) bei KEAP1-NRF2 (angl. *Kelch-like ECH-associated protein – erythroid-derived 2-related factor 2*) signaliniu keliu [42]. Endoplazminio tinklo oksidacinis stresas – tai ląstelės būklė, kai dėl endoplazminio tinklo funkcinių pokyčių pradeda kauptis išsiskleidę arba netinkamai sulankstyti baltymai. Endoplazminio tinklo stresas suaktyvina UPR signalinį kelią – adaptyvią reakciją, kuri sumažina išsiskleidusių baltymų kiekį, kad išlaikytų ląstelių gyvybingumą ir funkciją [43]. KEAP1-NRF2 signalinis kelias yra pagrindinis ląstelių apsaugos nuo RDF ir elektrolitų sukeliama oksidacinio streso reguliatorius [44]. Eozinofilinės kilmės egzosomos skatina autokrinę deguonies radikalų gamybą eozinofiluose [41], taip prisidedant prie kvėpavimo takų hiperreaktyvumo bei oksidacinio streso audiniuose.



5 pav. Eozinofilų egzosomų reikšmė sergant astma. Adaptuota straipsnio autorių [40]

AKT – serino ir treonino kinazė (angl. *serine/threonine kinase 1*); CCL26 – eotaksinas 3 (angl. *C-C motif chemokine ligand 3*); CCR3 – C-C chemokino receptoriaus 3 (angl. *C-C chemokine receptor 3*); ERK – tarpląstelinė signalo reguliuojama kinazė (angl. *Extracellular signal-regulated kinase*); NO – azoto oksidas; POSTN – periostinas (angl. *Periostin*); RDF – reaktyvos deguonies formos (angl. *Reactive oxygen species*); STAT3 – signalinio keitiklio ir transkripcijos 3 aktyvatorius (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*); TNF – naviko nekrozės veiksnys (angl. *tumour necrosis factor*); VEGFA – kraujagyslių endotelio augimo veiksnys A (angl. *vascular endothelial growth factor A*).

Įvertinus eozinofilų egzosomų dydį, skirtumų tarp sergančiųjų astma ir sveikų asmenų nenustatyta: abiejų grupių egzosomų dydis buvo apie 175 nm, o kito tyrimo atveju – apie 162 nm [40, 42]. Atlikus eozinofilų egzosomų turinio analizę, masių spektrometrijos ir Western blot metodais nustatyti pagrindiniai eozinofilų antrinių granulių citotoksiniai baltymai: eozinofilų peroksidazė (angl. *eosinophils peroxidase*, EPO), eozinofilų katijoninis baltymas (angl. *eosinophils cationic protein*, ECP) ir pagrindinis bazinis baltymas (angl. *major basic protein*, MBP), periostinas bei keliasdešimt kitų baltymų, susijusių su adhezija, ląstelės signalo reguliavimu, redukcijos ir oksidacijos reakcijomis, uždegimu ir metabolizmu.

Įrodyta, kad egzosomos, kurios yra viena iš mažiausių tarpląstelinė pūslelių, išsiskiriančių iš ląstelių, turi skirtingas nukleorūgštis, įskaitant miRNR. miRNR gali reguliuoti ląstelių augimą ir metabolizmą, slopindamos genų raišką po transkripcijos. miRNR moduliuoja tiek pirminį, tiek antrinį imuninį atsaką, o miR-21, miR-146a ir miR-155 yra įvardijamos kaip pagrindinės imuninio atsako miRNR astmos patogenezėje

[45]. Be to, taikant naujos kartos sekoskaitos analizę nustatyta, kad cirkuliuojančių egzosominių miR-128, miR-140-3p, miR-196b-5p ir miR-486-5p raiška buvo reikšmingai didesnė sergant sunkia astma, palyginti su sveikais asmenimis [46]. Kiekviena miRNR gali taikytis į skirtingą genų skaičių, dėl šios priežasties bet kokie miRNR lygio pokyčiai gali paveikti daugelį signalinių kelių ir reikšmingai prisidėti prie ligos patogenezės [47]. Šiuo metu stinga duomenų apie miRNR, esančias neseniai identifiukuotose skirtinguose eozinofilų potipiuose [48] bei jų gaminamose egzosomose. Šie tyrimai reikšmingai prisidėtų prie ligos patogenezėje dalyvaujančių molekulinų signalinių kelių išaiškinimo bei terapinių taikinių ir biožymenų paieškos sergant astma.

Taigi, eozinofilų išskiriamos egzosomos gali reguliuoti tiek pačių eozinofilų biologines funkcijas, tiek veikti kitas struktūrines ląsteles, taip prisidėdamos prie patofiziologinių mechanizmų vystymosi bei palaikymo.

APIBENDRINIMAS

Egzosomos – svarbus tarpląstelinio bendravimo būdas tarp to paties arba skirtingo tipo ląstelių, kuriomis gali būti perduodamos įvairios signalinės molekulės. Ląstelių sąveika su egzosomomis gali sukelti įvairius stimuliuojančius arba slopinančius funkcinis pokyčius, susijusius su išgyvenamumu, proliferacija, angiogeneze, žaizdų gijimu, genų transkripcija, metabolitų reguliacija, apoptoze, mediatorių gamyba, imuninės sistemos reguliavimu, ląstelių migracija, invazyvumu bei metastazavimu. Minėtos savybės pabrėžia egzosomų reikšmę skirtingų ligų patogenezėje, o jų tyrimai gali padėti įgyti naujų terapinių metodų išvalgų. Sergant astma, eozinofilų išskiriamos egzosomos veikia uždegiminę mikroaplinką bei pačius eozinofilus, o tai gali sukelti simptomų paūmėjimą arba palengvėjimą. Egzosomų tyrimai iš įvairių biologinių mėginių gali suteikti reikšmingos informacijos apie vyraujančius patofiziologinius mechanizmus sergant astma bei kitomis ligomis.

Gauta 2024 08 21
Priimta 2024 08 27

LITERATŪRA

1. Hussain M, Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells*. 2024;13(5):384.
2. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, Gallo F, Riccardi E, Bertolini F, et al. Characterization of T2-low and T2-high asthma phenotypes in real-life. *Biomedicines*. 2021;9(11):1684.
3. Nakagome K, Nagata M. Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation. *Front Immunol*. 2018;9:2220.
4. Frossing L, Klein DK, Hvidtfeldt M, Obling N, Telg G, Erjefält JS, et al. Distribution of type 2 biomarkers and association with severity, clinical characteristics and comorbidities in the BREATHE real-life asthma population. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00483–2022.
5. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res*. 2019;60(1):9–18.
6. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):eaau6977.
7. Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol*. 2013;200(4):367–71.
8. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9(6):654–9.
9. Willms E, Cabañas C, Mäger I, Wood MJA, Vader P. Extracellular vesicle heterogeneity: subpopulations, isolation techniques, and diverse functions in cancer progression. *Front Immunol*. 2018;9:738.
10. Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res*. 2012;40:D1241–4.
11. Aqil F, Gupta RC. Exosomes in cancer therapy. *Cancers*. 2022;14(3):500.
12. Giacobino C, Canta M, Fornaguera C, Borrós S, Cauda V. Extracellular vesicles and their current role in cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(9):2280.
13. Yang T, Martin P, Fogarty B, Brown A, Schurman K, Phipps R, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio. *Pharm Res*. 2015;32(6):2003–14.
14. Patil SM, Sawant SS, Kunda NK. Exosomes as drug delivery systems: a brief overview and progress update. *Eur J Biopharm*. 2020;154:259–69.
15. Hu Y-B, Dammer EB, Ren R-J, Wang G. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration. *Trans Neurodegener*. 2015;4(1):18.
16. Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes. *Curr Opin Cell Biol*. 2014;29:116–25.
17. Babst M. MVB vesicle formation: ESCRT-dependent, ESCRT-Independent and everything in between. *Curr Opin Cell Biol*. 2011;23(4):452–7.
18. Bhome R, Del Vecchio F, Lee GH, Bullock MD, Primrose JN, Sayan AE, et al. Exosomal microRNAs (exomiRs): small molecules with a big role in cancer. *Cancer Lett*. 2018;420:228–35.
19. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1202–7.
20. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):376–85.
21. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*. 2007;130(1):89–100.
22. Li C, Ni YQ, Xu H, Xiang QY, Zhao Y, Zhan JK, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases. *Signal Transduct Target. Ther*. 2021;6(1):383.
23. Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, van Eijndhoven MA, Hopmans ES, Lindenberg JL, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(14):6328–33.
24. Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, Cialic R, Wei Z, Bry L, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host Microbe*. 2016;19(1):32–43.
25. Luo Z, Ji Y, Gao H, Gomes Dos Reis FC, Bandyopadhyay G, Jin Z, et al. CR1g(+) macrophages prevent gut microbial DNA-containing extracellular vesicle-induced tissue inflammation and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2021;160(3):863–74.
26. Xu J, Camfield R, Gorski SM. The interplay between exosomes and autophagy – partners in crime. *J Cell Sci*. 2018;131(15).
27. Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, Dunkerly-Eyring B, Khaliddin N, Xu Z, et al. Exosomal microRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress. *Antiox Redox Signal*. 2017;27(13):913–30.
28. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal*. 2021;19(1):47.
29. McKelvey KJ, Powell KL, Ashton AW, Morris JM, McCracken SA. Exosomes: mechanisms of uptake. *J Circ Biomark*. 2015;4:7.
30. Feng D, Zhao WL, Ye YY, Bai XC, Liu RQ, Chang LF, et al. Cellular internalization of exosomes occurs through phagocytosis. *Traffic*. 2010;11(5):675–87.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

31. Kugeratski FG, Hodge K, Lilla S, McAndrews KM, Zhou X, Hwang RF, et al. Quantitative proteomics identifies the core proteome of exosomes with syntenin-1 as the highest abundant protein and a putative universal biomarker. *Nat Cell Biol.* 2021;23(6):631–41.
32. Mortaz E, Alipoor SD, Varahram M, Jamaati H, Garssen J, Mumby SE, et al. Exosomes in severe asthma: update in their roles and potential in therapy. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2862187.
33. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the international society for extracellular vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles* 2018;7(1):1535750.
34. Linares R, Tan S, Gounou C, Arraud N, Brisson AR. High-speed centrifugation induces aggregation of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2015;4:29509.
35. Konoshenko MY, Lekchnov EA, Vlassov AV, Laktionov PP. Isolation of extracellular vesicles: general methodologies and latest trends. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8545347.
36. Patel GK, Khan MA, Zubair H, Srivastava SK, Khushman M, Singh S, et al. Comparative analysis of exosome isolation methods using culture supernatant for optimum yield, purity and downstream applications. *Sci Rep.* 2019;9(1):5335.
37. Soo CY, Song Y, Zheng Y, Campbell EC, Riches AC, Gunn-Moore F, et al. Nanoparticle tracking analysis monitors microvesicle and exosome secretion from immune cells. *Immunology.* 2012;136(2):192–7.
38. Santos P, Almeida F. Exosome-based vaccines: history, current state, and clinical trials. *Front Immunol.* 2021;12:711565.
39. Mazzeo C, Cañas JA, Zafra MP, Rojas Marco A, Fernández-Nieto M, Sanz V, et al. Exosome secretion by eosinophils: a possible role in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1603–13.
40. Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, Fernández-Nieto M, Barranco P, Quirce S, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells. *Clin Exp Allergy* 2018;48(9):1173–85.
41. Cañas JA, Sastre B, Mazzeo C, Fernández-Nieto M, Rodrigo-Muñoz JM, González-Guerra A, et al. Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions. *J Leukoc Biol.* 2017;101(5):1191–9.
42. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(12):2977–92.
43. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Ant Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(2):89–102.
44. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol.* 2013;1(1):45–9.
45. Sharma R, Tiwari A, McGeachie MJ. Recent miRNA research in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(12):231–58.
46. Suzuki M, Konno S, Makita H, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al. Altered circulating exosomal RNA profiles detected by next-generation sequencing in patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2016;48(60):PA3410.
47. Alipoor SD, Adcock IM, Garssen J, Mortaz E, Varahram M, Mirsaedi M, et al. The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:395–404.
48. Kanda A, Yun Y, Bui DV, Nguyen LM, Kobayashi Y, Suzuki K, et al. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions. *Allergol Int.* 2021;70(1):9–18.

Benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. BREEZE tyrimo Lietuvos duomenys

EFFECTIVENESS OF BENRALIZUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA. LITHUANIAN DATA FROM THE BREEZE STUDY

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹, KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, MARIUS ZOLUBAS², JOLITA PALAČIONYTĖ¹, OLGA MERKUTOVA-PETROŠIENĖ², VYTIS ČIŽINAUSKAS³, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ⁴

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²Respublikinė Klaipėdos ligoninė; ³„AstraZeneca“,

⁴VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Retrospektyvusis benralizumabo tyrimas BREEZE, skirtas apibūdinti pacientų savybes, gydymo būdus ir rezultatus klinikinėje praktikoje Vidurio Rytų Europos ir Baltijos šalyse, yra tarptautinės programos XALOC dalis. Daugiacentrių Lietuvos klinikinės praktikos tyrimų duomenų, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma benralizumabu, nėra. **Tikslas.** Įvertinti benralizumabo veiksmingumą klinikinėje praktikoje, gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus Lietuvoje. **Tyrimo metodai.** Šiame tyrime aprašomi Lietuvos pacientų, dalyvavusių BREEZE tyrime, duomenys. Į tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma. Pacientų duomenys rinkti iki 56 sav. nuo gydymo pradžios. **Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 49 pacientai, iš jų 33 (69 proc.) buvo moterys. Vidutinis pacientų amžius, pradėjus skirti benralizumabą, buvo 59,5 metų. Tyrimo pradžioje eozinofilų kiekio kraujyje mediana buvo $0,5 \times 10^9/l$ (60 proc. pacientų nustatyta $0,4 \times 10^9/l$ ir daugiau), o vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę – 1,79 l. Pradėjus gydymą benralizumabu, geriamuosius gliukokortikoidus (GGK) nuolat vartojo aštuoni pacientai (16,3 proc.), o vidutinė prednizolono ekvivalento paros dozė buvo 10,4 mg. Pradinis vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis buvo 2,79 (95 proc. pasikiautinis intervalas (PI) – 2,34–3,31). Vidutinis metinis paūmėjimų dažnis 16 ir 48 gydymo benralizumabu savaitę atitinkamai sumažėjo iki 0,31 (95 proc. PI – 0,11–0,66) ir 0,27 (95 proc. PI – 0,12–0,56). 56 gydymo savaitę GGK nebevartojo 87,5 proc. (n = 7) pacientų, vartojusių GGK tyrimo pradžioje. **Išvados.** Lietuvos klinikinėje praktikoje sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams skiriamas benralizumabas yra veiksmingas: metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Reikšminiai žodžiai: sunki eozinofilinė astma, benralizumabas, paūmėjimai, geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas.

Summary. The BREEZE study, a retrospective study of benralizumab to characterize patient characteristics, treatment modalities and outcomes in clinical practice, Central Eastern Europe and the Baltic States, is part of the international program XALOC. There is no research data on multicenter Lithuanian clinical practice in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma with benralizumab. **Aim.** To assess the effectiveness of benralizumab in clinical practice, treating patients with severe eosinophilic asthma in Lithuania. **Methods.** This study describes the data of Lithuanian patients who participated in the BREEZE study. The study included adult patients with severe eosinophilic asthma. Patients data were collected up to 56 weeks, since the start of treatment. **Results.** 49 patients were included in the study, of which 33 (69%) were women. The mean age of patients at the start of benralizumab was 59.5 years. At the beginning of the study, the median blood eosinophil level was $0.5 \times 10^9/L$ (60% of patients were found to be $0.4 \times 10^9/L$ and more), and the mean of forced expiratory volume in the first second was 1.79 L. Eight patients (16.3%) continued to use oral corticosteroids (OCS) at the start of benralizumab treatment, with a mean prednisolone equivalent daily dose of 10.4 mg. Baseline mean annual asthma exacerbation rate was 2.79 (95% CI 2.34–3.31). The mean annualized exacerbation rate decreased to 0.31 (95% CI 0.11–0.66) and 0.27 (95% CI 0.12–0.56) at week 16 and week 48 of benralizumab treatment, respectively. At week 56, 87.5% of patients who used OCS at the beginning of the study were no longer using them. **Conclusions.** In clinical practice in Lithuania, benralizumab prescribed to patients with severe eosinophilic asthma is effective: the annualized exacerbation rate decreased by 90%, and 87.5% of patients who had previously taken OCS discontinued their use.

Keywords: severe eosinophilic asthma, benralizumab, exacerbations, oral corticosteroids.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1486>

Moksliniai darbai ir apžvalgos

IVADAS

Astma yra nevienalytė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi skirtingi uždegiminiai variantai. Eozinofilinis uždegimas pasireiškia daugiau nei 60 proc. sunkios astmos atvejų [1]. Neretai sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams būdinga nekontroliuojama astma, dažni paūmėjimai ir sutrikusi plaučių funkcija, kuri laipsniškai blogėja [2]. Daliai pacientų skiriami nuolatinio vartojimo geriamieji gliukokortikoidai (GGK), siekiant palengvinti astmos eigą, tačiau ilgalaikis jų vartojimas sukelia sunkias sisteminės nepageidaujamas reakcijas [3]. Vienas pagrindinių sunkios astmos gydymo tikslų – paūmėjimų retinimas ir GGK nutraukimas, neprarandant ligos kontrolės.

Sunkios eozinofilinės astmos patofiziologiją lemia eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, kurį rodo eozinofilų kiekio kraujyje ir skrepliuose padidėjimas. Interleukinas 5 (IL-5) yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų aktyvumą, proliferaciją ir išgyvenimą. Eozinofilai yra svarbiausios efektorinės ląstelės, skatinančios kvėpavimo takų uždegimą, sukeliantį dažnus astmos paūmėjimus, sutrikusią plaučių funkciją ir astmos simptomus [4]. Benralizumabas yra IL-5 receptorių (IL-5R) monokloninis antikūnas, turintis papildomą proapoptotinę funkciją, įgytą dėl specifinio nuo antikūnų priklausomo ląstelių sukkelto citotoksiškumo [5]. Dėl to benralizumabas beveik visiškai išaikvoja daug IL-5R ekspresuojančių ląstelių, būtent eozinofilų ir bazofilų, bei sukelia greitą ir beveik visišką eozinofilų išnykimą kaulų čiulpuose, kraujyje ir kvėpavimo takų audiniuose [6].

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose SIROCCO [7] ir CALIMA [8], kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys nekontroliuojama sunkia eozinofiline astma, benralizumabas reikšmingai sumažino astmos paūmėjimus iki 51 proc. ir pagerino plaučių funkciją bei ligos kontrolę. ZONDA [9] ir PONENTE [10] tyrimai įrodė, kad benralizumabas gali sumažinti palaikomąjį GGK vartojimą pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma.

XALOC programa – tai tarptautinis, klinikinės praktikos tyrimas, į kurį kviečiami pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma ir vartojantys benralizumabą [11]. BREEZE tyrimas, sudėtinė XALOC dalis, yra stebėsenos, daugianacionalinis, daugiacentris kohortinis

tyrimas, vykdytas penkiose centrinės rytų Europos ir Baltijos regiono šalyse – Bulgarijoje, Čekijoje, Lietuvoje, Rumunijoje ir Vengrijoje. BREEZE tyrimo tikslas – aprašyti klinikinės charakteristikas, įvertinti gydymo rezultatus pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems skirtas gydymas benralizumabu. Šiame straipsnyje pateikiami pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma ir gydytų benralizumabu, Lietuvos duomenys.

TYRIMO METODAI

BREEZE tyrimo planas pateikiamas 1 pav. Į tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma, kuriems skirta bent viena benralizumabo dozė ir kurie pasirašė informuotą sutikimą dalyvauti tyrime. Pacientų duomenys rinkti 12 mėn. iki pirmos benralizumabo injekcijos bei iki 56 gydymo benralizumabu savaitės. Pagrindiniai šio tyrimo duomenų rinkimo laikotarpiai:

- pradinis laikotarpis – 12 mėn. iki pirmosios benralizumabo injekcijos;
- gydymo pradžia – pirmos benralizumabo dozės skyrimo data;
- gydymo laikotarpis – stebėseną iki 56 sav. nuo gydymo pradžios.

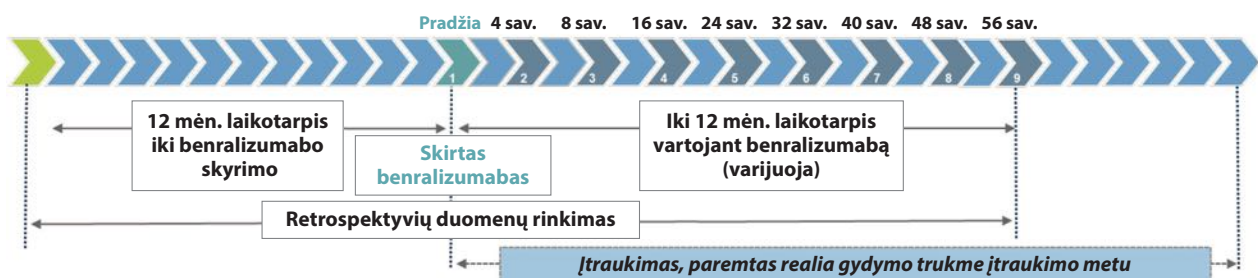
BREEZE tyrimas neturėjo formalios hipotezės. Vykdytas retrospektyvusis klinikinių duomenų rinkimas. Tyrimas vyko trijuose Lietuvos centruose: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikoje, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose ir Respublikinėje Klaipėdos ligoninėje.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. skirta bent viena benralizumabo injekcija;
2. ne mažiau nei 18 metų amžius, kai pradėtas vartoti benralizumabas;
3. pasirašyta informuoto sutikimo dalyvauti tyrime forma.

Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jei iki tol vartojo benralizumabą arba kitą biologinį vaistą astmai gydyti anksčiau vykusiame klinikiniame tyrime. Pacientai, kuriems anksčiau skirtas biologinis astmos gydymas klinikinėmis sąlygomis, buvo tinkami įtraukti į tyrimą, jei tenkinti visi kiti įtraukimo kriterijai.

Įtraukimo į tyrimą laikotarpis – nuo 2022 m. liepos 1 d. iki 2023 m. sausio 31 d. Bendras į BREEZE tyrimą



1 pav. BREEZE tyrimo planas

įtrauktų pacientų skaičius Lietuvoje siekė 50. Vienas pacientas buvo pašalintas iš tyrimo paaškęs, kad anksčiau dalyvavo biologinio vaisto astmai gydyti klinikiniam tyrimui. Taigi, iš viso į analizę buvo įtraukti 49 tiriamieji.

Tyrimui vykdyti kiekvienam centrui – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninei Kauno klinikoms, Vilniaus universiteto ligoninei Santaros klinikoms ir Respublikinei Klaipėdos ligoninei – 2022 m. liepos 1 d. išduoti atskiri Lietuvos bioetikos komiteto leidimai L-22-06/1, L-22-06/2 ir L-22-06/3.

STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Jokių formalų hipotezių iš anksto nebuvo suformuluota, visos analizės yra aprašomojo pobūdžio. Normaliai pasiskirstę kintamieji apibendrinti pateikiant vidurkį, standartinį nuokrypį, mažiausią ir didžiausią reikšmes. Nenormaliai pasiskirstę kintamieji apibendrinti pateikiant medianą, tarpkvartilinį diapazoną, mažiausią ir didžiausią reikšmes. Dalis rezultatų pateikti kartu kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu ir kaip mediana su tarpkvartiliniu diapazonu. Kategoriniai kintamieji apibendrinti pateikiant dažnį ir proporcijas. Nebuvo atsižvelgta į trūkstamas reikšmes skaičiuojant procentus arba bet kokią kitą aprašomąjį vertinimą, t. y. analizėje pateikiami tik galiojantys dydžiai. Paūmėjimo dažnis ir 95 proc. pasikliautinieji intervalai (95 proc. PI) apskaičiuoti naudojant apibendrintą tiesinę regresiją su neigiamu binominiu pasiskirstymu. Šios analizės tikslais metinis paūmėjimų dažnis apibrėžiamas kaip bendras paūmėjimų skaičius, padaugintas iš 365,25 ir padalytas iš bendros stebėsenos trukmės imtyje (dienomis). Dėl mažos imties nebuvo sudaromi tiriamųjų pogrupiai.

REZULTATAI

Iš viso į analizę įtraukti 49 pacientai, iš kurių 69,4 proc. buvo moterys (1 lentelė). Vidutinis pacientų amžius, pradėjus vartoti benralizumabą, buvo 59,5 metų, o vidutinis amžius diagnozavus astmą – 41,7 metų. Vidutinė astmos trukmė iki benralizumabo skyrimo buvo 15 m. Dauguma pacientų (81,6 proc.) niekada nerūkė, 4,1 proc. tiriamųjų rūkė tyrimo metu, o 14,3 proc. – buvę rūkoriai. 89,8 proc. pacientų diagnozuota bent viena su astma susijusi gretutinė liga, 10,2 proc. nesirgo gretutinėmis ligomis. Dviem pacientams iki įtraukimo į tyrimą buvo skiriamas mepolizumabas astmai gydyti. Tyrimo laikotarpiu pacientai gavo 1–9 benralizumabo injekcijas, dauguma pacientų (61,2 proc.) – visos devynias dozes. Vidutiniškai tyrimo metu skirtos 7,7 benralizumabo dozės.

2 lentelėje pateikiami tiriamųjų klinikinių tyrimų duomenys prieš skiriant pirmą benralizumabo dozę. Tyrimo pradžioje eozinofilų kiekio kraujyje mediana buvo $0,5 \times 10^9/l$. Net 60 proc. pacientų nustatytas

1 lentelė. Pacientų demografinės charakteristikos

Charakteristikos	n = 49
Amžius, kai pradėtas benralizumabo skyrimas, metai, vidurkis (SN)	59,5 (10,7)
Amžius astmos diagnozės nustatymo metu, metai, vidurkis (SN)	41,7 (15)
Astmos trukmė iki benralizumabo skyrimo, metai, mediana (tarpkvartilinis diapazonas)	15 (6–30)
Lytis, n (proc.)	
• Moterys	34 (69,4)
• Vyrai	15 (30,6)
Kūno masės indeksas, kg/m ² ; vidurkis (SN)	29,3 (5,7)
Rūkymo istorija, n (proc.)	
• Rūko	2 (4,1)
• Rūkė	4 (14,3)
• Niekada nerūkė	40 (81,6)
Gretutinės ligos, n (proc.)	
• Lėtinis rinitas	14 (28,6)
• Nosies polipozė	16 (32,7)
• Bronchektazės	19 (38,8)
• Atopinis dermatitas	3 (6,0)
• Gastroezofaginis refliuksas	18 (36,7)

SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Pacientų klinikinių tyrimų charakteristikos

Rodiklis	n (proc.)	Dydis
Eozinofilų skaičius kraujyje, $\times 10^9/l$	45 (91,8)	
• Vidurkis (SN)		0,63 (0,59)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		0,50 (0,20–0,80)
• < 0,15	4 (8,9)	
• Nuo 0,15 iki < 0,3	8 (17,8)	
• Nuo 0,3 iki < 0,4	6 (13,3)	
• \geq 0,4	27 (60,0)	
Bendras IgE, IU/ml	38 (77,6)	
• Vidurkis (SN)		491,3 (1091,3)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		76,4 (28,3–312,1)
Fe _{NO} , ppb.	5 (10,2)	
• Vidurkis (SN)		65,0 (76,2)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		21,0 (12–122)
FEV ₁ , l (iki benralizumabo skyrimo)	46 (93,9)	
• Vidurkis (SN)		1,77 (0,85)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		1,57 (1,12–2,34)
FEV ₁ , l (paskiriant benralizumabą)	24 (49,0)	
• Vidurkis (SN)		1,79 (0,73)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		1,69 (1,28–2,08)
AKT, balai	25 (51,0)	
• Vidurkis (SN)		11,72 (4,75)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		12 (8–14)
• < 16	20 (80,0)	
• Nuo 16 iki < 20	2 (8,0)	
• \geq 20	3 (12,0)	

AKT – Astmos kontrolės testas; Fe_{NO} – iškvėpamo azoto oksido frakcija; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; IgE – imunoglobulinas E; l – litras; ppb. – dalelių milijardui; SN – standartinis nuokrypis.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

0,4 × 10⁹/l ir didesnis eozinofilų skaičius kraujyje (didžiausias – 0,8 × 10⁹/l). Dėl diagnostinės įrangos stygiaus išskvepiamo azoto oksido frakcija (angl. *fractional exhaled nitric oxide*, Fe_{NO}) išmatuota tik penkiems pacientams: dviem pacientams ji viršijo 50 ppb. (angl. *parts per billion*, dalelių milijardui), o trims – mažiau 25 ppb. Forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) pradinio tyrimo metu ir pradėjus gydymą benralizumabu nesiskyrė, atitinkamai – 1,77 l ir 1,79 l. Daugumai pacientų (80 proc.) astma buvo nekontroliuojama – astmos kontrolės testo (AKT) balų suma buvo mažesnė nei 16.

