

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

2025 TOMAS 9 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Biologiniai žymenys astmos diagnostikoje ir gydyme:
nuo teorijos iki praktikos

Cistinės fibrozės gydymo naujienos

Intervencinė pulmonologija: optimalaus diagnostikos
metodo pasirinkimo svarba

Mirčių dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos analizė
Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

„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 Miliuskas, 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
Marijus 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

- 4 Gegužės 9 d. Kaune vyko 5-toji Baltijos šalių plautinės hipertenzijos konferencija
- 7 Dėmesys retoms ligoms: Pirminio imunodeficito savaitė ir Paveldimos angioedemos diena
- 9 JARED: Europos atsakas į lėtinių kvėpavimo sistemos ligų iššūkį
- 11 „Cistinė fibrozė paprastai“ – specializuotas leidinys pacientams ir ne tik

Pulmonologija ir alergologija

- 12 Biologiniai žymenys astmos diagnostikoje ir gydyme: nuo teorijos iki praktikos
- 20 Alergija geliančių vabzdžių nuodams
- 27 Cistinės fibrozės gydymo naujienos
- 40 Alfa triptazemijos aktualumas klinikinėje praktikoje
- 45 Intervencinė pulmonologija: optimalaus diagnostikos metodo pasirinkimo svarba

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 52 Mirčių dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos analizė Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.
- 59 2012–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė
- 67 Impulsinės oscilometrijos rodiklių ir FEV₁ palyginimas atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius
- 73 Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas III kartos epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriais. Vieno centro patirtis
- 78 2023–2024 m. pneumonija sirgusių ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos stacionare gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė
- 88 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 94 Teigiamo anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas precizinės onkologijos eroje
- 99 Itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironio derinio, skiriamo naudojant skirtingus įkvėpimo prietaisus, veiksmingumo ir saugumo palyginamasis tyrimas

Informacija

- 107 Reikalavimai autoriams
- 109 Requirements for authors

Gegužės 9 d. Kaune vyko 5-toji Baltijos šalių plautinės hipertenzijos konferencija

DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Šių metų gegužės 9 d. Kaune įvyko 5-toji Baltijos šalių plautinės hipertenzijos konferencija (angl. *5th Baltic Pulmonology Hypertension Conference 2025*). Renginys pirmą kartą įvyko Kaune. Konferencijoje dalyvavo daugiau nei 130 dalyvių iš įvairių šalių, daugiausia – iš Baltijos valstybių. Džiugu, kad ši konferencija tampa gražia tradicija – kasmet ji organizuojama vis kitoje Baltijos šalyje ir suburia Lietuvos, Estijos bei Latvijos specialistus, besidominčius plautine hipertenzija.

Renginį atidarė ir sveikinimo žodį tarė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) rektorius prof. dr. Rimantas Benetis. Pranešimus skaitė žinomi kviestiniai svečiai. Ypatinga garbė buvo išklausyti vieno žymiausių pasaulyje plautinės hipertenzijos ekspertų – pulmonologo prof. dr. Marc Humbert (Prancūzija), kuris nuo 2018 m. įtrauktas į „Clarivate Analytics“ pasaulyje labiausiai cituojamų klinikinės medicinos mokslininkų sąrašą. Jo pranešimas „Plautinė hipertenzija: dabarties iššalgi ir ateities perspektyvos“ tapo vienu ryškiausių konferencijos akcentų. Prof. dr. M. Humbert pabrėžė, kad nors per pastaruosius dešimtmečius pasiekta didelė

pažanga ikikapiliarinės plautinės hipertenzijos (PH) ir plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) patogenezės ir gydymo srityse, šios ligos vis dar lemia didelį pacientų mirštamumą. Pranešime apžvelgti šiuo metu žinomi PAH ląsteliniai ir molekuliniai vystymosi mechanizmai, aptartos dabartinės ir besiformuojančios gydymo kryptys.

Dr. Jurjan Aman, pulmonologas iš Nyderlandų, pasidalijo žiniomis ir išvalgomis apie dešiniojo skilvelio reikšmę sergant PAH. Naujausi tyrimai rodo, kad ne tik dešiniojo skilvelio, bet ir dešiniojo prieširdžio funkcija yra svarbi – sutrikusi jų sąveika dar labiau blogina hemodinamiką ir klinikinę eigą.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos Plautinės hipertenzijos centro kardiologė prof. dr. Eglė Ereminienė pasidalijo ilgamete patirtimi ir pristatė echokardiografijos galimybes ir naujoves. Profesorė pabrėžė, kad dvimatis echokardiografinis tyrimas, nors ir yra plačiai prieinamas, neinvazinis bei dažnai naudojamas kaip pirmojo pasirinkimo metodas įtariant PH, vis dažniau papildomas naujomis echokardiografinėmis technologijomis. Taškelių



Akimirkos iš renginio. Prof. dr. Marc Humbert



Akimirkos iš renginio. Iš kairės: Paulius Šimkus, prof. dr. Skaidrius Miliauskas, Paulius Bučius, doc. dr. Deimantė Hoppenot, dr. Jurjan Aman, dr. Lina Padervinskienė, prof. dr. Eglė Ereminienė

metodika (angl. *speckle tracking*) ir trimačio (3D) vaizdo analizė leidžia išsamiau įvertinti dešiniojo skilvelio funkciją, tiksliau nustatyti PH riziką ir išsamiau stebėti ligos eigą.

Doc. dr. Ainars Rudzitis (Latvija) skaitė pranešimą itin aktualia tema – „Invazinis hemodinaminis dešinėsios širdies tyrimas: praktinės klaidos ir iššūkiai“. Pranešimo metu pabrėžta, kad invazinis hemodinaminis tyrimas išlieka auksiniu standartu diagnozuojant PH. Nors šis tyrimas laikomas patikimiausiu ir vieninteliu metodu PH diagnozuoti, jo atlikimas ne visada yra paprastas ir gali kelti tam tikrų praktinių iššūkių. Prof. dr. A. Rudzitis nurodė būtinybę tiksliai nustatyti nulinio slėgio referencinį lygį, kuris turėtų atitikti krūtinės ląstos vidurio liniją. Taip pat svarbu vertinti spaudimo kreives realiu laiku, kad būtų išvengta klaidų, susijusių su nepakankamu arba per stipriu Svano-Ganzo kateterio baliono išpūtimu.

Prof. dr. Alan Altraja (Estija) pasidalijo įžvalgomis ir patirtimi apie PH ir sisteminės jungiamojo audinio ligas, o doc. dr. Lina Gumbienė (Vilnius) pranešime pasidalijo ilgamete klinikiškai patirtimi ir išsamiai aptarė PAH diagnostikos bei gydymo savitumus pacientams, kuriems nustatytos įgimtos širdies ydos.

Svarbu paminėti, kad Lietuvoje suaugusiųjų, kuriems nustatyta įgimta širdies yda, skaičius mažėja dėl gerėjančios sveikatos priežiūros, ankstyvos diagnostikos ir laiku taikomo chirurginio gydymo. Vis dėlto šios ligos kartais diagnozuojamos jau suaugus. Prof. dr. L. Gumbienė pabrėžė individualaus paciento vertinimo svarbą bei būtinybę tiksliai nustatyti PH priežastį, nes pacientai, kuriems diagnozuota įgimta širdies yda, gali sirgti ir kitos kilmės PH. Specifinis medikamentinis PAH gydymas gerina šių pacientų ligos prognozę, o sprendimai dėl chirurginio arba intervencinio gydymo turėtų būti priimami pasitarus su daugiadalyke gydytojų komanda.

Prof. dr. Marcin Kurzyna (Lenkija) yra vienas žymiausių lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos (LTPH) ekspertų Europoje. Atviru bendravimu ir nuoširdžiu dalijimusi žiniomis Lietuvoje, Latvijoje ir Estijoje jis reikšmingai prisidėjo prie balioninės plaučių arterijos angioplastikos (BPA) metodo plėtros Baltijos šalyse. Pranešime profesorius apžvelgė šios retos,

bet sunkios ūminės plaučių embolijos komplikacijos diagnostiką, gydymą bei kitus aspektus. Anot prof. dr. M. Kurzyna, taikant šiuolaikinį kompleksinį gydymą, LTPH šiandien gali būti laikoma pagydoma liga daugeliui pacientų.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos Plautinės hipertenzijos centro vadovas prof. dr. Skaidrius Miliauskas pranešime nagrinėjo aktualią ir prieštaringą temą – „Plautinė hipertenzija sergant plaučių ligomis – ar galime padėti pacientui?“, o doc. dr. Andris Skride (Latvija) pristatė pranešimą sudėtinga ir PH gydytojams labai svarbia tema – „Mišri ikikapiliarinė ir pokapiliarinė PH“. Tai dažna antrosios grupės PH forma, susijusi su kairiosios širdies pusės ligomis. Sutariama, kad specifinis PAH gydymas tokiems pacientams nėra tinkamas ir skirtinas. Pagrindinis mišrios ikikapiliarinės ir pokapiliarinės PH gydymo tikslas – optimali kairiosios širdies pusės ligų kontrolė ir gydymas.

Doc. dr. A. Skride taip pat pristatė neseniai pradėtą II fazės tyrimą, kuriame tiriamas selektyvus, ilgai veikiantis plaučių kraujagysles plečiančio hormono – relaksino – analogas. Šis vaistas gali atverti naujas mišrios ikikapiliarinės ir pokapiliarinės PH gydymo galimybes.

Gydytoja kardiologė Ly Anton (Estija) pristatė ūminio dešiniojo skilvelio nepakankamumo intensyvaus gydymo algoritmus ir naujoves, o dr. Eglė Grigonienė (Vilnius), Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Plautinės hipertenzijos kompetencijos centro vadovė ir kardiologė, skaitė pranešimą apie PH diagnostikos ir gydymo iššūkius sergant kairiosios širdies pusės ligomis.

Konferencijos metu taip pat vyko didelio dalyvių susidomėjimo sulaukusi praktinė mokomoji sesija. Kauno klinikų Plautinės hipertenzijos centro radiologė dr. Lina Padervinskienė mokė atpažinti PH požymius krūtinės ląstos kompiuterinėje tomografijoje, o kardiologas Paulius Bučius supažindino su PH vertinimo pagrindais atliekant echokardiografiją.

Džiugu, kad mokslinių pranešimų sesijoje aktyviai dalyvavo jaunieji mokslininkai. Iš viso atrinkta 12 pranešimų, kuriuos pranešėjai pristatė žodžiu. Po kiekvieno pranešimo vyko trumpa mokslinė diskusija. Pirmąją vietą laimėjo medicinos studentas

Matīss Zicāns iš Rīgas Stradiņš Universitātes (Latvija), pristatęs pranešimą tema „Preparuotų plaučių kraujagyslių modelis“ (angl. *A dissected model of pulmonary arteries*). Antrosios vietos nugalėtoja tapo LSMU Medicinos akademijos Kardiologijos klinikos gydytoja rezidentė Joana Ažukaitė, pristatiusi darbą „Dešiniojo skilvelio ir plaučių arterijos sąveikos prognostinė reikšmė vienerių ir trejų metų išgyvenamumui pacientams, sergantiems ikikapiliarine plautine hipertenzija“ (angl. *The prognostic*

value of right ventricle–pulmonary artery coupling for one- and three-year survival in patients with precapillary pulmonary hypertension). Trečiąją vietą pelnė Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto studentas Julius Stukas, pristatęs pranešimą „Gyvenimo kokybė sergant plautine hipertenzija: Vilniaus referencinio PH centro pacientų patirtis“ (angl. *Quality of life in patients with pulmonary hypertension treated at the Vilnius Pulmonary Hypertension Reference Centre*).

Dėmesys retoms ligoms: Pirminio imunodeficito savaitė ir Paveldimos angioedemos diena

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos
Pirminio imunodeficito centras

Paskutinė balandžio savaitė (22–29 d.) minima kaip Pirminių imunodeficitų savaitė, kuria siekiama atkreipti visuomenės dėmesį į įgimtus imuninius sutrikimus lemiančią ligą.

Vienas pagrindinių pirminių imunodeficito požymių – polinkis dažniau sirgti infekcinėmis ligomis, tokiomis kaip pasikartojantys vidaus organų uždegimai (sinusitas, plaučių uždegimas ir kt.), kraujo užkrėtimai. Šiems pacientams dažnai formuojasi sunkiai gyjantys pūliniai, infekcijos būna užsitęsios, blogai reaguojančios į antibiotikų gydymą, linkusios kartotis arba tapti lėtinėmis. Be to, žmonės, sergantys pirminiais imunodeficitais, dažniau suserga onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis.

Pirminio imunodeficito centras įkurtas 2012 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų generalinio direktoriaus įsakymu. Centro veiklą įgyvendina ir jam paskirtas funkcijas vykdo Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinika. Visgi pirmieji pacientai, sergantys pirminiu imunodeficitu, diagnozuoti ir pradėti gydyti dar 1999 m. Šiuo metu centre registruoti 122 pacientai, daugumai jų nustatytas humoralinis imunodeficitas, o daliai taikoma pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu. 2018 m. įkurta Lietuvos pirminių imunodeficitų draugija „Imunas“, vienijanti visos Lietuvos pacientus, sergančius įvairiais pirminiais imunodeficitais. Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos Pirminio imunodeficito centras kartu su kolegomis iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų kasmet prisideda prie „Imunas“ organizuojamos Pirminių imunodeficitų savaitės renginių. Šiemet minėjimo renginys vyko Vilniuje, MO muziejuje. Jo metu doc. dr. Edita Gasiūnienė skaitė pranešimą pacientams „Gydymosi disciplinos ir svei-



Akimirka iš spaudos konferencijos „Retos ligos pavojus: ar esame pasiruošę atpažinti paveldimą angioedemą?“ Iš kairės: R. Turskienė, V. Kšivickienė, prof. dr. L. Malinauskienė, doc. dr. E. Gasiūnienė

katos būklės sekimo svarba“. Renginyje taip pat dalyvavo Tarptautinės pirminio imunodeficito pacientų organizacijos (angl. *International patient organisation for primary immunodeficiencies*, IPOPI) programų vadovė Miriam Ferreira, kuri pristatė pranešimą „IPOPI bendradarbiavimas su „Imunas“ (angl. *IPOPI collaboration with Imunas*). Po oficialios dalies pacientai kartu su renginyje dalyvavusiais gydytojais aplankė patirtinę parodą apie meno poveikį emocinei sveikatai „Iš vidaus“.

Pirminiai imunodeficitai, vadinamosios įgimtos imuninės sistemos klaidos, yra retos, sunkiai atpažįstamos ir diagnozuojamos ligos. Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos personalas nuolat gilina žinias šioje srityje: dalyvauja įvairiose konferencijose, lankosi teminėse mokyklose, dalijasi patirtimi skaitydami žodinius bei pristatydami stendinius pranešimus.

2024 m. balandžio 24–26 d. Prahoje (Čekija) vykusioje Europos imunodeficitų asociacijos (angl. *European Society for Immunodeficiencies*, ESID) organizuotoje pavasario mokykloje Imunologijos ir alergologijos klinikos vyresnioji gydytoja rezi-



Akimirka iš pacientų draugijos „Imunas“ renginio Mo muziejuje

dentė Ligita Pilkytė pristatė išskirtinį, kol kas vienintelį žinomą pasaulyje klinikinį atvejį „Įprastas kintamas imunodeficitas ir lyties keitimo hormonų terapija: išskirtinis klinikinis atvejis“ (angl. *Common variable immunodeficiency and gender-affirming hormone therapy: a unique case report*). Pranešime buvo dalijamasi Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos Pirminio imunodeficito centro patirtimi gydant pacientę, sergančią įprastu kintamu imunodeficitu ir kartu gaunančią lyties keitimo hormoninę terapiją.

Gegužės 12–13 d. Vilniuje vykusioje Baltijos šalių ir Lenkijos tarptautinėje imunologijos mokykloje Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. dr. Brigita Gradauskienė skaitė interaktyvų pranešimą „Daugybė pirminio imunodeficito veidų: atspėkite koks?“ (angl. *Many faces of primary immunodeficiencies: guess what?*). Gydytoja rezidentė L. Pilkytė pristatė stendinį pranešimą „Įprastas kintamas imunodeficitas: klinikinės išraiškos ir su plaučiais susijusios komplikacijos – retrospektyvinė Kauno klinikų duomenų analizė“ (angl. *Common variable immunodeficiency: clinical manifestations and pulmonary complications – a retrospective study at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos*). Gegužės 15–16 d. Bratislavoje (Slovakija) vykusioje konferencijoje „Kur mokslas susitinka praktiką“

(angl. *Where science meets clinical practice*) gydytoja Simona Kašinskaitė gilino žinias pirminių ir antrinių imunodeficitų tema.

Gegužės 16-oji – Paveldimos angioedemos diena. Paveldima angioedema – reta, autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, dėl kurios vystosi C1 esterazės inhibitoriaus stygius arba disfunkcija. Ligai būdingi pasikartojantys poodžio ir (arba) pogleivio tinimai, kurie nesukelia niežulio ir be gydymo praeina savaime per 1–5 d. Paveldimos angioedemos priepuoliai dažnai būna skausmingi, varginantys, o kai kuriais atvejais – pavojingi gyvybei.

Prieš kelerius metus įkurta pacientų draugija „PAE“ vienija sergančiuosius šia reta liga. Draugijos nariai kartu su gydytojais alergologais ir klinikiniais imunologais kasmet dalyvauja tarptautinėse EMEA regiono konferencijose (angl. *Hereditary Angioedema International regional conferences – Europe, Middle East and Africa*), kuriose gilina žinias apie ligos diagnostiką ir gydymą. Taip pat jie organizuoja renginius bei skaito pranešimus apie paveldimą angioedemą tiek medicinos bendruomenei, tiek visuomenei.

2025 m. kovo 26 d. konferencijoje „Gydymo menas“ doc. dr. E. Gasiūnienė pristatė naujausias žinias apie paveldimos angioedemos diagnostiką ir gydymą pranešime „Paveldima angioedema – kas naujo diagnostikoje ir ligos valdyme“.

Šiomet surengta spaudos konferencija „Retos ligos pavojus: ar esame pasiruošę atpažinti paveldimą angioedemą?“. Jos metu savo patirtimi dalijosi pacientės, o naujausią informaciją apie diagnostiką ir gydymo galimybes pristatė Kauno klinikų gydytoja alergologė ir klinikinė imunologė doc. dr. E. Gasiūnienė bei Santaros klinikų prof. dr. L. Malinauskienė.

Labai svarbu didinti visuomenės informuotumą ir nuosekliai gilinti medicinos specialistų žinias apie šias retas ligas. Tik laiku nustatyta diagnozė ir tinkamai parinktas gydymas padeda išvengti sunkių komplikacijų, užtikrinti veiksmingą gydymą ir geresnę pacientų gyvenimo kokybę.

JARED: Europos atsakas į lėtinių kvėpavimo sistemos ligų iššūkį

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lėtinės kvėpavimo sistemos ligos šiaudien išlieka viena didžiausių visuomenės sveikatos problemų Europoje. Reikia naujoviškų ir koordinuotų sprendimų. Būtent tokiu tikslu buvo sukurtas JARED (angl. *Joint Action on REspiratory Diseases*) – ambicingas Europos Sąjungos projektas, kuriame dalyvauja ir Lietuva.

INOVATYVUS POŽIŪRIS Į KVĖPAVIMO TAKŲ LIGAS

JARED projektu, kuriam vadovauja prof. dr. Skaidrius Miliauskas, siekiama reikšmingai sumažinti lėtinių kvėpavimo sistemos ligų naštą Europoje. Projektas išsiskiria savo holistiniu požiūriu: jame diegiamos inovatyvios skaitmeninės sveikatos technologijos ankstyvai kvėpavimo ligų diagnostikai, gerinamas diagnostikos priemonių prieinamumas ir stiprinamas sveikatos raštingumas. „Šiandien turime pripažinti, kad efektyviam lėtinių kvėpavimo takų ligų valdymui reikalingas kompleksinis požiūris – nuo ankstyvos diagnostikos iki gydymo personalizavimo“ – teigia Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinika ir projekto JARED vadovas prof. dr. S. Miliauskas.

PRAKTINĖ NAUDA LIETUVOS GYDYTOJAMS PULMONOLOGAMS

Lietuvos gydytojams pulmonologams JARED atveria išskirtines bendradarbiavimo ir profesinio tobulėjimo galimybes. Projekto metu bus sukurtos ir Lietuvoje pritaikytos modernios astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnozavimo bei gydymo metodikos, Lietuvos gydytojai pulmonologai turės prieigą prie naujausių diagnostikos įrankių ir protokolų, bus organizuojami tarptautiniai mokymai ir dalijamasi patirtimi, Lietuva prisidės prie bendrų europinių lėtinių kvėpavimo ligų prevencijos ir gydymo standartų kūrimo. Prof. dr. S. Miliauskas pažymi,



Iš kairės: doc. dr. Kristina Biekšienė, LSMU JARED projekto koordinatore (LSMU Medicinos akademija Pulmonologijos klinika), prof. dr. Ildiko Horvath, JARED projekto vadovė (Nacionalinis Koranyi pulmonologijos institutas, Vengrija), prof. dr. Aurelija Blaževičienė, JARED projekto partnerė (LSMU Medicinos akademija Slaugos klinika)

kad JARED iniciatyvos yra orientuotos į praktiką – siekiama ne tik kurti mokslines rekomendacijas, bet ir užtikrinti, kad jos būtų veiksmingai įgyvendinamos kasdienėje klinikinėje praktikoje.

TARPTAUTINĖ PARTNERYSTĖ

JARED projektas suburia išpūdingą partnerių tinklą. Koordinuojamas Vengrijos Nacionalinio Koranyi pulmonologijos instituto, projektas jungia ekspertus iš 12 šalių, įskaitant prestižines institucijas kaip Istituto Superiore di Sanita (Italija), Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos (Suomija) ir kt. LSMU prisideda formuojant ir įgyvendinant projekto uždavinius. Universiteto patirtis pulmonologijos srityje ir turima ekspertizė leidžia Lietuvai būti matomai tarptautinėje arenoje.

ILGALAIKĖ STRATEGIJA

JARED projektas įdomus tuo, kad numatomas sistemingas įgyvendinimas trimis etapais. Projekto pradžioje bus kuriamos vertinimo sistemos, rengiama mokomoji



JARED projekto pradinio susitikimo Budapešte dalyviai

medžiaga, inicijuojamas suinteresuotų šalių įsitraukimas. Vėliau bus stiprinami sveikatos priežiūros pajėgumai, formuojama visuomenės sveikatos politika, plečiamos prevencinės kvėpavimo sistemos lėtinių ligų programos.

Projekto pabaigoje bus siekiama tvaraus lėtinių kvėpavimo sistemos ligų paplitimo sumažėjimo, pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimo ir projekto rezultatų integravimo į ilgalaikės sveikatos politikos programas ir klinikinę praktiką.