Pacientų vartojamų vaistų sąrašas iki gydymo benralizumabu pradžios pateikiamas 2 pav. Absoliuti dauguma pacientų (98 proc., n = 48) vartojo įkvepiamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo β₂ agonisto derinį: 13 (27,7 proc.) pacientų buvo skirta vidutinė IGK dozė, o 34 (72,3 proc.) – didelė dozė. Pradiniu laikotarpiu, t. y. 12 mėn. iki paskiriant pirmą benralizumabo dozę, GGK nuolat vartojo 13 pacientų. Pradėjus gydymą benralizumabu, tokių pacientų buvo aštuoni (16,3 proc.), o vidutinė prednizolono ekvivalento paros dozė – 10,4 mg. Pusė iš šių pacientų vartojo didesnę nei 5 mg/d. dozę.

Prieš pradėdant gydymą benralizumabu, bendras paūmėjimų dažnis siekė 2,79 k. per metus (95 proc. PI – 2,34–3,31). Po 16 ir 48 gydymo savaičių benralizumabu paūmėjimų dažnis suretėjo iki 0,31 k. (95 proc. PI – 0,11–0,66) ir 0,27 k. (95 proc. PI – 0,12–0,56), arba, atitinkamai, 89 ir 90 proc. (3 pav.). Panaši tendencija stebėta vertinant paūmėjimus, kuriems gydyti reikėjo sisteminių gliukokortikoidų. Pabrėžtina, kad pacientams, kurie pradėjo vartoti benralizumabą, nepasikartojė astmos paūmėjimai, dėl kurių reikėtų hospitalizacijos, nors iki benralizumabo skyrimo tokių paūmėjimų dažnis siekė 0,45 k. per metus.

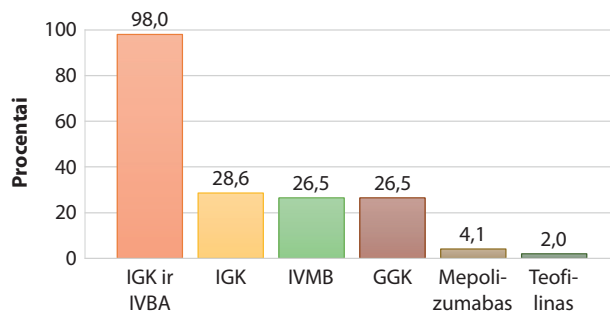
Gydymo benralizumabu laikotarpiu pacientų, vartojančių GGK, skaičius 56 gydymo savaitę sumažėjo iki vieno paciento (4 pav.). Tokių pacientų, pradėjus gydymą benralizumabu, buvo aštuoni. Taigi, nuo gydymo benralizumabu pradžios pacientų, nuolat vartojančių GGK, sumažėjo 87,5 proc.

REZULTATŲ APTARIMAS

Straipsnio autorių žiniomis, tai pirmasis Lietuvoje vykdytas daugiacentris klinikinės praktikos tyrimas, kuriame vertintas benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. Tyrimas parodė, kad klinikinėje praktikoje benralizumabas yra taip pat veiksmingas, kaip ir atsitiktinių imčių tyrimuose: jis sumažino paūmėjimų dažnį bei GGK vartojančių pacientų

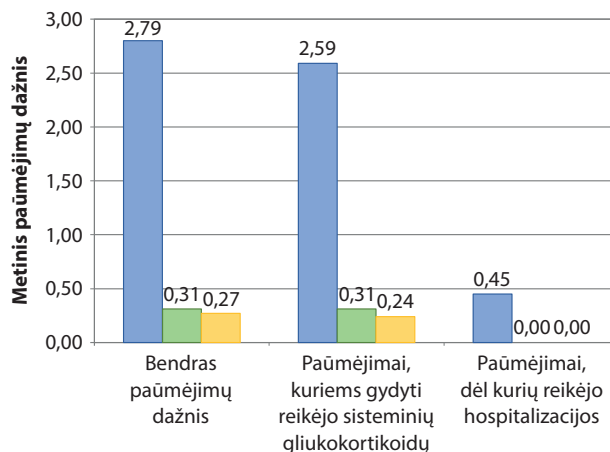
skaičių. Lietuvos pacientų, gydytų benralizumabu, metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Benralizumabo klinikinis veiksmingumas siejamas su veiksmingu IL-5 signalinio kelio slopinimu, nulemiančiu eozinofilų brendimą, aktyvavimą ir išgyvenimą. Benralizumabas sukelia eozinofilų apoptozę nuo

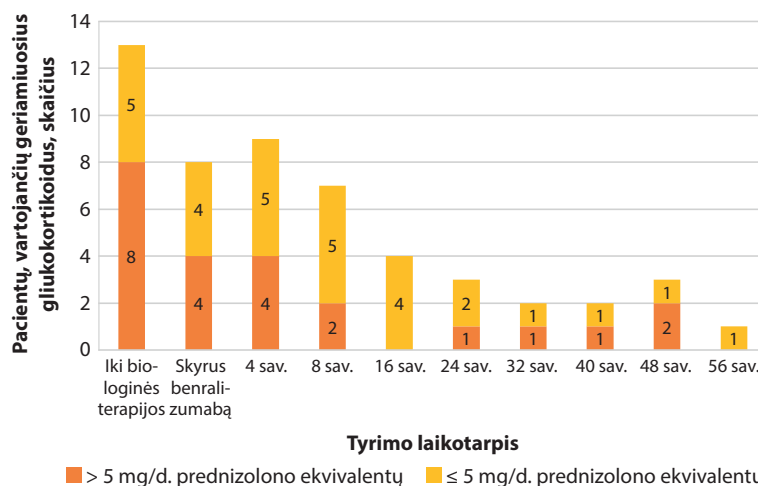


2 pav. Vartoti vaistai prieš paskiriant benralizumabą

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius.



3 pav. Metinis astmos paūmėjimų dažnis pradėjus gydyti benralizumabu



4 pav. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas tyrimo laikotarpiu

antikūnų priklausomu ląstelių sukeltu citotoksiškumu, dėl kurio greitai ir visiškai arba beveik visiškai kraujyje išnyksta eozinofilai [12], taip pat žymiai sumažėja eozinofilų skaičius astma sergančių pacientų kvėpavimo takuose ir skrepliuose [13]. Gydytas anti-IL-5 monokloniniu antikūnu mepolizumabu sukelia mažesnę eozinofilų skaičiaus sumažėjimą [12]. Vis dėlto, visiško klinikinio poveikio, skiriant benralizumabą, tikėtis sudėtinga, nes yra ir kitų, ne tik su IL-5 signaliniu keliu susijusių eozinofilus veikiančių mechanizmų, pvz., IL-3 ir granulocitų-makrofažų kolonijas stimuliuojantis veiksnys, kurie iš dalies lemia kvėpavimo takų eozinofilų išlikimą ir jų degranuliaciją [6]. Be to, IL-13 signalinio kelio aktyvinimas skatina pagrindinį eozinofilų chemoatraktantą eotaksiną 3 [14], o eozinofilai yra IL-13 šaltinis, todėl tam tikrą benralizumabo veiksmingumą gali nulemti tiesioginis arba netiesioginis IL-13 sumažėjimas kvėpavimo takuose po eozinofilų išekvojimo [15].

Tyrimo metu nustatyta, kad benralizumabas veiksmingai sumažina astmos paūmėjimų dažnį sergantiesiems sunkia eozinofiline astma – vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 2,79 iki 0,31 ir 0,27 karto (atitinkamai – 16 ir 48 gydymo savaitę). Panašūs rezultatai gauti kituose klinikinės praktikos tyrimuose. Italijoje vykdytame ANANKE tyrime, kuriame pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, metinis paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 4,03 iki 0,27 ir net 81 proc. pacientų vienerių metų gydymo laikotarpiu nepatyrė nė vieno paūmėjimo [16]. Benralizumabo veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus vertintas ir daugiacentriame tyrime, vykdytame Japonijoje [17]. Prieš pradėdant gydymą benralizumabu, 77,8 proc. tiriamųjų per 12 mėn. laikotarpį buvo patyrę bent vieną astmos paūmėjimą. Pradėjus skirti benralizumabą, tokių liko tik 21,2 proc., t. y. 78,8 proc. pacientų, vienerius metus vartojusių benralizumabą, nepasireiškė nė vienas paūmėjimas. XALOC-1 tyrime bendras metinis astmos paūmėjimų skaičius sumažėjo 82,7 proc. [11]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamajame tyrimo CALIMA papildomoje analizėje nustatyta, kad pacientų, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo arba viršijo $0,15 \times 10^9/l$, metinis paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 2,7 karto iki 1,01 [18].

Pacientams, sergantiems sunkia astma, gana sudėtinga kasdien vartoti GGK, siekiant išvengti astmos kontrolės pablogėjimo. Be to, nuolatinis GGK vartojimas susijęs su daugeliu nepageidaujamų reakcijų, įskaitant osteoporozę, 2 tipo cukrinį diabetą, pneumoniją, kataraktą [19]. Klinikiniuose III fazės PONENTE ir ZONDA tyrimuose, kuriuose dalyvavo nuo GGK priklausomi pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma, visiškai nutraukti GGK vartojimą pavyko atitinkamai 63 proc. ir 52 proc. tiriamųjų,

gydytų benralizumabu [9, 10]. Klinikinės praktikos tyrime XALOC-1 iš 274 pacientų, vartojusių GGK, po 48 gydymo benralizumabu savaitės, 130 pacientų (47,4 proc.) pavyko nutraukti GGK vartojimą [11]. Anksčiau minėtame ANANKE tyrime 43,2 proc. pacientų pavyko per vienerius metus visiškai nutraukti GGK vartojimą [16], o Yamaguchi ir kt. (2024) tyrime tokių buvo 33,3 proc. [17]. Deja, visiškai nutraukti GGK dažnai nepavyksta ne tik dėl persistuojančio eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo, bet ir dėl antinksčių nepakankamumo. Straipsnyje aprašytame tyrime 56 gydymo benralizumabu savaitę GGK nebevartojo 87,5 proc. pacientų, kurie juos vartojo tyrimo pradžioje. Paminėtina, jog rezultatams įtakos galėjo turėti nedidelė tiriamųjų imtis – tik aštuoni pacientai vartojo GGK, kai buvo pradėta skirti benralizumabą.

BREEZE tyrimas Lietuvoje turėjo keletą trūkumų. Pirmiausia, analizė buvo aprašomojo pobūdžio ir jai pateikiamos tik galiojančios vertės be statistinio patikimumo vertinimo, nes tai buvo klinikinės praktikos tyrimas, nesiekiant griežtų atsitiktinių imčių tyrimų reikalavimų. Dėl dalies trūkstamų rezultatų nebuvo galima įvertinti benralizumabo veiksmingumo priklausomai nuo kai kurių klinikinių duomenų, pvz., eozinofilų skaičiaus kraujyje arba Fe_{NO}. Antra, tai nedidelės imties tyrimas – į analizę įtraukti 49 pacientai, todėl gautų duomenų netolygumas galėjo paveikti galutinius rezultatus. Be to, nedidelis tiriamųjų skaičius neleido papildomai grupuoti pacientų pagal atskirus klinikinius požymius.

IŠVADOS

Lietuvos klinikinėje praktikoje sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams skiriamas benralizumabas yra veiksmingas: metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Tyrimo rėmėjas: „AstraZeneca“

Padėka. Dėkojame Respublikės Klaipėdos ligoninės tyrėjoms Violetai Palaimienei, Agnei Ramonaitei ir Tatjanai Venckūnei, prisidėjusioms prie tyrimo organizavimo ir vykdymo.

*Gauta 2024 08 12
Priimta 2024 08 19*

LITERATŪRA

1. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014; 44:97–108.
2. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019;8:1375.
3. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:110–6.e7.
4. Graff S, Bricmont N, Moermans C, Henket M, Paulus V, Guissard F, et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir Med*. 2020; 175: 106202.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

5. **Dagher R, Kumar V, Copenhaver AM, Gallagher S, Ghaedi M, Boyd J, et al.** Novel mechanisms of action contributing to benralizumab's potent antieosinophilic activity. *Eur Respir J.* 2022;59:2004306.
6. **Matucci A, Maggi E, Vultaggio A.** Eosinophils, the IL-5/IL-5Ra axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med.* 2019;160:105819.
7. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2115–27.
8. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2128–41.
9. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2448–58.
10. **Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al.** Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10: 47–58.
11. **Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, Trung N, Tran TN, Cohen D, et al.** Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *Eur Respir J.* 2024; 64: 2301521.
12. **Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al.** Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):1314–6.
13. **Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, et al.** Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1529–32.
14. **Larose MC, Chakir J, Archambault AS, Joubert P, Provost V, Laviolette M, et al.** Correlation between CCL26 production by human bronchial epithelial cells and airway eosinophils: involvement in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):904–13.
15. **Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al.** The relationship between FeNO and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):2093–6.e1.
16. **Menzella F, Bargagli E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, et al.** Characterization of Italian severe uncontrolled asthmatic patients key features when receiving benralizumab in a real-life setting: the observational retrospective ANANKE study. *Respir Res.* 2022;23(1):36.
17. **Yamaguchi M, Nishimura Y, Takumi Y, Hayashi N, Sakamoto K, Tohda Y.** Real-world safety and effectiveness of benralizumab in Japanese patients with severe asthma: a multicenter prospective observational study. *J Asthma Allergy.* 2024;17:45–60.
18. **Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X.** The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1605–13.
19. **Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al.** Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204.

Viso genomo sekoskaitos nauda, tiriant tuberkuliozės mikobakterijų genotipines savybes

WHOLE-GENOME SEQUENCING TO STUDY THE GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA

ŽYDRŪNĖ TAUTKIENĖ¹, GRETA MUSTEIKIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS²

¹Kauno klinikų filialas Romainių ligoninė, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tuberkuliozė (TB) – viena pagrindinių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Nors veiksmingų gydymo protokolų taikymas leidžia sėkmingai gydyti daugumą TB atvejų, vis dar kyla sunkumų gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę (DVA-TB). DVA-TB gydymas yra sudėtingesnis, brangesnis ir mažiau veiksmingas nei standartinis TB gydymas. Siekiant veiksmingai kovoti su šia grėsme, būtina išsamiai išnagrinėti DVA-TB mikobakterijų genotipines (genų išsidėstymo) ir fenotipines savybes. Viso genomo sekoskaita yra galingas įrankis, leidžiantis analizuoti DVA-TB izoliatų genomus ir nustatyti su vaistų atsparumu susijusius genetinius skirtumus. Ši metodika suteikia galimybę ne tik identifikuoti specifines mutacijas, susijusias su atsparumu vaistams, bet ir atskleisti platesnį genotipinių savybių spektrą, kuris gali būti susijęs su DVA-TB fenotipiniais požymiais. Be to, viso genomo sekoskaita taikyta ne viename moksliniame tyrime, kurių metu pateiktos naudingos išvalgos apie DVA-TB genotipinę įvairovę. Be jau žinomų atsparumą lemiančių mutacijų nustatytos ir naujos, iki tol neatrastos mutacijos, galinčios turėti įtakos DVA-TB fenotipui. Taip pat pastebėta, kad skirtingose geografinėse vietose egzistuoja unikalūs DVA-TB genotipų profiliai. Tokia genotipinė TB mikobakterijų įvairovė rodo, jog viso genomo sekoskaita gali būti naudinga ir siekiant geriau suprasti DVA-TB plitimo ir transmisijos savitumus skirtinguose pasaulio regionuose.

Reikšminiai žodžiai: daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė, viso genomo sekoskaita, filogenetinės linijos, atsparumas vaistams.
Summary. Tuberculosis (TB) remains one of the world's major public health problems. Although the use of effective treatment protocols allows the successful treatment of most TB cases, challenges remain in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). MDR-TB treatment is more complicated, more expensive and less effective than standard TB treatment. In order to effectively combat this threat, a detailed study of the genotypic (arrangement of genes) and phenotypic characteristics of MDR-TB mycobacteria is necessary. Whole-genome sequencing is a powerful tool to analyze the genomes of MDR-TB isolates and identify genetic differences associated with drug resistance. This methodology provides the opportunity not only to identify specific mutations associated with drug resistance but also to reveal a broader spectrum of genotypic features that may be associated with the phenotypic features of MDR-TB. Several studies using this methodology have yielded useful insights into the genotypic diversity of MDR-TB. In addition to known resistance-determining mutations, new, previously undiscovered mutations that may influence the MDR-TB phenotype have been identified. It has also been observed that unique MDR-TB genotype profiles exist in different geographic locations. Such genotypic diversity of TB mycobacteria shows that whole genome sequencing can be useful for better understanding the spread and transmission of MDR-TB in different regions of the world.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, whole genome sequencing, phylogenetic lines, drug resistance.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1487>

ĮVADAS

Nors atrandama naujų gydymo schemų bei gerėja diagnostikos rodikliai, tuberkuliozė (TB) vis dar išlieka svarbia visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Kasmet nustatoma bent 10 mln. ligos atvejų [1], o 2022 m. 450 000 iš jų nustatyta rifampicinui atspari TB (RA-TB) arba daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB) [1]. TB išlieka ir tarp pagrindinių mirties priežasčių nuo infekcinių ligų pasaulyje [1] ir kasmet sukelia apie 1,6 mln. mirčių [1].

Sergančiųjų vaistams atsparia TB, ypač RA-TB ir

DVA-TB, gydymas yra sunki našta sveikatos priežiūros sistemai, nes RA arba DVA-TB gydymo trukmė įprastai yra ilgesnė, o gydymo veiksmingumas mažesnis, palyginti su ne vaistams jautria TB. Be to, skiriami vaistai dažniausiai būna brangesni ir sukelia daugiau nepageidaujamų reakcijų.

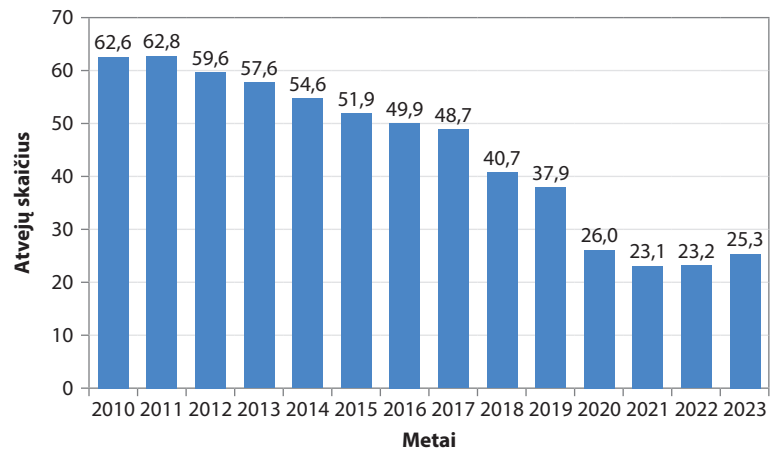
Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras 2022 m. paskelbė, kad Europos Sąjungos ir Europos ekonominės erdvės šalyse 2020 m. iš visų 14 997 TB atvejų užregistruota 4,3 proc. RA-TB ir 3,8 proc. DVA-TB. Tarp Europos šalių didžiausia DVA-TB atvejų dalis priklausė

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Estijai (19,4 proc.) ir Lietuvai (16,7 proc.) [2]. Vis tik Lietuvoje per pastarąjį dešimtmetį bendras TB atvejų skaičius sumažėjo (1 pav.) [3]: 2013 m. užregistruoti 1 705 TB atvejai (57,6 atvejai 100 000 gyventojų), iš jų – 256 DVA-TB; 2021 m. – 646 TB atvejai (23,1 atvejis 100 000 gyventojų), iš jų – 105 DVA-TB (18,2 proc.) [3]. DVA-TB atvejų procentinė dalis Lietuvoje didėja žymiau mažėjant bendram TB atvejų skaičiui. Nors sergamumo dinamika yra teigiama, Lietuva vis dar išlieka viena pirmaujančių šalių pagal DVA-TB paplitimą Europos Sąjungoje.

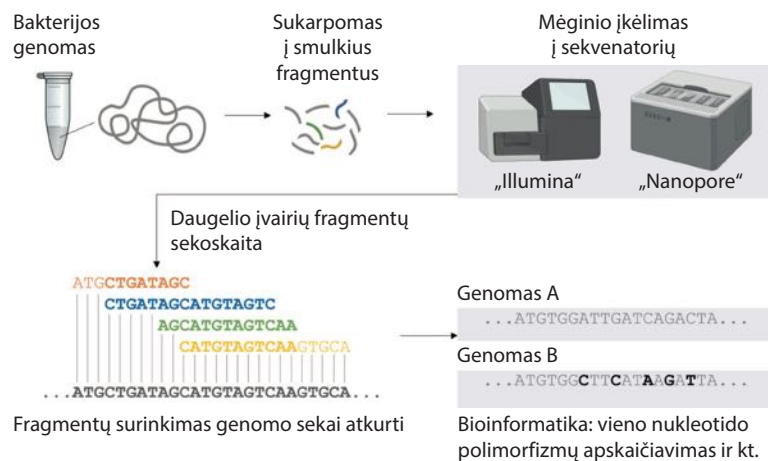
Tuberkuliozės mikobakterijos (TM) jautrumo vaistams tyrimas (JVT) – svarbiausias tyrimas, parenkant gydymo schemą. TM išaugimas pasėlyje vis dar išlieka auksiniu diagnostikos standartu, tačiau fenotipiniai TM JVT yra lėti, ne retai užtrunkantys ir keletą savaičių [4, 5]. Siekiant pagreitinti diagnostiką, pasaulyje vis dažniau naudojami genotipiniai automatizuoti tyrimai, pvz., polimerazės grandininės reakcijos metodu pagrįsti testai, tokie kaip „GeneXpert“, kurie gali nustatyti TM DNR buvimą mėginyje ir atsparumą kai kuriems vaistams tą pačią dieną. Deja, automatizuoti genotipiniai testai turi trūkumų: įprastai jie yra brangesni nei pasėliai, nustato tik TM DNR buvimą mėginyje, todėl gali būti teigiami, jei bakterijos yra negyvos, be to, jais nustatoma tik ribota genetinė informacija, pvz., mutacijos *rpoB* regione, sukeliančios atsparumą rifampicinui [4, 6]. Dėl šių priežasčių automatizuoti genotipiniai testai negali pakeisti fenotipinių tyrimų, kurie iki šiol būtini ne tik platesniam atsparumui vaistams nustatyti, bet ir gydymo veiksmingumui vertinti [7]. Tačiau netolimoje ateityje fenotipinių JVT naudojimą, tikėtina, gali sumažinti TM viso genomo sekoskaita (VGS).

Lietuvos klinikinėje praktikoje TM VGS iki šiol dar nėra taikoma, taip pat stinga žinių ir apie TM genotipinius savitumus. VGS pritaikymas Lietuvoje leistų ne tik nustatyti regionui būdingas genetines linijas, mutacijas, lemiančias atsparumą skiriamiesiems vaistams, bet taip pat turėtų įtakos epidemiologijai, vertinant TB užsikrėtimo ir plitimo kelius, leistų atskirti TB atkryčius nuo pakartotinės infekcijos. Daugėjant informacijos apie skirtingų TM mutacijų įtaką, TM VGS nustatyti duomenys gali lemti gydymo trukmę, vaistų dozę ir kitus svarbius veiksnius, gydant TB sergančius pacientus. Šio straipsnio tikslas – supažindinti skaitytojus su VGS nauda, tiriant *Mycobacterium tuberculosis* genotipines (genų išsidėstymo) savybes.



1 pav. Tuberkuliozės atvejų skaičius 100 000 gyventojų Lietuvoje 2010–2023 m.

Šaltinis: Lietuvos nacionalinis tuberkuliozės registras



2 pav. Viso genomo sekoskaitos etapai

Šaltinis: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bf/WGS_steps_for_analyzing_genomic_linkage.png

VISO GENOMO SEKOSKAITA: PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Pirmą kartą apie *M. tuberculosis* genomą (H37Rv padermė) paskelbta 1998 m. [8]. Visas TM genomą turi apie 4 mln. bazių porų su beveik 4 000 genų [8]. Apie 50 proc. šių genų kol kas laikomi nežinomais arba jų funkcija ir įtaka atsparumui vaistams yra tik hipotetinė [8, 9].

JVT skirstomi į fenotipinius (pasėliai) ir genotipinius (molekuliniai tyrimai, genų ir genomo sekvenavimas) tyrimus. Genotipinės sąvybės – susiję su genotipu, genų išsidėstymu.

VGS nustatymas parodo visą organizmo deoksiribonukleorūgšties (DNR) struktūrą, leidžiančią geriau suprasti skirtumus tiek tarp rūšių, tiek rūšies viduje, be to, leidžia atskirti organizmus tokiu tikslumu, kurio neleidžia kitos technologijos. VGS susideda iš šių etapų: genomines sukėlėjo DNR išskyrimo, DNR mėginio paruošimo sekoskaitai, sekoskaitos, bioinformacinės duomenų analizės, tyrimo rezultatų protokolo parengimo (2 pav.). Dažniausiai TM genomui sekvenuoti

naudojamos naujos kartos sekoskaitos platformos yra „Illumina“, „Oxford Nanopore“, „Ion Torrent“ ir kt. Taip pat sukurta ne viena speciali TM VGS duomenų bazė: „TB profiler“, „KvarQ“, „TGS-TB“, „CASTB“, „PhyResSe“, „MTBseq“ ir „ReSeqTB-UVP“ [10, 11].

VGS leidžia tirti dažniausias ir aptikti naujas, dar nežinomas, atsparumą vaistams lemiančias mutacijas. Vieno tyrimo metu VGS metodu galima nustatyti atsparumą visiems TB vaistams, jei tik žinoma, kokios mutacijos sukelia atsparumą [9]. Ši metodika ne tik suteikia galimybę identifikuoti specifines mutacijas, susijusias su atsparumu vaistams, bet ir atskleisti platesnį genotipinių savybių spektrą, kuris gali būti susijęs su DVA-TB fenotipiniais požymiais.

Pasaulio sveikatos organizacijos ekspertai parengė TM mutacijų, susijusių su atsparumu vaistams, katalogą, kuris reguliariai atnaujinamas ir gali būti naudojamas kaip šaltinis, interpretuojant nustatytų mutacijų reikšmingumą fenotipui [9, 10]. Vis tik šiame kataloge dar nėra duomenų apie visas galimas mutacijas, o tai gali riboti VGS pritaikymą. Įvairių tyrimų duomenimis, VGS pagrįstų molekulinio atsparumo vaistams testų jautrumas siekia 91,3–97,5 proc., specifiškumas – 93,6–99,0 proc. [10, 11]. Kita vertus, pirazinamido, etambutolio, etionamido ir fluorochinolonų genotipo ir fenotipo koreliacija nedidelė [12, 13]. Reikalingi tolesni tyrimai, kad būtų galima paaiškinti įvairių VGS tyrimų rezultatų neatitikimą.

2023 m. atnaujintose Lietuvos pulmonologų Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijose nurodoma, kad esant neatitiktims tarp „GeneXpert“ MTB ir RIF tyrimo bei fenotipinių jautrumo prieštuberkulioziniais vaistams tyrimų (pasėlių), turėtų būti atliekama genomo sekoskaita [3].

VGS tampa vis plačiau prieinamu metodu mažėjant jo kainai, atsirandant naujų sekoskaitos platformų. Kai kurios šalys (pvz., Didžioji Britanija) jau dabar atlieka TM VGS visais atvejais, kai pasėliuose išauginamos TM. Populiarėjant VGS nustatymo metodams, tikimasi, kad VGS taps pagrindiniu tyrimu kasdienėje klinikinėje TB priežiūros praktikoje, ypač tuose regionuose, kuriuose fiksuojamas didelis sergamumas TB. Vis tik kol kas TM VGS atlikimas klinikinėse laboratorijose yra sudėtingas procesas. Reikia suplanuoti viešųjų pirkimų procesą, biudžetą, sukurti mėginių siuntimo sistemas, aprašyti standartines veiklos procedūras, užtikrinti tinkamą kokybę, sukurti duomenų valdymo sistemą – neabejotinai reikalinga kompetetinga darbuotojų komanda. Sekoskaitos laboratorijoms įkurti reikia tinkamos infrastruktūros: mėginių paruošimo zonos, molekulinės biologijos aplinkos, palankių aplinkos sąlygų (pvz., kontroliuojamos temperatūros, drėgmės, vibracijos), tinklo ir interneto ryšių. Reikalinga įranga ir reagentai priklauso nuo VGS vykdančios platformos, todėl labai svarbu

užtikrinti, kad kilus nesklaidumams būtų galima lengvai susisiekti su platformos gamintojų atstovais ir gauti greitą techninę pagalbą. Maža to, reikalingas didelis bioinformatikos specialistų indėlis, siekiant išanalizuoti VGS rezultatus [14].