NAUJA ERA PULMONOLOGIJOJE

Projektas suteikia ypatingą dėmesį skaitmeninių technologijų integracijai į pulmonologijos praktiką. Numatoma, kad strateginis skaitmeninių sveikatos sprendimų taikymas lems geresnius sveikatos rezultatus sergantiesiems lėtinėmis kvėpavimo sistemos ligomis. JARED projekto sėkmė gali tapti pavyzdžiu, kaip tarptautinis bendradarbiavimas sveikatos priežiūros srityje gali duoti apčiuopiamų rezultatų kasdienėje klini-

kinėje praktikoje. O Lietuvos gydytojams pulmonologams – tai galimybė ne tik semtis patirties iš Europos kolegų, bet ir prisidėti kuriant pulmonologijos ateitį kontinente.

JARED projektas finansuojamas *EU4Health* programos (2021–2027 m.) lėšomis, kuriai skirta beveik 5,3 mlrd. eurų. JARED tampa svarbia investicija į Europos gyventojų kvėpavimo sistemos sveikatą – investicija, kurios rezultatais naudosis ir Lietuvos pacientai. *Join Action* (liet. jungtiniai veiksmai) projektai, finansuojami HADEA (Europos sveikatos ir skaitmeninės vykdomosios įstaigos, angl. *European Health and Digital Executive Agency*). Šių projektų esmė – kurti ilgalaikį ir tvarų bendradarbiavimą sveikatos srityje, kad būtų pasiekti bendri Europos Sąjungos sveikatos politikos tikslai. HADEA finansuoja šiuos projektus kaip dalį *EU4Health* programos (2021–2027 m.), kuri yra ketvirtoji Europos Sąjungos sveikatos programa ir didžiausias Europos Sąjungos sveikatos srities veiksmas su beveik 5,3 mlrd. eurų biudžetu.



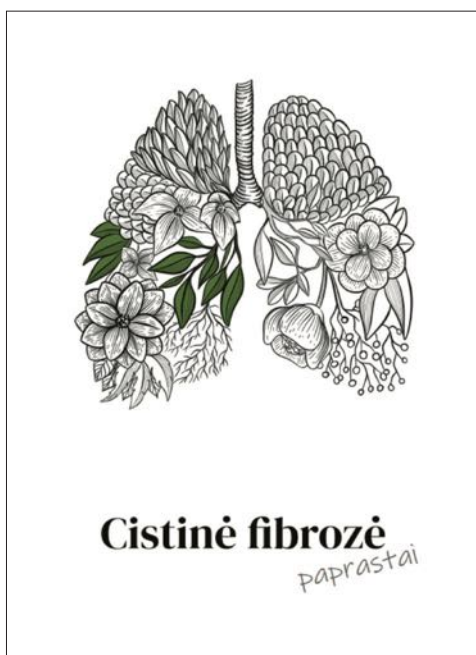
„Cistinė fibrozė paprastai“ – specializuotas leidinys pacientams ir ne tik

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2025 m. pradžioje išleistas specializuotas leidinys pacientams, sergantiems cistine fibroze, jų šeimos nariams ir asmenims, teikiantiems medicininę, psichologinę ir socialinę pagalbą. Leidinio poreikis atsirado atliepiant pacientų pageidavimus, girdint jų patiriamus sunkumus ir suprantant, su kokiais iššūkiais susiduria pagalbą teikiantys specialistai, ypač kai liga yra reta ir daugeliui mažai pažįstama.

Nėra lengva suprasti cistinės fibrozės specifiką dėl ligos retumo, įvairių jos išraiškų, diagnostikos savitumų, komplikacijų pobūdžio, iššūkių pasirenkant gydymo taktiką, aptariant stebėsenos planą bei sprendžiant daugelį natūraliai ligos eigoje kylančių klausimų, tokių kaip naujų patikros testų patikimumas, sergančiųjų brolių ir seserų ištyrimo poreikis, darželio arba mokyklos lankymas, perėjimas iš vaikų į suaugusiojo amžių, kai keičiasi sergantįjį prižiūrintis medicininis personalas, studijos, gyvenant su genetinė liga patiriamas nerimas ir jo valdymo priemonės, paūmėjimų atpažinimas, infekcijų kontrolė, fizinės medicinos priemonės (gerinančios atsikosėjimą ir bendrą fizinę sveikatą), deguonies terapija ir neinvazinė ventiliacija, šeimos planavimas suaugus, kelionės, vakcinacija, naujas gydymas cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) modulatoriais, jų nepageidaujamos reakcijos, specializuota asmenų, kurie neturi indikacijų būti gydomi CFTR modulatoriais, priežiūra, pažengusios ligos gydymo aktualijos, kai nebėra kitų gydymo galimybių, ir daugelis kitų aspektų.

Siekiant geriausių gydymo ir priežiūros rezultatų, būtina išmanyti esminę informaciją, kad būtų lengviau susikalbėti tarpusavyje. Vėliau tikslinga apibrėžti tikslus ir siekius, aptarti ligos eigą ir galimus iššūkius diagnostikos, gydymo ir gyvenimo



kontekste. Pabrėžtina artimųjų palaikymo ir pagalbos svarba. Įvertinus visus šiuos aspektus, galima teigti, kad veiksmingai cistine fibroze sergančiojo priežiūrai būtinas komandinis darbas, įtraukiant tiek patį pacientą ir jo šeimos narius, tiek šeimos gydytojo komandą, įvairių sričių gydytojus specialistus, prireikus ir kitus sveikatos priežiūros specialistus. Reikalinga susisteminta, aiškiai ir paprastai pateikiama informacija.

Knygoje „Cistinė fibrozė paprastai“ pateikiama svarbiausia informacija apie ligą suprantama kalba, paaiškinant medicininius terminus ir pernelyg nenukrypstant į sudėtingas detales. Tikimasi, kad šiame leidinyje naudingos informacijos ras tiek patys pacientai, jų artimieji, tiek pirminės sveikatos priežiūros specialistai, nespecializuotą pagalbą teikiantys asmenys ir visi, kurie domisi šia liga bei siekia pagilinti žinias.

Biologiniai žymenys astmos diagnostikoje ir gydyme: nuo teorijos iki praktikos

BIOMARKERS IN ASTHMA DIAGNOSIS AND TREATMENT:
FROM THEORY TO PRACTICE

ERNESTA PRANSKAITYTĖ, LAURA MALINAUSKIENĖ
VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Astma yra heterogeniška kvėpavimo takų liga, kuriai gydyti svarbu nustatyti jos endotipą. Biologiniai žymenys tampa reikšminga priemone tikslinei diagnostikai ir gydymui. **Tyrimo tikslas.** Apžvelgti pagrindinius biologinius žymenis, siejamus su astmos endotipais, pabrėžiant 2 tipo ir ne 2 tipo uždegimo skirtumus bei naujus molekulinis taikinius. **Tyrimo metodai.** Atlikta sisteminė literatūros analizė, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Google Scholar“ duomenų bazes. Į analizę įtrauktos 2020–2024 m. publikacijos. **Rezultatai.** Nustatyta, kad eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje, azoto oksido frakcija iškvėpiamame ore (FeNO), imunoglobulinas E (IgE) bei mikroRNR (miRNR) raiška gali būti naudingi diferencijuojant astmos fenotipus. Tokie žymenys kaip periostinas, YKL-40 ir galektinas-10 laikomi perspektyviais, ypač tais atvejais, kai tradiciniai indikatoriai yra riboti. Skirtingų eozinofilų potipių miRNR raiškos profiliai (pvz., miR-185-5p, miR-21-5p) gali būti naudojami kaip galimi endotipo prognozavimo įrankiai. **Išvados.** Biologinių žymenų integracija į astmos valdymą gali padėti individualizuoti gydymą. Vis dėlto šiam tikslui pasiekti būtinas šių žymenų klinikinis validavimas ir tolesnė perspektyvių žymenų paieška, taikant multiomikos metodus.

Reikšminiai žodžiai: astmos endotipai, biologiniai žymenys, miRNR, eozinofilai, individualizuotas gydymas.

Summary. Asthma is a heterogeneous airway disease that requires endotype-based management. Biomarkers are becoming essential for targeted diagnosis and treatment. **Aim of the study.** To review key biomarkers associated with asthma endotypes, emphasizing differences between type 2 and non-type 2 inflammation and emerging molecular targets. **Methods.** A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases, covering publications from 2020 to 2024. **Results.** Eosinophil counts, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), immunoglobulin E (IgE), and micro ribonucleic acid (miRNA) expression profiles help differentiate asthma phenotypes. Periostin, YKL-40, and galectin-10 show promise as alternative biomarkers. Differential expression of eosinophil subtype-specific miRNAs (e.g., miR-185-5p, miR-21-5p) may aid endotype prediction. **Conclusions.** Incorporating biomarkers into asthma management could enhance personalized treatment. Clinical validation and further identification using multi-omics approaches are essential.

Keywords: asthma endotypes, biomarkers, miRNA, eosinophils, personalized treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1695>

IVADAS

Astma – tai lėtinė, uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuria visame pasaulyje serga daugiau nei 260 mln. žmonių [1]. Tyrimų duomenimis, iki 10 proc. pacientų serga sunkia astma, kuriai gydyti būtinos didelės įkvėpiamųjų gliukokortikosteroidų (GKS) dozės arba sisteminiai GKS [2]. Reikšmingas proveržis sunkios astmos gydyme įvyko pradėjus taikyti biologinę terapiją. Daugeliui astmos pacientų prieinami įvairūs gydymo metodai, tačiau ne visi į juos reaguoja, o atsako stiprumas – labai nevienodas [3]. Individualizuotos medicinos eroje ypač svarbu pritaikyti gydymą pagal konkretaus paciento ligos fenotipą ir endotipą. Dėl šios priežasties aktyviai ieškoma kiekvienam endotipui specifinių žymenų, nors daugeliu atvejų jų reikšmė sudėtingame astmos patogenezės mechanizme yra nepakankamai aiški [4]. Šiame straipsnyje apžvelgiama

astmos patogenezė, šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomi biologiniai žymenys bei jiems skirta tikslinė terapija.

METODAI

Atlikta literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Google Scholar“ duomenų bazes. Pagrindiniai atrankos kriterijai: publikacijos atitikimas astmos endotipų ir biologinių žymenų tematikai, kalba (anglų arba lietuvių) ir šaltinio patikimumas. Iš viso peržiūrėta daugiau nei 60 publikacijų, iš kurių 28 šaltiniai atrinkti kaip metodologiškai svarbiausi ir tematiškai aktualiausi.

SUNKIOS ASTMOS ENDOTIPAI

Pagal vyraujančią uždegimo patogenezės kelią sunki astma skirstoma į T2 kvėpavimo takų uždegimo (angl.

Th2 high) ir ne T2 kvėpavimo takų uždegimo (angl. *Th2 low*) endotipus. Už 2 tipo uždegimo vystymąsi atsakingos tiek įgimtojo, tiek įgytojo imuniteto ląstelės. 2 tipo uždegimas formuojasi dalyvaujant 2 tipo įgimtosioms limfoidinėms ląstelėms (ILC2) ir T2 limfocitams pagalbininkams (Th2). Šias ląsteles aktyvina citokinai, vadinamieji aliarminkai: interleukinas-33 (IL-33), IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetinas (TSLP). Aktyvuoti Th2 limfocitai išskiria uždegiminius citokinus: IL-4, IL-5 ir IL-13. Šie citokinai skatina eozinofilų aktyvaciją, migraciją ir išgyvenamumą, putliųjų ląstelių aktyvaciją bei padidina imunoglobulino E (IgE) gamybą. Taip pat jie lemia padidėjusią gleivių gamybą bei azoto oksido frakcijos išskiepiamame ore (FeNO) padidėjimą, o tai sukelia kvėpavimo takų epitelio pokyčius, skatina taurinių ląstelių diferenciaciją ir gleivių kamščių susidarymą [4, 5].

Esant T2 uždegimui, nustatomas padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, skrepliuose ir audiniuose, taip pat padidėję citokinų IL-5 ir IL-13, bendro IgE, periostino, eotaksino ir FeNO kiekiai [6]. Klinikinėje praktikoje, siekiant nustatyti astmos uždegimo endotipą bei parinkti tinkamiausią gydymą, taikomi eozinofilų kiekio nustatymo kraujyje ir skrepliuose bei FeNO matavimo tyrimai.

T2 kvėpavimo takų uždegimo endotipas būdingas skirtingiems klinikiniam astmos fenotipams, pvz., sunkiai alerginei eozinofilinei astmai ir sunkiai nealerginei eozinofilinei astmai. Nors šių klinikinų fenotipų patogenezė grindžiama tuo pačiu mechanizmu, ligos tarpusavyje skiriasi uždegimo mediatoriais, klinikiškai vaizdu bei atsaku į gydymą [7]. 1 lentelėje pateikiamas šiuo metu T2 astmai gydyti skiriamų biologinės terapijos vaistų sąrašas ir jų poveikis astmos uždegiminiams žymenims.

Ne T2 uždegimo mechanizmas vis dar nėra pakankamai aiškus. Šiuo atveju uždegimas nepriklauso nuo Th2

limfocitų aktyvacijos, o yra medijuojamas Th1 ir (arba) Th17 limfocitų. Naiviųjų T limfocitų diferenciacija į Th17 limfocitus yra nulemta daugybės įvairių citokinų, tokių kaip IL-6, transformuojančio augimo veiksnio B, IL-1B, IL-21 ir IL-23. Th17 limfocitai gamina IL-17 citokinus, kurie skatina kvėpavimo takų epitelio ląsteles išskirti neutrofilų chemokinus (CXCL1, CXCL8), todėl neutrofilai migruoja į kvėpavimo takus. IL-17 taip pat skatina IL-6 sekreciją, kuris, savo ruožtu, skatina naiviųjų T limfocitų diferenciaciją į Th17 limfocitus ir palaiko neutrofilinį uždegimą. Pagal skreplių mikroskopijos rezultatus ne T2 uždegimas skirstomas į neutrofilinį ir paucigranulocitinį, kai skrepliuose nenustatoma padidėjusi imuninė ląstelių infiltracija [8]. Klinikinėje praktikoje naudingiausias diagnostikos rodiklis šiam astmos endotipui nustatyti yra padidėjusių T2 uždegiminei astmai būdingų biologinių žymenų reikšmių nebuvimas. Dėl šios priežasties išlieka būtinybė identifikuoti specifinius biologinius žymenis, kurie padėtų tiksliau nustatyti ne T2 uždegimo astmos endotipą ir pritaikyti tikslinį gydymą. Anksčiau manyta, kad ne T2 uždegimas sudaro iki 10 proc. sunkios astmos atvejų, tačiau, remiantis naujausiais duomenimis, šis skaičius gali siekti vos apie 2 proc. [9]. Kliniškai ne T2 uždegimas dažniau siejamas su nutukimu, rūkymu ir ligos pradžia vyresniame amžiuje, o pacientams būdingas prastas atsakas į gydymą GKS [10].

Astmos endotipas laikui bėgant gali kisti, priklausomai nuo įvairių veiksnių, tokių kaip amžius, aplinkos poveikis arba gyvenimo būdas. Vienas pavyzdžių – asmenims, kuriems anksčiau buvo nustatytas T2 uždegimo endotipas, dėl senėjimo, imuninės sistemos pokyčių arba kitų vidinių bei išorinių veiksnių gali išsivystyti ne T2 tipo uždegimas. Išoriniai veiksniai, tokie kaip rūkymas arba kenksmingas aplinkos poveikis, taip pat metaboliniai arba gyvenimo būdo pokyčiai, gali skatinti ne T2 uždegiminės reakcijos vystymą-

1 lentelė. Biologinės terapijos poveikis astmos biologiniams žymenims ir gero atsako kriterijai (pagal Lindsley ir kt.) [4]

Biologinė terapija	Veikimo mechanizmas	Kraujo eozinofilai	Skreplių eozinofilai	FeNO	Serumo IgE	Gero atsako kriterijai
Omalizumabas	Anti-IgE	↓	↓↓	↓	↓↓	Alerginė astma, padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, padidėjęs FeNO, padidėjęs periostino kiekis
Mepolizumabas	Anti-IL-5	↓↓	↓↓	↓	ND	Padidėjęs eozinofilų, eozinofilų neurotoksino kiekis kraujyje, mažesnis kūno masės indeksas, nosies polipozė, mažesnė sisteminių GKS dozė
Reslizumabas	Anti-IL-5	↓↓	↓↓	↓	ND	Suaugusiųjų astma
Benralizumabas	Anti-IL-5R	↓↓	↓↓	↔	ND	Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, dažnesni astmos paūmėjimai, geriamųjų GKS vartojimas, nosies polipai, prasta plaučių funkcija
Dupilumabas	Anti-IL-4Rα	↑	↓	↓↓	↓↓	Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje, padidėjęs FeNO
Tezepelumabas	Anti-TSLP	↓↓	↓↓	↓	↓↓	Prasta plaučių funkcija, galimas atsakas gydant ne 2 tipo uždegiminę astmą

Anti-IgE – antikūnai prieš imunoglobuliną E; anti-IL-4Rα – antikūnai prieš interleukino-4 receptorių α; anti-IL-5 – antikūnai prieš interleukiną-5; anti-IL-5R – antikūnai prieš interleukino-5 receptorių; anti-TSLP – antikūnai prieš užkrūčio stromos limfopoetiną; FeNO – azoto oksido frakcija išskiepiamame ore; GKS – gliukokortikosteroidai; IgE – imunoglobulinas E; IL – interleukinas; ND – nėra duomenų.

Pulmonologija ir alergologija

si [11]. Toks endotipo pokytis gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui: T2 tipo astma įprastai gerai reaguoja į gydymą GKS bei biologine terapija, o ne T2 tipo astma dažnai yra atspari šiems gydymo būdams. Supratimas, kad astmos endotipas nėra nekintantis, ypač svarbus skiriant individualizuotą gydymą. Jei paciento astmos kontrolė blogėja, būtina iš naujo įvertinti astmos biologinius žymenis, siekiant pritaikyti tinkamą gydymą ir užtikrinti geresnę ligos kontrolę [12].

EOZINOFILAI

Eozinofilai įprastai sudaro mažiau nei 5 proc. periferinio kraujo leukocitų, tačiau vykstant 2 tipo uždegiminei reakcijai, jų gamyba reikšmingai suintensyvėja ir jie tampa svarbiausiomis efektorinėmis uždegiminio atsako ląstelėmis [13]. Įvairių alerginių ligų atveju periferiniame kraujyje cirkuliuojantys eozinofilai nesuaktyvėja ir nepradeda degranuliacijos, kol nepatenka į tikslinius audinius. Prouždegiminiai chemokinaai, ypač eotaksinaai (CCL11, CCL24 ir CCL26), gaminami bronchų epitelio ląstelių ir fibroblastų, dalyvauja reguliuojant eozinofilų migraciją ir kaupimąsi kvėpavimo takuose [14]. Kvėpavimo takuose aktyvuoti eozinofilai išskiria įvairias citotoksines medžiagas, tokias kaip eozinofilų peroksidazė (EPX), pagrindinis bazinis baltymas (MBP), eozinofilų neurotoksinas (EDN) bei eozinofilų katijoninis baltymas (ECP) [15, 16]. Eozinofilų savybė gaminti reaktyviasias deguonies formas ir išskirti citotoksines medžiagas yra vienas svarbiausių jų audinius pažeidžiančio poveikio veiksnų. Kvėpavimo takų eozinofilija yra susijusi su prastesne plaučių funkcija ir didesne astmos paūmėjimų rizika, o didesnis eozinofilų kiekis kraujyje koreliuoja su padidėjusia astmos pacientų mirties rizika [17, 18].

Absoliutus eozinofilų kiekis kraujyje šiuo metu naudojamas tiek astmos endotipui nustatyti, tiek kaip periferinis biologinis žymuo, padedantis priimti sprendimus dėl gydymo krypties, nukreiptos į konkretų T2 uždegimo kelią. Eozinofilų kiekio kraujyje tyrimas yra paprastas, nebrangus ir minimaliai invazyvus, todėl šiuo metu laikomas pagrindiniu metodu astmos endotipui vertinti. 2 tipo uždegimas nustatomas, jei eozinofilų kiekis kraujyje yra 150 ląstelių/ μ l arba daugiau [19]. Pabrėžtina, kad vien eozinofilų kiekis kraujyje nesuteikia išsamios informacijos apie vietinį kvėpavimo takų eozinofilijos sunkumą arba eozinofilų aktyvacijos būklę.

Eozinofilų kiekio skrepliuose nustatymas yra alternatyvus metodas, leidžiantis įvertinti T2 kvėpavimo takų uždegimą bei parinkti tinkamiausią gydymą. Įprastai eozinofilai skrepliuose sudaro iki 1,1 proc. visų ląstelių, o siekiant nustatyti 2 tipo uždegimą, jų kiekis turi viršyti 3 proc. Padidėjęs eozinofilų kiekis skrepliuose (daugiau nei 400 ląstelių/ μ l) yra tiesiogiai susijęs su dažnesniais astmos paūmėjimais ir prastesne

ligos kontrole [20]. Eozinofilų kiekis vertinamas skrepliuose, atkosėtuose spontaniškai arba po jų indukcijos hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu. Abiem atvejais svarbi tiek procedūrą atliekančio mediko patirtis, tiek paciento bendradarbiavimas – ne visi pacientai geba atkosėti skreplius. Eozinofilų kiekis skrepliuose priklauso nuo eozinofilų kiekio kraujyje, tačiau skreplių tyrimas yra vertingas, jei pacientas nuolat vartoja sisteminius GKS, o simptomai išlieka, nors eozinofilų kiekis kraujyje yra normalus [21].

AZOTO OKSIDO FRAKCIJA IŠKVEPIAMAME ORE

FeNO iškvepiamame ore nustatymas yra neinvazyvus tyrimas, naudojamas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui vertinti. Azoto oksidas (NO) organizme gaminamas veikiant azoto oksido sintetazei (NOS). Šio fermento indukuojamoji forma (iNOS) įprastai ekspresuojama kvėpavimo takų epitelio ląstelėse, tačiau esant uždegimui, iNOS ekspresuojama ir makrofaguose, neutrofiluose, endotelio bei lygiųjų raumenų ląstelėse. iNOS gali gaminti NO ilgą laiką dideliais kiekiais, todėl, esant 2 tipo uždegimui, FeNO iškvepiamame ore reikšmingai didėja [22]. NO yra reikšmingas 2 tipo uždegimo vystymosi veiksnys – jis aktyvina eozinofilus, putliąsias ląsteles, bazofilus ir limfocitus, didina jų išgyvenamumą ir skatina migraciją į audinius [23]. FeNO iškvepiamame ore yra ir prognostinis veiksnys, nes padidėjęs FeNO kiekis yra susijęs su ligos aktyvumu ir padidėjusia paūmėjimų rizika. Pacientų, kurių pradinis FeNO siekia 50 ppb arba daugiau, ligos paūmėjimų dažnis yra 1,54 karto didesnis nei tų, kurių FeNO yra mažiau nei 25 ppb. Pacientams, kurių pradinis FeNO yra 25–50 ppb, paūmėjimų dažnis yra 1,33 karto didesnis nei tų, kurių FeNO yra mažiau nei 25 ppb [24]. FeNO kiekis taip pat padeda prognozuoti atsaką į gydymą – pacientų, kurių FeNO didesnis nei 50 ppb, atsakas į gydymą GKS buvo geresnis [25]. Svarbu pažymėti, kad padidėjęs FeNO kiekis būdingas ne tik T2 tipo astmai, bet ir kitoms kvėpavimo takų ligoms, tokioms kaip alerginis rinitas arba lėtinis rinosinusitas su nosies polipais [22].