VISO TM GENOMO SEKOSKAITOS PRITAIKYMAS, NUSTATANT ATSPARUMĄ VAISTAMS SUKELIANČIAS MUTACIJAS

Nustačius tikslų ryšį tarp atsparumą vaistams sukeliančių mutacijų ir kiekybinio fenotipinio jautrumo vaistams tyrimo, padidėtų VGS vertė prognozuojant vaistų nuo TB atsparumą [13, 14]. Fenotipinis atsparumo nustatymas išlieka auksiniu tyrimų standartu, genotipinio atsparumo duomenų (šiuo atveju VGS) rezultatai lyginami su fenotipiniais duomenimis. Gauti rezultatai gali skirtis dėl to, kad kai kuriais atvejais genotipiniais metodais nustatomos mutacijos gali būti „tylios“, sukeltos kelių genų tarpusavio sąveikos arba nepakankamai aiškaus mechanizmo. Pastaruoju metu mokslininkai dažnai atkreipia dėmesį į VGS ir vaistų minimalaus slopinančio kiekio (MIK) sąsajas [15, 16].

Daugeliui VGS duomenų rinkinių šiuo metu stinga atitinkamų kiekybinių fenotipinių duomenų – MIK [16]. Taivano mokslininkai „Illumina“ platformoje VGS metodu tyrė 200 TM izoliatų, kuriems fenotipiniu metodu atlikta JVT 12 vaistų [17]. Palyginus MIK su numatomais atsparumo vaistams profiliais, nustatytais VGS, paaiškėjo, kad VGS padeda numatyti atsparumo izoniazidui, rifampicinui, streptomycinui, fluorochinolonams ir aminoglikozidams lygį. Vienos nustatytos mutacijos gali būti nesusijusios su atsparumu vaistams, o kitos gali keisti MIK jas neįsijončioms TM padermėms. VGS duomenys atitiko fenotipinius JVT rezultatus [17]: atsparumo izoniazidui lygis – 95 proc., rifampicinui – 98 proc., pirazinamidui – 98,5 proc. ir fluorochinolonams – 99,5 proc. Antros eilės injekcinių vaistų atsparumo atitikimo lygis siekė 99,5 proc.: etambutoliui – 87,5 proc., streptomycinui – 88 proc. ir etionamidui – 84 proc. Panašus tyrimas atliktas ir Latvijoje, kur tirti DVA-TB izoliatai [18], tačiau dalis rezultatų skyrėsi: fenotipinis ir genotipinis atitikimas streptomycinui, ofloksacinui ir pirazinamidui viršijo 90 proc. (atitinkamai – 95,4 proc., 93,7 proc., 93,7 proc.) (kiti publikuoti tyrimai nurodo vidutinį atitikimą [19–21]), o etionamido, etambutolio, moksifloksacino, amikacino, kanamicino ir kapreomicino fenotipinis ir VGS pagrįstas jautrumo vaistams modeliai koreliavo prastai (nuo 56,4 proc. (etionamido) iki 85,7 proc. (etambutolio)). Pastebėta, kad etionamido atsparumas, nustatytas VGS, buvo dažnesnis, palyginti su fenotipiniu tyrimu, naudojant Löwenstein-Jensen terpę (t. y. 84,1 proc., palyginti su 35,9 proc.) [18]. Faksri ir kt. tyrime nustatyti

Moksliniai darbai ir apžvalgos

vidutiniai atitikimo rodikliai (81,37 proc.): izoliatai buvo fenotipiškai atsparūs „Middlebrook“ 7H10 agarų plokštelėse, bet jautrūs tiriant VGS metodu [8]. Pirazinamido fenotipinio JVT ir VGS rezultatų atitikimas ir kitų autorių atliktuose tyrimuose buvo aukštas – siekė 91–93,8 proc. atvejų [18–21]. Kituose tyrimuose nustatyta visiška atitiktis tarp fenotipinių JVT ir VGS rezultatų amikacinui [12, 20]. Vargas ir kt. tyrimas parodė, kad *eis* C-14T promotoriaus mutacija negali užtikrinti atsparumo amikacinui ir kanamicinui, jei jis sutampa su funkcijos praradimą koduojančiomis mutacijomis *eis* srityje [23]. Vis tik, ar sąveika su skirtingomis *eis* promotoriaus mutacijomis gali nulemti jautrumą vaistams, dar reikia išsifruoti. Ne viename tyrimo nurodomas 93,7 proc. atitikimas fenotipinio ir VGS genotipinio JVT ofloksacinui [10, 12, 13]. Vyrauja nuomonė, kad visi aptikti *gyrA* ir *gyrB* genai suteikia TM kryžminį atsparumą fluorochinolonams, pastebėtas mažesnis fenotipinių ir genotipinių duomenų atitikimas moksisfloksacinui [20–24]. Kituose panašiuose tyrimuose taip pat įrodytas žymus atitikimas tarp abiejų testavimo metodų izoniazido ir rifampicino atžvilgiu [20, 21–25].

Nors stebimi neatitikimai tarp genetinio ir fenotipinio jautrumo, neabejojama, kad VGS turi puikų atsparumo vaistams prognozavimo potencialą [7, 25–35].

VISO TM GENOMO SEKOSKAITOS TAIKYMAS EPIDEMIOLOGIJOJE

Per pastaruosius du dešimtmečius dėtos didelės pastangos, siekiant suprasti TM padermių genetinę įvairovę ir jų geografinį paplitimą. TM kompleksas yra filogeografiškai pasiskirstęs tam tikromis linijomis, kurios gali lemti atsparumo vaistams atsiradimą, užkrečiamumą, patogeniškumą, ligos vietą ir sunkumą [29, 30]. Tvirtas TM padermių klasifikavimas į evoliuciškai reikšmingas sublinijas yra svarbus tiek taksonominiais tikslais, tiek dėl to, kad porūšiai gali skirtis virulentiškumu arba atsparumu antibiotikams.

1997 m. pirmą kartą TM suskirstytos į tris pagrindines genetines grupes pagal du neutralius vieno nukleotido variantus atsparumo antibiotikams genuose *katG* ir *gyrA*. Šiuo metu pripažįstamos devynios TM linijos (L1–9), iš jų dvi linijos (L2, L4) gerai žinomos taksonominėje ir filogeografinėje evoliucijoje, o kitos dvi (L1 ir L3) – pakankamai neištirtos. Pagrindinės linijos turi 53 porūšius: 7 L1, 6 L2, 4 L3 ir 36 L4. Genetinių linijų L1 ir L3 populiacijos struktūra yra mažiau suprantama, nes šios linijos labiausiai paplitusios šalyse, kuriose TM genomo sekos nustatymas nebuvo plačiai taikomas.

Didėjančios VGS atlikimo galimybės didelio TB sergamumo šalyse leidžia vertinti L1 ir L3 paplitimą įvairiose pasaulio vietose. Manoma, kad šeimininko

ir patogeno evoliucija, naujesni su šeimininku susiję įvykiai skatina TM genetinę įvairovę, o tai svarbu visuomenės sveikatai, nes atrandami TM porūšių perdavimo keliai, priklausomai nuo šeimininko specifinių savybių. Vietname paplitusių TM porūšių L2 sublinija (2.2.1) buvo labiau užkrečiama, palyginti su kitais L2 ir L4 arba L1 porūšiais [29]. Kitame tyrimo [30] pranešta apie mažesnę L3 plitimą, palyginti su kitomis pagrindinėmis TM linijomis Monrealyje, Kanadoje. Galiausiai, L5 ir L6 (taip pat žinomų kaip *M. africanum*), L7, L8 ir net kai kurių L4 porūšių filogeografija parodė, kad šios grupės yra labiau geografiškai apribotos nei L2 ir kiti L4 porūšiai. Kelinama hipotezė, kad šie tik tam tikroje geografinėje vietoje esantys porūšiai pirmiausia užkrečia tik tam tikros populiacijos žmones [30]. Matuš Dohál ir kt. 2022 m. publikavo straipsnį apie Čekijoje pirmą kartą atliktą VGS pagrįstą DVA-TB padermių analizę, siekiant tirti filogenetinių linijų įvairovę, atsparumo vaistams mechanizmus ir vykstančius transmisijos kelius šalyje [31]. Filogenetinė VGS duomenų analizė parodė, kad dauguma DVA-TB TM zoliatų buvo 2.2.1 Pekino linijos, o likusios padermės priklausė Europos ir Amerikos linijai. Pekino kilmės padermės yra paplitusios visame pasaulyje ir susijusios su DVA-TB plitimu Eurazijoje [31–33]. Pekino linija labiausiai paplitusi Azijoje ir Europoje, ypač Rytų Europos šalyse, įskaitant Čekiją, Moldovą, Rusiją ir Ukrainą [36–38]. Šie duomenys rodo, kad Pekino padermės – pagrindiniai DVA-TB nešiotojai Rytų Europoje ir Centrinėje Azijoje. Pastarieji gali lemti keletą rimtų protrūkių artimose geografinėse vietovėse [33–36] ir leidžia prognozuoti DVA-TB plitimą Europoje dėl suintensyvėjusios gyventojų migracijos.

VGS visuomenės sveikatos srityje taip pat gali būti pritaikomas vertinant infekcijos šaltinius, perdavimo kelią, skiriant atkryčius nuo pakartotinių infekcijų.

APIBENDRINIMAS

Lietuvos klinikinėje praktikoje TM VGS iki šiol dar nėra taikoma, taip pat stinga žinių ir apie TM genetinius savitumus. VGS pritaikymas Lietuvoje leistų ne tik nustatyti regionui būdingas genetines linijas, mutacijas, lemiančias atsparumą skiriamiems vaistams, bet taip pat turėtų įtakos epidemiologijai, vertinant TB užsikrėtimo ir plitimo kelius, leistų atskirti TB atkryčius nuo pakartotinių infekcijų. DVA-TB genetinių požymių tyrimas ateityje galėtų turėti reikšmingos įtakos sergamumo TB mažinimui, sergančiųjų TB gyvenimo kokybės gerinimui, nustatant regionui būdingas TB bakterijų genetines linijas, parenkant gydymo taktiką ir numatant gydymo baigtis Lietuvoje.

Fenotipinių JVT ir VGS duomenų neatitikimas reikalauja tolesnio tyrinėjimo, leidžiančio identifikuoti visas atsparumą lemiančias genų mutacijas, kurios

koreliuotų su moderniais MIK grįžtais fenotipiniais jautrumo vaistams tyrimų rezultatais ir gydymo baigtimis. VGS metodas neabejotinai suteikia didelį potencialą mokslininkams vystyti DVA-TB molekulinę epidemiologiją pasaulyje.

Gauta 2024 08 01

Priimta 2024 08 22

LITERATŪRA

1. **World Health Organisation.** Global tuberculosis report 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> Date last accessed: July 20 2024.
2. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020-2022. Available at: www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB-Surveillance-report_24March2020.pdf Date last accessed July 20 2024.
3. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskaitė L.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Antrasis papildytas leidimas, Vilnius, 2023: 7–9.
4. **Ko DH, Lee EJ, Lee SK, Kim HS, Shin SY, Hyun J, et al.** Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: genotype-phenotype correlation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):2.
5. **Feuerriegel S, Niehaus KE, Wilson DJ, Clifton DA, Kapatai G, Ip CLC, et al.** Modernizing Medical Microbiology (MMM) Informatics Group. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1193–202.
6. **Sun L, Zhang L, Wang T, Jiao W, Li Q, Yin Q, et al.** Mutations of *Mycobacterium tuberculosis* induced by anti-tuberculosis treatment result in metabolism changes and elevation of ethambutol resistance. *Infect Genet Evol.* 2019;72:151–8.
7. **CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguec C, Arandjelovic I, Bi L, Beckert P, Bonnet M, et al.** Prediction of susceptibility to First-Line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1403–15.
8. **Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al.** Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature.* 1998;393(6685):537–44.
9. **World Health Organization.** Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>. Date last accessed: July 18, 2024.
10. **Yang T, Gan M, Liu Q, Liang W, Tang Q, Luo G, et al.** SAM-TB: a whole genome sequencing data analysis website for detection of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance and transmission. *Brief Bioinform.* 2022;23(2):bbac030.
11. **The CRyPTIC Consortium.** Genome-wide association studies of global *Mycobacterium tuberculosis* resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001755.
12. **Sun W, Gui X, Wu Z, Zhang Y, Yan L.** Prediction of drug resistance profile of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-MTB) isolates from newly diagnosed case by whole genome sequencing (WGS): a study from a high tuberculosis burden country. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):499.
13. **Whitfield MG, Engelthaler DM, Allender C, Folkerts M, Heupink TH, Limberis J, et al.** Comparative performance of genomic methods for the detection of pyrazinamide resistance and heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2022;60(1):e0190721.
14. **Antimycobacterial Susceptibility Testing Group.** Updating the approaches to define susceptibility and resistance to anti-tuberculosis agents: implications for diagnosis and treatment. *Eur Respir J.* 2022;59(4):2200166.
15. **Nonghanphithak D, Kaewprasert O, Chaiyachat P, Reechaipichitkul W, Chaiprasert A, Faksri K.** Whole-genome sequence analysis and comparisons between drug-resistance mutations and minimum inhibitory concentrations of *Mycobacterium tuberculosis* isolates causing M/XDR-TB. *PLoS ONE.* 2020;15:e0244829.
16. **Xiao YX, Liu KH, Lin WH, Chan TH, Jou R.** Whole-genome sequencing-based analyses of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from Taiwan. *Sci Rep.* 2023;13(1):2540.
17. **Viksna A, Sadovska D, Berge I, Bogdanova I, Vaivode A, Freimane L, et al.** Genotypic and phenotypic comparison of drug resistance profiles of clinical multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates using whole genome sequencing in Latvia. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):638.
18. **Goig GA, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, Villamayor LM, Navarro D, Borrás R, et al.** Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* directly from clinical samples for high-resolution genomic epidemiology and drug resistance surveillance: an observational study. *Lancet Microbe.* 2020;1(4):e175–83.
19. **Yordanova S, Bachiyska E, Tagliani E, Baykova A, Atanasova Y, Spitaleri A, et al.** Whole genome sequencing of bulgarian rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Folia Med (Plovdiv).* 2022;64(4):633–40.
20. **Liu D, Huang F, Zhang G, He W, Ou X, He P, et al.** Whole-genome sequencing for surveillance of tuberculosis drug resistance and determination of resistance level in China. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):731.
21. **Vargas R Jr, Freschi L, Spitaleri A, Tahseen S, Barilar I, Niemann S, et al.** Role of epistasis in amikacin, kanamycin, bedaquiline, and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(11):e0116421.
22. **Goig GA, Torres-Puente M, Mariner-Llicer C, Villamayor LM, Chiner-Oms Á, Gil-Brusola A, et al.** Towards next-generation diagnostics for tuberculosis: identification of novel molecular targets by large-scale comparative genomics. *Bioinformatics.* 2020;36(4):985–9.
23. **World Health Organisation.** Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs, 2008. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2008.392> Date last accessed: July 18 2024.
24. **World Health Organisation.** Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5> Date last accessed: July 18 2024.
25. **Pole I, Trofimova J, Norvaisa I, Supply P, Skenders G, Nodi-eva A, et al.** Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genetic lineages circulating in Riga and Riga region, Latvia, isolated between 2008 and 2012. *Infect Genet Evol.* 2020;78:104126.
26. **Korhonen V, Kivelä P, Haanperä M, Soini H, Vasankari T.** Multidrug-resistant tuberculosis in Finland: treatment outcome and the role of whole-genome sequencing. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00214–2022.
27. **Kabahita JM, Kabugo J, Kakooza F, Adam I, Guido O, Byabajungu H, et al.** First report of whole-genome analysis of an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with bedaquiline, linezolid and clofazimine resistance from Uganda. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):68.
28. **Zade A, Shah S, Hirani N, Kondabagil K, Joshi A, Chatterjee A.** Whole-genome sequencing of presumptive MDR-TB isolates from a tertiary healthcare setting in Mumbai. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;31:256–62.
29. **Freschi L, Vargas R Jr, Husain A, Kamal SMM, Skrahina A, Tahseen S, et al.** Population structure, biogeography and transmissibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun.* 2021;12(1):6099.
30. **Senghore M, Diarra B, Gehre F, Otu J, Worwui A, Muhammad AK, et al.** Evolution of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineages and their role in an emerging threat of multidrug resistant tuberculosis in Bamako, Mali. *Sci Rep.* 2020;10(1):327.
31. **Dohál M, Dvořáková V, Šperková M, Pinková M, Spitaleri A, Norman A, et al.** Whole genome sequencing of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in the Czech Republic, 2005-2020. *Sci Rep.* 2022;12(1):7149.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

32. **Rajendran A, Palaniyandi K.** Mutations associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review and update. *Curr Microbiol.* 2022;79(11):348.
33. **Thorpe J, Sawaengdee W, Ward D, Campos M, Wichukchinda N, Chaiyasirinroje B, et al.** Multi-platform whole genome sequencing for tuberculosis clinical and surveillance applications. *Sci Rep.* 2024;14(1):5201.
34. **Faksri K, Kaewprasert O, Ong RT, Suriyaphol P, Prammananan T, Teo YY, et al.** Comparisons of whole-genome sequencing and phenotypic drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis* causing MDR-TB and XDR-TB in Thailand. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(2):109–16.
35. **Li J, Yang T, Hong C, Yang Z, Wu L, Gao Q, et al.** Whole-genome sequencing for resistance level prediction in multidrug-resistant tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0271421.
36. **Liu W, Chen J, Shen Y, Jin J, Wu J, Sun F, et al.** Phenotypic and genotypic characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Hangzhou, China. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(9):1016.

Nintedanibo poveikis progresuojančia plaučių fibroze sergančių pacientų simptomams

NINTEDANIB IMPACT ON SYMPTOMS FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. 2022 m. išleistos naujos idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) ir kitų intersticinių plaučių ligų, susijusių su progresuojančia plaučių fibroze (PPF), rekomendacijos. Šios rekomendacijos, derinant su atliktais klinikiniais tyrimais, rodo nintedanibo veiksmingumą kitų, su IPF nesusijusių, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, gydyme. Dusulys ir kosulys gali stipriai paveikti pacientų, sergančių PPF, gyvenimą. INBUILD klinikinio tyrimo antrinė vertinimo baigtis – nintedanibo poveikis su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems PPF. Šis tikslas pasiektas vertinant anksčiau nenaudotą Gyvenimo su plaučių fibroze klausimyną.

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

Summary. New guidelines for IPF and progressive pulmonary fibrosis (PPF) for adults were released in 2022. According to these recommendations and clinical trials, nintedanib efficacy was approved for interstitial lung diseases with PPF. Dyspnoea and cough can have a significant impact on the lives of patients with pulmonary fibrosis. The secondary endpoint of the INBUILD clinical trial was the effect of nintedanib on health-related quality of life in patients with PPF. This goal was achieved by evaluating the previously unused “Living with Pulmonary Fibrosis” questionnaire.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1488>

IVADAS

2022 m. Amerikos torakalistų draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonų respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos torakalistų draugijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) nariai išleido idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) ir progresuojančios plaučių fibrozės (PPF) praktines rekomendacijas [1]. Gairių komitetas pabrėžė, kad didėja susidomėjimas PPF arba kitaip vadinamomis lėtinėmis fibrozuojančiomis progresuojančio fenotipo intersticinėmis plaučių ligomis (IPL) [2], kurios klinikiniais ir patofiziologiniais mechanizmais panašios į IPF, bei yra poreikis suprasti, kaip reikia valdyti kitas PPF grupės ligas [3, 4].

Lėtinėms fibrozuojančioms progresuojančio fenotipo IPL būdingas kvėpavimo simptomų pablogėjimas, plaučių funkcijos mažėjimas ir fibrozės apimties didėjimas didelės skiriamosios gebos kompiuterinėje tomografijoje (DSGKT) [1]. IPL, kurios gali būti PPF, apima nespecifinę intersticinę pneumoniją, idiopatinę intersticinę pneumoniją (IIP), hipersensityvinę pneumoniją,

autoimunines IPL (susijusias su reumatoidiniu artritu bei sistetine skleroze), sarkoidozę bei profesines plaučių ligas [5, 6]. Kitų, ne IPF, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, paplitimas pateikiamas 1 pav.

Dusulys, kosulys bei nuovargis yra pagrindiniai simptomai, varginantys sergančiuosius PPF ir galintys stipriai paveikti jų gyvenimo kokybę [7–9]. Dabartiniiais plaučių fibrozės valdymo metodais siekiama sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti simptomus ir išsaugoti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Norint vertinti ligos poveikį pacientų gyvenimui bei intervencijų poveikį, reikia patikimų, pagrįstų ir realių rezultatų, kuriuos gali pateikti patys pacientai [10, 11]. Gyvenimo su plaučių fibroze klausimynas (angl. *Living with pulmonary fibrosis*, L-PF) sukurtas siekiant vertinti simptomus ir jų poveikį pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze (IPF) ir kitomis progresuojančiomis fibrozuojančiomis IPL [12].

INBUILD klinikiniame tyrime nintedanibas veiksmingai sulėtino PPF sergančiųjų metinį forsutos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimo greitį, palyginti su placebo grupe [13]. L-PF klausimyno kosulio ir dusulio grupių balai 52 tyrimo savaitę buvo

Farmakoterapija

vertinti kaip antrinė tyrimo baigtis, tačiau šie rezultatai anksčiau nepublikuoti. Pastebėta, kad šie balai rodo ligos sunkumą ir sveikatos suvokimo pokyčius. Be to, nustatyti reikšmingi paciento savijautos pokyčių slenksčiai šiems rodikliams pablogėti, kurie gali būti naudojami intervencijų poveikiui interpretuoti. Šios apžvalgos tikslas – aptarti nintedanibo poveikį PPF sergančiųjų simptomams, remiantis L-PF klausimyno rezultatų pokyčiais INBUILD klininiame tyrime [14].

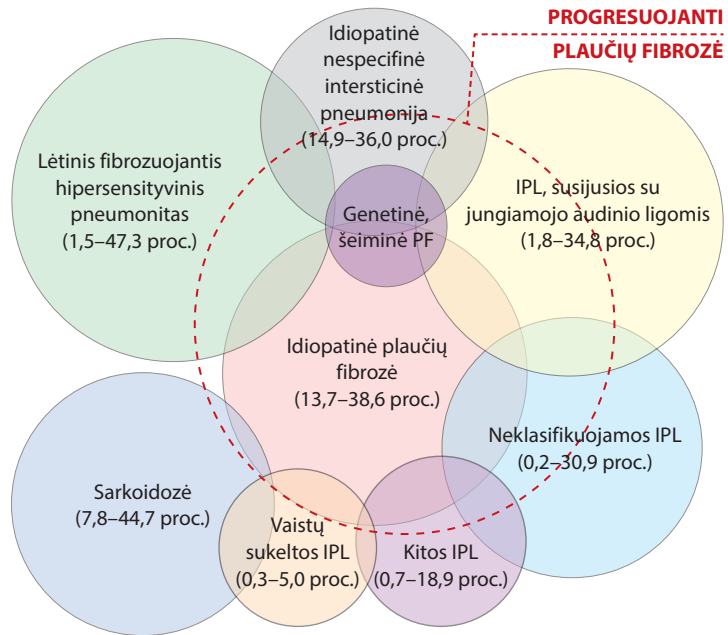
INBUILD TYRIMO DIZAINAS

INBUILD – tai dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klininis tyrimas. Tyrime dalyvavo 15 šalių pacientai, sergantys fibrozuojančia plaučių liga, kuriems DSGKT tyrimu nustatyta fibrozė, apimanti daugiau kaip 10 proc. plaučių tūrio, FVC buvo mažesnis kaip 45 proc. būtinojo dydžio numatytos vertės, o plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide corrected for hemoglobin*, D_{LCO}) svyravo nuo 30 iki ne daugiau nei 80 proc. būtinojo dydžio. Visiems tiramiesiems, nepaisant gydymo, per 24 mėn. nustatytas IPL progresavimas, vertinant šiuos kriterijus: santykinis FVC sumažėjimas, lygus arba viršijantis 10 proc. numatytojo; santykinis FVC sumažėjimas 5–10 proc. numatytojo ir pablogėję kvėpavimo simptomai ir (arba) padidėjusi fibrozės apimtis DSGKT; pablogėję kvėpavimo simptomai ir padidėjusi fibrozės apimtis DSGKT.

Pacientai suskirstyti į grupes atsitiktine tvarka santykiu vienas su vienu. Vieniems skirta išgerti 150 mg nintedanibo du kartus per parą (nintedanibo grupė), kitiems – placebo analoginiu režimu (placebo grupė). Pirminė vertinamoji baigtis – metinis FVC sumažėjimo greitis, tyrimo metu vertintas per 52 sav. laikotarpį.

L-PF klausimynas sudarytas iš 44 klausimų, kiekvienas vertintas 5 balų skalėje. Klausimynas apima simptomų modulį (23 klausimai) ir poveikio modulį (21 klausimas). Simptomų modulio punktų prisiminimas apima pastarąsias 24 val. Poveikio modulio punktų prisiminimas apima pastarąją savaitę. Simptomų modulis suskirstytas į tris sritis: dusulį, kosulį ir nuovargį. Bendras rezultatas ir rezultatai simptomų modulyje, poveikio modulyje bei dusulio, kosulio ir nuovargio srityse svyruoja nuo 0 iki 100, kur didesni rezultatai rodo didesnį sutrikimą. INBUILD tyrime L-PF klausimynas buvo užpildytas pradiniam etape ir praėjus 12, 24, 36 ir 52 sav.

52 sav. vertinti absoliutūs L-PF klausimyno bendro, poveikio (modulio), simptomų (modulio), dusulio (srities), kosulio (srities) ir nuovargio (srities) balų



1 pav. Intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių progresuojančia plaučių fibroze, paplitimas

IPL – intersticinės plaučių ligos; PF – plaučių fibrozė.

pokyčiai bendrojoje populiacijoje, naudojant mišrius pakartotinių matavimų modelius pradinio vizito, gydymo vizito bei atsitiktinio vizito (pablogėjus paciento būklei) metu. Analizė atlikta bent vieną klinikinio tyrimo vaisto dozę gavusiems pacientams (nintedanibo arba placebo grupė).

REZULTATAI

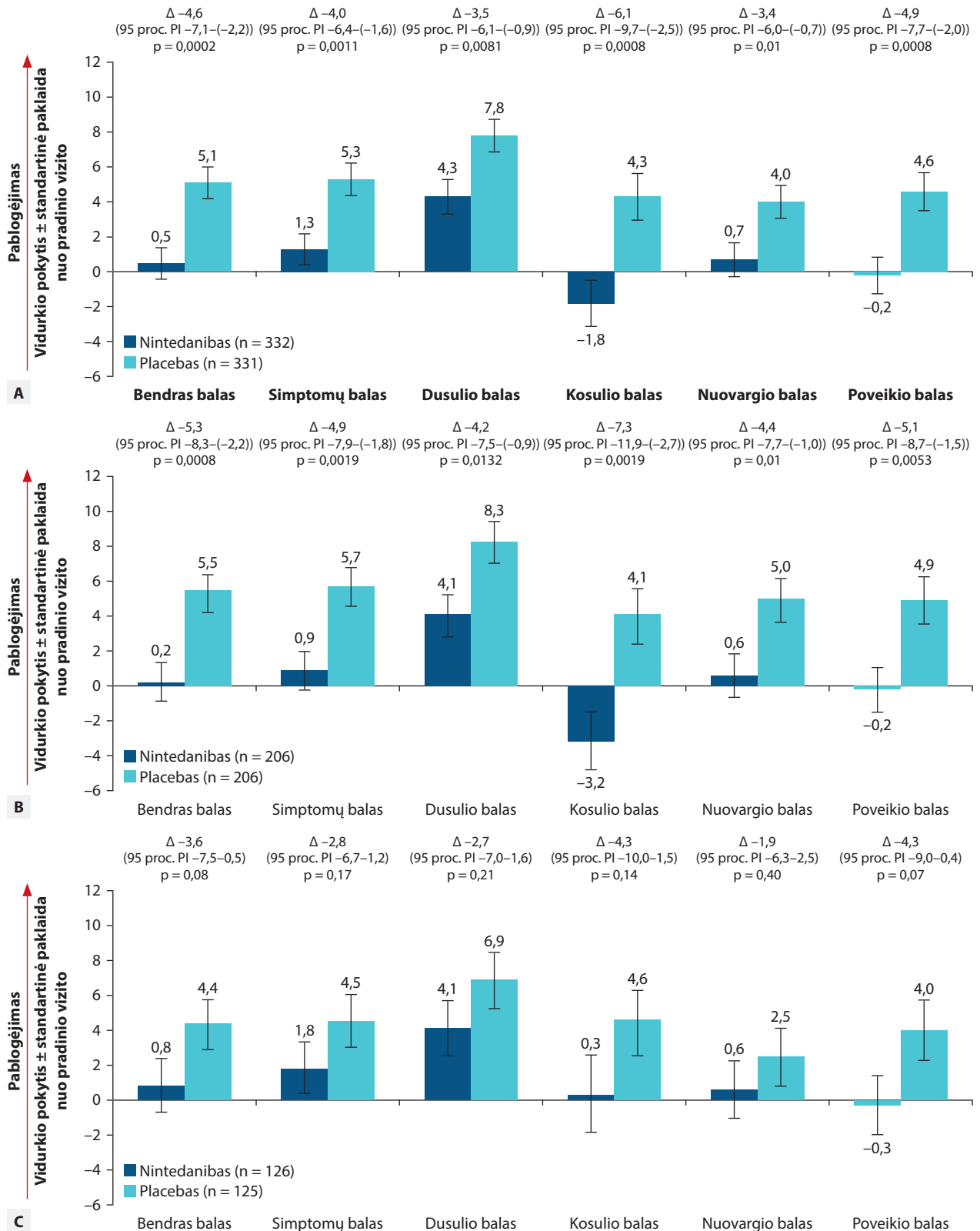
Tyrime dalyvavo 663 pacientai (332 nintedanibo grupėje, 331 placebo grupėje). Tiramųjų amžiaus vidurkis buvo 65,8 metai, 53,7 proc. tyrime dalyvavusių asmenų buvo vyrai, o 62,1 proc. tiramųjų DSGKT tyrimu nustatyti į įprastinę intersticinę pneumoniją (IIP) panašūs fibroziniai pokyčiai. Pagrindinės IPL diagnozės: hipersensityvinis pneumonitas (26,1 proc.), su autoimuninėmis ligomis susijusios IPL (25,6 proc.), idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) (18,9 proc.), neklasifikuojamos IPL (17,2 proc.) bei kitos IPL (12,2 proc.). Pagrindinės tiramųjų charakteristikos išsamiau aptariamos ankstesnėse apžvalgose [13].