IMUNOGLOBULINAS E

IgE yra vienas svarbiausių eozinofilinės alerginės astmos vystymosi veiksnų bei 2 tipo uždegimo reguliatorius. IgE veikia per specifinius receptorius – aukšto afiniteto FcεRI bei žemo afiniteto CD23 ląstelių FcεRII. Šie receptoriai reguliuoja įvairių imuninės ir struktūrinės sistemos ląstelių, dalyvaujančių lėtiniame alerginiame uždegime, aktyvumą. Į organizmą pakartotinai patekus alergenui, IgE antikūnai jungiasi su aukšto afiniteto FcεRI receptoriais, esančiais putliosiose ląstelėse, bazofiluose bei dendritinėse ląstelėse, ir aktyvuoja šias ląsteles, sukeldami uždegiminių mediatorių išsiskyrimą. Prisijungęs prie kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląste-

lių, IgE skatina jų aktyvaciją, hipertrofiją ir hiperplaziją. Be to, IgE tiesiogiai veikia eozinofilus, skatindamas jų aktyvaciją, EPX išsiskyrimą, integrinų raišką bei naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α) sekreciją [26].

Omalizumabas – tai monokloninis imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnas, nukreiptas prieš IgE. Jis jungiasi prie laisvojo IgE Fc fragmento ir blokuoja jo sąveiką su imuninių ląstelių receptoriais. Įvairių tyrimų duomenimis, gerą atsaką į gydymą omalizumabu gali prognozuoti šie rodikliai: sunkesnė astmos eiga, eozinofilų kiekis kraujyje viršija 300 ląstelių/ μ l, FeNO siekia arba viršija 19,5 ppb, periostino kiekis serume siekia arba viršija 50 ng/ml [27, 28]. Vis dėlto PROSPERO ir SoMOSA tyrimų rezultatai parodė, kad omalizumabo veiksmingumas ne visada priklauso nuo tradicinių astmos biologinių žymenų [29, 30].

Omalizumabas skiriamas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia alergine astma ir įsijautrinusiems įkvėpiamiesiems alergenams.

INTERLEUKINAS-4 IR INTERLEUKINAS-13

IL-4 ir IL-13 yra vieni pagrindinių 2 tipo uždegimo mediatorių, ypač reikšmingi sergant astma ir kitomis alerginėmis ligomis. IL-4 dalyvauja naiviųjų T limfocitų diferenciacijoje į Th2 limfocitus, kurie vėliau patys išskiria IL-4, IL-13 ir IL-5, taip formuodami ciklinį uždegiminį atsaką. IL-13 skatina putliųjų ląstelių proliferaciją ir reguliuoja aukšto afiniteto Fc ϵ RI raišką putliosiose ląstelėse, dėl to jas aktyvina ir sukelia degranuliaciją [31]. Kartu su IL-4, IL-13 taip pat dalyvauja inicijuojant B limfocitų IgE gamybą. IL-13 yra neatsiejamas nuo IL-4, nes abu citokinai veikia per bendrą IL-4R α receptoriaus subvienetą, aktyvuodami JAK-STAT6 signalinį kelią, kuris reguliuoja uždegimui ir audinių struktūros pokyčiams būdingų genų raišką. Šių citokininų sinerginis poveikis skatina eozinofilų migraciją į kvėpavimo takus, pažeidžia gleivinės barjerą, aktyvuoja fibroblastus ir sukelia lėtinį uždegimą bei audinių fibrozę [32]. Gydymas, nukreiptas prieš IL-4 ir IL-13, yra viena iš šiuolaikinių astmos valdymo strategijų. Dupilumabas – žmogaus monokloninis IgG4 antikūnas – jungiasi prie IL-4R α , taip blokuodamas tiek IL-4, tiek IL-13 poveikį. Visa tai leidžia veiksmingai sumažinti astmos paūmėjimų dažnį ir pagerinti plaučių funkciją vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantiems pacientams [33, 34]. Geras atsakas į dupilumabą dažniausiai siejamas su padidėjusiu eozinofilų kiekiu kraujyje ir padidėjusia FeNO [33, 35]. Pagal Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijas, dupilumabas skiriamas pacientams, sergantiems sunkia, nekontroliuojama astma, kai eozinofilų kiekis kraujyje yra 150–1 500 ląstelių/ μ l arba FeNO siekia arba viršija 25 ppb [36].

Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas į IL-13 nukreipto gydymo veiksmingumas. Tralokinu-

mabas – monokloninis antikūnas, neutralizuojantis IL-13 ir patvirtintas atopiniam dermatitui gydyti – buvo vertintas dviejuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia, nekontroliuojama astma. STRATOS 1 tyrime po 52 sav. nustatytas astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas, tačiau STRATOS 2 reikšmingo poveikio neįrodė [37, 38]. Lebrikizumabas, dar vienas į IL-13 nukreiptas monokloninis antikūnas, taip pat patvirtintas atopiniam dermatitui gydyti, II fazės tyrimuose buvo siejamas su astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimu ir pagerėjusiu forsuoto iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę (FEV₁). Vis dėlto III fazės tyrimai – LAVOLTA I ir LAVOLTA II – neparodė, kad nuoseklus gydymas lebrikizumabu reikšmingai mažina paūmėjimų skaičių [39]. Gydymas paskolizumabu – monokloniniu antikūnu, nukreiptu tik į IL-4 – taip pat neparodė reikšmingo poveikio klinikiniuose tyrimuose [40]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad norint veiksmingai slopinti 2 tipo uždegimą, būtina blokuoti abu citokinus – tiek IL-13, tiek IL-4.

INTERLEUKINAS-5

IL-5 yra citokinas, kuris ypač svarbus eozinofilų vystymuisi, brendimui, aktyvacijai ir išgyvenamumui. Palaikydamas eozinofilinį uždegimą, IL-5 ilgainiui prisideda prie struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių. Dėl svarbos eozinofilų gamybos reguliavime bei specifinės IL-5 receptorių (IL-5R) raiškos eozinofiluose ir bazofiluose, IL-5 laikomas terapiniu taikiniu gydant T2 tipo astmą [14, 41]. 2024 m. GINA astmos gydymo rekomendacijose pateikiami trys biologinės terapijos vaistai, veikiantys į IL-5: mepolizumabas, reslizumabas ir benralizumabas [36].

Mepolizumabas – tai žmogaus monokloninis IgG antikūnas, nukreiptas prieš IL-5, kuris dideliu afinitetu jungiasi su šiuo citokinu ir blokuoja jo sąveiką su eozinofilais. Dėl to šios ląstelės nėra aktyvinamos, o jų kiekis kraujyje ir audiniuose reikšmingai sumažėja. MENSA ir MUSCA tyrimų metaanalizė parodė, kad 100 mg mepolizumabo dozė veiksmingai mažina astmos paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo paciento kūno svorio arba kūno masės indekso (KMI), taip pat gerina plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę [42]. DREAM tyrimo aposteriorinė (angl. *post hoc*) analizė parodė, kad pacientams, kurių eozinofilų kiekis kraujyje siekė arba viršijo 150 eozinofilų/ μ l, mepolizumabas reikšmingai sumažino astmos paūmėjimų dažnį. MENSA ir DREAM duomenų analizė atskleidė, kad didesnis pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo susijęs su ryškesniu mepolizumabo poveikiu [43]. Taip pat nustatyta, kad pacientai, kurių EDN kiekis buvo didesnis, dažniau pasižymėjo geresniu atsaku į gydymą mepolizumabu, tačiau eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje yra tikslesnis terapinio atsako prognostinis žymuo [44]. Retrospektyviosios analizės duomenimis,

Pulmonologija ir alergologija

pacientai, pasižymintys tam tikromis klinikinėmis savybėmis – turintys nosies polipų, mažesnę KMI, vartojantys mažesnes sisteminių GKS dozes – dažniau patyrė gerą atsaką į gydymą [45]. Mepolizumabas skiriamas pacientams nuo šešerių metų, kai eozinofilų kiekis kraujyje siekia arba viršija 150 ląstelių/ μ l gydymo pradžioje arba daugiau nei 300 eozinofilų/ μ l per pastaruosius metus. Vaistas taip pat registruotas gydyti lėtinį sinusitą su nosies polipais, eozinofilinę granulomatozę su poliangitu ir hipereozinofilinį sindromą.

Reslizumabas – tai žmogaus monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš IL-5. Jis veiksmingas gydant sunkią eozinofilinę astmą, ypač pacientams, kurių periferinio kraujo eozinofilų kiekis siekia arba viršija 400 eozinofilų/ μ l. Du III fazės klinikiniai tyrimai parodė, kad reslizumabas reikšmingai pagerina plaučių funkciją (FEV_1), sumažina astmos paūmėjimų dažnį ir gerina sergančiųjų gyvenimo kokybę [46–49]. Šis vaistas yra patvirtintas vartoti nuo 18 metų amžiaus pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, ir skiriamas infuzijos būdu į veną.

Benralizumabas – tai monokloninis antikūnas, prisijungiantis prie IL-5 receptoriaus alfa subvieneto (IL-5R α), esančio eozinofilų ir bazofilų paviršiuje. Jo poveikis yra dvejopas: jungdamasis prie IL-5R α , jis blokuoja IL-5 sąveiką su receptoriumi, o per Fc ϵ RIIIa receptorių, prisijungęs prie NK ląstelių, skatina nuo antikūnų priklausomą citotoksiškumą, dėl kurio inicijuojama eozinofilų apoptozė [50]. SIROCCO ir CALIMA tyrimų analizė parodė, kad pacientai, kurių eozinofilų kiekis kraujyje viršijo 300 ląstelių/ μ l, dažniau gerai reagavo į gydymą benralizumabu [51]. Geresnis atsakas į gydymą benralizumabu taip pat stebėtas pacientams, kuriems būdingas didesnis eozinofilų kiekis kraujyje, dažnesni astmos paūmėjimai, geriamųjų GKS vartojimas, nosies polipai bei bloga plaučių funkcija (FEV_1 nesiekia 65 proc.) [52, 53].

UŽKRŪČIO LIAUKOS STROMOS LIMFOPOETINAS

TSLP yra IL-2 šeimai priklausantis citokinas. Jis aktyvuoja naiviuosius T limfocitus ir skatina jų virsmą į Th2 limfocitus, taip pat stimuliuoja B limfocitų limfopoezę. Veikdamas kartu su IL-25 ir IL-33, TSLP prisideda prie 2 tipo uždegiminės reakcijos formavimosi [54].

Tezepelumabas yra monokloninis IgG antikūnas, kuris jungiasi prie TSLP ir blokuoja jo sąveiką su receptoriais, esančiais imuninių ląstelių paviršiuje. CASCADE tyrimas parodė, kad gydymas tezepelumabu reikšmingai sumažina eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą – sumažėja eozinofilų kiekis kraujyje, FeNO iškvepiamame ore, serumo IL-5 ir IL-13 kiekis [55]. CASCADE ir UPSTREAM tyrimų

duomenimis, gydymas tezepelumabu sumažino eozinofilų kiekį kvėpavimo takų pogrėivėje 74–89 proc., nepriklausomai nuo pradinio eozinofilų skaičiaus [55, 56]. Tyrime, kurio metu vertinti prognostiniai tezepelumabo veiksmingumo veiksniai, nustatyta, kad geresnis gydymo poveikis buvo stebimas pacientams, kurių plaučių funkcija buvo blogesnė, o kiti astmos biologiniai žymenys neturėjo reikšmingos įtakos [57]. Tezepelumabas yra veiksmingas įvairių astmos fenotipų pacientams, įskaitant sergančiuosius alergine, eozinofiline, nuo GKS priklausančia ir ne T2 tipo astma. Šis vaistas mažina paūmėjimų dažnį, gerina plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, nepriklausomai nuo uždegimo tipo [58].

PERIOSTINAS IR KITI PAPILDOMI ŽYMENYS

Periostinas yra matricinis baltymas, priklausantis fasciklino šeimai, kurį koduoja POSTN genas. Šis baltymas dalyvauja ekstraląstelinės matricos formavimosi, ląstelių adhezijos ir migracijos procesuose, taip pat audinių regeneracijoje. Periostinas natūraliai ekspresuojamas kaulų, odos, širdies ir kvėpavimo takų audiniuose, tačiau jo kiekis žymiai padidėja esant T2 uždegimui, ypač veikiant IL-4 ir IL-13 [59]. Tiriamųjų, sergančių astma, duomenys rodo, kad padidėjęs periostino kiekis kraujyje arba skrepliuose koreliuoja su kvėpavimo takų eozinofilija ir audinių remodeliavimu. Be to, periostinas laikomas perspektyviu biologiniu žymeniu, galinčiu padėti prognozuoti atsaką į biologinę terapiją, nukreiptą prieš IL-13, pvz., gydymą lebrikizumabu [60].

Nors rezultatai yra daug žadantys, periostino klinikinį taikymą riboja keli veiksniai. Jo kiekis gali būti padidėjęs ir sergant kitomis ligomis, tokiomis kaip sisteminė sklerozė, vėžys arba širdies fibrozė, todėl savitas ryšys su astma išlieka ribotas. Be to, dėl individualių biologinių svyravimų ir skirtingų matavimo metodų, periostinas kol kas nėra standartizuotas plačiam klinikiniam naudojimui.

Kiti tiriami biologiniai žymenys – YKL-40, galektinas-10, IL-6 – taip pat gali suteikti papildomos informacijos apie astmos fenotipą ir prognozę, ypač tais atvejais, kai tradiciniai 2 tipo uždegimo žymenys yra riboti arba mažai informatyvūs (2 lentelė) [61].

2 lentelė. Kiti žymenys, susiję su astma [61]

Žymuo	Paskirtis	Klinikinė reikšmė
Periostinas	Eozinofilinio uždegimo žymuo	Susijęs su atsaku į IL-13 blokavimą
YKL-40 (CHI3L1)	Kvėpavimo takų remodeliacijos žymuo	Padidėjęs sergant sunkia astma
IL-6	Potencialus ne T2 tipo astmos žymuo	Gali būti susijęs su nutukimu ir atsparumu GKS
Galektinas-10	Eozinofilų aktyvumo žymuo	Nustatomas skrepliuose, vertinamas kaip papildomas žymuo

GKS – gliukokortikosteroidai; IL-6 – interleukinas-6; IL-13 – interleukinas-13.

NE T2 TIPO UŽDEGIMO GYDYMO TAIKINIAI

Ne T2 tipo uždegiminė astma pasižymi silpnesniu atsaku į gydymą GKS ir biologine terapija, todėl nuolat ieškoma naujų gydymo taikinių. Vienas iš potencialių taikinių – IL-17 citokinai, skatinantys neutrofilų migraciją į kvėpavimo takus. Vis dėlto tyrimas, kuriame buvo vertintas brodalumabas – antikūnas prieš IL-17 receptorių – reikšmingo gydymo poveikio neparodė [62]. Žmogaus monokloninis antikūnas golimumabas jungiasi prie TNF- α , slopindamas jo prisijungimą prie receptorių. Nors šis vaistas turi patvirtintas indikacijas reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankiloziniam spondilitui ir opiniam kolitui gydyti, manyta, kad TNF- α slopinimas gali būti naudingas ir pacientams, sergantiems astma. Vis dėlto II fazės klinikiniame tyrime reikšmingo poveikio nenustatyta – tiriamųjų plaučių funkcija nepakito, o astmos paūmėjimų dažnis nesumažėjo [63]. Tarp kitų tiriamų ne T2 tipo uždegimo taikinių yra granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys (GM-CSF), IL-2Ra, IL-23, IL-6r. Iki šiol nė vienas iš šiuos molekulinis taikinius nukreiptas biologinės terapijos vaistas neparodė reikšmingo gydymo veiksmingumo [4].

BIOŽYMENŲ REIKŠMĖS RIBOTUMAS

Nors biologiniai žymenys, tokie kaip eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje, FeNO arba bendras IgE, padeda diferencijuoti astmos endotipus, jų taikymą riboja reikšmingi veiksniai. Eozinofilų kiekis gali kisti dėl sisteminių GKS vartojimo arba kitų uždegiminių būklių, todėl ne visada tiksliai atspindi aktyvų T2 uždegimą. FeNO reikšmės taip pat gali būti padidėjusios pacientams, sergantiems alerginiu rinitu arba kitomis atopinėmis ligomis, todėl stinga šio žymens specifikos. Be to, daugelis kitų biologinių žymenų, įskaitant periostiną ir YKL-40, vis dar nėra standartizuoti kasdienėje klinikinėje praktikoje, o jų interpretavimas priklauso nuo tyrimo metodo jautrumo ir paciento individualių savybių. Visa tai pabrėžia būtinybę naudoti kelių žymenų derinius bei toliau ieškoti naujų, patikimesnių ir lengviau pritaikomų biožymenų individualizuotam gydymui.

ATEITIES TYRIMŲ KRYPTYS

Ateities tyrimai turėtų būti orientuoti į daugiamačę astmos endotipo analizę, apjungiančią molekulinis, genetinius ir klinikinius duomenis. Viena svarbiausių kryptų – multiomikos metodų (genomikos, transkriptomikos, proteomikos, metabolomikos) taikymas, leidžiantis identifikuoti naujus žymenis ir integruoti juos į tikslesnius prognozavimo modelius. Dirbtinio intelekto ir mašininio mokymosi algoritmai gali padėti kurti žymenų klasifikavimo sistemas, padedančias geriau prognozuoti ligos eigą ir atsaką į gydymą.

Didelis potencialas glūdi miRNR ir kitų nebaltyminių

nių molekulių tyrimuose, ypač aiškinantis jų reikšmę eozinofilų diferenciacijoje ir funkcijų reguliavime. Svarbu plėtoti astmos ir mikrobiotos sąsajų tyrimus, nes mikrobiotos pokyčiai gali turėti įtakos uždegimo pobūdžiui ir biologinių žymenų raiškai.

Praktiniu lygmeniu būtina siekti klinikinių žymenų standartizavimo ir validavimo, kad jų taikymas būtų įmanomas ne tik moksliniuose tyrimuose, bet ir kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tolesni tyrimai turėtų apimti ilgalaikę stebėseną, siekiant geriau suprasti biologinių žymenų dinamiką ir jų ryšį su ligos progresavimu bei atsaku į gydymą.

IŠVADOS

Sunki astma yra heterogeniška liga, kuri skiriasi uždegimo mechanizmais, klinicine eiga ir atsaku į gydymą. 2 tipo uždegimo žymenys, tokie kaip eozinofilų kiekis kraujyje ir skrepliuose bei FeNO, padeda nustatyti astmos endotipą, parinkti tinkamą gydymą ir prognozuoti jo veiksmingumą. Tinkamai parinkta biologinė terapija, nukreipta į T2 uždegimo žymenis, gali reikšmingai sumažinti paūmėjimų dažnį sunkia astma sergantiems pacientams. Biologiniai vaistai, nukreipti į ne T2 uždegimo gydymą, šiuo metu nėra pakankamai veiksmingi. Išlieka būtinybė toliau ieškoti naujų biologinių žymenų ir kurti veiksmingus biologinės terapijos vaistus.

LITERATŪRA

1. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023; 23(1):169.
2. Rönneberg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy.* 2021; 14:1105–15.
3. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bourdin A, Bossios A, et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3):00444–2022.
4. Lindsley AW, Lugogo N, Reeh KAG, Spahn J, Parnes JR. Asthma biologics across the T2 spectrum of inflammation in severe asthma: biomarkers and mechanism of action. *J Asthma Allergy.* 2025; 18:33–57.
5. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022; 8(3):00576–2021.
6. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(3):547–57.
7. Taunk ST, Cardet JC, Ledford DK. Clinical implications of asthma endotypes and phenotypes. *Allergy Asthma Proc.* 2022; 43(5):375–82.
8. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol.* 2020; 66:123–8.
9. Rupani H, Kyaly MA, Azim A, Abadalkareen R, Freeman A, Dennison P, et al. Comprehensive characterization of difficult-to-treat asthma reveals near absence of T2-low status. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(9):2812–21.e4.
10. Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartzioakas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res.* 2021; 7(2):00309–2020.
11. Maison N, Omony J, Illi S, Thiele D, Skevaki C, Dittrich AM, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J.* 2022; 60(3):2102288.

12. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56:219–33.
13. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood eosinophils as biomarkers to drive treatment choices in asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018; 19(16):1882–96.
14. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020; 69(2):178–86.
15. Nair P, Ochkur SI, Protheroe C, Radford K, Efthimiadis A, Lee NA, et al. Eosinophil peroxidase in sputum represents a unique biomarker of airway eosinophilia. *Allergy*. 2013; 68(9):1177–84.
16. Ackerman SJ. Sputum eosinophil peroxidase: Building a better biomarker for eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2024; 154(3):546–48.
17. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, Green FH, Mauad T, McKay KO, et al. Distribution of airway smooth muscle remodeling in asthma: relation to airway inflammation. *Respirology*. 2015; 20(1):66–72.
18. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 2013; 143(6):1649–55.
19. Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, Eyayu T, Almwaw A, Legese B, et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2023; 23(1):96.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleeker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):849–58.
21. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):824–5.
22. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, Detoraki A, Sarnelli G, Paulis A, et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases. *Cells*. 2023; 12(21):2518.
23. Yatera K, Mukae H. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma. *Respir Investig*. 2019; 57(4):295–7.
24. Chung KF. Increasing utility of FeNO as a biomarker of type-2 inflammation in severe asthma. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(10):1083–4.
25. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(1):29–39.
26. AlBloushi S, Al-Ahmad M. Exploring the immunopathology of type 2 inflammatory airway diseases. *Front Immunol*. 2024; 15:1285598.
27. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73(2):490–7.
28. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DE, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804–11.
29. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1):156–64.e1.
30. Djukanović R, Brinkman P, Kolmert J, Gomez C, Schofield J, Brandsma J, et al. SoMOSA study team and the U-BIOPRED study team. biomarker predictors of clinical efficacy of the anti-IgE biologic omalizumab in severe asthma in adults: results of the SoMOSA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 210(3):288–97.
31. Kaur D, Hollins F, Woodman L, Yang W, Monk P, May R, et al. Mast cells express IL-13R alpha 1: IL-13 promotes human lung mast cell proliferation and Fc epsilon RI expression. *Allergy*. 2006; 61(9):1047–53.
32. Massey O, Suphioglu C. Recent advances in the inhibition of the IL-4 cytokine pathway for the treatment of allergen-induced asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(24):13655.
33. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2486–96.
34. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024; 17(8):e13899.
35. Liu YL, Zhang Y. Prediction of clinical response to dupilumab in patients with severe asthma using fractional exhaled nitric oxide combined with pulmonary function testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024; 185(9):856–64.
36. 2024 GINA Main report – Global Initiative for Asthma – GINA. [Online]. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>. Accessed: Apr. 19, 2025.
37. Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The safety and efficacy of anti-IL-13 treatment with tralokinumab (CAT-354) in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8):2661–71.
38. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(7):511–25.
39. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(10):781–96.
40. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs*. 2009; 1(3):237–46.
41. Klion A. Recent advances in understanding eosinophil biology. *F1000Res*. 2017; 6:1084.
42. Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019; 20(1):169.
43. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(7):549–56.
44. Howarth P, Quirce S, Papi A, Israel E, Mallett S, Bates S, et al. Eosinophil-derived neurotoxin and clinical outcomes with mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020; 75(8):2085–8.
45. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2020; 158(2):491–500.
46. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, et al. The effectiveness of reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res*. 2019; 20(1):289.
47. Varricchi G, Senna G, Loffredo S, Bagnasco D, Ferrando M, Canonica GW. Reslizumab and eosinophilic asthma: one step closer to precision medicine? *Front Immunol*. 2017; 8:242.
48. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150(4):799–810.
49. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Bruselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355–66.
50. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:4839230.
51. FitzGerald JM, Bleeker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, et al. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2019; 12:401–13.
52. FitzGerald JM, Bleeker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response

- with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(1):51–64.
53. **Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al.** Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018; 52(4):1800936.
54. **Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H, Ziegler SE.** The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond. *J Leukoc Biol.* 2012; 91(6):877–86.
55. **Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al.** CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11):1299–312.
56. **Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S, et al.** The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021; 59(1):2101296.
57. **Greig R, Chan R, Lipworth BJ.** Worse airflow obstruction but not type 2 biomarkers identifies super-responders to tezepelumab in real life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025; S1081–1206(25)00150–4.
58. **Panettieri R Jr, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS.** Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways and patient types. *J Asthma Allergy.* 2024; 17:219–36.
59. **Matsumoto H.** Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144–54.
60. **Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al.** Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1088–98.
61. **Vianello A, Guarnieri G, Achille A, Lionello F, Lococo S, Zaninotto M, et al.** Serum biomarkers of remodeling in severe asthma with fixed airway obstruction and the potential role of KL-6. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(10):1679–87.
62. **Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(11):1294–302.
63. **Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al.** T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(7):549–58.

Alergija geliančių vabzdžių nuodams

INSECT VENOM ALLERGY

VILIUS BAJORIŪNAS¹, GUSTĖ TAMOŠUITYTĖ¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ²

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

Santrauka. Alergines reakcijas, vietines arba išplitusias, sukelia geliančių vabzdžių, tokių kaip bitės ir vapsvos, nuodų alergenai. Vabzdžių nuodų alergenų sukeltos ligos diagnozuojamos remiantis klinikiniais simptomais, nustatius specifinius imunoglobulino E (IgE) klasės antikūnus geliančio vabzdžio nuodų alergenui, taip pat pagal teigiamus odos mėginius arba testus *in vitro*. Sunkios sisteminės reakcijos gali kelti pavojų sveikatai ir gyvybei, todėl turi būti nedelsiant gydomos. Alergenams specifinė imunoterapija vabzdžių nuodų alergenais yra veiksmingiausias gydymo būdas, kuris ilgą laiką sumažina pavojingų reakcijų riziką ir pagerina gyvenimo kokybę.

Reikšminiai žodžiai: alergija vabzdžių nuodams, anafilaksija, alergenų specifinė imunoterapija.

Summary. Insect venom allergy is most commonly caused by bee and wasp stings. The venom allergy diagnosis is based on the clinical history and the demonstration of specific immunoglobulin E against the venom responsible through intradermal skin and/or *in vitro* tests. Allergen-specific immunotherapy is successful in the treatment of insect venom allergies. Most people who complete this treatment are no longer at risk of having dangerous reactions to the insect venom for a long time afterwards.

Keywords: venom allergy, anaphylaxis, allergen-specific immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1696>

IVADAS

Vabzdžiai yra gausiausia gyvūnų grupė Žemėje ir svarbi mūsų ekosistemos dalis. Kraujasiurbių vabzdžių (uodų, upinių mašalų, sparvų, musių, erkių), taip pat geliančių vabzdžių (vapsvų, bičių) įgėlimai neretai yra ne tik nemalonūs, bet ir gali sukelti sveikatos sutrikimų.

Retais atvejais vabzdžių nuodai gali sukelti toksinę reakciją. Tokios reakcijos priklauso nuo vabzdžio rūšies, nuodo savybių ir toksinių medžiagų kiekio. Alergines reakcijas, vietines arba išplitusias, dažniausiai sukelia geliančių vabzdžių (bičių ir vapsvų) nuodų alergenai. Tai plėviasparnių (lot. *Hymenoptera*) būrio vabzdžiai, priklausantys dviem antšeimiams: bitinių (lot. *Apoidea*), kuriam priskiriamos naminės bitės (lot. *Apis mellifera*) ir kamanės (lot. *Bombus*), bei vapsvinių (lot. *Vespoidea*), kuriam priskiriamos širšės (lot. *Vespa*), vapsvos (lot. *Vespula*) ir popiervapsvės (lot. *Polistes*). Pastarosios paplitusios atogrąžų kraštuose, tačiau kai kurios jų rūšys aptinkamos ir vidutinio klimato juostoje.

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, sisteminės reakcijos po vabzdžio įgėlimo pasireiškia 0,3–7,5 proc.

suaugusiųjų ir 3,5 proc. vaikų, o sunkios alerginės reakcijos, tokios kaip anafilaksija – 0,3–42,8 proc. iš jų [1]. Kai kuriose vietovėse vabzdžių nuodų sukeltos alergijos dažnėja, kitose – retėja. Manoma, kad tai susiję su klimato kaita, naujų vabzdžių rūšių atsiradimu, laisvalaikio leidimo lauke įpročiais ir gyventojų migracija į užmiesčius.

Vabzdžiai, kurių įgėlimas sukelia imuninės sistemos reakciją, priklauso skirtingoms rūšims ir yra paplitę skirtingose geografinėse zonose. Lietuvoje dažniausia sisteminės reakcijos ir anafilaksijos priežastis yra plėviasparnių (lot. *Hymenoptera*) būrio vabzdžių įgėlimas (1 pav.) [2].

Alerginės reakcijos, atsirandančios po vabzdžių įgėlimo, įprastai yra 1 tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos atsakas. Tokios reakcijos metu pagrindinę funkciją atlieka imunoglobulino (Ig) E klasės antikūnai, bazofilai ir putliosios ląstelės. Alergenui patekus į organizmą, pradedami sintetinti specifiniai IgE antikūnai, kurie prisijungia prie bazofilų membranos – tai vadinama organizmo sensibilizacija. Alergenui pakartotinai patekus į organizmą, jis prisijungia prie IgE, aktyvinami bazofilai ar putliosios ląstelės, įvyksta



1 pav. Geliantys vabzdžiai: A – naminė bitė; B – širšuolas; C – vapsva; D – širšė; E – popiervapsvė

jų degranuliacija. Šio proceso metu išsiskiria įvairūs mediatoriai ir citokinai, iš kurių geriausiai žinomas histaminas. Dėl šių medžiagų poveikio mažėja kraujagyslių tonusas, didėja jų pralaidumas, įvyksta lygiųjų raumenų spazmas, didėja gleivių sekrecija, o imuninės sistemos ląstelės (eozinofilai, neutrofilai, monocitai, limfocitai) migruoja į alergeno sukeltos uždegiminės reakcijos vietą, dėl to pasireiškia klinikiniai simptomai [3].

Vabzdžių nuodų alergenų sukeltos ligos diagnozuojamos remiantis klinikiniais simptomais, nustačius specifinius IgE antikūnus prieš geliančio vabzdžio nuodo alergeną arba jo komponentą, teigiamus odos mėginius arba testus *in vitro* [4]. Diagnozės nustatymą gali apsunkinti įsijautrinimas keliems alergenams ir sisteminės ligos atvejai, kai įprasti tyrimai (odos mėginiai, specifiniai IgE antikūnai) neleidžia nustatyti įsijautrinimo geliančių vabzdžių alergenams. Pastaraisiais metais sukurti molekulinės diagnostikos metodai ir bazofilų aktyvacijos testas (BAT) yra naudingi vertinant sudėtingus įsijautrinimo atvejus. Įrodyta, kad vabzdžių nuodų alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) yra veiksmingiausias gydymo metodas, laikomas optimaliu imuninės tolerancijos sukėlimo modeliu, kurio veiksmingumas siekia daugiau nei 80 proc. [5]. Be to, šis gydymas reikšmingai pagerina vabzdžių nuodams alergiškų pacientų gyvenimo kokybę, palyginti su negydomais asmenimis, kurie nuolat turi su savimi nešiotis adrenalino automatinį švirkštiklį, skirtą pirmajai pagalbai.

KLINIKINIAI ALERGIJOS GELIANČIŲ VABZDŽIŲ NUODAMS POŽYMIAI

Geliančių vabzdžių nuodai, patekę po oda įgėlus, sukelia nepageidaujamą, tačiau įprastą vietinę reakciją. Įgelta vieta parausta, patinsta, skauda, niežti. Vietinė reakcija paprastai būna ne didesnė nei 10 cm, išnyksta per 24 val. Vis dėlto netgi esant vietinei reakcijai,

vabzdžiui įgėlus kvėpavimo takuose arba burnoje, patinimas gali sukelti obstrukciją ir kelti pavojų. Dažniausiai vietinė reakcija siekia 10–20 cm, o maždaug penktadaliui įgeltų asmenų – daugiau nei 20 cm. Pastebėta, kad pastarosios nurimsta vidutiniškai per 7 d., tačiau gali išlikti net iki 3 sav. [6]. Jei įgelta į veidą, patinimas gali būti ryškesnis, tačiau tai neturėtų būti vertinama kaip sisteminė reakcija. Manoma, kad stiprios vietinės reakcijos pasireiškia daugiau nei 5 proc. įgeltų suaugusiųjų.

Išplitusios, arba sisteminės, alerginės reakcijos į vabzdžio įgėlimą gali pasireikšti įvairiais simptomais – nuo lengvų iki gyvybei pavojingų. Sunkiausias jų – anafilaksinis šokas. Tokios reakcijos simptomai dažniausiai atsiranda greitai – per pirmą valandą po įgėlimo. Dažniausi sisteminės alerginės reakcijos požymiai pasireiškia odoje (paraudimas, išbėrimas (dilgėlinė), tinimas (angioedema)), virškinamajame trakte (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas), kvėpavimo sistemoje (švokštimas, kosulys arba dusulys), širdies ir kraujagyslių sistemoje (dažnas arba netolygus širdies plakimas, silpnumas, galvos svaigimas, sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas, sąmonės sutrikimas). Klinikiniai anafilaksijos diagnostikos kriterijai pateikiami 1 lentelėje [7]. Pacientai dažnai baiminasi anafilaksijos dėl šeimos istorijos arba atopinių ligų, tačiau nenustatyta, kad vabzdžių nuodų sukelta alergija arba anafilaksija gali būti paveldima [8]. Vis dėlto net pirmoji sisteminė reakcija gali kelti rimtą pavojų sveikatai arba gyvybei, o galimybės iš anksto nustatyti jos sunkumą ir baigtį – nėra. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad daugiau nei 20 proc. suaugusiųjų nustatomas besimptomis įsijautrinimas vabzdžių nuodams – jų kraujyje aptinkami specifiniai IgE klasės antikūnai nuodų alergenams arba jų komponentams. Sunkios alerginės reakcijos tikimybė yra didesnė tiems asmenims, kurie anksčiau jau buvo patyrę tokią alerginę reakciją į vabzdžio įgėlimą, taip

1 lentelė. Klinikiniai anafilaksijos diagnostikos kriterijai [7]

Anafilaksija laikoma tikėtina, jei tenkinamas bent vienas iš trijų kriterijų:

- Ūminė ligos pradžia (per kelias minutes arba kelias valandas), odos ir gleivinės (arba abiejų) pažeidimas (pvz., dilgėlinė, niežulys arba paraudimas, lūpų, liežuvio arba liežuvėlio patinimas) ir bent vienas iš šių simptomų:
 - kvėpavimo sutrikimai (pvz., dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF ir hipoksemija);
 - sumažėjęs kraujospūdis arba kiti su organų disfunkcija susiję simptomai (pvz., hipotonija (kolapsas), sinkopė, šlapimo nelaikymas).
- Du arba daugiau iš šių simptomų, kurie atsiranda greitai (per kelias minutes arba kelias valandas) po kontakto su tikėtinu alergenais:
 - odos ir gleivinės pažeidimai (pvz., dilgėlinė, niežulys su paraudimu, lūpų, liežuvio ir liežuvėlio patinimas);
 - kvėpavimo sutrikimai (pvz., dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF, hipoksemija);
 - sumažėjęs kraujospūdis arba su tuo susiję simptomai (pvz., hipotonija (kolapsas), sinkopė, šlapimo nelaikymas);
 - nuolatiniai virškinamojo trakto simptomai (pvz., spazminis pilvo skausmas, vėmimas).
- Sumažėjęs kraujospūdis po kontakto su žinomu alergenais (per kelias minutes arba kelias valandas):
 - kūdikams ir vaikams – žemas sistolinis kraujospūdis (priklausomai nuo amžiaus)* arba sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas daugiau nei 30 proc.;
 - suaugusiesiems – sistolinis kraujospūdis nesiekia 90 mm Hg arba sumažėja daugiau nei 30 proc., palyginti su pradiniu.

PEF – didžiausias iškvėpimo srovės greitis; * – žemas sistolinis kraujospūdis vaikams apibrėžiamas taip: iki 70 mm Hg kūdikams nuo 1 mėn. iki vienerių metų; mažiau nei 70 mm Hg, pridodant po 2 mm Hg už kiekvienus gyvenimo metus, vaikams nuo vienerių iki 10 metų; mažiau nei 90 mm Hg vaikams nuo 11 iki 17 metų.

Pulmonologija ir alergologija

2 lentelė. Anafilaksijos sunkumo vertinimas (pagal Mueller) [8]

Sunkumas	1	2	3	4
pagal Mueller	• generalizuota dilgėlinė • negalavimas • nerimas	pridėti bent du iš šių simptomų • edema • krūtinės spaudimas, švokštimas • virškinamojo trakto simptomai • galvos svaigimas	• dispnėja • disfagija • balso užkimimas • sumišimas • artėjančios nelaimės jausmas	• cianozė • hipotenzija • kolapsas • šlapimo nelaikymas • sąmonės netekimas

pat vyresnio amžiaus asmenims, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, gydomiems tam tikrais vaistais, sergantiems putliųjų ląstelių ligomis. Svarbi ir vabzdžio nuodų sudėtis – jų savybės gali turėti įtakos alerginės ligos pasireiškimui.

Yra kelios anafilaksijos simptomų sunkumo klasifikacijos (Sampson, 2003; Lockey, 1993; Ring ir Messmer, 1997; Pasaulio alergijos organizacijos, 2010). 2 lentelėje pateikiamas Mueller 1959 m. sudarytas ir iki šiol naudojamas anafilaksijos sunkumo vertinimo modelis [8].

ĮSIJAUTRINIMO VABZDŽIŲ NUODŲ ALERGENAMS NUSTATYMAS

Alergijos vabzdžių nuodams diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais požymiais, atsiradusiais po vabzdžio įgėlimo, kurie atitinka IgE medijuojamos sisteminės alerginės reakcijos mechanizmą, bei odos ir (arba) *in vitro* mėginiais, patvirtinančiais įsijautrinimą geliančių vabzdžių nuodų alergenams.

Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas dažniausiai nemato paciento ūminės reakcijos metu, todėl medicininėje dokumentacijoje būtina tiksliai užfiksuoti simptomus, jų sunkumą, kitas įvykio aplinkybes. Svarbu atkreipti dėmesį į paciento nurodytą įgėlusio vabzdžio rūšį ir įvertinti individualius rizikos veiksnius, susijusius su sunkios anafilaksijos pavojumi. Siuntimas gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui konsultuoti bei atitinkami tyrimai yra reikalingi, jei po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo pasireiškė sisteminė alerginė reakcija. Jei sisteminės reakcijos nebuvo arba pasireiškė tik lengva vietinė reakcija, tyrimai nereikalingi.

Didesnė rizika būti įgeltiems arba patirti anafilaksiją būdinga bičių augintojams, jų šeimos nariams ir kaimynams, tam tikrų profesijų atstovams: vaisių ir daržovių pardavėjams, miškininkams, sodininkams, stogdengiams, ūkininkams, gaisrininkams, taip pat asmenims, mėgstantiems aktyvią veiklą gamtoje. Tam tikros ligos ir vartojami vaistai gali būti individualūs anafilaksijos rizikos veiksniai. Padidėjęs bazinis triptazės kiekis arba mastocitozė yra susiję su didesne sunkios anafilaksijos rizika. Maždaug 5 proc. pacientų, kurie buvo tirti dėl

alergijos vabzdžių nuodams, diagnozuota mastocitozė (be įprastų klinikinių požymių). 25 proc. asmenų, sergančių mastocitoze, nustatomas įsijautrinimas plėviasparnių vabzdžių nuodams. Sunki anafilaksiją (III–IV laipsnio) patiria 75 proc. pacientų, sergančių mastocitoze arba kurių bazinis triptazės kiekis serume yra padidėjęs, o sunki anafilaksija nustatoma tik 20 proc. pacientų, nesergančių mastocitoze ir (arba) kurių triptazės kiekis kraujo serume yra normalus [5]. Sunki anafilaksija vaikams nustatoma retai, tačiau jos dažnis didėja su amžiumi. Dažnai diskutuojama apie kai kurių vaistų, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių ir beta adrenoblokatorių (BAB), galimą sąsają su sunkesne anafilaksijos eiga, tačiau tyrimų duomenys yra prieštaringi.

Pacientas turėtų būti ištirtas dėl įsijautrinimo vabzdžių nuodų alergenams jau per pirmą konsultaciją, net jei ji įvyksta nepraėjus nei 2 sav. po įgėlimo. Jei tyrimų rezultatai yra neigiami (dėl refrakterinio laikotarpio), rekomenduojama tyrimus pakartoti po 2–6 sav. Pradiname diagnostikos etape rekomenduojama tirti specifinius IgE klases antikūnus prieš visą vapsvų arba bičių nuodų alergenų rinkinį, o jei šio tyrimo atsisakoma – atlikti specifinių IgE prieš atskirus vapsvų ir bičių alergenų komponentus tyrimą. Specifinių antikūnų kiekis serume įprastai didėja keletą dienų arba savaitių po įgėlimo ar ūminės sisteminės reakcijos. Svarbu prisiminti, kad specifiniai IgE klases antikūnai prieš geliančių vabzdžių nuodus gali susidaryti ir tuo atveju, kai įgėlimas nesukelia jokios sisteminės reakcijos. 3 lentelėje pateikiami geliančių vabzdžių

3 lentelė. Geliančių vabzdžių nuodų alergenai [9]

Naminė bitė (lot. <i>Apis mellifera</i>)		Vapsvos (lot. <i>Vespula</i>)	
Api m 1	Fosfilipazė A2	Ves v 1	Fosfilipazė A1*
Api m 2	Hialuronidazė	Ves v 2	Hialuronidazė**
Api m 3	Rūgštinė fosfatazė	Ves v 3	Dipeptidilpeptidazė IV**
Api m 4	Melitinai	Ves v 5	Antigenas 5*
Api m 5	Dipeptidilpeptidazė IV	Ves v 6	Vitelogeninas*
Api m 6	Proteazės inhibitorius		
Api m 7	Proteazė		
Api m 8	Karboksilesterazė		
Api m 9	Karboksipeptidazė		
Api m 10	Ikarapinas		
Api m 11	Pagrindinis bičių pienelio baltymas		
Api m 12	Vitelogeninas		

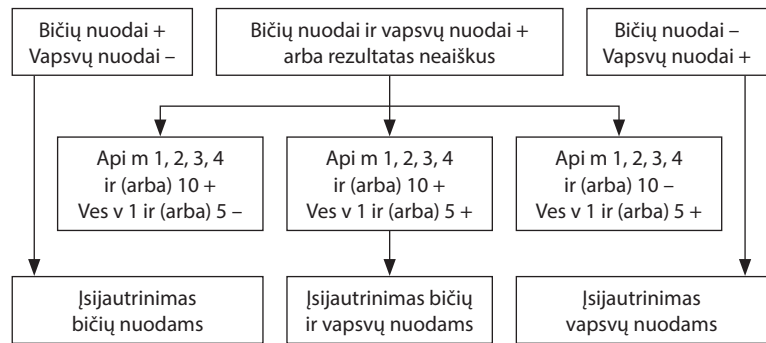
* – pagrindinis antigenas: įsijautrinimas nustatytas daugiau nei 50 proc. tirtų asmenų;
– nustatomas kryžminis įsijautrinimas.

alergenų komponentai, kurie sukelia specifinių IgE antikūnų formavimąsi [9]. Joje išskirti bičių arba vapsvų nuodams būdingi komponentai, taip pat pažymėti tie, kurie dėl struktūrinio panašumo sukelia kryžmines reakcijas arba yra bendri abiem rūšims.

Tai atvejais, kai nustatomi antikūnai prieš abiejų rūšių vabzdžių nuodų alergenų, reikėtų apsvarstyti kelias galimas priežastis: dvigubas įsijautrinimas; kliniškai nereikšmingas rezultatas dėl kryžmiškai reaguojančių karbohidratinų determinantų (CCD); kryžminė reakcija į struktūriškai panašius alergenų komponentus, tokius kaip hialuronidazė, dipeptidilpeptidazė IV arba vitelogeninas. Specifinių IgE prieš Api m1, Api m2, Api m3, Api m4 ir Api m10 buvimas rodo pirminį įsijautrinimą bičių nuodų alergenams, o specifinių IgE prieš Ves v1 ir Ves v5 – pirminį įsijautrinimą vapsvų nuodų alergenams (2 pav.).

Odos dūrio ir įdieniai mėginiai paprastai atliekami tais atvejais, kai kyla abejonių ir laboratoriniais tyrimais nepavyksta nustatyti simptomus sukėlusio veiksnio. Jie atliekami su bičių ir vapsvų nuodais, o galutinis įdienio mėginio kiekis yra 1 µg/ml.