Pradinio vizito metu vidutinis L-PF klausimyno bendras, simptomų, poveikio, kosulio ir nuovargio balai buvo panašūs, palyginti su į IIP panašiais fibroziniais pokyčiais pasireiškiančia plaučių liga sergančiųjų ir kitų fibrozuojančių plaučių ligų pagal DSGKT grupėse. Pabrėžtina, jog vidutinis dusulio balas buvo didesnis (blogesnis) kitų fibrozuojančių plaučių ligų grupėje. L-PF klausimyno balai parodė tam tikrą kintamumą tarp pogrupių pagal IPL diagnozę, ypač vertinant kosulį.

Placebo grupėje vidutinis L-PF klausimyno balas nuo pradinio vertinimo iki 52 sav. padidėjo (pablogėjo)

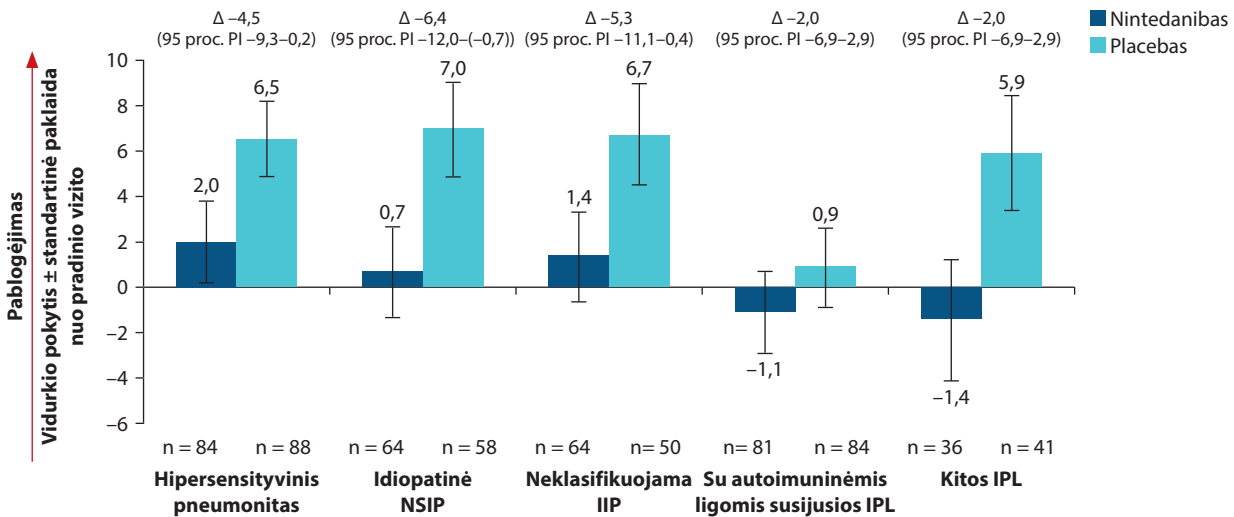
(2 pav. A). Nintedanibo grupėje vidutiniai bendri, simptomų, dusulio ir nuovargio balai padidėjo reikšmingai mažiau nei placebo grupėje, nintedanibo grupėje kosulio balas sumažėjo (pagerėjo), o poveikio balas beveik

nepakito (2 pav. A). Panašūs rezultatai pastebėti pacientų, kuriems nustatyti į IIP panašūs fibroziniai pokyčiai DSGKT tyrimu (2 pav. B), ir pacientų, kuriems nustatyti kiti fibrozės požymiai DSGKT tyrimu, grupėse.



2 pav. L-PF klausimyno balo pokyčiai 52 sav.: A – bendroji populiacija; B – pacientai, kuriems nustatyti į įprastą intersticinę pneumoniją panašūs fibroziniai pokyčiai DSGKT; C – pacientai, kuriems nustatyti kiti fibroziniai pokyčiai DSGKT.

Farmakoterapija



3 pav. L-PF klausimyno balo pokyčiai 52 sav. pagal vyraujančią IPL ligą

NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; IIP – idiopatinė intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas.

Placebo grupėje pacientams, sergantiems su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, L-PF klausimyno balų pokyčiai buvo mažesni, palyginti su kitomis diagnozėmis, nors dusulio balo pokyčiai tarp pacientų, sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, ir pacientų, kuriems nustatytos kitos diagnozės, buvo mažiau skirtingi (3 pav.). Nintedanibo poveikis L-PF klausimyno balų pokyčiams buvo mažesnis pacientų, sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, grupėje, palyginti su kitais diagnostiniais pogrupiais, tačiau statistinio reikšmingo tarp šių pogrupių nenustatyta ($p > 0,05$).

DISKUSIJA

L-PF klausimyno balų pokyčiai per 52 sav. rodo, kad pacientams, sergantiems PPF, nintedanibas lėtino dusulio, nuovargio ir kosulio pablogėjimą bei ligos poveikį pacientų gyvenimo kokybei. Remiantis reikšmingų pokyčių slenksčių dusulio ir kosulio balais, kurie vertinti naudojant šios pacientų populiacijos duomenis, mažesnė dalis pacientų, gydytų nintedanibu, palyginti su placebo grupe, jautė kliniškai reikšmingą dusulio ir kosulio pablogėjimą per 52 sav. Tai pirmasis tyrimas, kuriame pacientų savarankiškai praneštų rezultatų pokyčiai per 52 sav. parodė priešfibrozinio gydymo naudą simptomams ir ligos poveikiui bendrojoje individualaus tyrimo populiacijoje.

Nors mechanizmai, paaiškinantys nintedanibo poveikį kosulio ir dusulio sumažėjimui, nėra žinomi, INPULSIS tyrimo pacientų, sergančių IPF, ir SENS-CIS tyrimo pacientų, sergančių su sisteminė skleroze susijusia IPL, duomenų analizės parodė, kad pacientams, kuriems FVC sumažėjimas buvo didžiausias, nustatytas aukščiausias savarankiškai praneštų rezultatų sumažėjimas [15, 16, 17]. Keletas tyrimų parodė vidutinio stiprumo ir stiprias koreliacijas tarp FVC ir

pacientų savarankiškai praneštų rezultatų pradiniam etape, nors kiti tyrimai parodė silpnesnes koreliacijas. Apibendrinus šiuos duomenis, galima teigti, kad nors pacientų savarankiškai pranešti rezultatai vertina skirtingus ligos aspektus, o ne plaučių funkciją, plaučių funkcijos išsaugojimas gali būti naudingas, siekiant išvengti simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimo pacientams, sergantiems PPF.

Klinikiniuose tyrimuose naudojamos kelios skirtingos priemonės, siekiant vertinti priešfibrozinio gydymo veiksmingumą su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimui tarp pacientų, sergančių fibrozuojančiomis IPL. Pabrėžtina, jog atskiri tyrimai parodė tik nedidelius skirtumus aktyvaus gydymo ir placebo grupėse, vertinant pacientų savarankiškai praneštus rezultatus be reikšmingo skirtumo tarp jų. Ankstesnė analizė, naudojant Kingo trumpąjį intersticinės plaučių ligos klausimyną (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD), neparodė reikšmingo skirtumo simptomų pokyčio tarp nintedanibu ir placebo gydytų pacientų INBUILD tyrime [13]. Šie rezultatai gali būti iš dalies susiję su naudojamais klausimynais. L-PF klausimynas yra palyginti naujas, specialiai sukurtas pacientams, sergantiems plaučių fibroze. Nors reikia daugiau tyrimų, neseniai atliktoje pacientų savarankiškai praneštų rezultatų priemonių vertinimo apžvalgoje, L-PF klausimynas buvo laikomas geriausiu simptomus (dusulys fizinio krūvio metu, kosulys ir nuovargis) ir ligos poveikio įtaką (fizinis funkcionalumas, kasdienė veikla ir emocijos) kasdieniam gyvenimui vertinančiu tyrimu pacientams, sergantiems plaučių fibroze.

Į INBUILD klinikinį tyrimą įtraukti įvairūs PPF sergantys pacientai. Pastebėta, kad placebo grupėje L-PF klausimyno balų pokyčiai ir skirtumai tarp nintedanibo ir placebo grupių balų buvo mažesni pacientų,

sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, grupėje, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta kitos diagnozės. Nors priežastys nėra aiškios, gali būti, kad didesnis ne su plaučių ligomis susijusių diagnozių pasireiškimų poveikis simptomams ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, keičia šių pacientų simptomų arba plaučių fibrozės poveikio suvokimą.

IŠVADOS

L-PF klausimyno balų pokyčiai pacientams, sergantiems PPF, rodo, kad nintedanibas mažina dusulio, nuovargio ir kosulio pablogėjimą bei ligos poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei per 52 sav. Reikia išsamesnių tyrimų su skirtingomis pacientų populiacijomis bei ilgesne vertinimo trukme, siekiant išplėsti šiuos rezultatus.

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. **Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S.** Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100.
3. **Kolb M, Vašáková M.** The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57.
4. **Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernandez Perez ER, Suda T.** The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018;27:180077.
5. **Dhooira S, Agarwal R, Sehgal IS, Prasad KT, Garg M, Bal A, et al.** Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191938.
6. **Cottin V.** Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28:190109.
7. **Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D, et al.** Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180075.
8. **Cottin V, Teague R, Nicholson L, Langham S, Baldwin M.** The Burden of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022 Feb 1;9:799912.
9. **Wijsenbeek M, Molina-Molina M, Chassany O, Fox J, Galvin L, Geissler K, et al.** Developing a conceptual model of symptoms and impacts in progressive fibrosing interstitial lung disease to evaluate patient-reported outcome measures. *ERJ Open Res* 2022;8:00681-2021.
10. **Aronson KI, Danoff SK, Russell AM, Ryerson CJ, Suzuki A, Wijsenbeek MS, et al.** Patient-centered outcomes research in interstitial lung disease: an official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:e3–23.
11. **Kalluri M, Luppi F, Vancheri A, Vancheri C, Balestro E, Varone F, et al.** Patient-reported outcomes and patient-reported outcome measures in interstitial lung disease: where to go from here? *Eur Respir Rev* 2021;30:210026.
12. **Swigris J, Cutts K, Male N, Baldwin M, Rohr KB, Bushnell DM.** The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2021;7:00145-2020.
13. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al.** Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59:2004538.
14. **Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T, et al.** Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2024;63(2):2300752.
15. **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.
16. **Kreuter M, Hoffmann-Vold AM, Matucci-Cerinic M, Saketkoo LA, Highland KB, Wilson H, et al.** Impact of lung function and baseline clinical characteristics on patient-reported outcome measures in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(SI):SI43-53.
17. **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):2518–28.

Triguba terapija veiksmingam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų valdymui, širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių retinimui

TRIPLE THERAPY FOR EFFECTIVE MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS AND REDUCTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Trigubos terapijos skyrimas, siekiant užkirsti kelią lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimams, siejamas su geresne sergančiųjų sveikata, nei skiriant monoterapiją arba dvigubą terapiją. Atliktas EROS tyrimas, kuriame vertinta trigubos terapijos budesonidu, glikopironiu ir formoteroliu (BGF) nauda, skiriant iškart po LOPL paūmėjimo. Retrospektyviojoje LOPL sergančiųjų klinikinė duomenų analizėje vertintas LOPL paūmėjimų dažnis ir sveikatos priežiūrai tenkančios išlaidos, priklausomai nuo laiku skirto BGF po patirto LOPL paūmėjimo. Per 30 d. skyrus gydymą BGF, stebėtas geriausias poveikis retinant ligos paūmėjimus ateityje ir mažinant medicinines išlaidas, susijusias su LOPL. Nustatyta, kad kiekvienas 30 d. vėlavimo intervalas 5 proc. padidina paūmėjimų riziką ateityje, taip pat didina medicinines su LOPL susijusias išlaidas. Pabrėžtinai tiesioginis ryšys tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių. Ūminis LOPL paūmėjimas didina širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnį, kuris yra didžiausias iškart po paūmėjimo ir išlieka padidėjusiu netgi po vienerių metų. Po LOPL paūmėjimo stebimos aiškios greitos klinikinės intervencijos ir gydymo optimizavimo galimybės, siekiant sumažinti ilgalaikę širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių riziką. Svarbu nepamiršti, kad reikia nuolat vertinti galimą riziką ir optimizuoti gydymą. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali padėti išvengti LOPL paūmėjimų ir greitesnio sveikatos blogėjimo ateityje.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, paūmėjimas, mirštamumas, medicininės išlaidos, širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, sumažėjusi rizika.

Summary. Triple therapy to prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with better patient health than monotherapy or dual therapy. The EROS trial evaluated the benefit of budesonide/glycopyrone/formoterol (BGF) triple therapy given immediately after a COPD exacerbation. This was a retrospective analysis of clinical data in COPD patients. The frequency of COPD exacerbations and health care costs were assessed depending on the timeliness of BGF administration after an experienced COPD exacerbation. Within 30 days, treatment with BGF has been shown to have the best effect in reducing future exacerbations and reducing healthcare expenditure associated with COPD. For every 30-day delay in treatment, there is a 5% increase in the risk of further exacerbations and healthcare expenditure. The direct relationship between COPD and cardiovascular events is also highlighted. Acute exacerbations of COPD increase the rate of cardiovascular events, which are highest immediately after the exacerbation and remain elevated one year later. After an exacerbation, there is a clear window of opportunity for rapid clinical intervention and treatment optimization to reduce this long-term risk of cardiovascular events. However, it is important to keep in mind the need to constantly assess risks and optimize treatment. Preventing COPD exacerbations can help reduce the risk of cardiovascular disease. Proactive disease management, including triple therapy, can help prevent COPD exacerbations and more rapid health deterioration in the future.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, exacerbation, mortality, healthcare expenditure, cardiovascular events, reduced risk.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1489>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra dažna liga, kuriai gydyti skiriamos didelės su sveikata susijusios išlaidos. Apskaičiuota, kad nacionalinės metinės

su LOPL susijusios medicininės išlaidos 2019 m. siekė 31,3 mlrd. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) dolerių; prognozuojama, kad 2026 m. šios išlaidos gali siekti 50 mlrd. JAV dolerių. LOPL sergantys asmenys regu-

liariai patiria ligos paūmėjimus. Vidutinio sunkumo paūmėjimus reikia gydyti antibiotikais ir (arba) sisteminiais gliukokortikoidais, sunkūs paūmėjimai gydomi stacionare, o tai sudaro apie 50–70 proc. su LOPL susijusių medicininių išlaidų. Pradinis LOPL gydymas orientuotas į simptomų kontrolę ir paūmėjimų retinimą. Nuo 2023 m. Visuotinėje LOPL iniciatyvoje (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) atsirado svarstymų, kad LOPL sergantiems asmenims galėtų būti skiriamas įkvepiamojo gliukokortikoido, ilgo veikimo β_2 agonisto ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IGK, IVMA ir IVBA) derinys pradiniam gydymui, tačiau tam dar stinga įrodymų. Neabejojama IGK, IVMA ir IVBA deriniu nauda, kai gydymas IVMA ir IVBA deriniu nepakankamai veiksmingas arba yra indikacijų skirti IGK. Toki atveju tikslinis gydymas IGK, IVMA ir IVBA deriniu susijęs su geresniais gydymo rezultatais. Diskutuojama apie LOPL sąsajas su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais. LOPL yra susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rūkymo anamne-

zės. Patofiziologiniai ryšiai tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų siejami su sisteminiu uždegimu, hiperinfliacija arba arterijų standumu, hipoksemija ir bendrais rizikos veiksniais. Nors žinoma apie stabilios LOPL eigos neigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, pastaruoju metu vis plačiau analizuojama ir reikšminga LOPL paūmėjimų įtaka, didinant širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

TRIGUBOS TERAPIJOS BUDEZONIDO, GLIKOPIRONIO IR FORMOTEROLIO DERINIU ĮTAKA PAŪMĖJIMAMS IR MEDICININĖMS IŠLAIDOMS

Palyginti su vieno vaisto ir dviejų vaistų deriniais, įrodyta, kad triguba terapija mažina paūmėjimų dažnį, gerina LOPL sergančių pacientų plaučių funkciją, mažina mirštamumą dėl visų priežasčių (ETHOS tyrimo duomenimis, iki 49 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,51; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,33–0,80), palyginti su dviguba terapija IVMA ir IVBA).

Per pastarąjį dešimtmetį keliuose realaus gyvenimo tyrimuose vertintas ryšys tarp LOPL palaikomojo

1 lentelė. EROS klinikinio tyrimo tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	BGF skyrimas per 30 d. nuo LOPL paūmėjimo		BGF skyrimas pavėluotai		BGF skyrimas labai pavėluotai		Bendrai		p reikšmė
	n = 434		n = 1 187		n = 788		n = 2 409		
	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	
Amžius (vidurkis, SN)	61,6	9,0	61,9	9,7	61,6	9,4	61,8	9,4	0,85
Lytis (n, proc.)									0,21
Moteris	149	34,3	455	38,3	278	35,3	882	36,6	
Vyras	285	65,7	732	61,7	510	64,7	1 527	63,4	
Rasė, etniškumas (n, proc.)									0,12
Baltieji	252	58,1	666	56,1	431	54,7	1 349	56,0	
Juodieji arba afroamerikiečiai	34	7,8	118	9,9	90	11,4	242	10,0	
Azijiečiai	3	0,7	28	2,4	23	2,9	54	2,2	
Ispanai ir lotynų amerikiečiai	15	3,5	43	3,6	35	4,4	93	3,9	
Nežinoma	130	30,0	332	28,0	209	26,5	671	27,9	
Elixhauser gretutinių ligų indeksas (angl. <i>The Elixhauser Comorbidity Index, ECI</i>) (vidurkis, SN)	4,68	6,29	5,60	7,17	5,82	7,56	5,51	7,16	0,065
Mediana	3,00		3,00		3,00		3,00		
Gretutinės ligos (n, proc.)									
Nerimas	183	42,2	449	37,8	366	46,4	998	41,4	< 0,01
Širdies ir kraujagyslių ligos	183	42,2	550	46,3	390	49,5	1 123	46,6	0,05
Dusulys	248	57,1	713	60,1	502	63,7	1 463	60,7	0,06
Gastroezofaginio reflukso liga	176	40,6	510	43,0	356	45,2	1 042	43,3	0,28
Rūkymas, priklausomybė nuo tabako	220	50,7	610	51,4	431	54,7	1 261	52,3	0,27
Bendras pradinis paūmėjimų skaičius: ≥ 1 paūmėjimas (n, proc.)	232	53,5	727	61,2	438	55,6	1 397	58,0	< 0,01
Paūmėjimų skaičius (vidurkis, SN)	0,54	0,51	0,62	0,53	0,56	0,50	0,59	0,00	< 0,01
Mediana	1,00		1,00		1,00		1,00		
Paūmėjimų skaičius pagal sunkumą:									
Vidutinio sunkumo	409	94,2	1 077	90,7	686	87,1	2 172	90,2	< 0,01
Sunkių	25	5,8	110	9,3	102	12,9	237	9,8	

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; SN – standartinis nuokrypis;

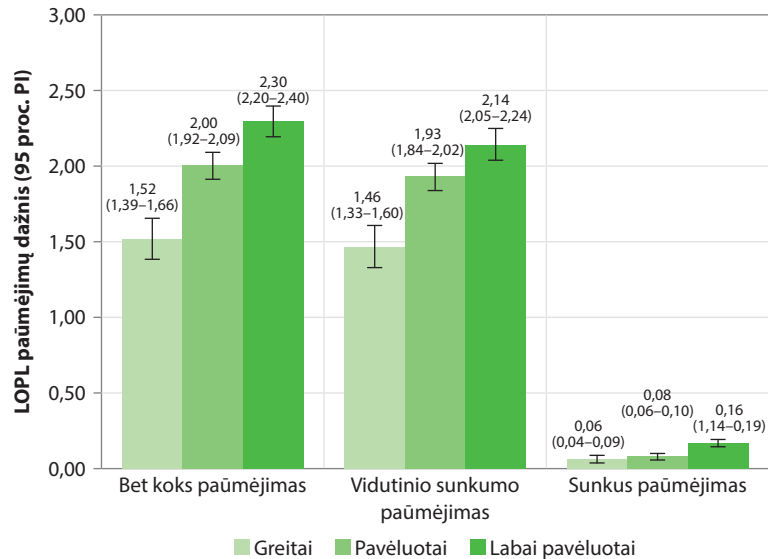
Farmakoterapija

gydymo pradžios ir su sveikata susijusių gydymo rezultatų. Rezultatai parodė, kad greita palaikomojo gydymo pradžia po patirto LOPL paūmėjimo yra susijusi su mažesnėmis medicininėmis išlaidomis ir mažesne ligos paūmėjimų rizika.

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, kurio metu vertinti LOPL sergančių pacientų, patiriančių ligos paūmėjimus, po kurių skirtas gydymas budezonido, glikopironio ir formoterolio (BGF) deriniu, gydymo duomenys. Tyrimas vykdytas naudojant MORE2 registro duomenis, analizuojant laikotarpį nuo 2019 m. liepos mėn. iki 2022 m. kovo mėn.

Į tyrimą įtraukti 40 metų arba vyresni pacientai, kuriems nors kartą skirta BGF ir kurie patyrė bent vieną ligos paūmėjimą (bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, skyrus palaikomąjį LOPL gydymą įkvepiamaisiais vaistais, du vidutinio sunkumo paūmėjimus arba vieną sunkų paūmėjimą) per 12 mėn. laikotarpį iki BGF pradžios. Tyrimo atskaitos taškas – anksčiausias LOPL paūmėjimas, įvykęs iki BGF skyrimo. Į analizę neįtraukti asmenys, kurie jau gydyti triguba terapija. Tiriamieji retrospektyviai suskirstyti į tris grupes pagal BGF skyrimo laiką po patirto LOPL paūmėjimo: greitas skyrimas – per 30 d. nuo LOPL paūmėjimo, pavėluotas – nuo 31 iki 180 d. ir labai pavėluotas – nuo 181 iki 365 d.

Iš viso analizuoti 2 409 LOPL sergančių pacientų duomenys: 434 pacientams BGF po LOPL paūmėjimo skirtas greitai, 1 187 – pavėluotai, 788 – labai pavėluotai. Iš viso 835 (34,7 proc.) pacientams, kuriems skirtas LOPL palaikomasis gydymas, nustatytas vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas, 1 337 (55,5 proc.) – du vidutinio sunkumo paūmėjimai, o 237 (9,8 proc.) – sunkūs paūmėjimai. 63,4 proc. tiriamųjų buvo moterys. Demografiniai pacientų rodikliai pagal grupes nesiskyrė, gretutinės ligos, kuriomis sirgo tiriamieji, buvo panašios, išskyrus keletą išimčių (1 lentelė). Vidutinė pacientų stebėsenos trukmė buvo 331 d.; kiekvienoje grupėje daugiau nei 70 proc. tiriamųjų buvo stebėti ne trumpiau kaip 180 d. Pacientams, kuriems gydymas BGF po patirto LOPL paūmėjimo pradėtas skirti pavėluotai, nustatytas didesnis Elixhauser gretutinių ligų indekso (angl. *The Elixhauser Comorbidity Index*, ECI) balas, palyginti su pacientais, kuriems LOPL gydymas pradėtas skirti greitai ($4,7 \pm 6,3$ b. (greitai), $5,6 \pm 7,2$ b. (vėluojant) ir $5,8 \pm 7,6$ b. (labai vėluojant)). Taip pat nustatyta ir kvėpavimo nepakankamumą patyrusių asmenų dalis: 6,5 proc., kai BGF skirta per 30 d. po paūmėjimo, 9,9 proc. – pavėluotai ir 12,0 proc. – labai pavėluotai. Daugumai pacientų nustatytas vidutinio sunkumo paūmėjimas (90,2 proc.), o pacientų grupėje,



1 pav. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis, priklausomai nuo BGF skyrimo laiko

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; PI – pasikliautinis intervalas.

kurioje gydymas BGF pradėtas pavėluotai arba labai pavėluotai nuo patirto paūmėjimo, buvo maždaug dvigubai didesnė tikimybė susirgti sunkiu LOPL paūmėjimu (atitinkamai grupėse – 5,8 proc., 9,3 proc. ir 12,9 proc.). Pradiniu laikotarpiu 97,7 proc. tiriamųjų skirtas palaikomasis gydymas: 85,1 proc. vartojo ilgo veikimo įkvepiamuosius vaistus, 62,7 proc. – fiksuotų dozių IGK ir IVBA derinį, 19,1 proc. – fiksuotų dozių IVBA ir IVMA derinį.

Paūmėjimų dažnis didėjo sulig ilgėjančiu BGF skyrimo laiku po patirto paūmėjimo: BGF skyrus greitai po paūmėjimo dažnis siekė 1,52 (1,39–1,66); pavėluotai – 2,00 (1,92–2,09) ir labai pavėluotai – 2,30 (2,20–2,40) ($p < 0,01$) (1 pav.). Santykinis visų paūmėjimų dažnis, skyrus gydymą BGF greitai, buvo 0,76 (95 proc. PI – 0,72–0,79) ir 0,66 (95 proc. PI – 0,63–0,69), palyginti su pavėluotu ir labai pavėluotu skyrimu. Vertinant sunkius paūmėjimus, skyrus gydymą BGF greitai, paūmėjimų dažnis siekė 0,06 (0,04–0,09), pavėluotai – 0,08 (0,06–0,10), labai pavėluotai – 0,16 (0,14–0,19) ($p < 0,01$). Santykinis sunkių paūmėjimų dažnis, skyrus gydymą BGF po paūmėjimo per 30 d., buvo 0,75 (95 proc. PI – 0,67–0,90) ir 0,38 (95 proc. PI – 0,29–0,47), palyginti su pavėluotai ir labai pavėluotai skirtu gydymu. Papildomos tiriamosios analizės parodė, kad paūmėjimo dažnis išliko didesnis visoms palaikomojo LOPL gydymo terapijos klasėms, palyginti su BGF grupe, kai vaistas skirtas greitai po LOPL paūmėjimo: metinis dažnis – 2,14 (IVMA ir IVBA) ir 2,20 (IGK ir IVBA). Taip pat pastebėta, kad kiekvienas 30 d. vėlavimas skirti BGF susijęs su 5 proc. padidėjusiu vidutiniu vėlesnių paūmėjimų skaičiumi per stebėsenos laikotarpį, palyginti su asmenimis, kurie pradėjo vartoti BGF per 30 d. po patirto paūmėjimo: dažnio santykis – 1,05 (95 proc. PI – 1,01–1,08) ($p < 0,05$) (2 pav.). Vidutinis

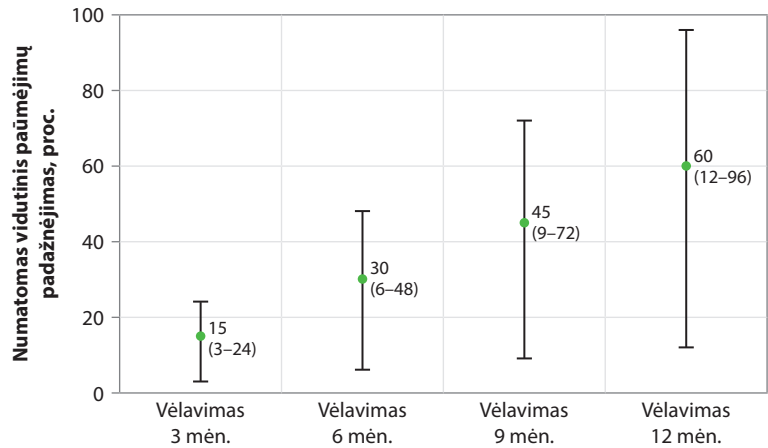
tolesnių su LOPL susijusių hospitalizacijų skaičius didėjo atitinkamai pagal gydymo BGF pradėjimo po persirgtos LOPL laiką (duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis, SN): 0,17 (0,55), 0,26 (0,82) ir 0,31 (0,80), atitinkamai – medicininės išlaidos kiekvienoje iš trijų grupių: 5 002, 7 639 ir 8 724 JAV dolerių ($p < 0,01$) (3 pav.). Medicininių gydymo išlaidų skirtumas, palyginti greitai skirtą gydymą su labai pavėluotu, padidėjo 74 proc.