Esant dvigubam įsijautrinimui bičių ir vapsvų nuodų alergenams arba įtariant klaidingai neigiamą rezultatą, rekomenduojama atlikti papildomus *in vitro* tyrimus. Vienas iš jų – BAT. Tyrimo metu, stimuliuojant ląsteles



2 pav. Pakopinė įsijautrinimo geliančių vabzdžių nuodams diagnostika [10]

alergenų *in vitro*, dalyvaujant specifiniams IgE, sukelia bazofilų aktyvacija. Jos metu padidėja aktyvacijos žymenų (CD36) raiška, o iš aktyvuotų ląstelių galima nustatyti įvairias išskiriamas medžiagas (pvz., leukotrienus, histaminą). Šio testo diagnostinis jautrumas siekia 85–100 proc., o specifiskumas – 83–100 proc. [11]. Manoma, kad BAT leidžia patikslinti diagnozę maždaug dviem trečdaliams pacientų, kurie patyrė sisteminę reakciją po vabzdžio įgėlimo, bet kuriems odos mėginiai arba specifinių IgE tyrimai neparodė aiškaus priežastinio veiksnio.

VIETINĖS IR SISTEMINĖS REAKCIJOS SIMPTOMINIS GYDYMAS

Ūminė vietinė reakcija gali būti gydoma šalčio aplikacijoms, galūnės imobilizacija arba jos pakėlimu siekiant sumažinti patinimą. Naudingi vietinio povei-

4 lentelė. Sisteminių reakcijų, sukeltų poodinės imunoterapijos metu, sunkumo laipsniai (pagal Pasaulio alergijos organizaciją) [12]

1 laipsnis	2 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis	5 laipsnis
Vieno organo arba organų sistemos simptomai <u>Odos:</u> išplitęs niežulys, dilgėlinė, paraudimas, karščio jautimas arba angioedema (išskyrus gerklų, liežuvio arba lytinių takų) arba <u>Viršutinių kvėpavimo takų:</u> rinitas arba gerklės perštėjimas arba kosulys (nesusijęs su plaučių, gerklų arba trachėjos pažeidimu) arba <u>Akių:</u> junginės paraudimas, niežulys, ašarojimas arba <u>Kiti simptomai:</u> pykinimas, galvos skausmas, metalo skonis burnoje	Daugiau nei vieno organo arba organų sistemos simptomai arba <u>Apatinių kvėpavimo takų:</u> astma (pvz., FEV ₁ sumažėjimas 40 proc., kai yra atskaita į bronchus plečiančius vaistus) arba <u>Virškinimo sistemos:</u> pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas arba <u>Kiti simptomai:</u> skausmas šlapinantis	Apatinių kvėpavimo takų simptomai: astma (pvz., FEV ₁ sumažėjimas 40 proc., kai nėra atskaita į bronchus plečiančius vaistus) arba Viršutinių kvėpavimo takų simptomai: gerklų, liežuvėlio ar liežuvio edema su arba be stridoro	Viršutinių arba apatinių kvėpavimo takų simptomai: kvėpavimo nepakankamumas su arba be sąmonės sutrikimo arba Širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai: hipotenzija su arba be sąmonės sutrikimo	Mirtis

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

gio gliukokortikoidai ir antihistamininiai vaistai. Esant išplitusiai vietinei reakcijai, gali būti skiriamas trumpas sisteminių gliukokortikoidų kursas (pvz., prednizolonas, 0,5–1,0 mg/kg/d.) ir II kartos antihistamininiai vaistai. Antibakterinis gydymas paprastai nereikalingas, jei limfadenopatija yra neinfekcinės kilmės.

Sisteminė alerginė reakcija turi būti gydoma atsižvelgiant į jos sunkumą [12] ir vadovaujantis anafilaksijos gydymo algoritmu [13]. Pirmiausia būtina pašalinti anafilaksiją sukėlusią priežastį arba kitus galimus dirgiklius, likti su pacientu ir atidžiai stebėti alerginės reakcijos požymius, vertinant jų sunkumą ir dinamiką. Atsiradus anafilaksijos požymiams (pvz., kvėpavimo arba kraujotakos sutrikimams), reikia kuo skubiau sušvirkšti adrenalino į raumenį ir iškviesti greitąją pagalbą. Rekomenduojama pacientą paguldyti ir pakelti kojas, nebent dėl kvėpavimo sutrikimų pacientui patogiau sėdėti. Jei simptomai nepagerėja arba blogėja per 5–10 min., adrenalino injekciją reikia pakartoti. Taip pat svarbu skirti deguonį, bronchus plečiančius vaistus, leisti skysčius į veną. Adrenalinas yra veiksmingas visiems anafilaksijos simptomams malšinti.

Kilus retoms klinikinėms situacijoms, pvz., imuninių kompleksų vaskulitui, pagrindinis gydymas – sisteminiai gliukokortikoidai. Toksinės reakcijos, pasireiškiančios po daugelio vabzdžių įgėlimų, taip pat reikalauja skubiosios pagalbos, simptominio gydymo, prireikus, intensyviosios terapijos.

Paciento mokymas apie alergeno vengimo svarbą, pirmosios pagalbos priemones ir vaistų vartojimą, rizikos veiksnių korekciją ir imunoterapijos galimybes turėtų būti aptartas nedelsiant po anafilaksijos – pirmo vizito pas gydytoją metu. Pirmosios pagalbos priemonės ir automatinio adrenalino švirkštiklio skyrimo indikacijos, nustačius alergiją vabzdžių nuodų alergenams, pateikiamos Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) rekomendacijose [14]. Absoliučios adrenalino automatinio švirkštiklio skyrimo indikacijos: 1) vaikams ir suaugusiems, sergantiems mastocitoze, ir (arba) nustačius padidėjusį triptazės kiekį kraujyje – prieš pradedant, tęsiant ir baigus gydymą ASIT vabzdžių nuodų alergenais; 2) vaikams ir suaugusiems asmenims, kuriems pasireiškė ne tik odos ir gleivinių sutrikimai, kurie nebuvo gydyti ASIT, taip pat tiems, kuriems yra didelė pakartotinių įgėlimų rizika; 3) pacientams, gydomiems ASIT, vaikams ir suaugusiems asmenims, kuriems pasireiškė ne tik odos ir gleivinių sutrikimai, ir yra papildomų rizikos veiksnių, lemiančių nepakankamą atsaką į ASIT (III–IV laipsnio anafilaksija, didelė pakartotinių įgėlimų rizika, sisteminės reakcijos ASIT metu, mastocitozė arba triptazės kiekis, viršijantis 20 µg/l, įsijautrinimas bičių nuodų alergenams); 4) pacientams,

baigusiems gydymą ASIT, vaikams ir suaugusiems, kuriems pasireiškė ne tik odos ir gleivinių sutrikimai, ir yra papildomų rizikos veiksnių, lemiančių blogą atsaką į ASIT. Santykinės indikacijos: 1) nėra greitai pasiekiamos medicininės pagalbos ir (arba) yra didelė pakartotinių įgėlimų rizika, ir (arba) bloga gyvenimo kokybė; 2) baigus ASIT, vaikams ir suaugusiems, kuriems pasireiškė ne tik odos ir gleivinių sutrikimai, yra padidėjusi pakartotinių įgėlimų rizika ir (arba) ASIT skirta ne ilgiau nei trejus metus; 3) individualus paciento pageidavimas.

ALERGENŲ SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Ilgalaikis gydymas ir (arba) profilaktika, palaipsniui keičianti organizmo imuninį atsaką į alergeną ir užtikrinanti toleranciją jam, yra ASIT. Šis gydymo metodas padeda pacientams, kurie patyrė sisteminės reakcijos: 77–84 proc. po bičių įgėlimo ir 91–96 proc. po vapsvų įgėlimo sumažina arba visiškai panaikina ligos simptomus ir pagerina gyvenimo kokybę [5]. Indikacijos ASIT skyrimui [14]: 1) vaikams ir suaugusiems, patyrusiems sisteminės reakcijos po vabzdžio įgėlimo, pasireiškusias ne vien odos sutrikimais, jei tyrimais (odos mėginiais specifiniai IgE ir (arba) BAT) patvirtintas įsijautrinimas priežastiniam alergenui; 2) suaugusiems asmenims, kuriems po vabzdžio įgėlimo pasireiškė tik odos sutrikimai, bet yra didelė pakartotinių įgėlimų rizika ir (arba) reikšmingai pablogėjusi gyvenimo kokybė. Taip pat yra duomenų, kad ASIT galėtų būti skiriama suaugusiems, kuriems pasikartoja sunkios ir varginančios vietinės reakcijos, siekiant sumažinti jų intensyvumą arba trukmę.

ASIT nerekomenduojama: 1) jei nėra nustatyto arba patvirtinto įsijautrinimo vabzdžių nuodų alergenams; 2) jei įsijautrinimas nustatytas atsitiktinai atliekant tyrimus, tačiau asmuo po vabzdžio įgėlimo nėra patyręs jokių klinikinių simptomų; 3) jei reakcija po vabzdžio įgėlimo nėra būdinga greito tipo padidėjusio jautrumo imuninės sistemos reakcijai, pvz., pasireiškė trombocitopenija, vaskulitas arba inkstų funkcijos sutrikimas [3].

Atsižvelgiant į pirminės ligos sunkumą, priežastį ir gretutines liga arba būkles, pasirenkamas optimalus ASIT metodas, tinkamiausias alergenų preparatas ir numatoma gydymo trukmė. ASIT nerekomenduojama pradėti, jei pacientas serga širdies ir kraujagyslių, sisteminėmis autoimuninėmis ligomis arba vyksta aktyvūs navikiniai procesai. Svarbu įvertinti vartojamų vaistų tarpusavio sąveikas ir galimą poveikį imunoterapijos eigai. AKF inhibitoriai, monoamino oksidazės inhibitoriai ir BAB gali būti vartojami imunoterapijos metu, tačiau pacientas turi būti išpėtas apie galimą riziką. Šis gydymas galėtų būti taikomas pacientui, sergančiam onkologine liga, jei ši yra remisijoje arba stabili, ir jei po vabzdžio įgėlimo pasireiškė sunki sis-

teminė reakcija bei nustatyta didelė jos pasikartojimo rizika. ASIT gali būti skiriama pacientui, sergančiam vienam organui specifine autoimunine liga, jei ji yra stabili. Nėštumo laikotarpiu ASIT pradėti nerekomenduojama, tačiau jei gydymas jau pradėtas anksčiau ir yra gerai toleruojamas, jį galima tęsti. ASIT laikoma saugia, veiksminga ir rekomenduojama pacientams, sergantiems sisteminė mastocitoze. Jaunesniems nei penkerių metų vaikams ASIT vabzdžių nuodų alergenais skiriama išimtiniais atvejais – kai po vabzdžio įgėlimo pasireiškė sunki sisteminė reakcija ir tikimasi vaiko bendradarbiavimo.

Jei gydymas ASIT nutraukiamas po 1–2 metų, ligos simptomai atsinaujina 22–27 proc. asmenų [15]. Kai kurie tyrimai rodo, kad trejų metų gydymo trukmė yra pakankama, jei sisteminės reakcijos po vabzdžio įgėlimo buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai rekomenduojama penkerių metų imunoterapijos trukmė. Ilgesnis arba visą gyvenimą trunkantis gydymas taikomas asmenims, patyrusiems sunkiausias sisteminės reakcijas, pasikartojusias ASIT gydymo laikotarpiu, taip pat tiems, kurie yra įsijautrinę bičių nuodų alergenams, arba yra papildomų rizikos veiksnių.

Tyrimai rodo, kad ASIT gydymo veiksmingumas pastebimas greitai: daugiau nei 80 proc. asmenų, gydytų bičių nuodų alergenais ir pasiekusių palaikomąją gydymo fazę (taikant itin greitą arba laipsnišką dozės didinimo protokolą), po 1 sav. gerai toleravo provokaciją vabzdžio nuodais [16].

Provokacija vabzdžio įgėlimu laikoma auksiniu standartu vertinant ASIT veiksmingumą. Ji rekomenduojama pasiekus palaikomąją fazę, siekiant įvertinti, ar 100 µg dozė užtikrina pakankamą apsaugą. Informacija apie atsitiktinius įgėlimus taip pat yra vertinga, ypač tais atvejais, kai provokacija neatliekama.

Ilgalaikį ASIT veiksmingumą geliančių vabzdžių nuodų alergenams įvertinti sudėtinga, nes stebėsenos tyrimų duomenų nėra daug. Baigus gydymą pagal numatytą planą, ligos atkrytis, praėjus 1–5 metams, nustatomas iki 10 proc. asmenų, įsijautrinusių vapsvų nuodų alergenams. Alergijos atsinaujinimas bičių nuodų atveju dažnesnis – apie 17 proc. Vieno tyrimo duomenimis, praėjus 20 metų nuo gydymo vaikystėje, ligos atkrytis nustatytas tik 5 proc. pacientų, o šis rezultatas buvo reikšmingai geresnis nei tarp suaugusiųjų [17].

APIBENDRINIMAS

Vabzdžio įgėlimas tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims gali sukelti įvairių simptomų, įskaitant sunkias ir gyvybei pavojingas sisteminės alergines reakcijas. Tokios reakcijos turi būti nedelsiant gydomos. Pacientai mokomi pirmosios pagalbos veiksmų, tinkamo simptominių vaistų vartojimo ir adrenalino

automatinio švirkštiklio naudojimo. Įsijautrinimas vabzdžių nuodams nustatomas įprastais alerginių ligų diagnostikos metodais – odos mėginiais ir specifinių IgE antikūnų tyrimais. BAT padeda nustatyti tikslią priežastį abejotinais atvejais arba esant kryžminėms reakcijoms. Vienintelis būdas veiksmingai valdyti ligą, išvengti sisteminių reakcijų po vabzdžio įgėlimo ir pagerinti gyvenimo kokybę yra ASIT. Ji rekomenduojama tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims, kuriems nustatyta alergija geliančių vabzdžių nuodams ir kuriems kyla vidutinio sunkumo arba sunkių sisteminių alerginių reakcijų rizika. Įrodyta, kad šis gydymo metodas yra veiksmingas ir saugus, o svarbiausia – reikšmingai gerina gyvenimo kokybę asmenims, kuriems nustatyta alergija geliančių vabzdžių nuodams.

LITERATŪRA

1. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60:1339–49.
2. Tankersley MS, Ledford DK. Stinging insect allergy: state of the art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(3):315–22.
3. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78(11):2851–74.
4. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35:287–302.
5. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44:736–46.
6. Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Laipold K, Binder B, Sturm GJ. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: similarities and differences. *PLoS One*. 2020; 15(4):e0231747.
7. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. European academy of allergy and clinical immunology, food allergy, anaphylaxis guidelines group. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022; 77(2):357–77.
8. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(4):1082–123.
9. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133:1383–9, 1389.e1–6.
10. Ruëff F, Bauer A, Becker S, Brehler R, Brockow K, Chaker AM, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), German Respiratory Society (DGP), and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select*. 2023; 7:154–90.
11. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, Heinemann A, Groselj-Strele A, Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy*. 2009; 64(9):1319–26.
12. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G.

Pulmonologija ir alergologija

- Speaking the same language: the world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(3):569–74, 574. e1–574.e7.
13. **Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al.** EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2):357–77.
14. **Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al.** EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018; 73(4), 744–64.
15. **Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77(3):435–42.
16. **Goldberg A, Confino-Cohen R.** Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy.* 2010; 65(3):391–5.
17. **Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM.** Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med.* 2004; 351:668.

Cistinės fibrozės gydymo naujienos

CYSTIC FIBROSIS TREATMENT NEWS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, paveldima ir visą gyvenimą trunkanti liga, kurią sukelia CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (CFTR) geno patogeniniai variantai. Ilgą laiką CF gydymas buvo orientuotas į simptomų ir komplikacijų kontrolę, o prognozė – itin nepalanki. Situacija iš esmės pasikeitė nuo 2012 m., pradėjus taikyti CFTR moduliatorių terapiją. Pirmasis CFTR modulatorius buvo ivakaftoras. Pastebimai pagerėjo sergančiųjų būklė, plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, reikšmingai sumažėjo chloridų kiekis prakaitu, ligos paūmėjimų dažnis ir prailgėjo gyvenimo trukmė. Vis dėlto šis vaistas buvo skirtas tik ribotai pacientų grupei. Tolesni tyrimai ir klinikiniai duomenys lėmė naujų CFTR moduliatorių – lumakaftoro ir tezakaftoro – atsiradimą, kurie, derinami su ivakaftoru, išplėtė gydymo galimybes. Nors vis daugiau sergančiųjų galėjo vartoti CFTR moduliatorius, geresnių rezultatų siekis lėmė eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro atsiradimą. Triguba terapija iš esmės pakeitė CF eigą ir beveik 85 proc. pacientų gyvenimus. Kartu išryškėjo ir nauji iššūkiai: nepageidaujamos reakcijos, gydymo ir stebėsenos režimo nesilaikymas. Gydymo ribotumas – amžiaus ribos, nuo kada gali būti vartojami CFTR moduliatoriai, ir didelis suvartojamų tablečių kiekis. Naujausias, 2024 m. patvirtintas vaistas – vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys – yra pirmasis CFTR modulatorius, vartojamas kartą per parą. Jo veiksmingumas nenusileidžia eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniui, tačiau jis patrauklesnis dėl mažesnio tablečių kiekio ir retesnio dozavimo. Išlieka aktualus klausimas, kaip gydyti pacientus, kuriems CFTR moduliatorių taikyti negalima. Vis daugiau dėmesio skiriama genų terapijai, kuri šiuo metu tebėra klinikinių tyrimų stadijoje, tačiau laikoma perspektyvia ateities kryptimi gydant CF. Straipsnyje apžvelgiami naujausi duomenys apie CFTR moduliatorius ir genų terapiją.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, gydymo naujienos, CFTR moduliatoriai, genų terapija.

Summary. Cystic fibrosis (CF) is a rare, inherited, lifelong disease caused by pathogenic variants of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. For a long time, CF treatment was focused on controlling symptoms and complications, and the prognosis was very poor. However, in 2012, the era of CFTR modulators began, which fundamentally changed the lives of CF patients. The first CFTR modulator, ivacaftor, significantly improved patient condition, pulmonary function, quality of life, a notable reduction in sweat chloride concentration and exacerbations, and increased life expectancy. However, this drug was suitable for only a small group of patients. As research advanced and new data emerged, additional modulators such as lumacaftor and tezacaftor were developed. Combined with ivacaftor, these expanded treatment possibilities for a broader range of patients. The pursuit of better outcomes led to the development of the triple combination therapy elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, which dramatically changed the course of the disease and now benefits nearly 85% of individuals with CF. However, this progress also brought new challenges, such as adverse reactions, and issues with treatment adherence. Limitations of treatment – age limits, starting from which CFTR modulators can be used and the large number of tablets consumed. The most recent drug, approved in 2024, is vanzacaftor/tezacaftor/dutivacaftor – the first once-daily CFTR modulator. It is no less effective than the triple combination with elexacaftor, but offers greater convenience due to lower pill burden and reduced dosing frequency. Nevertheless, a key challenge remains: how to treat patients ineligible for CFTR modulators. Increasing attention is being given to gene therapy, which, although still in the clinical trial phase, is regarded as a promising future direction for CF treatment. This article provides an overview of the current evidence on CFTR modulators and gene therapy.

Keywords: cystic fibrosis, treatment news, CFTR modulators, gene therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1698>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, genetiškai paveldima, visą gyvenimą trunkanti liga. Įprastai diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, kiek rečiau – suaugus. Liga pirmiausia pažeidžia plaučius, kasą, tačiau gali būti pažeidžiami ir kiti organai bei jų sistemos [1, 2]. CF sukelia CF transmembraninio laidumo regulatoriaus (CFTR) geno defektas (patogeninis variantas), kuris lemia pakitusio CFTR baltymo struktūrą. Šis baltymas veikia kaip kanalas (1 pav.), reguliuojantis

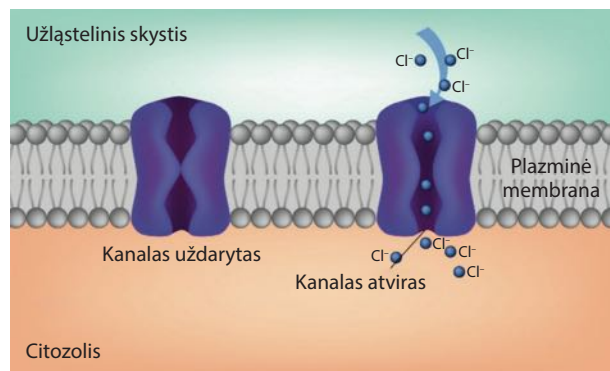
natrio ir chloridų jonų patekimą į ląsteles ir pasišalinimą iš jų. Dėl šių pokyčių padidėja druskos kiekis prakaitu, o kvėpavimo, virškinimo ir reprodukciniuose sistemose gaminamos tirštos, lipnios gleivės [3]. Ilgą laiką CF gydymas buvo orientuotas į ligos pasekmių arba komplikacijų kontrolę (2 pav.) [4, 5]. Pastaraisiais dešimtmečiais pažanga CF gydymo srityje reikšmingai pakeitė šios ligos eigą [6]. Iš sunkios, nepagydomos, genetiškai paveldimos ligos su prasta prognoze CF tampa lėtine liga, kurią galima valdyti, pasiekiant gerą

Pulmonologija ir alergologija

gyvenimo kokybę ir vis ilgėjančią gyvenimo trukmę [4, 7], kai kuriais atvejais – beveik nesiskiriančią nuo bendrosios populiacijos [8].

Nors geriausiems rezultatams pasiekti reikia darnios komandos, įskaitant ir patį sergantįjį, svarbiausią lūžį nulėmė gydymo naujovės. Vyksta nuolatiniai tyrimai, siekiant papildyti CF gydymą naujais priešuždegiminiais, virškinimo funkciją gerinančiais ir antibakteriniais vaistais [9]. Vis dėlto vienas reikšmingiausių įvykių, pakeitusių CF gydymą, užfiksuotas 2011 m., kai buvo paskelbtas tyrimas, įrodęs pirmojo CFTR modulatoriaus veiksmingumą [10, 11]. Nuo 2012 m. šis gydymo būdas pradėtas taikyti ir klinikinėje praktikoje. Taip prasidėjo CFTR moduliatorių era, sukėlus tikrą perversmą CF gydyme [6].