Taigi, vėlavimas pradėti skirti BGF susijęs su padidėjusiu LOPL paūmėjimų dažniu, didesnėmis su LOPL gydymu susijusiomis išlaidomis. Greitas BGF skyrimas po vidutinio arba sunkaus LOPL paūmėjimo susijęs su vėlesnių paūmėjimų ir išlaidų sumažėjimu, palyginti su pacientų, kuriems gydymas BGF pradėtas pavėluotai arba labai pavėluotai, duomenimis. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems daugiau nei viena gretutine liga, labiau delsiama skirti BGF, o tai rodo, kad ir prasčiausios sveikatos pacientai dažniausiai vėluoja gauti trigubą terapiją. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali būti pagrįstas, siekiant išvengti LOPL sergančių pacientų paūmėjimų ateityje.

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ ĮVYKIAI PO LOPL PAŪMĖJIMO

Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo vyresni nei 40 metų LOPL sergantys asmenys (tiek sergantys, tiek nauji ligos atvejai), rūkantys arba buvę rūkoriai, reguliariai besilankantys pas šeimos gydytoją bent vienerius metus laiko iki stebėsenos pradžios. Analizuoti 2014–2020 m. duomenys iš „Datalink Aurum“ pirminės sveikatos priežiūros grandienės duomenų bazės. Tyrime vertintas širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (ūminio išeminio sindromo, aritmijų, širdies nepakankamumo, išeminio insulto ir plautinės hipertenzijos) pasireiškimas. Iš viso analizuoti 213 466 pacientų duomenys (2 lentelė). 146 448 (68,6 proc.) pacientai patyrė LOPL paūmėjimą (nepriklausomai nuo sunkumo), 119 124 (55,8 proc.) – vidutinio sunkumo paūmėjimą, o 27 324 (12,8 proc.) – sunkų paūmėjimą.

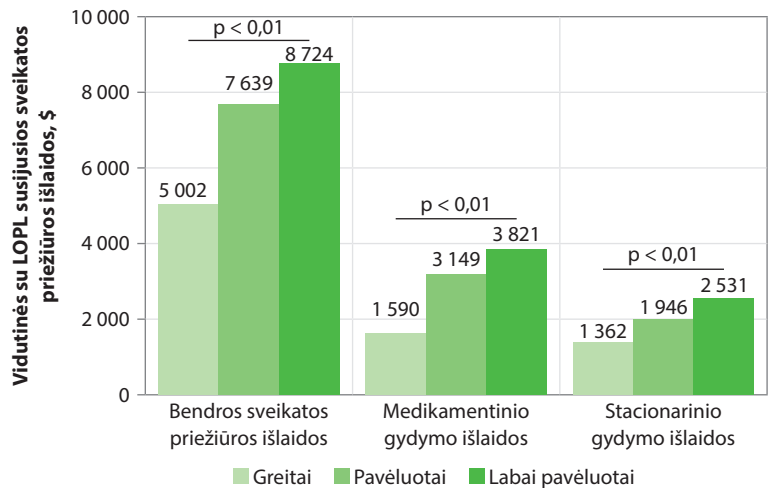
Iš viso per 2,40 stebėsenos metų (interkvartilis intervalas – 0,94–4,45 m.) užregistruoti 40 773 širdies ir kraujagyslių reiškiniai, iš kurių 4 108 (10,1 proc.) nustatytas ūminis išeminis sindromas, 20 080 (49,3 proc.) – aritmija, 12 694 (31,1 proc.) – širdies nepakankamumas, 1 492 (3,66 proc.) – plautinė hipertenzija ir 2 399 (5,88 proc.) – išeminis insultas. Sudėtinųjų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis po bet kokio LOPL



2 pav. LOPL paūmėjimų dažnio didėjimas kas 3 mėn. vėluojant skirti gydymą BGF nuo patirto paūmėjimo

Pateikiamos vidutinės koreguoto dažnio santykių vertės, nurodant viršutines ir apatines normas ribas.

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.



3 pav. Vidutinės su LOPL susijusios sveikatos priežiūros išlaidos pagal laiką iki BGF skyrimo pradžios po LOPL paūmėjimo

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

paūmėjimo pateikiamas 4A pav., o priklausomai nuo LOPL paūmėjimo sunkumo – 4B pav. Tolesnės stebėsenos rezultatai buvo panašūs, nepriklausomai nuo paūmėjimų. Sunkų LOPL paūmėjimą patyrusių asmenų stebėsenos mediana buvo 1,21 m. (interkvartilis intervalas – 0,26–2,89 m.). Iš 100 stacionare gydytų paūmėjimų (7 564 iš 27 324) bent vieną širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį patyrė maždaug 28 pacientai. Iš 100 pacientų, kurių LOPL paūmėjimas gydytas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, apie 22 asmenys patyrė širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį.

Per visą stebėsenos laikotarpį visoje kohortoje bet kokio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio dažnis buvo 7,01 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 6,95–7,08). Vertinant atskirai, pacientams, nepatyrusiems paūmėjimų – 3,66 atvejai 100 asmens metų (95 proc. PI – 3,58–3,75), patyrusiems – 8,79 atvejai 100 asmens metų (95 proc. PI – 8,70–8,88). Vėlesnių širdies ir krau-

Farmakoterapija

2 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Bendrai (n = 213 466)	Be paūmėjimų (n = 67 018, 31,4 proc.)	Bet koks paūmėjimas (vidutinio sunkumo arba sunkus) (n = 146 448, 68,6 proc.)	Paūmėjimai pagal sunkumą	
				Vidutinio sunkumo (n = 119 124, 55,8 proc.)	Sunkus (n = 27 324, 12,8 proc.)
				81,3 proc. iš vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų	18,7 proc. iš vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų
Stebėsenos trukmė, metais (mediana, interkvartilinis intervalas)	2,4 (0,9–4,5)	2,6 (1,0–5,4)	2,3 (0,9–4,2)	2,6 (1,1–4,4)	1,2 (0,3–2,9)
Amžius, metais (vidurkis, SN)	68,8 (11,2)	66,6 (11,2)	69,8 (11,0)	69,3 (11,0)	72,3 (10,9)
Moteriškoji lytis	102 025 (47,8)	27 833 (41,5)	74 192 (50,7)	60 878 (51,1)	13 314 (48,7)
Rūkymas					
Buvę rūkoriai	118 152 (55,3)	34 865 (52,0)	83 287 (56,9)	68 095 (57,2)	15 192 (55,6)
Rūkantys	95 314 (44,7)	32 153 (48,0)	63 161 (43,1)	51 029 (42,8)	12 132 (44,4)
Etniškumas					
Baltieji	161 351 (75,6)	48 622 (72,6)	112 729 (77,0)	92 072 (77,3)	20 657 (75,6)
Pietų Azijos	3 200 (1,5)	1 031 (1,5)	2 169 (1,5)	1 816 (1,53)	353 (1,3)
Juodieji	1 787 (0,8)	730 (1,1)	1 057 (0,7)	864 (0,7)	193 (0,7)
Maišyti	668 (0,31)	271 (0,4)	397 (0,3)	314 (0,3)	83 (0,3)
Kiti	624 (0,29)	262 (0,4)	362 (0,3)	306 (0,3)	56 (0,2)
Neaišku arba stinga informacijos	45 836 (21,5)	16 102 (24,0)	29 734 (20,3)	23 752 (19,9)	5 982 (21,9)
KMI					
< 18,5 kg/m ²	9 753 (4,6)	2 345 (3,5)	7 408 (5,1)	4 900 (4,1)	2 508 (9,2)
18,5–25 kg/m ²	64 600 (30,3)	19 510 (29,1)	45 090 (30,8)	35 741 (30,0)	9 349 (34,2)
25–30 kg/m ²	65 070 (30,5)	20 474 (30,6)	44 596 (30,5)	37 548 (31,5)	7 048 (25,8)
> 30 kg/m ²	58 909 (27,6)	17 393 (26,0)	41 516 (28,4)	35 089 (29,5)	6 427 (23,5)
Neaišku arba stinga informacijos	15 134 (7,1)	7 296 (10,9)	7 838 (5,4)	5 846 (4,9)	1 992 (7,3)
Anksčiau nustatytos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos	39 014 (18,3)	10 079 (15,0)	28 935 (19,8)	23 442 (19,7)	5 493 (20,1)
Ūminis išeminis sindromas	15 089 (7,1)	4 016 (6,0)	11 073 (7,6)	8 767 (7,4)	2 306 (8,4)
Aritmijos	18 036 (8,5)	4 753 (7,1)	13 283 (9,1)	11 481 (9,6)	1 802 (6,6)
Širdies nepakankamumas	3 672 (1,7)	898 (1,3)	2 774 (1,9)	2 375 (2,0)	399 (1,5)
Plautinė hipertenzija	942 (0,4)	165 (0,3)	777 (0,5)	594 (0,5)	183 (1,7)
Išeminis insultas	9 795 (4,6)	2 303 (3,4)	7 492 (5,1)	5 673 (4,8)	1 819 (6,7)
GOLD					
1	52 389 (24,5)	19 747 (29,5)	32 642 (22,3)	28 839 (24,2)	3 803 (13,9)
2	88 112 (41,3)	28 645 (42,7)	59 467 (40,6)	50 677 (42,5)	8 790 (32,2)
3	32 590 (15,3)	7 026 (10,5)	25 564 (17,5)	19 533 (16,4)	6 031 (22,1)
4	6 664 (3,1)	1 040 (1,6)	5 624 (3,8)	3 438 (2,9)	2 186 (8,0)
Neaišku arba stinga informacijos	33 711 (15,8)	10 560 (15,8)	23 151 (15,8)	16 637 (14,0)	6 514 (23,8)

GOLD – Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; KMI – kūno masės indeksas; SN – standartinis nuokrypis.

jagyslių sistemos įvykių dažnis skyrėsi pagal paūmėjimo sunkumą. Pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo paūmėjimas, dažnis buvo 7,79 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 7,69–7,88), o tarp pacientų, kuriems nustatytas sunkus paūmėjimas – 15,7 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 15,3–16,0).

Pacientai, patyrę LOPL paūmėjimą, turėjo didesnę sudėtinių širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių riziką, palyginti su paūmėjimo nepatyrusiais (5 pav.). Didžiausias santykinis dažnis patirti širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių – 2 sav. po LOPL paūmėjimo (koreguotas rizikos santykis (kRS) – 3,19, 95 proc. PI – 2,71–3,76), o vėliau rizika mažėjo, tačiau išliko padidėjusi net ir po pirmųjų metų (kRS – 1,84, 95 proc. PI – 1,78–1,91). Patyrusiems sunkų LOPL paūmėjimą, palyginti su neturėjusiais paūmėjimo, širdies ir

kraujagyslių sistemos įvykių dažnis buvo didžiausias per 2 sav. po paūmėjimo (kRS – 14,5, 95 proc. PI – 12,2–17,3) (6 pav.). Vidutinio sunkumo paūmėjimų atveju didžiausias santykinis dažnis nustatytas 14–30 d. laikotarpiu (kRS – 1,94, 95 proc. PI – 1,63–2,31), o vėliau jis sumažėjo. Tiek vidutinio, tiek sunkaus paūmėjimo dažnis išliko statistiškai reikšmingai didesnis ir praėjus vieneriems metams po paūmėjimo (vidutinio paūmėjimo atveju kRS – 1,74, 95 proc. PI – 1,67–1,80; sunkaus paūmėjimo atveju kRS – 2,71, 95 proc. PI – 2,59–2,86) (6 pav.). Patyrus LOPL paūmėjimą, nustatyta didesnė rizika patirti įvairius širdies ir kraujagyslių sistemos įvykius, išskyrus insultą, kurio pasireiškimo dažnio duomenys buvo skirtingi. Stebėsenos laikotarpiu nustatyta didžiausia rizika išsivystyti plautinei hipertenzijai (kRS – 3,15, 95 proc. PI – 2,81–3,52)

ir širdies nepakankamumui (kRS – 2,33, 95 proc. PI – 2,24–2,42). Per 2 sav. po bet kokio paūmėjimo didžiausias poveikis pastebėtas aritmijoms (kRS – 2,86, 95 proc. PI – 2,36–3,47), širdies nepakankamumui (kRS – 2,87, 95 proc. PI – 2,36–3,50) ir plautinei hipertenzijai (kRS – 2,85, 95 proc. PI – 1,57–5,17).

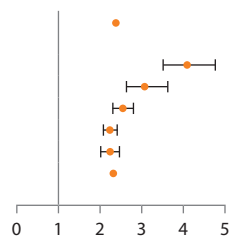
Taigi, LOPL paūmėjimai didina širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnį, kuris yra didžiausias iškart po paūmėjimo bei išlieka padidėjusiu praėjus vieneriems metams. LOPL paūmėjimų retinimas gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

DISKUSIJA

Pirminė EROS stebėsenos tyrimo išvada – vėlavimas pradėti skirti BGF po patirto LOPL paūmėjimo susijęs su padidėjusiu tolesnių LOPL paūmėjimų dažniu. Greitai po LOPL paūmėjimo skyrus BGF vėlesnių paūmėjimų dažnis siekė 1,5, pradėjus gydymą pavėluotai – 2,0, o labai pavėluotai – 2,3. Po LOPL paūmėjimo pradėjus vartoti BGF per 30 d. po vidutinio arba sunkaus paūmėjimo, vėlesnių paūmėjimų skaičius sumažėjo atitinkamai 24,0 proc. ir 33,9 proc., palyginti su pavėluoto ir labai pavėluoto gydymo BGF grupėmis. Panašūs rezultatai stebėti ir PRIMUS tyrime. Gydymo BGF, skyrus jį iškart po LOPL paūmėjimo, nauda išlieka nepriklausomai nuo palaikomojo gydymo, kuris skirtas pacientams praėjus 30 d. laikotarpiui po paūmėjimo.

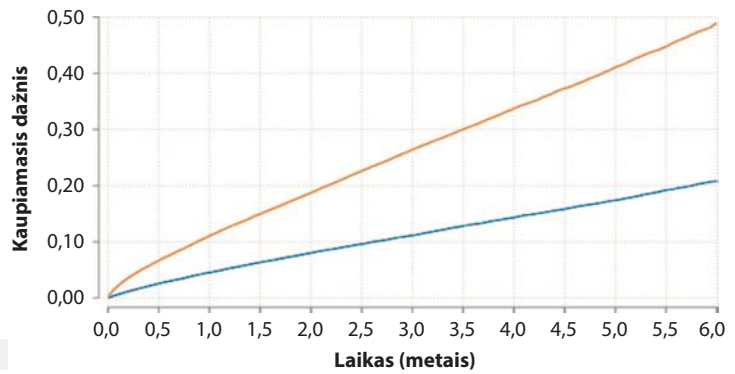
Kiekvienas 30 d. BGF skyrimo vėlavimas paūmėjimų skaičių vidutiniškai padidina 5 proc. LOPL sergantiems pacientams, kuriems gydymas BGF atidedamas metams, gali maždaug 60 proc. padidėti vėlesnių paūmėjimų skaičius, palyginti su tais, kurie gydymą pradeda per 30 d. po paūmėjimo. Gydymo

Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	213,466	2,36 (2,30–2,42)
1–14 d.	213,466	4,07 (3,49–4,74)
14–30 d.	208,789	3,06 (2,61–3,59)
30 d.–3 mėn.	204,615	2,53 (2,31–2,76)
3–9 mėn.	193,126	2,20 (2,07–2,35)
9–12 mėn.	169,400	2,21 (2,01–2,43)
Pirmų metų pabaiga	157,248	2,30 (2,23–2,38)



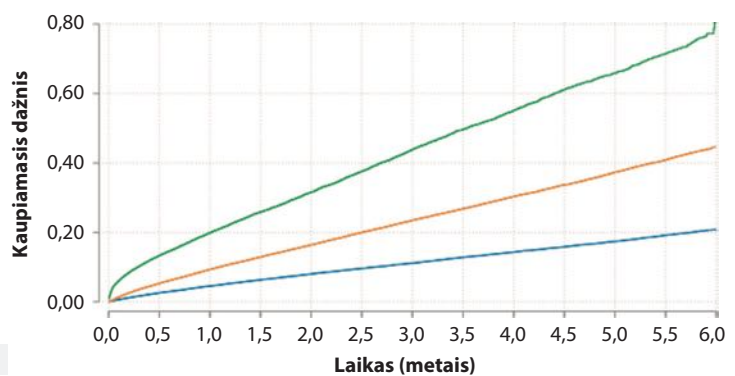
5 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp paūmėjimo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.



A

Rizikos grupės pacientai													
Be LOPL paūmėjimo	67 018	58 255	50 546	44 580	38 870	34 235	30 209	26 752	23 605	20 966	18 449	16 362	0
Bet koks LOPL paūmėjimas	145 448	122 433	106 702	93 678	80 936	69 692	59 051	49 717	39 862	31 563	22 081	12 754	0



B

Rizikos grupės pacientai													
Be LOPL paūmėjimo	67 018	58 255	50 546	44 580	38 870	34 235	30 209	26 752	23 606	20 955	18 446	16 362	0
Vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimas	119 124	104 070	91 816	81 428	70 904	61 565	52 633	44 612	36 040	28 725	20 232	11 772	0
Sunkus LOPL paūmėjimas	27 324	18 363	14 886	12 250	10 032	8 127	6 418	5 105	3 823	2 838	1 849	982	0

4 pav. Kaupiamasis širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis sergant LOPL ir patyrus ligos paūmėjimą: (A) bendrai; (B) pagal LOPL paūmėjimo sunkumą.

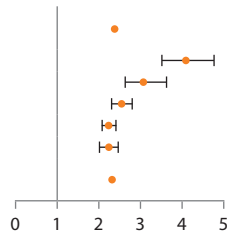
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

BGF atidėjimas taip pat susijęs su didesnėmis medicininėmis išlaidomis. Neatidėliojant skirto BGF gydymo, medicininės išlaidos, susijusios su LOPL, buvo mažesnės, stebėti retesni vizitai skubiosios pagalbos skyriuose ir hospitalizacijos atvejai.

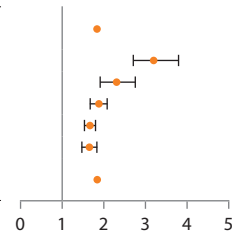
Į tyrimą įtrauktiems pacientams nustatyti aukšti Elixhauser gretutinių ligų indekso balai. Gretutinės

Farmakoterapija

Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	213,466	2,36 (2,30–2,42)
1–14 d.	213,466	4,07 (3,49–4,74)
14–30 d.	208,789	3,06 (2,61–3,59)
30 d.–3 mėn.	204,615	2,53 (2,31–2,76)
3–9 mėn.	193,126	2,20 (2,07–2,35)
9–12 mėn.	169,400	2,21 (2,01–2,43)
Pirmų metų pabaiga	157,248	2,30 (2,23–2,38)



Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (koreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	198,205	1,84 (1,79–1,90)
1–14 d.	198,205	3,19 (2,71–3,76)
14–30 d.	193,863	2,30 (1,94–2,73)
30 d.–3 mėn.	190,008	1,87 (1,69–2,06)
3–9 mėn.	179,441	1,66 (1,55–1,78)
9–12 mėn.	157,623	1,64 (2,48–1,81)
Pirmų metų pabaiga	146,448	1,84 (1,78–1,91)



5 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp paūmėjimo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

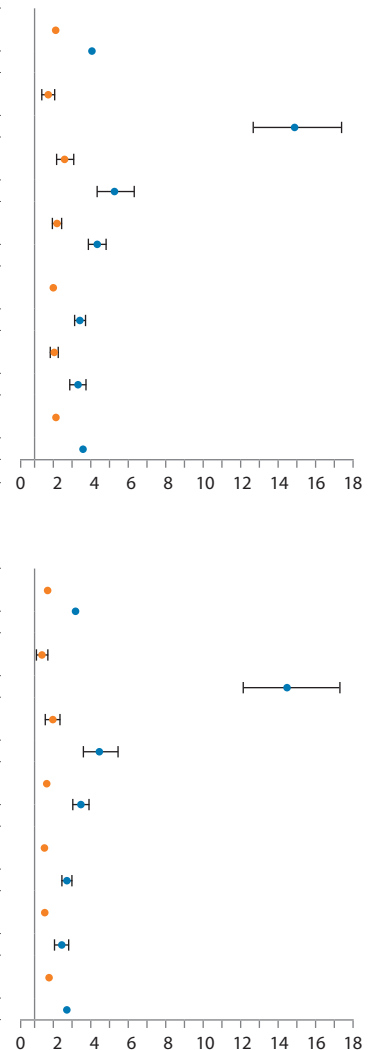
ligos yra dažnos sergant LOPL ir dažnai sukelia mirštamumą nuo ne LOPL priežasčių, todėl svarbu suprasti, kodėl pacientams, kurie serga daugiau nei viena gretutine liga, gydymas triguba terapija dažnai buvo atidėtas. Gali būti, kad gydytojai ir pacientai teikia pirmenybę kitoms būklėms valdyti, neatsižvelgiant į LOPL, o tai susiję su didesniu LOPL paūmėjimų dažniu. EROS tyrimas rodo, kad pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis, labiau linkę į sunkius paūmėjimus, yra tie, kuriems trigubą terapiją reikia pradėti skirti nedelsiant. Dvejiojimas arba delsimas skirti BGF greičiausiai padidins ligos ir ekonominę naštą.

Antrame analizuotame tyrime vertintas nemirtinų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių pasireiškimas po patirto vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo pirminės sveikatos priežiūros grandies kohortoje. Nustatyta padidėjusi širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių rizika po LOPL paūmėjimų (rizika didėjo atitinkamai pagal patirto LOPL paūmėjimo sunkumą). Pastebėta, kad ši rizika gali išlikti ir praėjus vieneriems metams po paūmėjimo, neatsižvelgiant į paūmėjimo sunkumą. Apskaičiuota, kad LOPL sergančiųjų populiacijoje maždaug 28 žmonės patirs bent vieną širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį iš 100 stacionare gydytų paūmėjimų ir 22 iš 100 pirminėje sveikatos priežiūros grandyje gydytų paūmėjimų.

Pabrėžtina, kad išskirtinai didesnis neigiamas poveikis pacientams, vertinant širdies ir kraujagyslių sistemos įvykius, nustatytas po sunkaus ligos paūmėjimo.

Stebėsenos laikotarpis	Sunkumas	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	Vidutinio sunkumo	213,466	2,11 (2,06–2,17)
	Sunkus		4,07 (3,94–4,21)
1–14 d.	Vidutinio sunkumo	213,466	1,68 (1,42–1,99)
	Sunkus		14,9 (12,7–17,4)
14–30 d.	Vidutinio sunkumo	208,789	2,59 (2,20–3,05)
	Sunkus		5,25 (4,38–6,30)
30 d.–3 mėn.	Vidutinio sunkumo	204,615	2,18 (1,98–2,39)
	Sunkus		4,34 (3,90–4,83)
3–9 mėn.	Vidutinio sunkumo	193,126	1,99 (1,87–2,12)
	Sunkus		3,40 (3,14–3,67)
9–12 mėn.	Vidutinio sunkumo	169,400	2,03 (1,85–2,24)
	Sunkus		3,31 (2,93–3,73)
Pirmų metų pabaiga	Vidutinio sunkumo	157,248	2,14 (2,07–2,22)
	Sunkus		3,57 (3,41–3,73)

Stebėsenos laikotarpis	Sunkumas	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (koreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	Vidutinio sunkumo	198,205	1,67 (1,62–1,72)
	Sunkus		3,18 (3,06–3,29)
1–14 d.	Vidutinio sunkumo	198,205	1,37 (1,14–1,64)
	Sunkus		14,5 (12,2–17,3)
14–30 d.	Vidutinio sunkumo	193,863	1,94 (1,63–2,31)
	Sunkus		4,45 (3,65–5,43)
30 d.–3 mėn.	Vidutinio sunkumo	190,008	1,62 (1,46–1,79)
	Sunkus		3,43 (3,04–3,86)
3–9 mėn.	Vidutinio sunkumo	179,441	1,50 (1,40–1,61)
	Sunkus		2,71 (2,49–2,96)
9–12 mėn.	Vidutinio sunkumo	157,623	1,52 (1,37–1,69)
	Sunkus		2,41 (2,11–2,76)
Pirmų metų pabaiga	Vidutinio sunkumo	146,448	1,74 (1,67–1,80)
	Sunkus		2,71 (2,59–2,86)



6 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp LOPL paūmėjimo sunkumo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Visų individualių baigčių RS buvo didžiausias per 14 d. po patirto sunkaus LOPL paūmėjimo, vėliau jis susilpnėja, bet išlieka statistiškai reikšmingai padidėjusiu net po vienerių metų. Didžiausi RS per 2 sav. po paūmėjimo

stebėti analizuojant aritmijas ir širdies nepakankamumą. Šią padidėjusią riziką gali lemti sutrikusi dujų apykaita LOPL paūmėjimo metu, sukelti hipoksemiją, taip pat įtakos gali turėti paūmėjimui gydyti skiriami vaistai (pvz., padidėjęs trumpo veikimo β_2 agonistų vartojimas, geriamieji gliukokortikoidai). Insulto sąsajos su LOPL paūmėjimu yra skirtingos, tačiau gali būti siejamos su tokiais insultą skatinančiais veiksniais kaip aritmija. Paūmėjimai, kuriuos reikia gydyti stacionare, yra susiję su didesniu uždegiminiu atsaku, o tai gali paaiškinti, kodėl šioje grupėje pastebimas padidėjęs širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis.

Širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, tokie kaip širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija, ūminis išeminis sindromas, po vidutinio sunkumo paūmėjimų dažniausiai pasireiškė ne iškart – atitinkamai po 2 sav., 1 mėn. ir 3 mėn. Gali būti, kad širdies nepakankamumo, plautinės hipertenzijos ir ūminio išeminio sindromo atvejais reikia daugiau laiko uždegiminiams mechanizms suintensyvėti. Taip pat gali būti klaidinga diagnozė arba pavėluota diagnozė, arba klaidingas širdies ir kraujagyslių įvykių bei paūmėjimo reiškinių klasifikavimas, atsižvelgiant į simptomų panašumą ir širdies ir kraujagyslių tyrimų, kuriuos būtų galima lengvai atlikti pirminėje sveikatos priežiūros srityje, stygių.

Tyrimai, kuriuose vertinama aritmijų rizika po LOPL paūmėjimo, yra riboti. Tik trijuose nedidelės imties tyrimuose tirtas ryšys tarp LOPL paūmėjimo ir širdies ir kraujagyslių reiškinių sergant prieširdžių virpėjimu. Visi šie tyrimai buvo nedidelės imties, į juos nebuvo įtraukti nei pirminės sveikatos priežiūros, nei stacionare gydytų paūmėjimų atvejai.

APIBENDRINIMAS

Triguba terapija, palyginti su monoterapija arba dviguba terapija, veiksmingiau retina LOPL paūmėjimų dažnį ir gerina plaučių funkciją. Taip pat pastebėta papildomai teikiama nauda – mirtingumo nuo bet kokių priežasčių mažėjimas (daugiausia duomenų apie BGF

mirtingumą mažinantį poveikį). LOPL paūmėjimai susiję su tolesnių LOPL paūmėjimų rizika, didesne ligos ir ekonomine našta. LOPL taip pat turi glaudų ryšį ir su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais.

BGF skiriamas greitai po patirto vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, palyginti su skyrimu pavėluotai arba labai pavėluotai, yra susijęs su vėlesnių paūmėjimų ir medicininių išlaidų dėl LOPL sumažėjimu. Pacientams, sergantiems daugiau nei viena gretutine liga, dažniau vėluojama skirti BGF, o tai rodo, kad prasčiausios sveikatos sergantiesiems LOPL labiausiai vėluojama skirti trigubą terapiją. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali būti pagrįstas siekiant išvengti LOPL sergančių pacientų paūmėjimų ateityje.

LOPL paūmėjimai yra susiję su padidėjusiu santykinu širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažniu. Didžiausias santykinis poveikis pastebėtas iškart po paūmėjimo, bet išlieka ir praėjus vieneriems metams. Nors po paūmėjimo yra aiškios greitos klinikinės intervencijos ir gydymo optimizavimo galimybės, norint sumažinti ilgalaikę širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų ligų riziką, svarbu nuolat vertinti rizikas, optimizuoti gydymą. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Parengta pagal 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 ir Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal risk of nonfatal cardiovascular events after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(8):960–72.

Straipsnį remia kompanija „AstraZeneca“

Penkerių metų klinikinų duomenų analizės apžvalga gydant metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, kai PD-L1 raiška neigiama

REVIEW OF FIVE YEARS OF CLINICAL DATA ON THE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PD-L1 EXPRESSION-NEGATIVE PATIENTS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo 1 inhibitorius, patvirtintas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, chemoterapija ir imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1, realios klinikinės praktikos duomenys, pembrolizumabas.

Summary. Pembrolizumab is a programmed cell death protein 1 inhibitor, which is approved for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The combination of pembrolizumab and chemotherapy is the current standard of first-line treatment for metastatic NSCLC with any programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression without an activating epidermal growth factor (EGFR) mutation and anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation.

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.1490>

IVADAS

Pembrolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1), skirtas gydyti lokaliai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) [1]. Rutiniškai atliekamas PD-L1 raiškos tyrimas navikiniame plaučių audinyje NSLPV sergantiems pacientams padeda pasirinkti tinkamiausią sisteminio gydymo derinį [2, 3]. Kai nenustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacijos, o PD-L1 raiška yra lygi 50 proc. arba daugiau naviko proporcijos balais, rekomenduojama metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus gydyti monoterapija pembrolizumabu [3, 4]; esant bet kokiai PD-L1 raiškai, rekomenduojamas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys [3–7].

Realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad apie 48 proc. pacientų, sergančių pažengusiu NSLPV, navikiniame plaučių audinyje nustatoma neigiama PD-L1 raiška (mažiau nei 1 proc.) [8–10]. Neatsižvelgiant į naujausius mokslinius įrodymus ir rekomendacijas, 62,4 proc. pacientų Europos šalyse (Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Ispanijoje ir Jugtinėje Karalystėje) bei 32 proc. pacientų Jungtinėse Amerikos Valstijose, sergančių metastazavusiu NSLPV, kai PD-L1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., yra toliau gydomi tik chemoterapija ir taip praranda optimalaus gydymo galimybes [9, 10]. Siekiant dar geriau išsiaiškinti ir suprasti šios pacientų grupės gydymo rezultatus didesnėje populiacijoje, apjungti klinikinį tyrimų KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 ir KEYNOTE-021 duomenys [11]. Į bendrą šių tyrimų duomenų analizę įtraukta beveik 450 pacientų, kurių PD-L1 raiška neviršija 1 proc. Tyrimų duomenų analizė rodo, kad pembrolizumabas derinyje su chemoterapija statistiškai reikšmingai pa-

Farmakoterapija

gerina bendrą pacientų išgyvenamumą (angl. *overall survival*, OS) (rizikos santykis (RS) – 0,63, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,50–0,79), išgyvenamumą be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) (RS – 0,68, 95 proc. PI – 0,56–0,83) bei objektyvaus atsako rodiklį (angl. *objective response ratio*, ORR) (50,0 proc., palyginti su 29,8 proc.), palyginti su placebo ir chemoterapijos deriniu, gydant metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, kai navikiniame plaučių audinyje nenustatyta EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [1, 2, 11].

Šiame straipsnyje apžvelgiami ilgalaikiai KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų stebėsenos, išgyvenamumo, saugumo (pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, palyginti su placebo ir chemoterapijos deriniu) duomenys pirmą kartą gydant metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje neviršija 1 proc. [14].

METODAI

Tiriamieji

Šioje aposteriorinėje analizėje sujungti atskiri pacientų, sergančių anksčiau negydytu metastazavusiu NSLPV, kai PD-L1 raiška neviršija 1 proc., atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, III fazės KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų duomenys [1, 2, 12, 13].

KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų įtraukimo bei neįtraukimo kriterijai išsamiai pateikiami ankstesnėse publikacijose [1, 2, 12, 13]. Apibendrinant, tyrime galėjo dalyvauti ne jaunesni nei 18 metų, prieš tai negydyti, IV stadijos NSLPV sergantys pacientai, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacijų arba ALK geno translokacijos. Taip pat tiriamieji turėjo būti geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), prognozuojama išgyvenamumo trukmė – ne mažesnė nei 3 mėn., adekvati organų sistemų funkcija bei bent vienas išmatuojamas taikinyms atsakui vertinti pagal RECIST 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriterijus. Visi pacientai turėjo būti susipažinę ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formas.

Tyrimo dizainas ir gydymas

KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimuose visi tiriamieji tuo metu buvo

gydyti chemoterapija. Priklausomai nuo tyrimo šakos, į kurią pateko tiriamieji, kartu su chemoterapija buvo skiriamas gydymas pembrolizumabu (200 mg į veną) arba placebo (fiziologinis tirpalas) kas 3 sav. Gydymas buvo tęsiamas ne ilgiau kaip 35 gydymo ciklus arba kol būdavo patvirtintas visiškas atsakas, ligos progresavimas arba sunkios nepageidaujamos reakcijos, tyrėjas dėl įvairių priežasčių nusprendavo baigti gydymą arba pats pacientas nutraukdavo dalyvavimą tyrime. Pacientai, kurie buvo gydomi chemoterapija ir placebo, patvirtinus ligos progresavimą pagal RECIST 1.1,

1 lentelė. Svarbiausi pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys [14]

Požymis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 255)	Placebas ir chemoterapija (n = 187)	35 gydymo kursai pembrolizumabu (n = 27)
Amžiaus mediana, metai	65,0 (31–87)	64,0 (43–82)	63,0 (31–74)
Lytis			
Vyrai	181 (71,0)	148 (79,1)	24 (88,9)
Moterys	74 (29,0)	39 (20,9)	3 (11,1)
Funkcinė būklė pagal ECOG			
0 balų	89 (34,9)	64 (34,2)	10 (37,0)
1 balas	165 (64,7)	123 (65,8)	17 (63,0)
2 balai	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Histologija			
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	134 (52,5)	64 (34,2)	8 (29,6)
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	111 (43,5)	119 (63,6)	18 (66,7)
Kita	10 (4,0)	4 (2,1)	1 (3,7)
Rūkymas			
Rūkantys arba metę rūkyti	225 (88,2)	175 (93,6)	26 (96,3)
Niekada nerūkę	30 (11,8)	12 (6,4)	1 (3,7)
Galvos smegenų metastazės	40 (15,7)	26 (13,9)	2 (7,4)
Kepenų metastazės	35 (13,7)	40 (21,4)	3 (11,1)
Anksčiau skirtas gydymas			
Radioterapija	–	34 (18,2)	1 (3,7)
Krūtinės ląstos radioterapija	–	13 (7,0)	0 (0)
Neoadjuvantinė terapija	–	4 (2,1)	0 (0)
Adjuvantinė terapija	–	8 (4,3)	1 (3,7)
Pacientų pasiskirstymas regionuose			
Rytų Azija	55 (21,6)	50 (26,7)	10 (37,0)
Europa	124 (48,6)	76 (40,6)	15 (55,6)
Jungtinės Amerikos Valstijos	31 (12,2)	20 (10,7)	0 (0)
Kita	45 (17,6)	41 (21,9)	2 (7,4)

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; n – tiriamųjų skaičius.

Duomenys lentelėje pateikiami n (procentais), nebent nurodyta kitaip.

galėjo toliau dalyvauti tyrime ir gauti gydymą pembrolizumabu (200 mg) kas 3 sav. iki 35 gydymo ciklų.

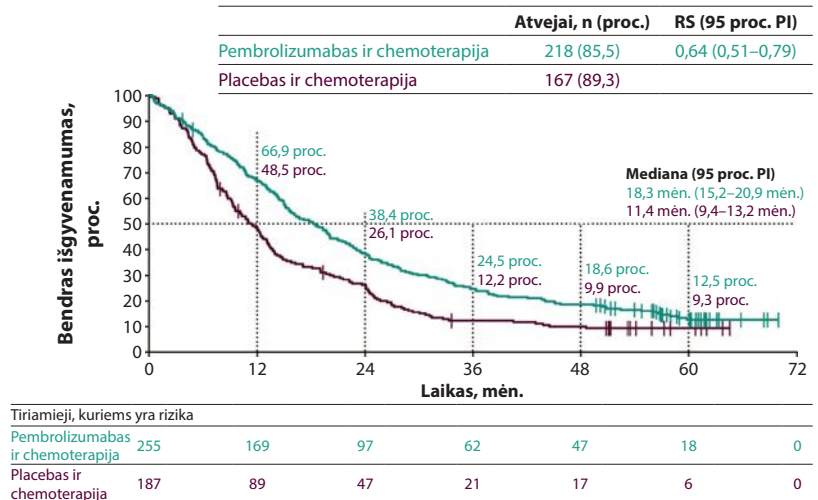
Vertinamosios baigtys

Tyrimuose dvi pirminės vertinamosios baigtys – bendras išgyvenamumas (laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki mirties dėl bet kokios priežasties) ir laikas iki ligos progresavimo (laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki ligos progresavimo arba mirties dėl bet kokios priežasties). Antrinės vertinamosios baigtys: objektyvaus atsako rodiklis (pacientai, kuriems patvirtintas visiškasis atsakas arba dalinis atsakas (angl. *partial response*, PR), atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR) nuo pirmojo dokumentuoto dalinio arba visiško atsako iki ligos progresavimo arba mirties, saugumas.

REZULTATAI

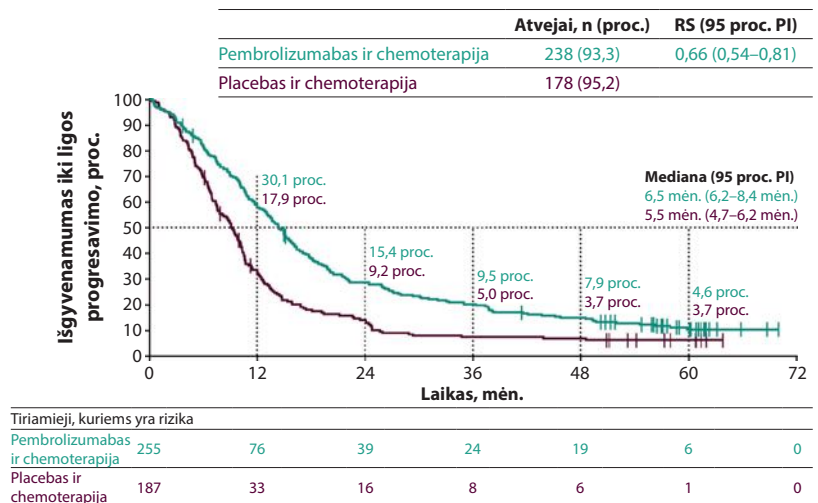
KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 315 tiriamųjų. Pacientai, kurių PD-L1 raiška neviršijo 1 proc., buvo įtraukti į jungtinę penkerių metų duomenų analizę. Neigiama PD-L1 raiška nustatyta 442 (33,6 proc.), iš kurių 254 pacientai gydyti pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, 186 pacientai – placebo ir chemoterapijos deriniu.

Demografiniai ir svarbiausi klinikiniai pacientų duomenys tarp tiriamųjų grupių buvo ganėtinai panašūs. Tiriamųjų imtys buvo gerai subalansuotos statistinei analizei atlikti. Didžioji dalis visų tiriamųjų buvo vyrai (74,4 proc.), daugiau nei pusės pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo 1 balas, penktadaliui pacientų prieš pradedant gydymą buvo rastos metastazės galvos smegenyse. Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų buvo daugiau nei placebo ir chemoterapijos grupėje (atitinkamai – 52,5 proc. ir 34,2 proc.). Be to, tyrimo pradžioje pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje (13,7 proc.) buvo mažiau pacientų su metastazėmis kepenyse, palyginti su placebo ir chemoterapijos grupe (21,4 proc.). Svarbiausi pacientų demografiniai ir



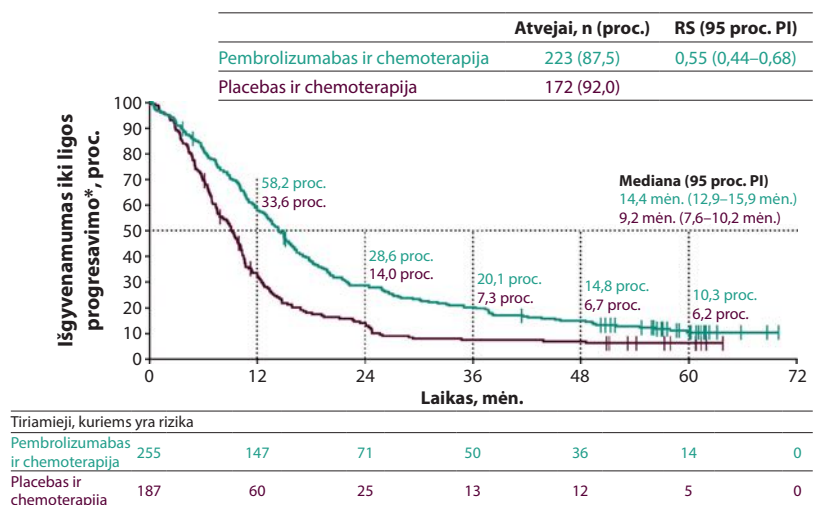
1 pav. Pacientų bendro išgyvenamumo palyginimas [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



2 pav. Pacientų išgyvenamumas iki ligos progresavimo [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



3 pav. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana, skiriant antros eilės gydymą [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis. * Skiriant antros eilės gydymą.

Farmakoterapija

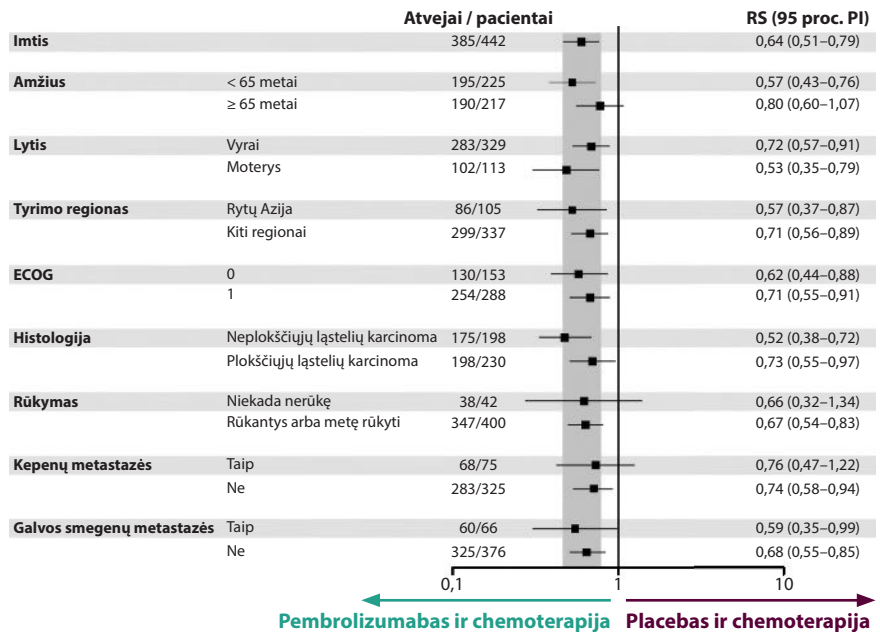
klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Atliekant jungtinę duomenų analizę, 218 (85,5 proc.) pacientų pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 167 (89,3 proc.) pacientai placebo ir chemoterapijos grupėje buvo mirę, atitinkamai jų bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,3 mėn. (95 proc. PI – 15,2–20,9) ir 11,4 mėn. (95 proc. PI – 9,4–13,2), o RS bendram išgyvenamumui – 0,64 (95 proc. PI – 0,51–0,79); penkerių metų bendras išgyvenamumas atitinkamai – 12,5 proc. (95 proc. PI – 8,6–17,3 proc.) ir 9,3 proc. (95 proc. PI – 5,6–14,1 proc.) (1 pav.). Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis, pateikiamas 2 lentelėje.

Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje ligos progresavimas arba mirtis nustatyta 238 (93,3 proc.) tiriamiesiems, o placebo ir chemoterapijos grupėje – 178 (95,2 proc.) tiriamiesiems. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana atitinkamai – 6,5 mėn. (95 proc. PI – 6,2–8,4) ir 5,5 mėn. (95 proc. PI – 4,7–6,2), o RS išgyvenamumui iki ligos progresavimo – 0,66 (95 proc. PI – 0,54–0,8) (2 pav.). Išgyvenamumo iki ligos progresavimo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis, pateikiamas 3 lentelėje.

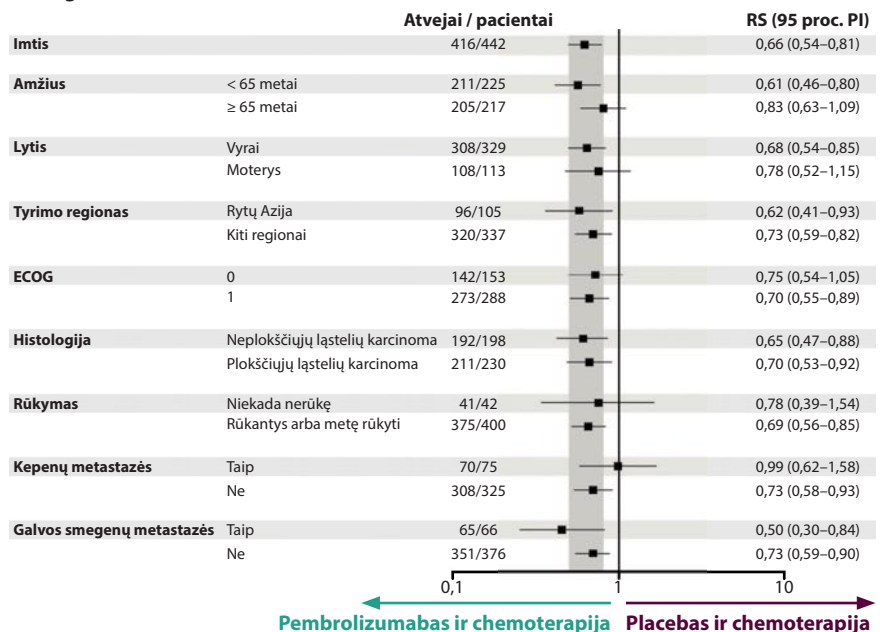
Skiriant antros eilės gydymą, pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana buvo 14,4 mėn. (95 proc. PI – 12,9–15,9), placebo ir chemoterapijos grupėje – 9,2 mėn. (95 proc. PI – 7,6–10,2), o RS – 0,55 (95 proc. PI – 0,44–0,68) (3 pav.). Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje objektyvaus atsako rodiklis buvo 50,6 proc. (95 proc. PI – 44,3–56,9 proc.), o placebo ir chemoterapijos grupėje – 33,2 proc. (95 proc. PI – 26,5–40,4 proc.). Atsako trukmės mediana atitinkamai – 7,6 mėn. (diapazonas – 1,1–59,4) ir 5,5 mėn. (diapazonas – 1,4–55,8) (4 lentelė).

2 lentelė. Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis [14]



PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

3 lentelė. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis [14]



PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

SAUGUMAS

Beveik visi tyrime dalyvavę pacientai patyrė nepageidaujama reakciją: 252 iš 254 pacientų (99,2 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 185 iš 186 pacientų (99,5 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėje pasireiškė nepageidaujamos reakcijos dėl bet kokios priežasties. Dažniausios registruotos 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija, leukocitopenija ir neutropenija. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu, buvo nustatytos

245 (96,5 proc.) pacientams pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 175 (94,1 proc.) pacientams placebo ir chemoterapijos grupėje; atitinkamai šiose grupėse 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 150 (59,1 proc.) ir 114 (61,3 proc.) pacientų. Iš viso 72 pacientai (28,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 17 (9,1 proc.) pacientų placebo ir chemoterapijos grupėje nutraukė gydymą dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrinti saugumo duomenys pateikiami 5 lentelėje.

Imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos ir su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 78 pacientams (30,7 proc.) pembrolizumabo ir 20 pacientų (10,8 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėse, atitinkamai 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų registruota 32 (12,6 proc.) ir 6 pacientams (3,2 proc.). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos šioje kategorijoje buvo hipotirozė, hipertirozizmas ir pneumonitas. Dviem pacientams (0,8 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo nustatytas 5 laipsnio pneumonitas; nė vienam pacientui placebo ir chemoterapijos grupėje nepasireiškė 5 laipsnio imuninių nepageidaujamų reakcijų, nekonstatuota mirtis.

IŠVADOS

Apibendrinant, pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra kliniškai reikšmingas ir naudingas gydant pacientus, sergančius metastazavusiu NSLPV vėžiu, net kai PD-L1 raiška yra neigiamą. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klininių tyrimų duomenimis, imunoterapijos ir chemoterapijos derinys pagerina pacientų išgyvenamumo rezultatus, palyginti su placebo ir chemoterapija, o nepageidaujamos imuninės reakcijos dažniausiai yra nesunkios ir pakankamai gerai toleruojamos. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

07/2024 LT-KEY-00308

LITERATŪRA

- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92.

4 lentelė. Gydymo atsako vertinimas pagal RECIST 1.1 [14]

Rodiklis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 254)	Placebas ir chemoterapija (n = 186)
Objektyvaus atsako rodiklis (ORR)	50,6 (44,3–56,9)	33,2 (26,5–40,4)
Bendro atsako įvertinimas, n (proc.)		
Visiškas atsakas (CR)	4 (1,6)	5 (2,7)
Dalinis atsakas (PR)	125 (49,0)	57 (30,5)
Stabili liga	88 (34,5)	79 (42,2)
Ligos progresavimas (PD)	20 (7,8)	31 (16,6)
Nevertinamas ^a	11 (4,3)	6 (3,2)
Neįvertintas ^b	7 (2,7)	9 (4,8)
Atsako trukmė (DOR), mediana (diapazonas), mėn.	7,6 (1,1+ iki 59,4+)	5,5 (1,4+ iki 55,8+)
Atsako trukmė ≥ 4 metų, mediana (diapazonas), mėn.	14 (16,3)	2 (14,2)
Laikas iki atsako, mediana (diapazonas), mėn.	1,5 (1,2–19,2)	1,4 (0,8–10,4)

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; proc. – procentai.

5 lentelė. Apibendrinti saugumo duomenys [14]

Atvejai, n (proc.)	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 254)	Placebas ir chemoterapija (n = 186)
Visos nepageidaujamos reakcijos (visos priežastys)	252 (99,2)	185 (99,5)
3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	187 (73,6)	142 (76,3)
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas	88 (34,6)	30 (16,1)
Nepageidaujamos reakcijos, nulėmusios mirtį	28 (11,0)	11 (5,9)
Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu	245 (96,5)	175 (94,1)
3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	150 (59,1)	114 (61,3)
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas	72 (28,2)	17 (9,1)
Nepageidaujamos reakcijos, nulėmusios mirtį	14 (5,5)	1 (0,5)

n – pacientai; proc. – procentai.

- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümiş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040–51.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-small cell lung cancer. Version 3.2023. <https://www.nccn.org/>. Accessed August 24, 2023.
- National Health Commission Of The People's Republic Of China. National guidelines for diagnosis and treatment of lung cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res*. 2022;34:176–206.
- Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, et al. The Japanese lung cancer society guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731–70.
- Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, Tan DSW, et al. Pan-Asian adapted clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30:171–210.

Farmakoterapija

7. **Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al.** Non-oncogeneaddicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:358–76.
8. **Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al.** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the global, multicenter Express study. *Lung Cancer.* 2019;134:174–9.
9. **Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, et al.** Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. *BMC Cancer.* 2023;23:603.
10. **Stenehjem D, Lubinga S, Betts KA, Tang W, Jenkins M, Yuan Y, et al.** Treatment patterns in patients with metastatic non-small-cell lung cancer in the era of immunotherapy. *Future Oncol.* 2021;17:2940–2949.
11. **Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer.* 2020;126:4867–77.
12. **Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al.** Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Sci.* 2021; 112:3255–65.
13. **Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for Chinese patients with metastatic squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clin Res Rep.* 2021;2:100225.
14. **Gadgeel SM, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Kurata T, Cheng Y, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic NSCLC with programmed cell death ligand 1 tumor proportion score less than 1%: pooled analysis of outcomes after five years of follow-up. *J Thorac Oncol.* 2024:S1556-0864(24)00169-2.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje. TRITRIAL klinikinės praktikos tyrimo duomenys

TREATMENT OF OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH BECLOMETOSONE/FORMOTEROL/GLYCOPYRRONIUM IN SINGLE INHALER. DATA FROM TRITRIAL REAL-LIFE TRIAL

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. TRITRIAL tyrime vertintas beklometazono, formoterolio ir glikopironio (BDP, FF ir G) derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumas gydant sergančiuosius lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) klinikinėje praktikoje, vertinant pacientų atsakymus į įvairius klausimynus. TRITRIAL – daugiacentris, perspektyvusis, stebėsenos tyrimas, kuriame pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, skirtas gydymas triguba terapija – BDP, FF ir G viename inhaliatoriuje 12 mėn. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti gydymo BDP, FF ir G deriniu veiksmingumą sveikatos būklei, naudojant LOPL vertinimo testą (CAT). Papildomai vertintas gydymo režimo laikymasis, pasitenkinimas gydymu, gyvenimo kokybė, miego kokybė ir su liga susiję pokyčiai. Tyrime analizuoti 655 pacientų duomenys. Vidutinis bendras CAT balas reikšmingai pagerėjo (nuo 22,8 balų tyrimo pradžioje iki 18,1 po 6 mėn. ir 16,5 po 12 mėn.; $p < 0,0001$), taip pat pagerėjo ir visi aštuoni atskiri CAT balai. Tyrimo laikotarpiu žymiai pagerėjo gydymo režimo laikymasis, tinkamas inhaliatoriaus naudojimas, gyvenimo ir miego kokybė. Taip pat reikšmingai sumažėjo paūmėjimus patiriančių pacientų skaičius. TRITRIAL parodė, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu yra veiksminga gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, triguba terapija, CAT balas, miegas, paūmėjimai, gydymo režimo laikymasis.

Summary. The TRITRIAL study assessed the effects of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium (BDP/FF/G) fixed combination in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a real-world setting through the use of patients reported outcomes. TRITRIAL was a multicenter, prospective, observational study conducted on patients with moderate-severe COPD treated with BDP/FF/G fixed therapy for 12 months. The main objective was to evaluate the impact of BDP/FF/G on health status through the COPD Assessment Test (CAT) score. Additional assessments included adherence and satisfaction, quality of life, sleep quality and disease-related outcomes. Data from 655 patients were analyzed in the study. The mean total CAT score significantly improved (from 22.8 at baseline to 18.1 at 6 months and 16.5 at 12 months; $p < 0.0001$), as well as all the eight CAT sub-items. Adherence, usability of the inhaler, quality of life and sleep quality significantly improved during the study. Finally, patients reported a significant reduction in exacerbation during the study. TRITRIAL showed that the BDP/FF/G fixed combination is effective in patients with moderate-severe COPD.

Keywords: COPD, triple therapy, CAT score, sleep, exacerbation, treatment adherence.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1491>

IVADAS

Triguba terapija įkvepiamojo gliukokortikoido (IGK), ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu (IVMA) deriniu rekomenduojama skirti lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, kurie jaučia ligos simptomus ir (arba) patiria paūmėjimus, nepaisant gydymo dviguba terapija (dviem bronchus plečiamais-

iais vaistais arba bronchus plečiamojo vaisto ir IGK deriniu) iš atskirų inhaliatorių arba vieno fiksuotų dozių inhaliatoriaus.

Triguba terapija gali būti skiriama pro atskirus inhaliatorius arba viename inhaliatoriuje. Vienas fiksuotų trijų vaistų derinių yra beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironio (BDP, FF ir G) derinys, Europoje patvirtintas palaikomajam vidutinio

Farmakoterapija

ir sunkaus LOPL gydymui suaugusiems pacientams, kurių LOPL nepakankamai kontroliuojama dvigubos terapijos (IVBA ir IGK arba IVBA ir IVMA) deriniais. Šis trijų vaistų derinys gali būti skiriamas per du skirtingus itin smulkias vaisto daleles formuojančius inhaliatorius: suslėgtų fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) ir per inovatyvų daugiadozį sausų miltelių inhaliatorių „NEXThaler“.

Didelės imties, III fazės klinikinių tyrimų (t. y. TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE) ir dviejų inhaliatorių palyginimo tyrimo (TRI-D) duomenys parodė, kad trijų vaistų – BDP, FF ir G – derinys, skiriamas per itin smulkias vaisto daleles formuojantį inhaliatorių, yra pranašesnis už dvigubą terapiją IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMA arba monoterapiją IVMA. BDP, FF ir G trijų vaistų derinys veiksmingiau mažina paūmėjimus, gerina plaučių funkciją ir reikšmingai bei nuosekliai gerina LOPL sergančių pacientų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Nepaisant šių rezultatų, gautų atsiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, svarbu vertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, gydymo režimo laikymuisi ir klinikiniams rezultatams klinikinės praktikos tyrimuose. Klinikinės praktikos tyrimai leidžia atsižvelgti į veiksnius, kurie gali lemti paciento gydymą kasdienėje klinikinėje praktikoje, pvz., gretutines ligas, gydymo režimo laikymosi problemas, daugelio vaistų vartojimą, netinkamą dozavimą ir inhaliavimo techniką.