CFTR moduliatorių arsenalas sparčiai plečiasi: nauji vaistai pritaikomi vis didesnei pacientų grupei, stebimi vis geresni klinikiniai rezultatai. Vis dėlto susiduriama ir su tam tikrais iššūkiais [12]. Pastebimos nepageidaujamos reakcijos, išryškėjančios vartojant naujuosius vaistus, dėl kurių kai kuriems pacientams tenka laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą. Kitas svarbus klausimas – kaip užtikrinti gydymą mažiems vaikams, kuriems dėl amžiaus apribojimų CFTR moduliatoriai dar nėra skiriami, nors liga progresuoja nuo pirmųjų gyve-



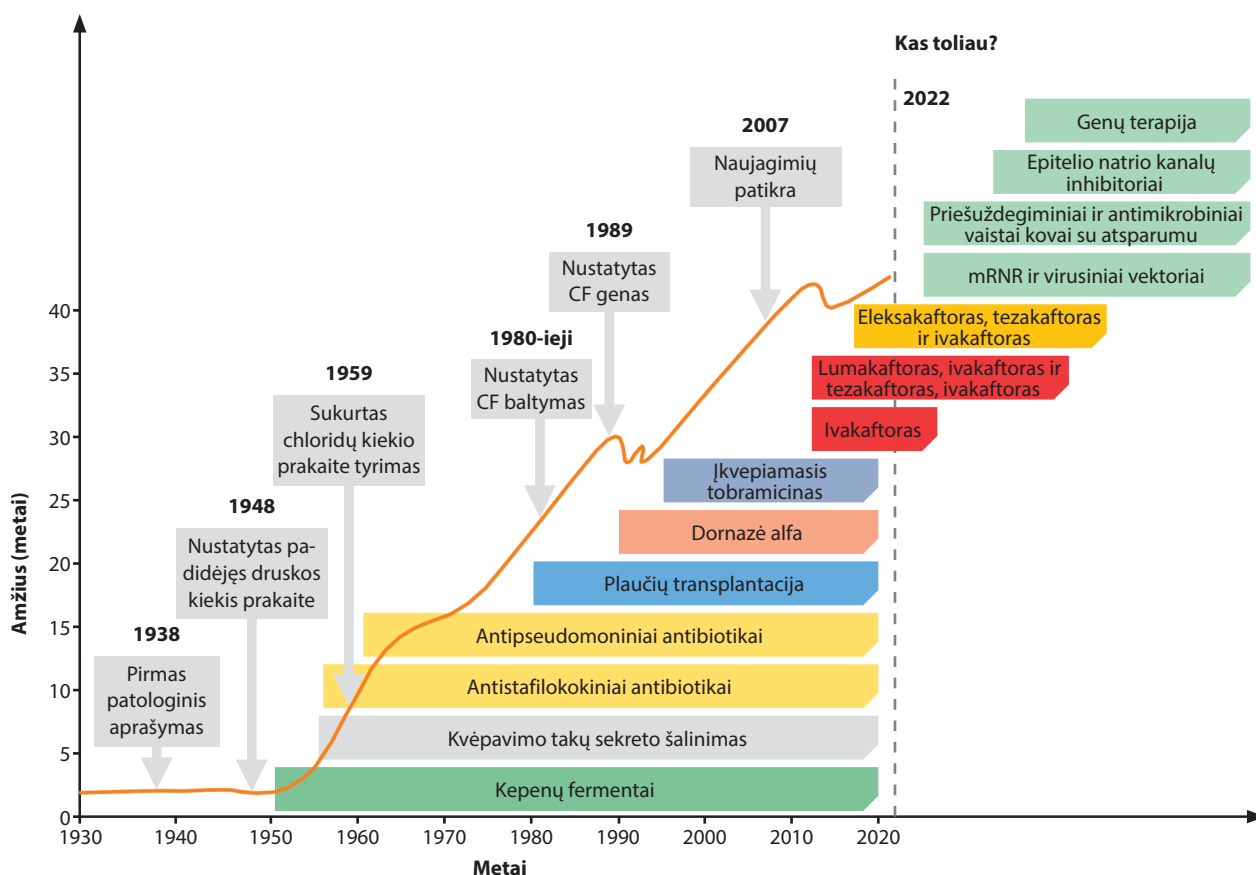
1 pav. CFTR kanalas

CFTR – transmembraninio laidumo reguliatorius.

Šaltinis: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/news/membrane-protein-seen-to-be-possible-cystic-fibrosis-therapy-approach-in-study/>

nimo mėnesių [13]. Be to, vis dar yra nemažai pacientų, kuriems šiuo metu nėra tinkamo CFTR modulatoriaus – šie vaistai skiriami pagal patogeninių variantų sąrašą, kurių atžvilgiu įrodytas medikamentų veiksmingumas.

Vis daugiau dėmesio skiriama ir genų terapijai. Šiuo metu net keturi eksperimentiniai genų terapijos preparatai tiriami II fazės klinikinčiuose tyrimuose [9, 14]. Kartu kyla ir svarbūs klausimai dėl šio gydymo saugumo, ilgalaikio veiksmingumo bei etinių aspektų.



2 pav. CF sergančių pacientų išgyvenamumo gerėjimas atsižvelgiant į gydymo pažangą [4]

CF – cistinė fibrozė; mRNR – matricinė ribonukleorūgštis.

Šiame straipsnyje apžvelgiamos naujausios CF gydymo tendencijos – CFTR modulatoriai ir genų terapija – ir kylantys iššūkiai, susiję su naujomis gydymo galimybėmis.

CFTR MODULIATORIAI

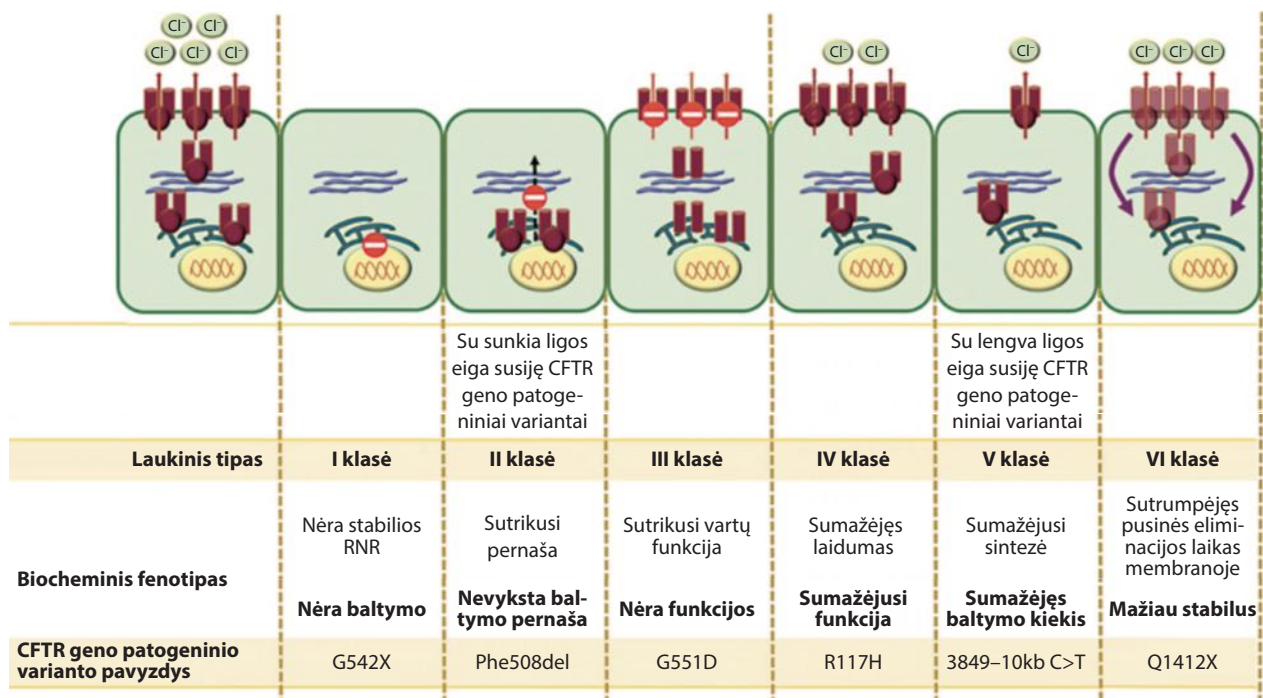
CFTR baltymas yra transmembraninis chloridų ir bikarbonatų jonų kanalas, esantis gleivės gaminančių organų epitelio ląstelių paviršiuje: kvėpavimo takuose, kasoje, prakaito liaukose, virškinamajame trakte ir reprodukciniuose sistemoje [15]. Šis kanalas padeda reguliuoti epitelio paviršiaus drėgmę ir ląstelės vidaus pH [16]. CFTR geno patogeniniai variantai lemia sumažėjusį šio baltymo kiekį ir (arba) funkciją. Nuo šio geno atradimo 1989 m. nustatyta daugiau nei 2 000 jo patogeninių variantų (mutacijų) [17, 18], kurie klasifikuojami pagal jų patofiziologinį poveikį (3 pav.) [3].

I, II ir III klasės CFTR geno patogeniniai variantai laikomi ligą sukeliančiais – esant šioms mutacijoms, CFTR baltymo funkcija būna labai silpna arba visiškai prarasta [3, 19]. Šios klasės siejamos su sunkesne CF eiga. Esant IV, V ir VI klasės patogeniniams variantams, CFTR funkcija iš dalies išlaikoma, todėl ligos forma dažniausiai būna lengvesnė [3]. Dažniausias CF sukeliantis patogeninis variantas – F508del – priskiriamas II klasei. Jis nustatomas maždaug 80 proc. pacientų, sergančių CF, o apie 40–50 proc. jų yra homozigotai pagal šį CFTR geno patogeninį variantą [20]. Ši mutacija sukelia reikšmingus baltymo apdorojimo

ir pernašos sutrikimus, dėl kurių sumažėja CFTR baltymo kiekis ir sutrinka jo funkcija.

Pirmieji CFTR funkciją modifikuojantys vaistai klinikinėje praktikoje pradėti taikyti 2012 m. Šie vaistai skirti ne visiems pacientams, o tik tiems, kuriems nustatyti specifiniai CFTR geno variantai, įtraukti į patvirtintą sąrašą – tai variantai, kurių atveju įrodytas konkretaus vaisto veiksmingumas. Laikui bėgant šis sąrašas nuolat plečiamas. CFTR modulatoriai – tai mažos molekulės, kurios jungiasi prie defektyvių CFTR baltymų ir iš dalies atkuria nenormalų kanalų užsidarymą (potenciatoriai) ir (arba) baltymų susilankstymą ir tarpląstelinę pernašą (korektoriai) [6]. Nors šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomi tik potenciatoriai ir korektoriai, pagal veikimo mechanizmą CFTR modulatoriai skirstomi į penkias pagrindines grupes [21]:

- potenciatoriai (angl. *potentiators*) – junginiai, atkuriantys arba didinantys CFTR kanalo atsivėrimo tikimybę. Jie pagerina kanalų laidumą, sudarydami sąlygas per juos judėti CFTR priklausomiems anijonams.
- korektoriai (angl. *correctors*) – junginiai, dalyvaujantys neteisingai susiformavusio CFTR baltymo lankstyme, apdorojime ir pernašoje į plazminę membraną. Nors jų veikimo mechanizmai gali skirtis, dažniausiai jie stabilizuoja baltymo konformaciją endoplazminio tinklo lankstymo fazėje.



3 pav. CFTR geno patogeninių variantų klasifikacija

CFTR geno mutacijos klasifikuojamos į sunkias (I, II ir III klasės), dėl kurių CFTR funkcija visiškai išnyksta arba išlieka minimali, ir lengvas (IV, V, VI klasės), kai išsaugoma liekamoji CFTR funkcija [3].

CF – cistinė fibrozė; Ch^- – chloridų jonai; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninis laidumo reguliatorius; RNR – ribonukleorūgštis.

Pulmonologija ir alergologija

- stabilizatoriai (angl. *stabilizers*) – junginiai, stabilizuojantys CFTR baltymą plazminėje membranoje ir apsaugantys jį nuo degradacijos lizosomose.
- nuskaitytojai (angl. *read-through*) – junginiai, veikiantys baltymų sintezės metu. Jie skatina ribosomas perskaityti priešlaikinio sustojimo kodoną, taip leidžiant įterpti aminorūgštį ir tęsti baltymo sintezę.
- stiprintuvai (angl. *amplifiers*) – junginiai, didinantys CFTR geno matricinės ribonuklorūgšties (mRNR) raišką, o kartu ir CFTR baltymo biosintezę.

Pirmasis sėkmingai sukurtas CFTR modulatorius buvo potenciatorius ivakaftoras, klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti 2012 m. (prieinamas granulių ir tablečių formomis). Jis skirtas pacientams, sergantiems CF ir turintiems vadinamąsias vartų tipo (angl. *gating*) CFTR geno mutacijas. Jų sukeliamas poveikis – „užrakintas“ jonų kanalas, per kurį nebegali prasiskverbti chloridų jonai. Ivakaftoras pasižymi stipriu jonų pernašą gerinančiu poveikiu – jis dažnina kanalo atsivėrimą ir gerina jonų laidumą [22].

Iš pradžių vaistas buvo skirtas gydyti ne jaunesnius nei šešerių metų amžiaus pacientus, turinčius G551D mutaciją. Vėliau, kaupiantis gydymo patirčiai ir įvertinus vaisto saugumą, amžiaus riba buvo palaipsniui mažinama – šiuo metu ivakaftoras skiriamas kūdikiams nuo 4 mėn. Taip pat buvo plečiamas ir tų CFTR geno mutacijų sąrašas, kurioms esant galima skirti ivakaftorą – tiek iš vartų tipo, tiek iš liekamosios funkcijos mutacijų grupės [23].

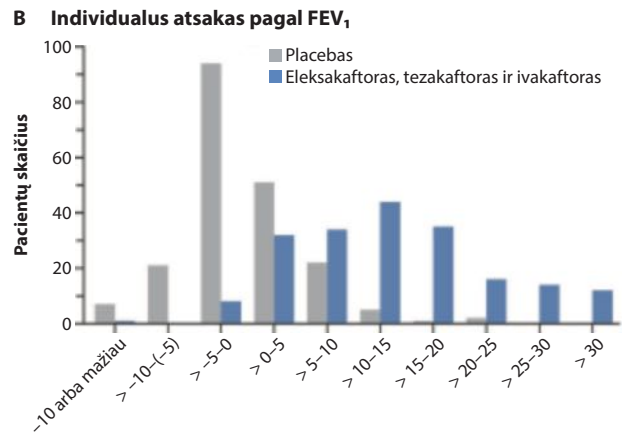
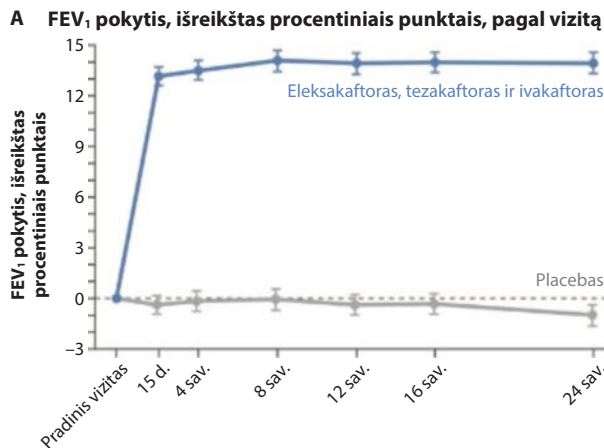
Nors šis atradimas reikšmingas, pacientų, kuriems galėjo būti skiriamas šis vaistas, skaičius buvo labai ribotas – iki 5 proc. [24]. Vaistas nebuvo veiksmingas pacientams, turintiems kitų CFTR geno mutacijų, todėl pradėta intensyviai ieškoti naujų vaistų, galinčių apimti didesnę pacientų dalį ir pagerinti gydymo rezultatus (1 lentelė). Po ilgų tyrimų buvo sukurti du CFTR korektoriai (2015 m. – lumakaftoras, 2018 m. – tezakaftoras) [25, 26]. Nors jų veikimo mechanizmas dar nėra visiškai išaiškintas, manoma, kad šie junginiai padeda atkurti netaisyklingai susilanksčiusio CFTR baltymo struktūrą, gerina jo pernašą į ląstelės membraną ir stabilumą paviršiuje. Taip padidinamas subrendusio CFTR baltymo kiekis. Klinikinėje praktikoje korektoriai derinami su ivakaftoru, siekiant koreguoti vienu metu pasitaikančius baltymo lankstymo ir jo kaip kanalo atsidarymo sutrikimus. Tiek lumakaftoras su ivakaftoru (prieinamas granulių ir tablečių formomis), tiek tezakaftoras su ivakaftoru (prieinamas tablečių forma), yra patvirtinti pacientams, homozigotiniams F508del patogeninio varianto atžvilgiu, o tezakaftoras su ivakaftoru taip pat patvirtintas pacientams, turintiems vieną F508del patogenetinį variantą ir tikslinį patogenetinį variantą iš likutinę CFTR funkciją išlai-

kančių mutacijų sąrašo. Lumakaftoro ir ivakaftoro derinys gali būti skiriamas ne jaunesniems kaip vienerių metų amžiaus pacientams, o tezakaftoro ir ivakaftoro derinys – nuo šešerių metų amžiaus (pradinė amžiaus riba buvo 12 metų). Vis dėlto abu deriniai buvo tik vidutiniškai veiksmingi homozigotams pagal F508del ir neveiksmingi tiems, kurie turėjo F508del kartu su minimalią CFTR funkciją lemiančia mutacija [27].

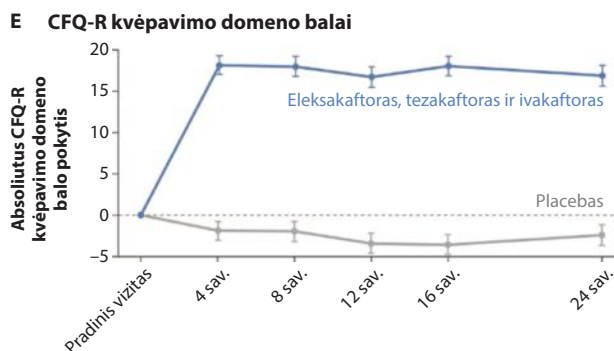
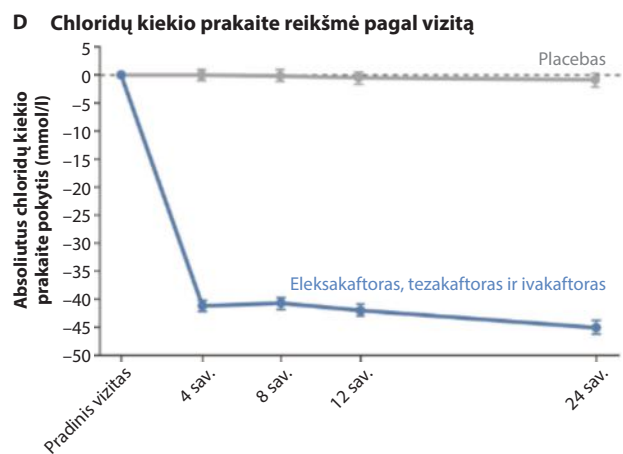
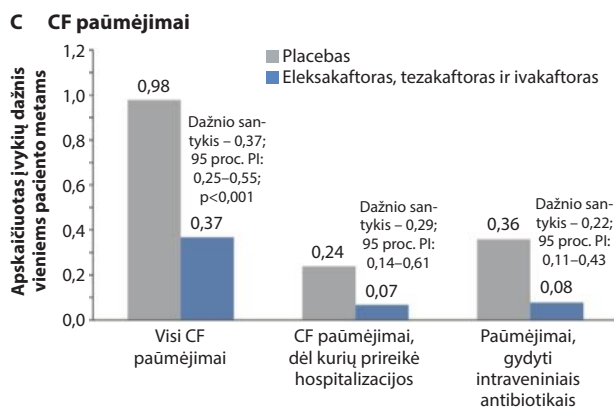
Tobulėjant gydymo galimybėms, sukurtas II kartos korektorius eleksakaftoras, kuris derinamas su tezakaftoru ir ivakaftoru. Šis trigubos terapijos derinys (prieinamas granulių ir tablečių formomis) patvirtintas 2020 m. Jis skirtas gydyti pacientams, turintiems dvi F508del mutacijas (homozigotams) arba vieną F508del patogenetinį variantą su minimalios vartų arba liekamosios funkcijos CFTR geno patogenetiniu variantu (heterozigotams). Vaistas gali būti skiriamas dvejų metų ir vyresniems asmenims bei vartojamas du kartus per parą pagal specialią schemą. Manoma, kad šis gydymas tinka apie 80–85 proc. CF sergančių asmenų populiacijos [12].

Ivakaftoras kartu su eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu lemia greitą kvėpavimo simptomų ir plaučių funkcijos pagerėjimą bei mažina CF paūmėjimų dažnį (4 pav.) [28]. Nors poveikis ekstrapulmoninėms CF apraiškoms vis dar tiriamas, įrodyta reikšminga teigiama įtaka kūno masei ir gyvenimo kokybei. Naujausių klinikinių ir realiosios praktikos tyrimų duomenys rodo [29, 30], kad ivakaftoro kartu su eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu nauja gali būti dar didesnė, kai gydymas pradamas kuo ankstyvesniame amžiuje, ypač jei liga dar nėra sukėlus ryškios pažaidos, nors kol kas tam stinga pakankamai įrodymų [31]. Laiku atkūrus sutrikusią CFTR baltymo funkciją, galima sumažinti ryškių ligos simptomų atsiradimo tikimybę ir pristabdyti jos progresavimą.

2024 m. pabaigoje Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino naują trijų komponentų CFTR moduliatorių – vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinį, tiekiamą tablečių forma. Vanzafaktoras – tai naujos kartos korektorius, kuris kartu su tezakaftoru veikia sinergiškai, pagerindamas baltymo apdorojimą, pernašą ir sudarydamas sąlygas subrendusiems CFTR baltymams pasiekti ląstelės paviršių [32]. Vanzakaftoras yra nauja molekulė, kurios jungimosi prie baltymo vieta skiriasi nuo tezakaftoro [32]. Ši nauja molekulė padidina funkcionuojančių CFTR kanalų atsivėrimo tikimybę ląstelės paviršiuje. Deutivakaftoras – potenciatorius, pasižymintis ilgesniu pusinės eliminacijos laiku nei ivakaftoras, todėl jį galima vartoti vieną kartą per parą [32]. Vaistas gali būti skiriamas ne jaunesniems nei šešerių metų pacientams, turintiems bent vieną F508del patogenetinį variantą arba kitą CFTR geno patogenetinį variantą, kuriam



FEV₁ pokytis, išreikštas procentiniais punktais, nuo pradinio vizito iki 24 sav.



4 pav. Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio veiksmingumas: A ir B – plaučių funkcijai; C – paūmėjimams; D – chloridų kiekiui prakaite; E – CFQ-R balui [28]

CF – cistinė fibrozė; CFQ-R – Cistinės fibrozės klausimynas, peržiūrėtas (angl. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application); FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; PI – pasikliautinis intervalas.

esant nustatytas vaisto veiksmingumas (pagal numatytą patogenetinių variantų sąrašą). Nustatyta, kad kartą per parą vartojamas vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys yra ne mažiau veiksmingas nei du kartus per parą vartojamas ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro derinys [33], o ir vartojimo būdas pacientams yra patogesnis. Atsižvelgiant į tai, kad šis CFTR modulatorius yra naujausias, svarbu jį įvertinti ir palyginti su jau išvirtinusiui eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu. Pastarasis įrodė savo veiksmingumą. Atliktuose II fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sergantys CF, nustatyta, kad vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys, vartojamas kartą per parą, yra saugus ir veiksmingas CFTR modulatorius.