Klinikinės praktikos tyrimuose ypač svarbūs du aspektai – gydymo režimo laikymasis ir teisinga inhaliavimo technika. Šios dvi problemos yra dažnos sergantiesiems LOPL, ypač naudojantiems kelis inhaliatorius. Vieno inhaliatoriaus naudojimas gali palengvinti paciento gydymą, padidinti gydymo tęstinumą ir režimo laikymąsi, sumažinti klaidų skaičių ir galiausiai pagerinti klinikinį veiksmingumą.

Šiame straipsnyje aprašomi TRITRIAL tyrimo rezultatai. TRITRIAL – tai stebėsenos, perspektyvusis, daugiacentris tyrimas, atliktas Italijoje, siekiant įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje poveikį pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, gydymo režimo laikymuisi ir klinikiniams rezultatams klinikinėje praktikoje. Pacientams pateikti patvirtinti elektroniniai klausimynai, prieinami jų pasirinktuose įrenginiuose, siekiant palengvinti duomenų rinkimą.

TRITRIAL KLINIKINIS TYRIMAS

TRITRIAL – tai daugiacentris, kohortinis, ilgalaikis, prospektyvusis stebėsenos tyrimas, atliktas 47 Italijos kvėpavimo medicinos centruose. Tyrimo tikslas – įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G (87, 5 ir 9 μg)

viename inhaliatoriuje veiksmingumą LOPL sergančių pacientų sveikatos būklei ir gydymo režimo laikymuisi klinikinėje praktikoje, gydymą skiriant 12 mėn.

Į tyrimą įtraukti vyrai ir moterys, kurie yra sulaukę 40 metų amžiaus arba vyresni, serga vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL ir jiems skirtas bei pradėtas gydymas BDP, FF ir G pMDI fiksuotu deriniu per pastarąsias 14 d., pradėjus gydymą triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, LOPL pacientų įvertinimo testo (CAT) bendras balas yra lygus 10 arba daugiau ir per praėjusius metus jie patyrė bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą. Sprendimas skirti ir pradėti gydymą BDP, FF ir G priimtas remiantis įprasta klinikine praktika, nepriklausomai nuo paciento daly-

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Požymiai	Pacientai (n = 655)
Lytis, n (proc.): Vyrai Moterys	447 (68,2 proc.) 207 (31,8 proc.)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	71,2 (9,0)
Kūno masės indeksas (kg/m ²), vidurkis (SN)	26,9 (5,4)
Rūkymas, n (proc.): Nerūkantieji Neberūkantieji Rūkantieji	76 (11,6 proc.) 411 (62,7 proc.) 168 (25,6 proc.)
Gretutinės ligos Bent viena gretutinė liga Dažniausios gretutinės ligos (> 10 proc.): Kraujagyslių ligos Širdies ligos Mitybos ir medžiagų apykaitos ligos Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos, tarpuplaučio ligos Virškinamojo trakto ligos	506 (77,3 proc.) 279 (42,6 proc.) 166 (25,3 proc.) 149 (22,7 proc.) 146 (22,3 proc.) 77 (11,8 proc.)
Laikas (m.) nuo LOPL diagnozės nustatymo, vidurkis (SD)	9,8 (8,0)
CAT balas tyrimo pradžioje, vidurkis (SD)	22,5 (7,5)
Paskutinio per pastaruosius metus paūmėjimo sunkumas, n (proc.): Vidutinio sunkumo Sunkus	583 (89,0 proc.) 177 (27,0 proc.)
Paūmėjimų skaičius vienam pacientui per praėjusius metus, vidurkis (SN) Vidutinio sunkumo Sunkus Visi	1,8 (0,8) 1,1 (0,4) 1,9 (0,9)
Pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą per pastaruosius metus, skaičius, n (proc.)	652 (99,5 proc.)
Ankstesnis gydymas: Triguba terapija viename inhaliatoriuje Triguba terapija iš kelių inhaliatorių IVBA ir IVMA IVBA arba IVMA IGK ir IVBA IGK arba IVBA Kita	62 (9,5 proc.) 162 (24,7 proc.) 47 (7,20 proc.) 140 (21,40 proc.) 27 (4,10 proc.) 168 (25,60 proc.) 49 (7,50 proc.)

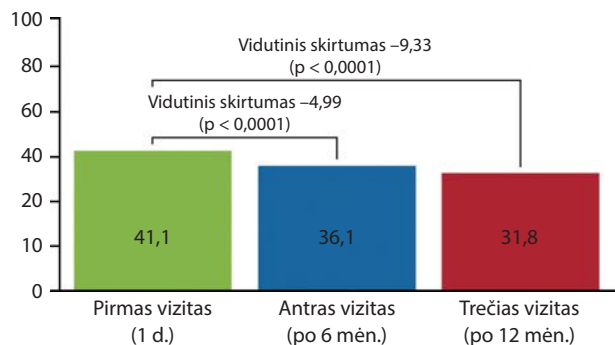
CAT – LOPL vertinimo testas; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai, IVMA – ilgo veikimo muskarino antagonistai; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SN – standartinis nuokrypis.

vavimo tyrime. Po pradinio vizito (pradinis, 1 vizitas) pacientai stebėti iki 12 mėn. Stebėsenos vizitai – po 6 ± 1 mėn. (2 vizitas) ir po 12 ± 1 mėn. (3 vizitas).

Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti trigubos terapijos BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą sergančiųjų LOPL sveikatos būklei, remiantis LOPL įvertinimo testo (CAT) balo pokyčiu nuo pradinio vizito iki trečio vizito (po 12 mėn. arba iš tyrimo pasitraukus anksčiau). Antriniai tyrimo tikslai: įvertinti, kaip pacientai laikėsi gydymo režimo, jų pasitenkinimą gydymu BDP, FF ir G fiksuotu deriniu bei poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, miego kokybei, vertinant elektroniniu būdu užpildytus pacientų klausimynus.

REZULTATAI

Iš viso į tyrimą įtraukti 656 pacientai iš 43 centrų. Pagrindiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Dauguma pacientų buvo vyrai (68,2 proc.), vidutinis amžius – 71,2 metai (amžiaus intervalas – nuo 41 iki 91 metų). Dauguma pacientų anksčiau rūkė (62,7 proc.), o 25,6 proc. vis dar rūkė. Pacientai LOPL vidutiniškai sirgo 10 metų; pradinis vidutinis CAT balas buvo 22,5 (standartinis nuokrypis (SN) – 7,5); 89 proc. pacientų per pastaruosius metus patyrė bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, o 27 proc. – bent vieną sunkų paūmėjimą. Vidutinis paūmėjimų skaičius vienam pacientui buvo 1,9, iš kurių 1,1 – sunkūs paūmėjimai. Dauguma pacientų (77,3 proc.) sirgo bent viena gretutine liga: dažniausiai nustatyti kraujagyslių (42,6 proc.), širdies (25,3 proc.), medžiagų apykaitos (22,7 proc.) ir virškinamojo trakto (11,8 proc.) sutrikimai. Pacientai pradėjo vartoti BDP, FF ir G derinį maždaug 6 d. prieš informuoto sutikimo formos pasirašymą. Anksčiau monoterapija skirta 9,5 proc. pacientų, gydymas keliais inhaliatoriais – 24,7 proc. Pagrindinės priežastys, kodėl pacientams ankstesnis gydymas pakeistas į trigubą terapiją BDP, FF ir G,



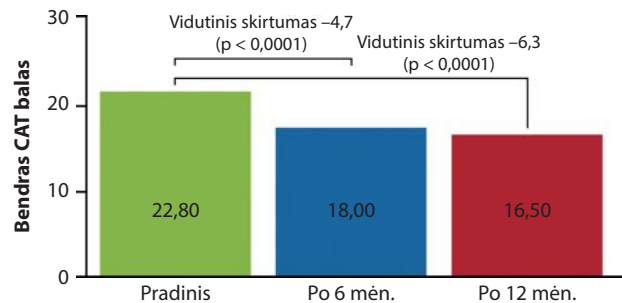
3 pav. CASIS balo vidutinis pokytis po 6 ir 12 mėn. skirto gydymo triguba terapija viename inhaliatoriuje, palyginti su pradiniu vizitu

CASIS – LOPL ir astmos poveikio miegui skalė

susijusios su išliekančiais simptomais (74,5 proc.) ir paūmėjimais (55,6 proc.). 28,6 proc. pacientų, prieš skiriant gydymą BDP, FF ir G, nebuvo gydyti IGK.

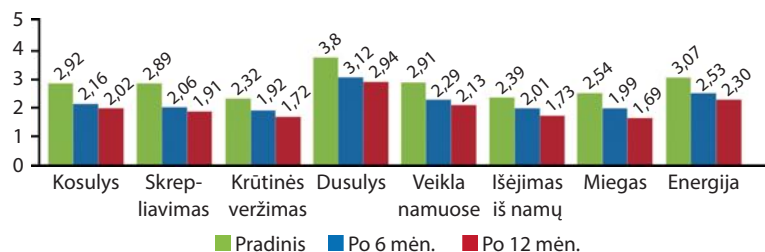
CAT BALAS

Gydant triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, vidutinis bendras CAT balas reikšmingai pagerėjo, sumažėdamas nuo 22,8 b. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 22,3–23,3) pradiniam taške iki 18,1 b. (95 proc. PI – 17,5–18,7) po 6 mėn. gydymo (vidutinis skirtumas –4,7 b.; $p < 0,0001$) ir toliau mažėjo iki 16,50 b. (95 proc. PI – 16,0–17,0) po 12 mėn. gydymo (arba ankstyvo nutraukimo; vidutinis skirtumas –6,3 b.; $p < 0,0001$) (1 pav.). LOPL simptomai, vertinant pagal bendrą CAT balą, sumažėjo 28 proc. po 12 mėn. gydymo triguba terapija BDP, FF ir G deriniu. Apie 75,4 proc. pacientų



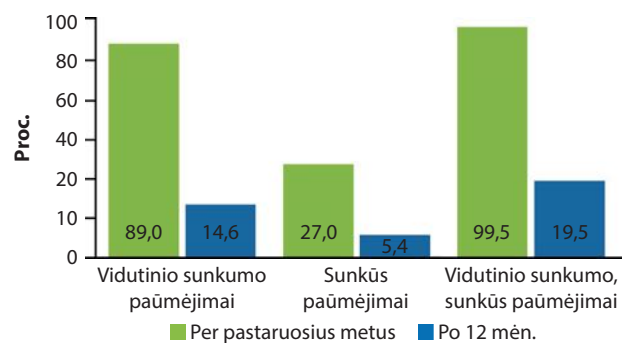
1 pav. CAT bendro balo vidutinis pokytis po 6 ir 12 mėn. skirto gydymo triguba terapija viename inhaliatoriuje, palyginti su pradine reikšme

CAT – LOPL vertinimo testas.



2 pav. Atskirų CAT balų pokytis po 6 ir 12 mėn. skyrus gydymą triguba terapija viename inhaliatoriuje

CAT – LOPL vertinimo testas.



4 pav. Pacientų, patiriančių LOPL paūmėjimus, skaičius prieš ir po 12 mėn. gydymo beklometazono, formoterolio ir glikopironio deriniu viename inhaliatoriuje

Farmakoterapija

vidutinis bendras CAT balas pagerėjo bent 2 b. jau po 6 mėn. gydymo BDP, FF ir G deriniu bei išliko pagerėjęs po 12 mėn. gydymo. Didžiausias CAT balų pagerėjimas stebimas pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti bronchus plečiamaisiais vaistais (vidutinis pokytis – –6,1 b. po 6 mėn. ir –7,2 b. po 12 mėn.).

Visi aštuoni atskiri CAT balai (kosulys, skrepliavimas, krūtinės veržimas, dusulys, veikla namuose, išėjimas iš namų, miegas ir energija) tyrimo laikotarpiu vidutiniškai sumažėjo 0,5–0,9 b.; šis sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas visiems balams tiek po 6 mėn., tiek po 12 mėn., palyginti su pradiniu lygiu ($p < 0,0001$) (2 pav.).

SKIRTO GYDymo REŽIMO LAIKYMASIS

Pradiniame etape, remiantis inhaliatorių naudojimo laikymosi testu (angl. *test to the adherence of inhalers*, TAI-10), gydymo režimo blogai laikėsi 30,1 proc. pacientų, vidutiniškai – 18,0 proc., gerai – 51,8 proc. Po 6 mėn. pacientų, kurie prastai laikėsi gydymo režimo, procentas sumažėjo iki 23,0 proc., vidutinio laikymosi procentas padidėjo iki 26,5 proc., o gero gydymo režimo laikymasis išliko stabilus ir siekė 50,5 proc. Gydymo režimo laikymasis dar labiau pagerėjo po 12 mėn.: 18,3 proc. prastai besilaikė režimo, 23,4 proc. – vidutiniškai, o 58,3 proc. – gerai. Bendras TAI-10 balas padidėjo nuo 46,4 b. (95 proc. PI – 46,0–46,7) pradiniame etape iki 47,2 b. (95 proc. PI – 46,8–47,6) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,84 b.; $p < 0,001$) ir 47,8 b. (95 proc. PI – 47,5–48,2) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +1,47; $p < 0,001$). Blogai gydymo režimo besilaikiančių pacientų po 12 mėn. gydymo BDP, FF ir G deriniu sumažėjo 39 proc., vertinant pagal TAI-10 balą.

Pacientų pasitenkinimas skiriamu gydymu tyrimo laikotarpiu pagerėjo; svarbiausia, kad pacientų, kurie buvo visiškai patenkinti, t. y. pasiekė maksimalų balą kiekviename iš 8 klausimų teste, procentas padidėjo nuo 34,8 proc. pradiniame etape iki 46,6 proc. po 12 mėn. ($p < 0,001$). Rezultatai buvo panašūs, nepriklausomai nuo anksčiau skirto gydymo. Pacientų pasitenkinimas naudojamu inhaliatoriumi padidėjo 34 proc. po 12 sav. gydymo, palyginti su pradiniu.

GYVENIMO KOKYBĖ

Vidutinis gyvenimo kokybės indeksas reikšmingai pagerėjo nuo 0,70 b. (95 proc. PI – 0,68–0,71) pradiniame etape iki 0,79 b. (95 proc. PI – 0,77–0,81) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,09 b.; $p < 0,001$) ir iki 0,80 b. (95 proc. PI – 0,79–0,82) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +0,10 b.; $p < 0,0001$). Panašiai statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas stebėtas ir pagal vizualinę analoginę skalę (angl. *visual analog scale*, VAS): vidutinis balas pagerėjo nuo 55,1 (95 proc. PI – 53,8–56,3) tyrimo pradžioje iki 60,6 b.

(95 proc. PI – 59,2–62,0) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – +5,50 b.; $p < 0,0001$) ir iki 63,1 b. (95 proc. PI – 61,9–64,4) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – +8,04 b.; $p < 0,0001$). Gyvenimo kokybė, vertinta pagal VAS balų pokytį po 12 sav. gydymo triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, pagerėjo 14 proc.

MIEGAS

LOPL ir astmos poveikio miegui skalės (angl. *COPD and Asthma Sleep Impact Scale*, CASIS) vidutinis bendras balas pagerėjo nuo 41,1 b. (95 proc. PI – 39,8–42,4) tyrimo pradžioje iki 36,1 b. (95 proc. PI – 34,7–37,6) po 6 mėn. (vidutinis skirtumas – –4,99 b.; $p < 0,0001$) ir iki 31,8 b. (95 proc. PI – 30,5–33,1) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – –9,33 b.; $p < 0,0001$) (3 pav.). Miego kokybė pagal CASIS pagerėjo 23 proc. po 12 mėn. gydymo triguba terapija. Pastebėtina, kad CAT atskiras balas, susijęs su miego kokybe, pradiniame etape buvo 2,54 b. (95 proc. PI – 2,4–2,6), o po 6 mėn. – 1,99 (95 proc. PI – 1,8–2,1) (vidutinis skirtumas – –0,55 b.; $p < 0,0001$) ir 1,69 b. (95 proc. PI – 1,6–1,8) po 12 mėn. (vidutinis skirtumas – –0,85 b.; $p < 0,0001$) (2 pav.). Miego kokybė pagal atskirą CAT balą pagerėjo 33 proc.

PLAUČIŲ FUNKCIJA IR LIGOS PAŪMĖJIMAI

Pradėjus gydymą triguba terapija BDP, FF ir G fiksuotu deriniu, pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai: forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę procentais (FEV_1 , proc.), forsuota gyvybinė talpa procentais (FVC, proc.). Šis pagerėjimas išliko visą gydymo laikotarpį iki 12 mėn. Daugelis pacientų negalėjo atlikti visų plaučių funkcijos tyrimų dėl koronaviruso infekcijos (COVID-19) pandemijos apribojimų, todėl atlikta atskira analizė, atsižvelgiant tik į pacientus, kuriems atlikti visi protokole numatyti tyrimai ($n = 34$). Rezultatai parodė, kad šioje pacientų grupėje FEV_1 per visą tyrimo laikotarpį išliko stabilus (vidutinė absoliuti vertė – 1,3 l nuo gydymo pradžios iki 12 mėn. stebėsenos).

Pacientų, patyrusių LOPL paūmėjimus per 12 mėn., gydymo skaičius reikšmingai sumažėjo nuo 99,5 proc. iki 19,5 proc. Vidutinio sunkumo paūmėjimus patyrusių pacientų skaičius sumažėjo nuo 89,0 proc. iki 14,6 proc., o sunkių paūmėjimų tyrimo laikotarpiu užregistruota tik 5,4 proc. pacientų, palyginti su 27,0 proc. tyrimo pradžioje (4 pav.). Paūmėjimus patyrę pacientai buvo gydomi sisteminiais gliukokortikoidais (64,4 proc.), antibiotikais (75,7 proc.) arba kitais vaistais (12,9 proc.); 14,9 proc. dalyvių dėl paūmėjimo buvo hospitalizuoti.

DISKUSIJA

TRITRIAL stebėsenos tyrimu įrodyta, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje yra veiksminga gydant pacientus, sergančius LOPL.

Tyrimo rezultatai parodė teigiamą gydymo poveikį pacientų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, miego kokybei, pasitenkinimui skirtu gydymu ir gydymo režimo laikymuisi. Tyrimas buvo stebėsenos pobūdžio, todėl nebuvo atlikti vaistų palyginamieji vertinimai.

Rezultatai patvirtino ankstesnių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų išvadas bei leido geriau suprasti BDP, FF ir G derinio veiksmingumą platesnėje, įvairialypėje, kasdienėje klinikinėje praktikoje gydomų pacientų populiacijoje. Tyrime dalyvavę pacientai sirgo vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL (t. y. išgyveno bent vieną paūmėjimą per praėjusius metus), o trijų vaistų derinį gydytojai skyrė dėl išliekančių kvėpavimo simptomų arba pasikartojančių paūmėjimų, nepaisant skiriamo LOPL gydymo. Klinikinėje praktikoje trijų vaistų derinio skyrimo kriterijai atitiko Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) gairėse rekomenduojamas trigubos terapijos skyrimo indikacijas. Tyrimas truko vienerius metus. Jis leido įvertinti trigubos terapijos ilgalaikį veiksmingumą, o to ir tikimasi klinikinėje praktikoje, nes pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip LOPL, įprastai reikalingas ilgalaikis gydymas.

Klinikinės praktikos tyrimų, tokių kaip TRITRIAL, privalumas – geriau atspindima ligos klinikinė eiga, terapijos veiksmingumas LOPL sergantiems pacientams, gydomiems kasdien, palyginti su atsitiktinių imčių tyrimais. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų sirgo gretutinėmis ligomis, dažniausiai širdies ir kraujagyslių, kurios nulemia LOPL eigą ir prognozę. TRITRIAL tyrimas rodo, kad trijų vaistų derinys dažnai skiriamas pacientams, sergantiems LOPL ir gretutinėmis ligomis. Tyrime buvo dalis pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti IGK, o tai galbūt galėjo lemti BDP, FF ir G derinio veiksmingumo visoje tiriamųjų populiacijoje padidėjimą, ypač kalbant apie paūmėjimų sumažėjimą ir gyvenimo kokybės pagerėjimą, kaip rodo kai kurie atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai. Tačiau TRITRIAL tyrimo duomenys rodo, kad trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu poveikis yra statistiškai reikšmingas tiek pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti IGK, tiek pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti IGK ir IVBA arba kitais deriniais, be to, nėra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp skirtingas ankstesnes terapijas gavusių pacientų pogrupių.

TRITRIAL tyrime nustatyta, kad pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, patiriančiams dažnus paūmėjimus, pradėjus gydymą BDP, FF ir G deriniu viename inhalatoriuje, reikšmingai sumažėjo CAT bendras balas, pagerėjo gyvenimo kokybė, sumažėjo LOPL simptomų, pagerėjo miego kokybė, pacientai geriau laikėsi gydymo režimo ir teisingai naudojo inhaliatorių. Šie rezultatai atitinka panašių stebėsenos

tyrimų apie trijų vaistų derinio veiksmingumą, gydant sergančiuosius LOPL, pateiktas išvadas. TriOptimize tyrimas parodė, kad po gydymo dvejų arba trijų vaistų deriniais, skiriamais iš skirtingų inhaliatorių, skyrus trigubą terapiją viename itin smulkias vaisto daleles formuojančiame inhaliatoriuje pagerėjo gyvenimo kokybė, LOPL simptomai, plaučių funkcijos rodikliai ir gydymo režimo laikymasis sergantiesiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL. Panašūs rezultatai gauti ir Austrijoje atliktame realaus gyvenimo tyrime TRICOP. Tyrimas parodė, kad 52 sav. gydant LOPL trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu, pagerėjo plaučių funkcija, simptomų kontrolė ir reikšmingai sumažėjo LOPL paūmėjimų skaičius.

Vienas unikalus TRITRIAL tyrimo bruožas, išskiriantis jį iš ankstesnių stebėsenos tyrimų, yra į pacientą orientuotas pobūdis ir specialus dėmesys pacientų nuomonei, požiūriui į BDP, FF ir G fiksuoto derinio kasdienį naudojimą. Visi klausimynai pacientams buvo pateikti per internetinę platformą, naudojant BYOD (angl. *Bring Your Own Device*, liet. „Atsineškite savo įrenginį“) technologiją. Ši vartotojui draugiška platforma leidžia dalyviams lengviau, patogiau ir mažiau šališkai išreikšti savo nuomonę.

TRITRIAL tyrime pasiektas pirminis tikslas – sveikatos būklės, vertintos CAT skale, pagerėjimas. Vidutinis bendras CAT balas reikšmingai sumažėjo po 6 ir 12 mėn. ir atitinkamai buvo $-4,7$ ir $-6,3$ b., o tai iš esmės atitiko minimalų kliniškai svarbų skirtumą $-2,0$ b. Be to, CAT pagerėjimas stebėtas ir atskiruose CAT baluose – sumažėjo LOPL simptomai, tokie kaip kosulys, skrepliavimas, krūtinės veržimas, dusulys, taip pat pagerėjo balai, vertinant paciento veiklas namuose, išėjimą iš namų, miego kokybę ir energijos lygį. Pagerėjusi pacientų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, matuojama CAT balu, taip pat pastebima ir gyvenimo kokybės klausimyno atsakymuose.

Kitas svarbus TRITRIAL tyrimo rezultatas – pagerėjusi miego kokybė, matuojama tiek per CAT subklausimą „miegas“ (nuo 2,54 iki 1,69 b. po 12 mėn. gydymo), tiek per CASIS bendro balo pagerėjimą, kuris vidutiniškai siekė $-4,99$ ir $-9,33$ b., atitinkamai po 6 ir 12 mėn. Straipsnio autorės žiniomis, tai yra pirmas kartas, kai CASIS balas buvo naudojamas didelės imties tyrime, vertinant vaisto poveikį. Be to, nors šiam klausimynui nebuvo nustatytas minimalus kliniškai svarbus skirtumas, tyrime užfiksuoti rezultatai buvo teigiami ir tikėtina kliniškai reikšmingi.

Triguba terapija BDP, FF ir G deriniu taip pat buvo susijusi su pastebimu gydymo režimo laikymosi pagerėjimu. Pagal TAI-10 klausimyną, pacientų, kurie blogai laikėsi gydymo režimo, procentas sumažėjo nuo 30,1 proc. iki 18,3 proc. per 12 mėn. Pacientai tyrimo laikotarpiu gerai laikėsi gydymo režimo, šie rezultatai net siekė tiek padidėjo (nuo 50 proc. iki 58 proc.). Gydy-

Farmakoterapija

mo režimo laikymosi pagerėjimas gydant itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu buvo užfiksuotas ir kituose stebėsenos tyrimuose, naudojant TAI-10 klausimyną. Gydymo režimo laikymosi pagerėjimas yra ypač svarbus, nes prastas laikymasis yra viena pagrindinių problemų, susijusių su gydymu įkvepiamaisiais vaistais, ypač kai reikia naudoti kelis inhaliatorius, o tai laikoma neigiamu veiksmu ilgalaikio gydymo sėkmei. Fiksuotas derinys ir vieno inhaliatoriaus naudojimas pagerina ilgalaikio gydymo režimo laikymąsi, o tuo pačiu pagerėja simptomų kontrolė, sumažėja paūmėjimų rizika ir netgi potencialiai sumažėja sveikatos priežiūros išlaidos.

Paraleliai, tyrime vertintas ir pacientų pasitenkinimas skirtu gydymu bei gydymo režimo laikymusi, naudojant klausimynų rinkinį. Šis klausimynų rinkinys pasirinktas siekiant įvertinti inhaliatoriaus naudojimo patogumą. Šiam tyrimui pasirinkti klausimai yra specifiniai, nes klinikinėje praktikoje nėra plačiai naudojamo, patvirtinto klausimyno, kuriuo būtų galima vertinti inhaliatoriaus savybes ir pacientų požiūrį iš praktinės pusės. Pacientų, kurie būtų visiškai patenkinti inhaliatoriumi ir jo naudojimo režimu skaičius tyrimo laikotarpiu augo.

Galiausiai, paūmėjimų dažnis tyrimo laikotarpiu reikšmingai sumažėjo: pacientų, patyrusių paūmėjimą per pastaruosius 12 mėn., procentas sumažėjo (nuo 99,5 proc. iki 19,5 proc.). Taip patvirtinta BDP, FF ir G fiksuoto derinio nauda gydant LOPL pacientus, kurie patiria dažnus paūmėjimus. Plaučių funkcijos parametrai pagerėjo skyrus BDP, FF ir G derinį ir išliko stabilūs iki 12 mėn. stebėsenos laikotarpiu. Pastebėtina, kad COVID-19 pandemija itin apribojo šių parametrų rinkimą, todėl nebuvo galima gauti viso pacientų plaučių funkcijos vaizdo ir tik 34 pacientai atliko visus protokole numatytus testus.

APIBENDRINIMAS

TRITRIAL tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje gerina sveikatos būklę 12 mėn. gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL klinikinėje praktikoje. Pacientai, gydyti fiksuotų dozių triguba terapija, buvo patyrę vieną arba daugiau paūmėjimų per metus ir anksčiau buvo gydyti bronchus plečiamaisiais vaistais, IGK ir IVBA arba kitu trigubos terapijos deriniu. Šių LOPL pacientų ligos istorijos yra ilgos, jie serga ne viena gretutine liga, todėl tiksliai reprezentuota LOPL pacientų populiacija, gydoma klinikinėje praktikoje. TRITRIAL tyrimo rezultatai papildė svarbius tyrimų įrodymus apie BDP, FF ir G derinio viename inhaliatoriuje pasirinkimo vertę, gydant LOPL. Be to, tyrimo rezultatai atitinka panašių stebėsenos tyrimų rezultatus ir prisideda prie klinikinės praktikos patirties viešinimo apie LOPL pacientus Europoje. Apibendrinus TRITRIAL tyrimų duomenis, galima teigti, kad 12 mėn. gydant LOPL sergančius pacientus trigubos terapijos BDP, FF ir G deriniu viename inhaliatoriuje pagerėjo su sveikata susijusi pacientų gyvenimo kokybė, palengvėjo LOPL simptomai, sumažėjo paūmėjimus patyrusių pacientų skaičius, pagerėjo miego kokybė. Pacientų klinikinių rezultatų pagerėjimas taip pat susijęs su inhaliatoriaus naudojimo patogumo vertinimu ir gydymo režimo laikymusi, o tai yra svarbus žingsnis siekiant sėkmingo ilgalaikio LOPL gydymo kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Parengta pagal Richeldi L, Schino P, Bargagli E, Ricci A, Rocca A, Marchesani F, et al. TRITRIAL: The impact of fixed triple therapy with beclometasone/formoterol/glycopyrronium on health status and adherence in chronic obstructive pulmonary disease in an Italian context of real life. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024;19:475–87.