Siekiant toliau vertinti šio derinio veiksmingumą ir saugumą, atliktas daugiacentris, vienos grupės III fazės

klinikinis tyrimas RIDGELINE [34]. Jis vykdytas 33 klinikose, esančiose aštuoniose šalyse: Australijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Nyderlanduose, Švedijoje, Šveicarijoje, Jungtinėje Karalystėje (JK) ir JAV. Tyrime dalyvavo 6–11 metų vaikai, sergantys CF, turintys bent vieną CFTR geno variantą, kuriam būdingas atsakas į eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį. Įtraukiant į tyrimą, jų plaučių funkcija, vertinant pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (angl. forced expiratory volume in 1st second, FEV₁), turėjo būti ne mažesnė kaip 60 proc. norminio dydžio, o ligos eiga – stabili. Prieš tyrimą vaikai jau vartojo eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį arba gavo 4 sav. paruošiamąjį gydymo kursą. Vėliau 24 sav. jie vartojo vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinį vieną kartą per parą, dozavimą pritaikant pagal kūno svorį. Tyrimas vyko nuo 2023 m. vasario 6 d. iki

Pulmonologija ir alergologija

gegužės 18 d. Iš 83 vertintų tiriamųjų penki neatitiko įtraukimo kriterijų, todėl analizė atlikta su 78 pacientais. Vidutinė vaisto vartojimo trukmė buvo 168 d. (tarpkvartilinis diapazonas – 166–170 d.).

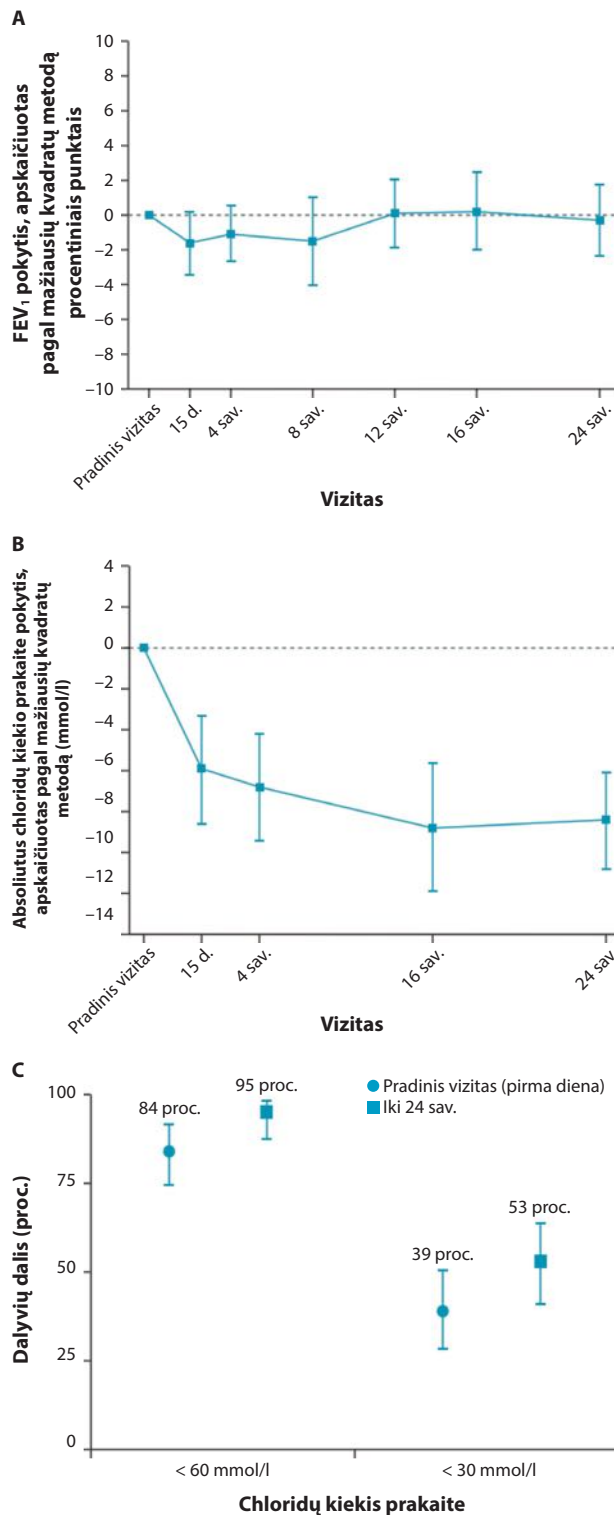
75 asmenims (96 proc.) pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. Dažniausiai jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir atitiko CF klinikinę išraišką: kosulys (46 proc.), karščiavimas (21 proc.), galvos skausmas (18 proc.), infekcinis CF paūmėjimas (17 proc.), burnos ir ryklės skausmas (17 proc.). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė šešiams dalyviams (8 proc.): dviem pacientams pasireiškė infekcinės kilmės CF paūmėjimas, vienam – vystymosi sutrikimas, o kitiems – adenovirusinė infekcija, vidurių užkietėjimas, sumažėjusi plaučių funkcija arba kosulys. Vienas tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kosulio ir nuovargio, siėtų su vaisto vartojimu.

Apibendrinus tyrimo duomenis, vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys buvo saugus, gerai toleruojamas ir išlaikė gerą plaučių funkciją (FEV₁), pasiektą vartojant eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį. Taip pat toliau stebėtas CFTR baltymo funkcijos gerėjimas (5 pav.). Beveik visų dalyvių chloridų kiekis prakaitu buvo mažesnis nei diagnostinė CF riba (iki 60 mmol/l), o daugiau nei pusės jų šis rodiklis buvo normalus (iki 30 mmol/l) (5 pav.). CFTR funkcijos pagerėjimas, palyginti su pradinėmis eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio reikšmėmis, rodo galimą ankstyvo gydymo naudą – sumažėja ligos progresavimo rizika. Papildomi duomenys apie šį gydymą renkami atvirame tęstiniame tyrime, siekiant dar plačiau įvertinti ilgalaikį saugumą ir klinikinę naudą. Jie padės geriau suprasti ankstyvos CFTR moduliatorių terapijos reikšmę ir galimą poveikį ligos eigai.

2025 m. balandžio 25 d. Europos vaistų agentūros (EMA) Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pateikė teigiamą išvadą dėl vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinio, sulaukus šešerių metų, vartojimo pacientams, sergantiems CF ir turintiems bent vieną ne I klasės CFTR geno mutaciją.

Šiuo metu I fazės tyrimų stadijoje tiriami dar trys nauji CFTR modulatoriai, kurių taikymas CF gydyme priklausys nuo jų veiksmingumo ir saugumo rezultatų po visų klinikinių tyrimų etapų [9] (6 pav.):

- SION-109 – tai korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant jį į konkrečią baltymo vietą, vadinamąją 4-ąją intraląstelinę kilpą (angl. *intracellular loop 4*, ICL4). Stabilizuotas baltymas gali pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti kanalą, per kurį vyksta chloridų ir natrio jonų judėjimas.
- SION-451 – tai korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant jį į konkrečią baltymo vietą, vadinamąją nukleotidų



surišimo domeną 1 (angl. *nucleotide binding domain 1*, NBD1). Stabilizuotas baltymas gali pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti kanalą, per kurį vyksta chloridų ir natrio jonų judėjimas.

- SION-719 – tai analogiškas korektorius, skirtas stabilizuoti defektyvų CFTR baltymą, nukreipiant

jį į konkrečią baltymo vietą, vadina-
majį nukleotidų surišimo domeną 1
(angl. *nucleotide binding domain 1*,
NBD1). Stabilizuotas baltymas gali
pasiekti ląstelės paviršių ir sudaryti
kanalą, per kurį vyksta chloridų ir
natrio jonų judėjimas.

Šie naujos kartos korektoriai kuriami
kaip potenciali alternatyva jau patvirtin-
tiems CFTR modulatoriams.

CFTR moduliatorių era, prasidėjusi
nuo veiksmingo ivakaftoro, išsiplėtė į pla-
tų ir patikimą gydymo galimybių spektrą.
Gausėjant tyrimų ir sukaupus daugiau
klinikinės praktikos patirties, pastebėta,
kad dviejų CFTR moduliatorių derinys
yra veiksmingesnis nei monoterapija, o
triguba terapija akivaizdžiai pranoksta
abu minėtus variantus savo veiksming-
umu [35, 36]. Vertinant bendrą CFTR
moduliatorių poveikį, šie vaistai ne tik
padeda kontroliuoti ligos simptomus,
bet ir reikšmingai gerina sergančiųjų CF plaučių
funkciją, gyvenimo kokybę, retina ligos paūmėjimų
dažnį, žymiai mažina chloridų kiekį prakaitu, padeda
priaugti svorio, lėtina ligos progresavimą ir prisideda
prie padidėjusio nėštumų skaičiaus tarp CF sergančių
moterų (7 pav.) [37]. Be to, pastebėta, kad pradėjus
taikyti trigubą terapiją, reikšmingai sumažėjo plaučių
transplantacijų poreikis pacientams, sergantiems pa-
žengusia CF (8 pav.) [38, 39].

Nors CFTR modulatoriai yra laikomi revoliuciniu
gydymo metodu, išlieka reikšminga problema – šiuo
metu vien tik ivakaftoras gali būti skiriamas nuo
kūdikystės. Kiti CFTR modulatoriai skiriami tik vy-
resniems vaikams. Sergant CF laikas yra itin svarbus,
todėl siekis pradėti gydymą kuo įmanoma anksčiau –
dar iki išreikštų struktūrinių pokyčių – yra pagrįstas.
Tikimasi, kad artimiausiu metu, daugėjant klinikinių
tyrimų duomenų, CFTR modulatoriai taps prieinami
ir patiems mažiausiems pacientams. Palanki tendencija
šiuo klausimu jau pastebima – leidžiamas vartojimo

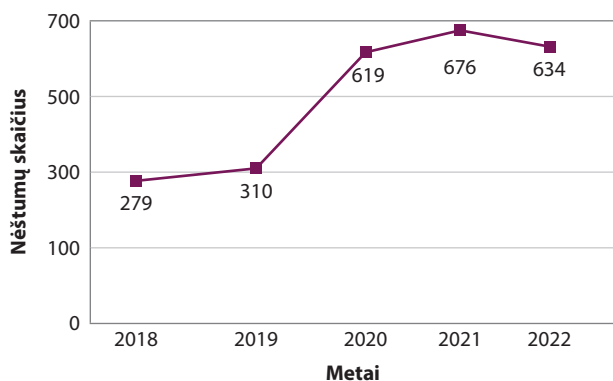
Išiklininis tyrimas	I fazė	II fazė	III fazė	Pacientams
Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras >				✓
Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras >				✓
Ivakaftoras >				✓
Lumakaftoras ir ivakaftoras >				✓
Tezakaftoras ir ivakaftoras >				✓
SION-109 >				
SION-451 >				
SION-719 >				
Sionna Therapeutics >				
Southern Research >				

6 pav. CF gydyti sukurti ir kuriami CFTR modulatoriai

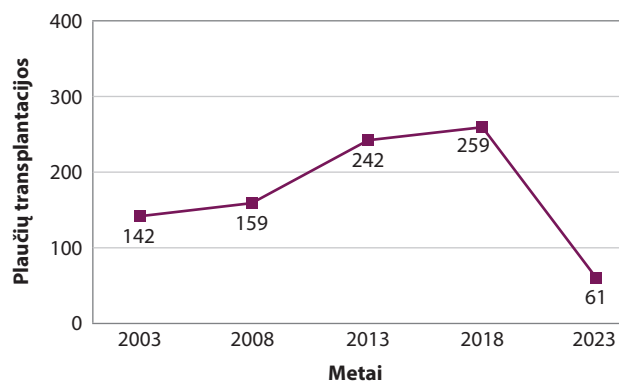
CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.
Šaltinis: <https://apps.cff.org/trials/pipeline>

amžius nuosekliai mažėja.

Vis dėlto svarbu suprasti, kad CFTR modulatoriai
neišgydo ligos. Siekiant, kad vaistai būtų veiksmingi,
juos reikia vartoti kasdien, o nutraukus gydymą, jų
poveikis greitai išnyksta. Dėl to CFTR moduliatorių
vartojimas tampa visą gyvenimą trunkančia tera-
pija, todėl ypač svarbus jų saugumas ir vartojimo
patogumas. Klinikinės ir realiosios praktikos tyrimų
duomenimis [11, 22, 24–31, 33, 34], CFTR modulia-
toriai paprastai yra gerai toleruojami. Gydymą tenka
nutraukti tik apie 1 proc. pacientų, dažniausiai dėl
tokių nepageidaujamų reakcijų kaip išbėrimas, galvos
arba pilvo skausmai, reikšmingai padidėjusios kepenų
fermentų arba kreatinkinazės koncentracijos. Svarbi
rekomendacija – reguliariai stebėti kepenų funkcijos
rodiklius. Taip pat pastebėtos ir neuropsichiatrinės
nepageidaujamos reakcijos, pvz., nerimas, prislėgta
nuotaika, nemiga arba „smegenų rūkas“, depresija,
savižudiškos mintys. Nors šios reakcijos pasitaiko retai,
svarbu išlikti budriems, kad būtų galima laiku atpažinti



7 pav. Nėštumų skaičius [37]



8 pav. Plaučių transplantacijos [38]

Pulmonologija ir alergologija

nerimą keliančius simptomus ir priimti sprendimus dėl specialisto konsultacijos, vaisto dozės mažinimo arba gydymo nutraukimo. Tokios reakcijos dažniausiai pasireiškia per pirmuosius tris gydymo mėnesius ir dažniau stebimos pacientams, kurie turi psichikos sutrikimų anamnezę.

Be to, yra ir kitų svarbių iššūkių bei klausimų, susijusių su CFTR moduliatorių taikymu. Žemiau pateikiama informacija, padedanti apžvelgti aktualiausias problemas [12, 40].

CFTR moduliatorių kiekiui kraujo plazmoje įtakos turi įvairūs veiksniai, tokie kaip mityba, malabsorbcija, inkstų ar kepenų ligos, nutukimas, kartu vartojami vaistai ir kt. Žinoma, kad sergant CF gali pakisti vaistų absorbcija, metabolizmas, pasiskirstymas ir klirensas, o tai daro reikšmingą poveikį vaistų veiksmingumui. Taip pat svarbu atsižvelgti į vaistų sąveikas – kartu vartojami medikamentai gali keisti CFTR moduliatorių absorbciją ir metabolizmą. Klinikinis atsakas iš dalies priklauso nuo vaisto kiekio plazmoje, todėl jos stebėseną galėtų būti naudinga siekiant geriausių gydymo rezultatų, leidžiant individualiai koreguoti vaisto dozę, kol bus pasiekti optimalūs rezultatai. Nors CFTR moduliatorių dozės titravimas galėtų būti naudinga priemonė optimizuojant gydymo veiksmingumą, įprastoje klinikinėje praktikoje jis kol kas netaikomas – vis dar stinga išsamių farmakokinetinių ir stebėsenos tyrimų duomenų bei aiškių sąsajų tarp vaisto kiekio kraujyje, klinikinio atsako ir nepageidaujamų reakcijų.

Tyrimų duomenys rodo, kad ivakaftoras gali padėti išsaugoti arba pagerinti egzokrininę kasos funkciją kūdikiams ir mažiems vaikams, tačiau šis poveikis dažnai nepasireiškia vyresniems vaikams arba suaugusiems. JAV atliktas didelės imties stebėsenos tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, parodė, kad po 6 mėn. gydymo trigubu CFTR moduliatorių deriniu (eleksikaftoras, tezikaftoras ir ivakaftoras) kasos funkcija reikšmingai nepakito. Lyginant JAV ir JK registrų duomenis, po ivakaftoro patvirtinimo JAV populiacijoje sumažėjo kasos fermentų pakaitinės terapijos vartojimas, tačiau JK tokia tendencija nebuvo stebima. Norint tiksliau įvertinti trigubos CFTR moduliatorių terapijos poveikį egzokrinės kasos funkcijai ir fermentų pakaitinės terapijos poreikiui, būtini didelės imties, išsamūs tyrimai.

Klinikinėje praktikoje vis dažniau kyla diskusijų, dažnai inicijuojamų ir pačių pacientų, kokios taktikos laikytis skiriant CFTR modulius asmenims, sergantiems CF, bet neįaučiantiems simptomų arba neturintiems akivaizdžių plaučių pažeidimo požymių. Tuo pat metu vis plačiau svarstoma galimybė gydymą pradėti kaip įmanoma anksčiau – jau naujagimystėje arba kūdikystėje – siekiant išsaugoti plaučių ir kasos funkciją bei atitolinti komplikacijų atsiradimą. Šiuo tikslu vykdomi stebėsenos tyrimai su vaikais, tokie

kaip BEGIN (NCT04509050), kuriame dalyvauja kūdikiai ir maži vaikai, bei pediatrinis PROMISE tyrimas (NCT04613128). Šie tyrimai svarbūs siekiant geriau suprasti CFTR moduliatorių biologinį ir klinikinį poveikį vaikų populiacijoje, įskaitant poveikį augimui ir vystymuisi. Ilgalaikiai duomenys apie šių vaistų saugumą kūdikiams ir vaikams leis atlikti rizikos ir naudos analizę bei priimti pagrįstus sprendimus dėl gydymo pradžios šioje amžiaus grupėje, kai ligos eiga dar būna lengva.

Yra duomenų, kad CF sergantiems asmenims kyla didesnė onkologinių ligų, ypač virškinamojo trakto, rizika, palyginti su bendra populiacija, o ši rizika didėja su amžiumi. Virškinamojo trakto vėžio patogenezė CF atveju vis dar nėra iki galo aiški, tačiau manoma, kad tam reikšmingos įtakos turi lėtinis uždegimas ir CFTR baltymo funkcijos sutrikimai. CFTR moduliatorių vartojimas reikšmingai pailgino CF sergančių pacientų gyvenimo trukmę, todėl su amžiumi gali didėti ir onkologinių ligų rizika. Visa tai pagrindžia būtinybę vertinti šių vaistų ilgalaikio gydymo sąsajas su vėžio rizika bei peržiūrėti ir išplėsti ilgalaikės stebėsenos rekomendacijas.

Didėjant CF sergančiųjų amžiui ir kūno masei, vis aktualesni tampa tradiciniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, tokie kaip padidėjęs kūno masės indeksas, rūkymas, lipidų apykaitos sutrikimai, arterinė hipertenzija ir senėjimas – aspektai, kurie dar visai neseniai CF pacientams nebuvo reikšmingi. Ilgėjant gyvenimo trukmei, šiems pacientams kyla ir naujų mitybos iššūkių: dauguma jų daugelį metų vartojo itin kaloringą maistą, neapribodami mitybos sudėties. Širdies ir kraujagyslių ligų riziką reikšmingai didina ir gausus druskos, riebalų, angliavandenių kiekis racione, santykinai mažas fizinis aktyvumas bei su CF susijęs lėtinis uždegimas. Numatyti ilgalaikį CFTR moduliatorių poveikį širdies ir kraujagyslių ligoms kol kas sudėtinga dėl kelių priežasčių: viena vertus, jie gali netiesiogiai didinti šių ligų riziką, prisidėdami prie ilgaamžiškumo, didėjančio kūno svorio, cholesterolio kiekio ir arterinio kraujospūdžio didėjimo; kita vertus, jie gali turėti ir apsauginį poveikį – mažinti oksidacinį stresą, sisteminių uždegimą ir gerinti glikemijos kontrolę.

Nors vis daugiau diskutuojama apie širdies ir kraujagyslių ligų bei nutukimo sąsajas su CFTR moduliatoriais, jų poveikis kitoms gretutinėms ligoms išlieka neaiškus. Tikėtina, kad kaupiantis ilgalaikio vartojimo patirčiai, šios žinios taps išsamesnės.

Pagrindinės apibendrintos CFTR moduliatorių poveikiui būdingos fenotipinės ypatybės ir žinių spragos pateikiamos lentelėje.

Netgi pradėjus vartoti CFTR modulius, CF nėra išgydoma, todėl būtina tęsti simptominių gydymą – siekti gerinti mukociliarinį klirensą, vartoti

Lentelė. Turimos žinios ir informacijos spragos siekiant geriau suprasti besikeičiantį CF pobūdį [12]

	Stebimi pokyčiai vartojant CFTR modulatorius	Nepakankamos žinios, informacijos spragos
Kvėpavimo sistema	- Žymus kvėpavimo simptomų pagerėjimas - Greitas kvėpavimo funkcijos pagerėjimas	- Ilgalaikė kvėpavimo funkcijos dinamika - Geriausi stebėsenos metodai ir dažnis
Mikrobiologija ir kvėpavimo takų infekcijos nulemtas CF paūmėjimas	- Rečiau pasitaikantys infekcijos nulemti paūmėjimai - Sumažėjęs, bet vis dar esantis kvėpavimo takų uždegimas	- Ilgalaikis kvėpavimo takų patogenų pašalinimas - Ilgalaikis poveikis kvėpavimo takų uždegimui - Kvėpavimo takų kolonizacijos prevencija arba atitolinimas - Tinkamiausi mėginių ėmimo metodai - Klinikinių gairių aktualumas
Egzokrininis kasos nepakankamumas	Galimas funkcijos pagerėjimas mažiems vaikams	Ilgalaikis poveikis kasos funkcijai
Virškinimo sistema ir mityba	- Nėra reikšmingų pilvo simptomų pokyčių - Padidėjęs atsvario turinčių pacientų skaičius - Nėra poveikio nustatytoms tulžies takų komplikacijoms	- Optimalios mitybos strategijos ir mitybos rezultatų vertinimas - Tulžies takų komplikacijų prevencija arba atitolinimas
Su CF susijęs diabetas	- Galimas insulino poreikio sumažėjimas - Geresnė glikemijos kontrolė	- Patikimi duomenys, skirti įvertinti pagerėjimą - Su CF susijusio diabeto prevencija arba atitolinimas
Vaisingumas	- Pagerėjęs moterų vaisingumas - Vyrų – be esminių pokyčių - Vaisiaus raidos sutrikimų kol kas nenustatyta	- Ankstyvo gydymo poveikis vyrų vaisingumui - Patikimi saugumo duomenys apie modulatorių vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu
Lėtinis rinosinusitas	Simptomų sumažėjimas ir teigiami radiologiniai pokyčiai	Gydymo įtaka nosies polipozės vystymuisi ankstyvame amžiuje
Kaulų liga	Galimas kaulų mineralinio tankio pagerėjimas	Patikimų, ilgalaikių stebėsenos duomenų stygius

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

antibiotikus tiek ūminių, tiek lėtinių infekcijų atvejais ir pan. Dar pridėjus CFTR modulatorius susidaro gana didelis vartojamų vaistų kiekis. Pastaruoju metu pastebima, kad sergantieji CF, pajutę teigiamą CFTR moduliatorių poveikį, vis dažniau savo iniciatyva atsisako vartoti dalį vaistų, vis rečiau atlieka sekreto pasišalinimą skatinančias procedūras [41].