Poodinės atezolizumabo formos farmakokinetika, veiksmingumas, imunogeniškumas ir saugumas gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. IMscin001 klinikinio tyrimo (2 dalies) duomenys

THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, IMMUNOGENICITY, AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB SUBCUTANEOUS IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. IMSCIN001 CLINICAL STUDY (PART 2)

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) inhibitoriaus atezolizumabo skyrimas į veną patvirtintas daugumai solidinių navikų gydyti. Siekiant pagerinti gydymo patogumą ir sveikatos priežiūros veiksmingumą, sukurtas atezolizumabo ir rekombinantinės žmogaus hialuronidazės PH20 junginys, skirtas naudoti po oda. IMscin001 atsitiktinių imčių, daugiacentris III fazės klinikinis tyrimas (2 dalis) parodė, kad atezolizumabas, leidžiamas po oda, palyginti su leidžiamu į veną, rodo ne prasčiau vaisto pasiskirstymo po pirmosios injekcijos rezultatus. Veiksmingumas, saugumas ir imunogeniškumas tarp gydymo grupių buvo panašūs ir atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų, kai atezolizumabas buvo patvirtintas įvairioms onkologinėms ligoms gydyti leidžiant į veną, rezultatus. Panaši vaisto ekspozicija ir klinikinės baigtys, skiriant gydymą atezolizumabu po oda ir į veną, pagrindžia po oda leidžiamo atezolizumabo skyrimą kaip alternatyvą į veną leidžiamam atezolizumabui, o tai gali pagerinti sveikatos priežiūros veiksmingumą ir patogumą tiek pacientams, tiek sveikatos priežiūros specialistams.

Reikšminiai žodžiai: atezolizumabas, imunoterapija, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, farmakokinetika, rekombinantinė žmogaus hialuronidazė PH20, leidžiamas po oda.

Summary. The programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab is approved for IV use in various solid tumour types. To improve treatment convenience and healthcare efficiencies, a coformulation of atezolizumab and recombinant human hyaluronidase PH20 was developed for subcutaneous use. Part 2 of IMscin001 was a randomised phase III, open-label, multicentre noninferiority study, which confirmed that subcutaneous atezolizumab, compared with intravenous form, demonstrated noninferior drug exposure at cycle 1. Efficacy, safety, and immunogenicity were similar between arms and consistent with the known profile for intravenous atezolizumab. Similar drug exposure and clinical outcomes following subcutaneous and intravenous atezolizumab administration support the use of subcutaneous atezolizumab as an alternative to atezolizumab intravenous, which has the potential to improve efficiencies in healthcare and increase convenience for both patients and healthcare professionals.

Keywords: atezolizumab, immunotherapy, non-small cell lung cancer, pharmacokinetics, recombinant human hyaluronidase PH20, subcutaneous.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1492>

IVADAS

Programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) inhibitoriaus atezolizumabo, skiriamo į veną, veiksmingumas įrodytas eilės solidinių navikų, tarp jų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (SLPV) bei nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV), gydyme. Siekiant inovatyvių pokyčių medikamentų skyrimo srityje, įvairių ligų gydyme po oda leidžiamų vaistų formos

dėl patogumo pacientui ir mažėjančių gydymo kaštų tampa alternatyva vaistų leidimui į veną. Remiantis ankstesniais klinikiniais tyrimais, dauguma pacientų teikia pirmenybę po oda leidžiamų vaistų formoms, palyginti su leidžiamomis į veną, dėl keleto priežasčių: mažesnis skausmas ir nepatogumas vaisto leidimo metu, greitesnis vaisto suleidimas, dėl ko trumpėja bendra ligoninėje praleisto laiko trukmė. Taip pat vais-

to skyrimas po oda leidžia reikšmingai sumažinti ne tik laiką, bet ir finansines sąnaudas medicinos įstaigoms. Atsižvelgiant į šiuos po oda skiriamos vaisto formos privalumus, sukurta po oda leidžiamo atezolizumabo forma junginyje su rekombinantine žmogaus hialuronidaze PH20 (angl. *recombinant human hyaluronidase PH20*, rHuPH20). Dar 2005 m. JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *United States Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino rHuPH20 hidracijai užtikrinti ir vaistinių medžiagų dispersijai bei absorbcijai padidinti leidžiant juos po oda. Dėl šių savybių rHuPH20 naudota daugumos po oda skiriamų vaistų formų kūrime. Klinikiniai tyrimai patvirtino, kad rHuPH20 (2 000 U/ml) junginyje su kitais priešvėžiniais vaistais, tokiais kaip trastuzumabas arba rituksimabas, skirtais leisti po oda, pasižymi panašiomis farmakokinetinėmis savybėmis bei rodo ne prastesnius saugumo ir veiksmingumo rodiklius nei į veną skiriamos šių vaistų formos. Remiantis šiais duomenimis, rHuPH20 (2 000 U/ml) naudotas ir atezolizumabo, skiriamo po oda, formai kurti.

Po oda skiriamo atezolizumabo formos farmakokinetinės savybės, veiksmingumas, imunogeniškumas ir saugumas išsamiai išanalizuoti dviejų dalių, atsitiktinių imčių Ib/III fazių klinikiniame tyrime IMscin001, į kurį įtraukti sergantieji vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapinio gydymo platinos pagrindu.

Pirmosios IMscin001 klinikinio tyrimo dalies tikslas – įvertinti skirtingų atezolizumabo farmakologinių formų farmakokinetines savybes. Tikslas pasiektas, nustačius mažiausią atezolizumabo kiekį serume (angl. *trough serum concentration*, C_{trough}) po pirmosios atezolizumabo dozės (21 d. nuo pirmosios dozės (2 d. greičiau arba vėliau)) ir modelio nuspėjamą geometrinį vidurkį plotui po kreive (angl. *area under the curve*, AUC) 0–21 d. Vertinant šiuos rezultatus patvirtinta, jog atezolizumabo poveikis skiriant 1 875 mg dozę po oda kas 3 sav. buvo panašus, kaip ir skiriant jau patvirtintą 1 200 mg dozę į veną kas 3 sav., taip pat po oda skiriama forma buvo gerai toleruojama (jungtinė pagrindinė vertinamoji baigtis).

Antroje IMscin001 tyrimo dalyje analizuotas skirtingų atezolizumabo formų veiksmingumas (išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvus atsako dažnis, bendrasis išgyvenamumas, atsako trukmė) ir saugumas (antrinės vertinamosios baigtys). Nustatyta, kad po oda skiriamo atezolizumabo formos rezultatai tokie pat geri, kaip ir skiriant vaistą pagal patvirtintas indikacijas į veną.

KLINIKINIS TYRIMAS IMscin001

Į IMscin001 klinikinį tyrimą įtraukti 569 pacientai, sergantys vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapinio gydymo

platinos pagrindu, o imunoterapija nebuvo skirta. Iš jų visas tyrimo sąlygas atitiko 391 pacientas, kuris buvo geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG)), ir atitiko RECIST 1.1 solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus ir turėjo pakankamą medžiagos kiekį PD-L1 raiškai vertinti. Pabrėžtina, kad pacientai į klinikinį tyrimą buvo įtraukiami nepriklausomai nuo PD-L1 rezultato. Esant nustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijai arba anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacijai, pacientai galėjo būti įtraukiami į klinikinį tyrimą, jei liga progresavo po atitinkamos taikinių terapijos arba gydymas taikinių terapija buvo nutrauktas dėl gydymo netoleravimo. Į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su simptominėmis, negydomomis arba greitai progresuojančiomis centrinės nervų sistemos metastazėmis, taip pat pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota autoimuninė liga.

Pacientai atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes santykiu 2 su 1, priklausomai nuo vaisto formos: 1 875 mg kas 3 sav. po oda ($n = 247$) arba 1 200 mg kas 3 sav. į veną ($n = 124$). Pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje. Gydymas skiriamas kas 21 d. iki ligos progresavimo pagal RECIST 1.1 kriterijus, klinikinės naudos netekimo arba gydymo netoleravimo. Dozės mažinimas tyrimo laikotarpiu nebuvo galimas. Atezolizumabo, skiriamo po oda, forma pateikiama naudoti paruoštame švirkšte, kurio sudėtyje yra 1 875 mg atezolizumabo (125 mg/ml 15 ml) ir 300 000 U rHuPH20 (2 000 U/ml). Vaistas leidžiamas į priekinį šlaunies paviršių greičiau nei per 10 min. Atezolizumabo, skiriamo į veną, forma buvo leidžiama pagal standartines rekomendacijas: pirmą kartą infuzija skiriama ilgiau nei 1 val., jei gerai toleruojama – vėlesnes infuzijas leidžiant per 30 min.

Nustatyta, kad C_{trough} geometrinis vidurkis, leidžiant atezolizumabą po oda, buvo 89 $\mu\text{g/ml}$ (variacijos koeficientas (angl. *coefficient of variation*, CV) – 43 proc.), leidžiamo į veną – 85 $\mu\text{g/ml}$ (CV – 33 proc.), o geometrinis vidurkių santykis (angl. *the geometric mean ratio*, GMR) – 1,05 (90 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,88–1,24). Modelio nuspėjamas geometrinis vidurkis AUC – 0–21 d. buvo 2 907 $\mu\text{g d./ml}$ (CV – 32 proc.), skiriant atezolizumabą po oda, palyginti su 3 328 $\mu\text{g d./ml}$ (CV – 20 proc.), skiriant atezolizumabą į veną, GMR 0,87 (90 proc. PI – 0,83–0,92).

Duomenų analizės laikotarpiu 68 proc. tiriamųjų nustatytas ligos progresavimas: 168 pacientams po oda skiriamo atezolizumabo grupėje ir 84 pacientams į veną skiriamo atezolizumabo grupėje. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 2,8 mėn. (95 proc. PI – 2,1–3,1 mėn.) po oda leidžiamo atezolizumabo

Farmakoterapija

grupėje ir 2,9 mėn. (95 proc. PI – 1,7–4,3 mėn.) į veną skiriamo atezolizumabo grupėje (rizikos santykis (RS) – 1,08, 95 proc. PI – 0,82–1,41) (1 pav.). Objektyvaus atsako dažnis pacientų, gydytų po oda skiriamo atezolizumabo forma, grupėje buvo 12 proc. (n = 29; 95 proc. PI – 8,07–16,56), o gydytų į veną skiriamo atezolizumabo forma – 10 proc. (n = 12; 95 proc. PI – 5,10–16,29) (2 pav.). Pirminės duomenų analizės metu konstatuoti 86 mirties atvejai (35 proc.) po oda leidžiamo atezolizumabo grupėje ir 37 mirties atvejai (30 proc.) į veną leidžiamo atezolizumabo grupėje, todėl bendrojo išgyvenamumo vertinimas nebuvo galimas.

Atezolizumabo saugumo rezultatai, priklausomai nuo vaisto skyrimo formos, pateikiami 3 pav. Vertinant atezolizumabo imunogeniškumą, nustatyta, kad prieš gydymo skyrimą antikūnai prieš vaistą (angl. *antidrug antibodies*, ADA) nustatyti 2,9 proc. (7 iš 241) pacientų, kuriems skirta atezolizumabo po oda forma ir 2,6 proc. (3 iš 115) pacientų, kuriems skirta atezolizumabo į veną forma. Skyrus gydymą po oda leidžiamu atezolizumabu, ADA nustatyti 19,5 proc. (43 iš 221) pacientų; 2,3 proc. (n = 1) atvejų buvo gydymo sustiprinti (po gydymo skyrimo stebėtas ADA titro padidėjimas $\geq 0,60$ vienetų), 97,7 proc. (n = 42) atvejų – gydymo sukelti (po gydymo skyrimo ADA ≥ 1 , kai prieš gydymą ADA nebuvo nustatyta arba iširta). Skyrus gydymą atezolizumabu į veną, ADA nustatyti 13,9 proc. (15 iš 108) pacientų ir visi jie sukelti gydymo (po gydymo skyrimo ADA ≥ 1 , kai prieš gydymą ADA nebuvo nustatyta arba iširta).

Po pirmojo gydymo kurso nustatytas C_{trough} ir AUC, skiriant 1 875 mg atezolizumabo po oda. Gauti duomenys palyginti su kitų klinikinių tyrimų rezultatais, kai atezolizumabo, skiriamo į veną, forma patvirtinta plaučių vėžiui ir kitoms onkologinėms ligoms gydyti. Sistemine vaisto ekspozicija, skiriant atezolizumabą po oda, atitiko tą, kuri stebėta skiriant atezolizumabą į veną pagal patvirtintas indikacijas (4 pav.).

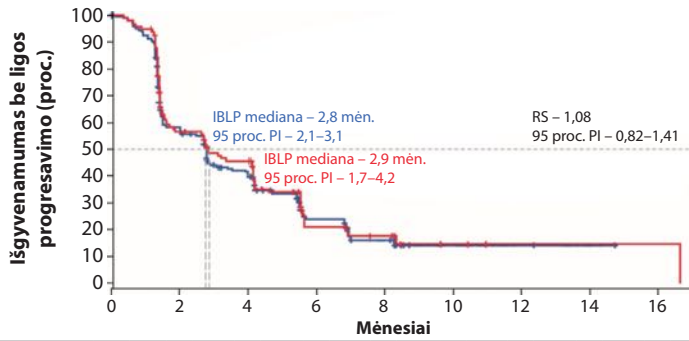
APTARIMAS

IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai rodo, kad skiriant gydymą atezolizumabu (1 875 mg) po oda kas 3 sav., vertinant

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

	Atezolizumabas, leidžiamas po oda (n = 247)	Atezolizumabas, leidžiamas į veną (n = 124)
Amžiaus grupė, n (proc.)		
< 65 metų	137 (55)	58 (47)
≥ 65 metų	110 (45)	66 (53)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	175 (71)	82 (66)
Moterys	72 (29)	42 (34)
Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.)		
0 balų	67 (27)	28 (23)
1 balas	180 (73)	96 (77)
Rūkymo anamnezė, n (proc.)		
Anksčiau rūkę	136 (55)	64 (52)
Rūkantieji	40 (16)	20 (16)
Niekada nerūkę	71 (29)	40 (32)
Histologija, n (proc.)		
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	165 (67)	76 (61)
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	82 (33)	48 (39)
Stadija diagnozės metu, n (proc.)		
IA	4 (2)	2 (2)
IB	3 (1)	3 (2)
IIA	3 (1)	2 (2)
IIB	9 (4)	6 (5)
IIIA	32 (13)	10 (8)
IIIB	25 (10)	14 (11)
IIIC	9 (4)	5 (4)
IVA	92 (37)	52 (42)
IVB	70 (28)	30 (24)
Metastazės galvos smegenyse, n (proc.)		
Nustatytos	42 (17)	19 (15)
Nenustatytos	205 (83)	105 (85)
Metastazės kepenyse, n (proc.)		
Nustatytos	77 (31)	26 (21)
Nenustatytos	170 (69)	98 (79)
Ankstesnės gydymo eilės, n (proc.)		
1 eilė	200 (81)	97 (78)
2 eilė	41 (17)	21 (17)
3 eilė	6 (2)	5 (4)
4 eilė	0 (0)	1 (< 1)
EGFR geno mutacija		
Nustatyta	11 (4)	8 (6)
Nenustatyta	198 (80)	95 (77)
Kita	38 (16)	21 (17)
EML4-ALK geno translokacija		
Nustatyta	4 (2)	2 (2)
Nenustatyta	196 (79)	100 (81)
Kita	47 (19)	22 (17)
PD-L1 raiška (vertinta naudojant SP142 kloną), n (proc.)		
TC0 ir IC0	121 (49)	78 (63)
TC1/2/3 arba IC1/2/3	97 (39)	37 (30)
TC2/3 arba IC2/3	38 (15)	14 (11)
TC3 arba IC3	13 (5)	3 (2)

ALK – anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; IC – imuninės ląstelės; PD-L1 – programotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1; TC – naviko ląstelės.



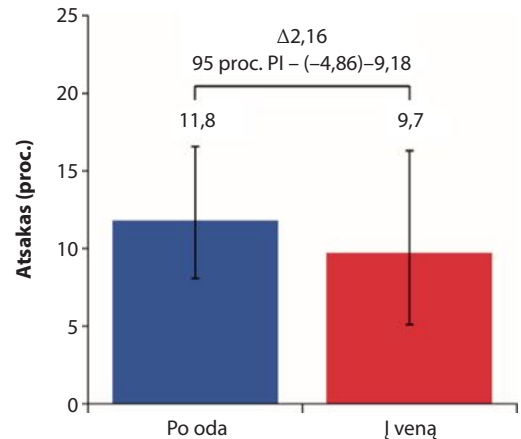
Pacientų skaičius, kuriems yra rizika									
Atezolizumabas po oda	247	124	80	24	12	2	2	1	NV
Atezolizumabas į veną	124	60	45	14	9	3	1	1	1

1 pav. Pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliai, priklausomai nuo skiriamos atezolizumabo farmakologinės formos (Kaplan-Meier kreivė)

IBPL – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

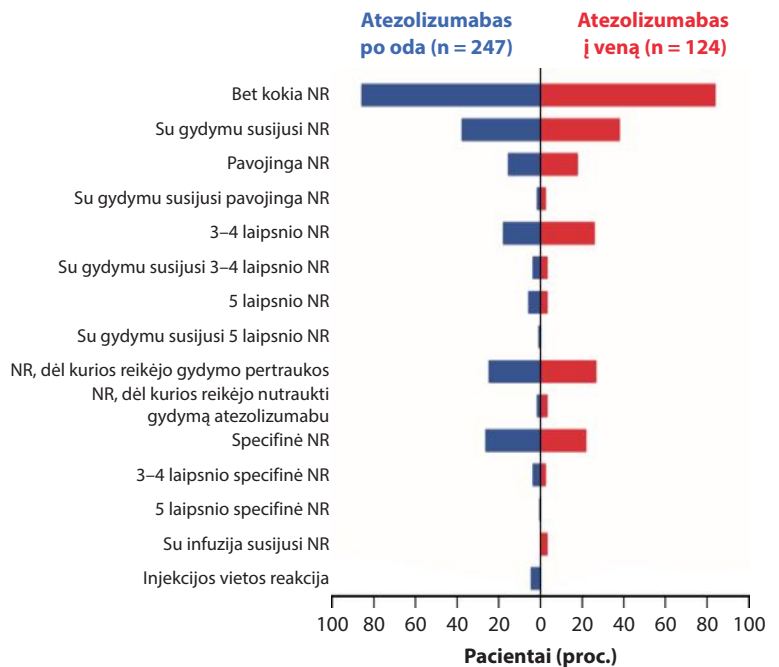
vaisto pasiskirstymą, rezultatai buvo ne prastesni, nei skiriant gydymą atezolizumabu (1 200 mg) į veną. Panašūs rezultatai stebėti ir atliekant vertinimą po daugkartinio atezolizumabo skyrimo. Abiejų vaisto formų veiklioji medžiaga yra identiška, todėl galima daryti prielaidą, kad esant panašioms atezolizumabo kiekiams, tiek skiriant vaistą po oda, tiek į veną, po oda skiriamo vaisto sisteminis poveikis bus ne prastesnis nei leidžiamojo. Ši prielaida remiasi ankstyvaisiais atezolizumabo veiksmingumo ir saugumo rezultatais, kurie buvo panašūs tarp abiejų gydymo grupių.

Anksčiau atliktų klinikinių tyrimų rezultatai, kuriais remiantis patvirtintas į veną skiriamo atezolizumabo (1 200 mg kas 3 sav. arba 840 mg kas 2 sav.) skyrimas įvairioms histologinėms vėžio formoms ir stadijoms gydyti, parodė, kad nepriklausomai nuo vaisto dozės, atsako kreivė išliko plokščia, o tai leidžia daryti prielaidą, kad sisteminė vaisto ekspozicija tokiomis dozėmis nebuvo susijusi su gydymo atsaku. Taip pat nustatyta, kad atezolizumabo farmakokinetinės savybės nepriklausė nuo to, ar vaistas skirtas vienas, ar su kitais medikamentais, taip pat nepriklausė ir nuo histologinės vėžio formos. Tolesnė analizė rodo, kad sisteminė atezolizumabo ekspozicija, skiriant vaistą po oda, nesiskyrė nuo tos, kuri nustatyta skiriant vaistą į veną kitų klinikinių tyrimų metu, kai atezolizumabas patvirtintas nerezektabiliam hepatoceliulinei karcinomai, nerezektabiliam melanomai, pažengusiam arba metastazavusiam uroteliniam šlapimo pūslės vėžiui, trigubai neigiamam krūties vėžiui, pažengusios stadijos SLPV ir NSLPV gydyti. Kiti klinikiniai tyrimai, tokie kaip FeDeriCa ir COLUMBA, taip pat parodė, kad



2 pav. Objektivaus atsako dažnio rodikliai, priklausomai nuo skiriamos atezolizumabo farmakologinės formos

PI – pasikliautinis intervalas.



3 pav. Saugumo rodiklių palyginimas, priklausomai nuo atezolizumabo farmakologinės formos

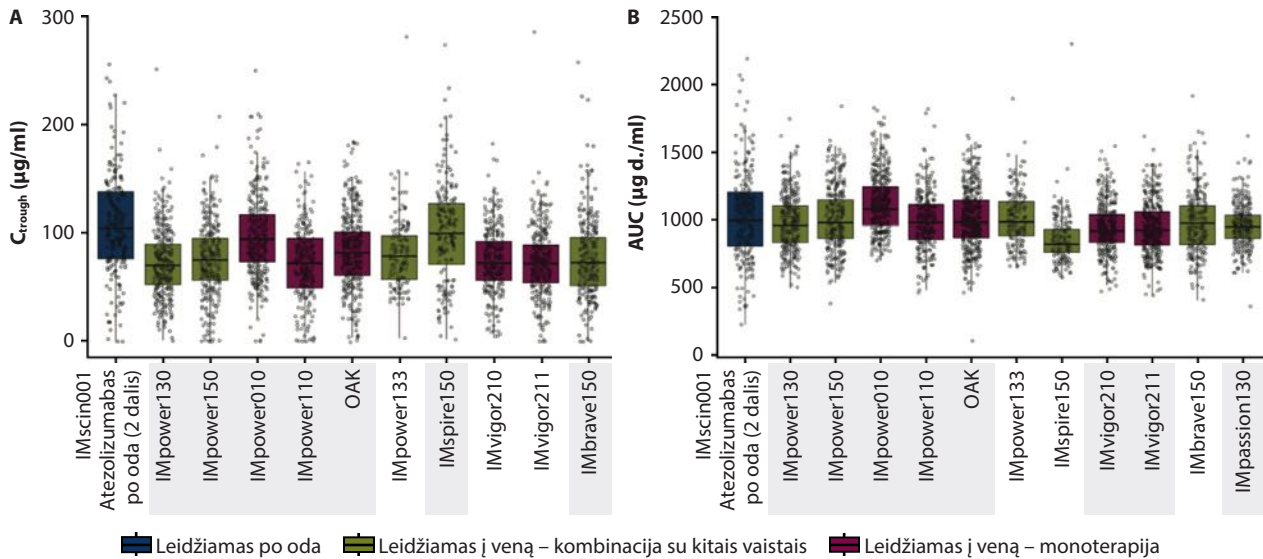
NR – nepageidaujama reakcija.

leidžiamųjų vaistų po oda kiekis, kai po oda skiriamo vaisto formai naudotas rHuPH20, veiksmingumas bei saugumas buvo panašūs į analogiškų vaistų, leidžiamų į veną.

Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako rezultatai buvo panašūs tarp abiejų gydymo grupių ir atitiko OAK klinikinio tyrimo rezultatus (atitinkamai – 2,8 mėn. ir 14 proc.). Tai rodo, jog atezolizumabo, leidžiamo po oda, veiksmingumas yra panašus į leidžiamo į veną, skiriant sergantiesiems NSLPV antros eilės gydymui.

Remiantis IMscin001 tyrimo rezultatais, gautais po reliatyviai trumpo stebėsenos laikotarpio (4,4 mėn.),

Farmakoterapija



4 pav. Atezolizumabo, leidžiamo po oda, ir atezolizumabo, leidžiamo į veną, pagal patvirtintas indikacijas ekspozicija

(A) C_{rough} , stebėta po pirmojo atezolizumabo suleidimo; (B) modelio nuspėjama geometrinio vidurkio AUC. Kiekvienos grupės medianą žymi horizontali linija; figūros reprezentuoja interkvartilinį plotį. C_{rough} – mažiausias kiekis serume po pirmosios atezolizumabo dozės (21 d. nuo pirmos dozės (2 d. greičiau arba vėliau)); AUC – plotas po kreive 0–21 d.

atezolizumabas, leidžiamas po oda, buvo toks pat saugus, kaip ir atezolizumabas, leidžiamas į veną. Šie duomenys atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų rezultatus, kai į veną leidžiamo atezolizumabo forma buvo patvirtinta įvairių lokalizacijų navikams gydyti. Nenustatyta jokių naujų saugumo reikalavimų.

Nepageidaujamos reakcijos, pavojingos nepageidaujamos reakcijos, specifinės nepageidaujamos reakcijos, nepageidaujamos reakcijos, lėmusios atezolizumabo nutraukimą arba gydymo atidėjimą, tarp gydymo grupių buvo panašios ir registruotos anksčiau, skiriant atezolizumabą į veną. Penkto laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo pavienės ir atitiko anksčiau registruotas, skiriant atezolizumabą į veną. Vietinės reakcijos, susijusios su atezolizumabo leidimu, buvo stebimos 4,5 proc. atvejų, dažniausia – skausmas injekcijos vietoje (2,4 proc.) ir vietinė odos reakcija (1,6 proc.). Dažniausiai šios reakcijos buvo 1 laipsnio, rečiau – 2 laipsnio; dauguma praėjo be papildomo gydymo. Dėl vietinių odos reakcijų gydymo atezolizumabu, skiriamu po oda, nereikėjo atidėti arba nutraukti gydymo, todėl galima teigti, kad poodinė vaisto forma yra gerai toleruojama.

Su gydymu susijusių ADA nustatyta abiejose grupėse, rezultatai buvo panašūs ir atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų, kai atezolizumabas skiriamas į veną, rezultatus (atitinkamai – 13 proc. ir 54 proc.). Nors šio klinikinio tyrimo trūkumas – santykinai trumpa stebėsenos trukmė, tai neturėjo įtakos imunogeniškumo tyrimui, nes, kaip rodo rezultatai, vidutinis laikas iki ADA susiformavimo buvo 3 sav. abiejose gydymo grupėse ir sutapo su ankstesnių atezolizumabo, skiriamo į veną, klinikinių tyrimų rezultatais.

Didesnis farmakokinetinių savybių kintamumas

stebėtas atezolizumabo, leidžiamo po oda, grupėje, palyginti su atezolizumabo, skiriamo į veną, grupe. Vis tik IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad nepriklausomai nuo vaisto formos, atezolizumabo veiksmingumas ir saugumas buvo panašūs abiejose grupėse, todėl didesnis vaistų ekspozicijos kintamumas neturėtų daryti įtakos klinikiniams rezultatams.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant, IMscin001 klinikinio tyrimo rezultatai įrodė, kad 1 875 mg atezolizumabo, leidžiamo po oda kas 3 sav., farmakokinetiniai ir veiksmingumo rodikliai buvo ne prastesni nei 1 200 mg atezolizumabo, leidžiamo į veną kas 3 sav. Nustatyta, jog atezolizumabo, leidžiamo po oda, veiksmingumas, saugumas ir imunogeniškumas buvo panašūs į atezolizumabo, leidžiamo į veną, ir atitiko jau anksčiau nustatytus į veną skiriamos atezolizumabo formos rezultatus. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadą, kad po oda leidžiamo atezolizumabo forma yra alternatyvi į veną skiriamam atezolizumabui ir gali būti naudojama pagal visas iki šiol patvirtintas atezolizumabo indikacijas.

Parengta pagal Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraez-Baranda L, Liu SN, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. Ann Oncol. 2023;34(8):693–702.

LT-M-00001316

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2024 m. recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2024 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

doc. dr. Odetai Arandarčikaitei, LSMU MA Neuromokslų instituto Biochemijos laboratorija

doc. dr. Ievai Bajoriūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

doc. dr. Anželikai Chomičienei, VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

dr. Ievai Janulaitytei, LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

doc. dr. Virginijai Kalinauskaitei-Žukauskei, LSMU MA Pulmonologijos klinika

prof. dr. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

prof. dr. Laurai Malinauskienei, VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

doc. dr. Kęstučiui Miškiniui, VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

doc. dr. Linai Ragelienei, VDU Biochemijos katedra

dr. Živilė Žemeckienė, LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos 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 bendraautorai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo ir dauginimo.

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

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

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. 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. Straipsniai vertinami dėl plagijavimo ir dirbtinio

intelektu panaudojimo. Plagiatui pasiekus 20 ir daugiau procentų, o dirbtiniam intelektui – 25 ir daugiau procentų, toliau straipsnis nevertinamas ir publikuoti neįmanomas.

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 iširtumo 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. Articles are evaluated for plagiarism and the use of artificial intelligence. If plagiarism reaches 20 per cent or more, and artificial intelligence – 25 per cent or more, the article is not evaluated further and is not accepted for publication.

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

Informacija

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>