Tai atspindi ir Europos registro duomenys, kai vaikams ir suaugusiesiems vis rečiau skiriami simptominiai vaistai, o CFTR moduliatorių skyrimas dažnėja (9 pav.). Pastarųjų vartojimas švelnina ligos eigą, natūralu, kad atsiranda noras atsisakyti dalies įprasto gydymo. Siekiant pagrįsti tokius sprendimus, jau pradėti kai kurie nutraukimo tyrimai.

Vieno tyrimo metu paaugliams ir suaugusiesiems, sergantiems CF, vartojantiems trigubą CFTR moduliatorių derinį (eleksikaftoras, tezikaftoras ir ivakaf-toras), esant gerai plaučių funkcijai, 6 sav. nutrauktas mukociliarinį klirensą gerinančių vaistų – hipertoninio fiziologinio tirpalo arba dornazės alfa – vartojimas. Reikšmingo plaučių funkcijos pablogėjimo, palyginti su kontrolinės grupės rezultatais, nenustatyta. Vis dėlto tyrimo trukmė buvo trumpa, o dalyvių būklė – lengva, todėl gauti rezultatai netinka visiems CF pacientams. Taip pat pradėtas 52 sav. trukmės tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti įprastai vartojamų simptominių vaistų nutraukimo poveikį pacientams, kurių plaučių funkcija yra prastesnė. Vis dar svarbu nustatyti, ar iki CFTR moduliatorių taikyti gydymo metodai (pvz., sekreto iš kvėpavimo takų pasišalinimą skatinančias procedūras) tebėra būtini ir veiksmingi esant šiuolaik-

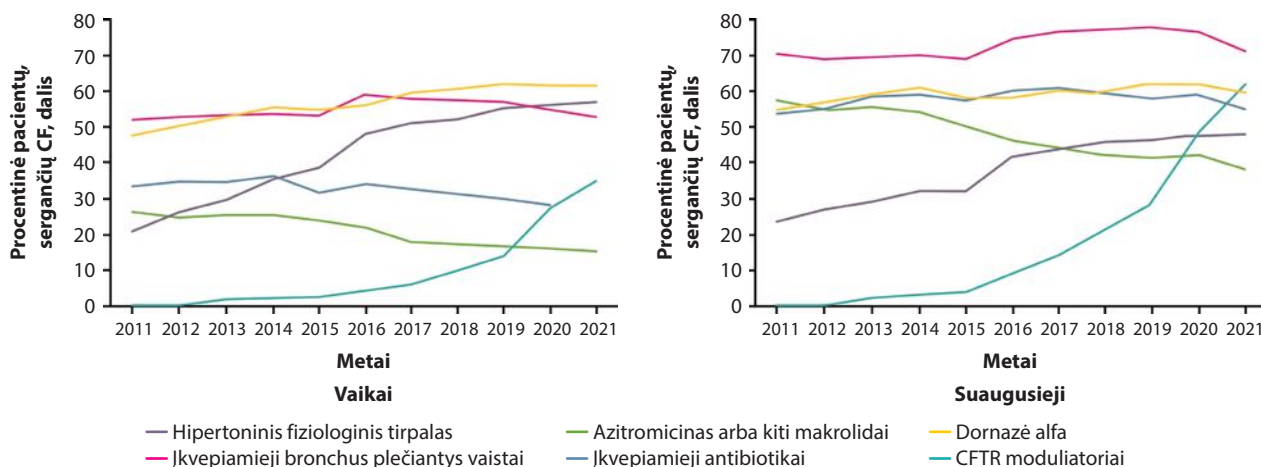
kiniam gydymui, ar galima jų atsisakyti išlaikant gerus klinikinius rezultatus.

Vykdomi nuolatiniai tyrimai, siekiant padėti ir kitus CFTR geno patogenetinius variantus turintiems asmenims, kuriems šiuo metu nėra patvirtintų terapijų galimybių. Kai kuriose šalyse taikoma praktika, leidžianti individualizuoti gydymą pacientams, kuriems nustatytos retesnės mutacijos, pvz., remiantis ne žmogaus ląstelių linijų tyrimais, įvertinamas trigubos CFTR moduliatorių terapijos poveikis konkrečioms mutacijų tipams. Nustačius teigiamą atsaką, sudaromas atitinkamų CFTR geno patogeninių variantų sąrašas, leidžiantis pacientui, kuris įprastai negalėtų gauti šio gydymo, pasinaudoti patogenetine terapija.

Prancūzijoje egzistuoja paramos programa visiems CF sergantiems pacientams, neturintiems F508del varianto, nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Jiems skiriama 4–6 sav. triguba CFTR moduliatorių terapija, po kurios vaistų derinio veiksmingumą vertina specialus komitetas, atsižvelgdamas į klinikinius požymius, chloridų kiekį prakaitu ir kvėpavimo funkciją. Atsižvelgiant į gydymo rezultatus, priimamas sprendimas dėl jo tęstinumo [12].

Apie 10 proc. CFTR patogeninių variantų nulemia visišką CFTR baltymo nebuvimą, todėl CFTR moduliatoriai negali būti veiksmingi, nes neturi terapinio taikinio [42]. Tokiais atvejais taikomos alternatyvios strategijos, pvz., priešlaikinių stop kodonų nuskaitymo agentai skirti mutacijoms, kurios sukelia ankstyvą baltymo sintezės nutraukimą. Šie agentai skatina ribosomas ignoruoti priešlaikinį stop kodoną, kad

Pulmonologija ir alergologija



9 pav. Vaikų ir suaugusiųjų CF gydyti vartoti vaistai 2011–2021 m. [12]

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

baltymo sintezę galėtų tęstis. Kita perspektyvi kryptis – nukleorūgščių pagrindu sukurta terapija, potencialiai pritaikoma visiems CF sergantiems pacientams. Tokia terapija vystoma remiantis deoksiribonukleorūgšties (DNR) arba RNR perdavimu į organizmą, naudojant virusinius arba nevirusinius vektorius. Metodai vis dar tiriami klinikiniuose tyrimuose, todėl apibendrintų rezultatų kol kas nėra.

GENŲ TERAPIJA

Nors CFTR modulatoriai padeda daugeliui pacientų, apie 10 proc. [42, 43] sergančiųjų turi patogeninius variantus, kuriems šie vaistai neveiksmingi. Dėl to aktyviai vystoma genų terapijos sritis. Tikimasi, kad ja būtų galima gydyti CF sergančiuosius, nepriklausomai nuo CFTR geno patogeninių variantų [43]. Genų terapija laikoma viena pažangiausių šiuolaikinės medicinos kryptų, siekiančia pašalinti ligos priežastį [44]. Šiuo metu klinikiniuose tyrimuose genų terapija dažniausiai skiriama įkvėpimo forma – vaisto dalelės, patekusios į kvėpavimo takus, skirtingais mechanizmais, priklausomai nuo skiriamos genų terapijos, veikia epitelio ląsteles ir koreguoja sutrikusią CFTR baltymo funkciją arba programuoja ląsteles gaminti sveiką, funkcionuojantį CFTR baltymą [43, 44].

Skiriamos dvi pagrindinės genų terapijos rūšys – neintegruojančioji ir integruojančioji [45–47]. Šiuo metu kol kas neaišku, kuris metodas bus veiksmingesnis ilgalaikėje perspektyvoje, todėl intensyvi tyrimai tęsiasi, tačiau patvirtinto ir klinikinėje praktikoje naudojamo vaisto dar nėra.

Neintegruojančiosios genų terapijos atveju į individo ląsteles įterpiamas DNR fragmentas su sveika CFTR geno kopija, kuri nėra integruojama į paciento genomą. Nors ši terapijos forma nėra ilgalaikė, nes genas neįsiterpia į DNR struktūrą, ji leidžia ląstelėms ribotą laiką gaminti funkcionalų CFTR baltymą. Funkcionalaus CFTR geno kopija pristatoma naudojant virusinį vek-

torių, pvz., adenoasocijuotą virusą, arba lipidines ląsteles. Pagrindinis šios terapijos trūkumas – trumpalaikis poveikis, trunkantis kelias savaites arba mėnesius.

Integruojančios genų terapijos metu į individo ląsteles įterpiamas DNR fragmentas su funkcionalia CFTR geno kopija, kuri tampa nuolatine genomo dalimi. Tikimasi, kad šis metodas suteiks ilgalaikį, o galbūt ir visą gyvenimą trunkantį poveikį, nes terapinė DNR lieka ląstelės genome netgi po daugelio ląstelių dalijimosi. Tokiu būdu CF sergančiajam genų terapijos gali prireikti tik vieną ar kelis kartus gyvenime. Esminis šio metodo trūkumas – ribota kontrolė, nes nėra aišku, kur konkrečiai nauja CFTR geno kopija integruojasi į genomą. Integruojančiajai genų terapijai taikyti tiriami trys metodai: lentivirusai, CRISPR/Cas9 technologija ir baziniai redaktoriai.

Lentivirusiniai vektoriai – tai genų terapijos rūšis, paremta lentivirusų gebėjimu užkrėsti žmogaus ląsteles [48]. Lentivirusai priklauso virusų šeimai, kurie infekuoja ląsteles integruodami genetinę medžiagą tiesiai į šeimnininko DNR. Šis gebėjimas buvo pritaikytas terapiniais tikslais – modifikuoti lentivirusai naudojami kaip priemonė įterpti veikiančius (funkcinius) genus į žmogaus ląsteles [48]. Lentivirusinių vektorių pagrindu kuriama naujos kartos genų terapija veikia įterpdama veikiančią CFTR geno kopiją į paciento kvėpavimo takų epitelio ląstelių DNR. Šio bandomojo gydymo tikslas – pagerinti plaučių funkciją ir sumažinti paūmėjimų dažnį (ypač tų, kurie sukelia hospitalizaciją) pacientams, sergantiems CF, nepriklausomai nuo jų CFTR geno patogeninio varianto tipo, įskaitant ir tuos atvejus, kai moduliatorių terapija nėra tinkama dėl genetinių savitumų.

CRISPR/Cas9 – tai pagrindinė genomo kirpimo technologija, kurios veikimas grindžiamas gido RNR panaudojimu tikslinei DNR sekai surasti. Cas9 baltymas, vadinamas „molekulinėmis žirkklėmis“, perkerpa DNR nurodytoje vietoje [49]. Sukūrus dvigubą DNR

grandinės lūžį, ląstelė inicijuoja natūralų taisymo procesą, kurio metu gali atsirasti klaidų, pvz., insercijų arba delecijų. CRISPR/Cas9 technologija naudojama, kai siekiama pašalinti, pakeisti arba įterpti DNR sekas.

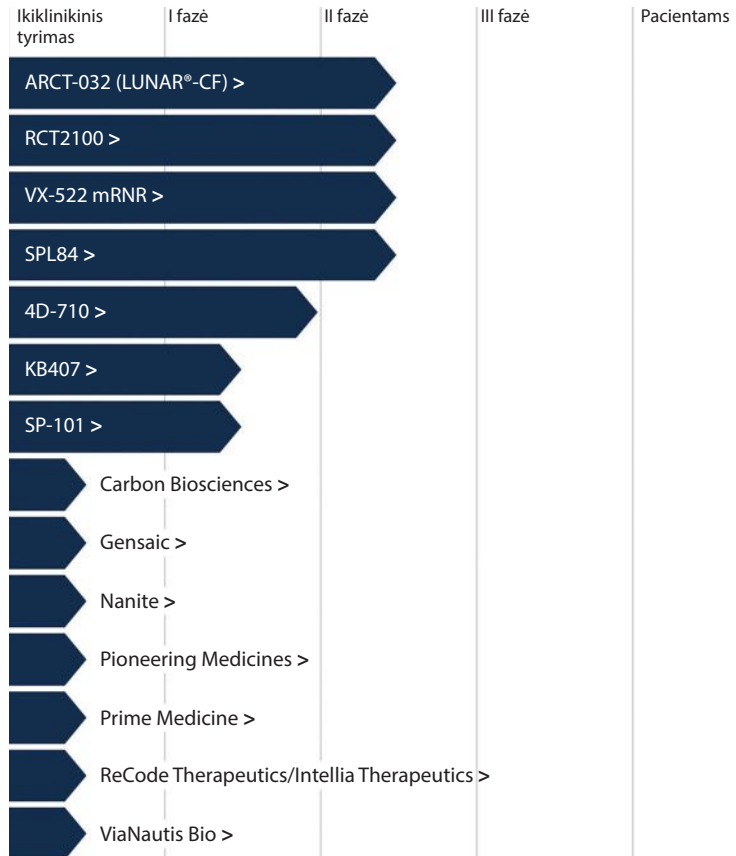
Bazių redaktoriai [50] – tai modifikuota CRISPR technologijos versija, kuri neperkerpa DNR. Ji leidžia tiksliai pakeisti pavienes DNR bazes (pvz., adeniną į guaniną arba citoziną į timiną), nesukeliant dvigubų lūžių. Šioje technologijoje naudojamas modifikuotas Cas9 baltymas, kuris nukerpa tik vieną DNR grandinę arba tiesiog stabilizuoja DNR vietą, o specifinis fermentas atlieka norimos bazės keitimą. Bazių redagavimas taikomas tada, kai reikia itin tiksliai koreguoti pavienes mutacijas, išvengiant DNR fragmentų pašalinimo.

Matricinės RNR (mRNR) terapija laikoma genų terapijos atšaka, tačiau techniniu požiūriu ji nėra klasikinė genų terapija, nes nekeičia DNR (genomo), nesiintegruoja į paciento genomą ir veikia trumpai [51]. Į ląsteles įterpiama sintetinė mRNR, pagal kurią organizmas gamina funkcinį CFTR baltymą, taip apeidamas defektyvaus ar mutavusio CFTR geno veikimą. Sintetinė mRNR pernešama lipidinėmis nanodalelėmis arba kitais vektoriais. Ši terapija neveikia genomo, todėl ji pasižymi mažesne ilgalaikio poveikio rizika bei sumažintu imuniniu atsaku, nors vis dar egzistuoja tikimybė, kad organizmas atpažins mRNR arba jos pernešiklius kaip svetimkūnius.

Vienas svarbiausių genų terapijos veiksmingumą ribojančių iššūkių – tirštas, klampus kvėpavimo takų sekretas, kuris apsunkina vaistinių dalelių patekimą į epitelio ląsteles. Prieš pradedant genų terapiją būtina taikyti sekreto pasišalinimą gerinančias priemones.

Šiuo metu toliausiai pažengęs su genų terapija siejamas gydymas (10 pav.) [9]:

- ARCT-032 (II klinikinių tyrimų fazė) – tai įkvepiamoji mRNR terapija. Jos tikslas – pernešti visą CFTR mRNR kopiją į kvėpavimo takų epitelio ląsteles, naudojant lipidų pernašos sistemą „LUNAR“. Gavus mRNR instrukcijas, epitelio ląstelės gamina funkcinį CFTR baltymą. Šis gydymo būdas galėtų būti veiksmingas bet kuriam CF sergančiam pacientui, įskaitant tuos, kuriems nustatytos „nonsense“ („x“ arba „stop“) arba kitos retos mutacijos, kurios nereaguoja į CFTR modulatorius.
- RCT2100 ir VX-522 (abu – II klinikinių tyrimų fazėje) – tai įkvepiamoji mRNR terapija. Jos



10 pav. CF gydyti kuriamos genų terapijos vaistai

CF – cistinė fibrozė.

Šaltinis: <https://apps.cff.org/trials/pipeline>

tikslas – pernešti viso ilgio CFTR mRNR kopiją į kvėpavimo takų epitelio ląsteles, naudojant lipidų nanodaleles. Epitelio ląstelės, naudodamos mRNR instrukcijas, sintetina funkcionalų CFTR baltymą. Šis gydymo būdas galėtų būti veiksmingas bet kuriam CF sergančiam pacientui, įskaitant tuos, kuriems nustatytos „nonsense“ („x“ arba „stop“) arba kitos retos mutacijos, kurios nereaguoja į CFTR modulatorius.

- SPL84 (II klinikinių tyrimų fazė) – terapija, skirta splaisingo mutacijoms. Splaisingas – tai esminis procesas, kurio metu RNR fragmentai perkerpami ir susiuvami į galutinę seką. Splaisingo mutacijos CFTR gene gali lemti netinkamą RNR apdorojimą, dėl kurio susidaro nefunkcionalus baltymas. SPL84 yra trumpas nukleotidas, prisijungiantis prie RNR ir specifiniais būdais galintis keisti jos savybes. Splaisingo mutacijos atveju trumpas nukleotidas yra skirtas užtikrinti, kad RNR būtų tinkamai perkirpta ir susiūta, leidžiant gaminti funkcinį CFTR baltymą.
- 4D-710 (pereinamoji I–II klinikinių tyrimų fazė) – tai pritaikytas adenoviruso asocijuotas vektorius, skirtas tiksliniam sveikos CFTR geno kopijos pernešimui į CF sergančių pacientų kvė-

pavimo takų epitelio ląsteles. Šis gydymas leistų ląstelėms gaminti normaliai funkcionuojantį CFTR baltymą, nepriklausomai nuo konkretaus paciento CFTR geno patogeninio varianto.

Kuriant genų terapijos preparatus, lygiagrečiai keliami svarbūs klausimai: kaip užtikrinti veiksmingą vaisto pristatymą iki smulkiausių kvėpavimo takų, kaip suvaldyti galimą nenusipėjimą imuninį atsaką bei kaip spręsti su terapija susijusius etinius aspektus, ypač taikant integruojamąją genų terapiją.

APIBENDRINIMAS

Ilgus metus CF buvo laikoma pražūtinga liga. Nors šiuo metu dar ne visiems sergantiesiems prieinamos pažangiausios gydymo galimybės, ligos eiga ir prognozė jau gerokai pasikeitė. CFTR modulatoriai padėjo sumažinti chloridų kiekį prakaitu, pagerinti plaučių funkciją ir mitybos sutrikimus, sumažinti ligos paūmėjimų dažnį, o svarbiausia – prailginti gyvenimo trukmę ir pagerinti jo kokybę. Moksliniai tyrimai nuolat progresuoja – tobulinami CFTR modulatoriai, plečiamos jų taikymo galimybės. Tuo pat metu vis daugiau vilčių siejama su genų terapija. II fazės klinikinių tyrimų duomenys leidžia tikėtis, kad genų terapija ateityje taps plačiai taikomu ir veiksmingu CF gydymo metodu.

LITERATŪRA

1. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt. Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vita Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
2. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Siparytė-Sinkevičienė B, Malakauskas K. Cistinė fibrozė paprastai. UAB „Vita Litera“, Kaunas, 2025: 170 p.
3. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR modulators: current status and evolving knowledge. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(2):186–95.
4. Garcia LCE, Petry LM, Germani PAVS, Xavier LF, de Barros PB, Meneses ADS, et al. Translational research in cystic fibrosis: from bench to bedside. *Front Pediatr.* 2022; 10:881470.
5. Pittman JE, Ferkol TW. The Evolution of cystic fibrosis care. *Chest.* 2015;148(2):533–42.
6. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol.* 2020; 10:1662.
7. McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(1):S5–12.
8. Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, et al. What the future holds: cystic fibrosis and aging. *Front Med (Lausanne).* 2024; 10:1340388.
9. Drug development pipeline. Available at: <https://apps.cff.org/trials/pipeline/>. Date assessed: 2-May-2025.
10. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010; 363(21):1991–2003.
11. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(11):1219–25.
12. Fajac I, Burgel PR, Martin C. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur Respir Rev.* 2024; 33(173):240045.
13. van Koningsbruggen-Rietschel S. Getting near to “closing the gap” in the pediatric age group for the first personalized treatment of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(5):536–7.
14. Christopher Boyd A, Guo S, Huang L, Kerem B, Oren YS, Walker AJ, et al. New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(1):S54–9.
15. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: not just a chloride channel? *Cells.* 2021; 10(11):2844.
16. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(1):93–115.
17. Bergeron C, Cantin AM. Cystic fibrosis: pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(6):715–26.
18. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/> Date assessed: 26-Apr-2025.
19. Anwar S, Peng JL, Zahid KR, Zhou YM, Ali Q, Qiu CR. Cystic fibrosis: understanding cystic fibrosis transmembrane regulator mutation classification and modulator therapies. *Adv Respir Med.* 2024; 92(4):263–77.
20. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in people with cystic fibrosis: real-world evidence in France. *Cells.* 2022; 11(11):1769.
21. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016; 7:275.
22. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2012; 11(3):237–45.
23. Cystic fibrosis foundation. FDA approves ivacaftor for 23 additional CFTR mutations. Available at: <https://www.cff.org/news/2017-05/fda-approves-ivacaftor-23-additional-cftr-mutations>. Date assessed: 25-Apr-2025.
24. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(127):66–71.
25. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):220–31.
26. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018; 379(17):1612–20.
27. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):524–33.
28. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809–19.
29. Perrotta N, Fiorito LA, Casini G, Gentile R, Vescovo R, Picciocchi A, et al. Improved clinical outcomes with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease: real-world evidence from an Italian single-center study. *Pharmacol Res Perspect.* 2025; 13(2):e70083.
30. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, Prieur B, Burgel PR. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res.* 2021; 80:100829.
31. Connett GJ, Maguire S, Larcombe Tc, Scanlan N, Shinde Ss, Muthukumarana T, et al. Real-world impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in young people with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Respir Med.* 2025; 236:107882.
32. Alyftrek™ (vanzacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Mechanism of action. Available at: <https://www.alyftrekhcp.com/mechanism-of-action>. Date assessed: 3-May-2025
33. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2025; 13(3):256–71.
34. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-

- 105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2025; 13(3):244–55.
35. **Wang Y, Ma B, Li W, Li P.** Efficacy and safety of triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13:863280.
36. Cystic fibrosis foundation. CFTR modulators therapies. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies> Date assessed: 27-Apr-2025.
37. 2022 cystic fibrosis foundation patient registry highlights. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2023-05/2022-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Handout.pdf> Date assessed: 25-Apr-2025.
38. **Benden C, Schwarz C.** CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther.* 2021; 7(2):377–93.
39. 2023 cystic fibrosis foundation patient registry highlights. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> Date assessed: 25-Apr-2025.
40. **Despotes KA, Donaldson SH.** Current state of CFTR modulators for treatment of cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022; 65:102239.
41. **Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K, Nichols DP.** Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros.* 2020; 19(5):762–7.
42. **Fajac I, Sermet I.** Therapeutic approaches for patients with cystic fibrosis not eligible for current CFTR modulators. *Cells.* 2021; 10(10):2793.
43. **Sui H, Xu X, Su Y, Gong Z, Yao M, Liu X, et al.** Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and prospects. *Front Pharmacol.* 2022; 13:1015926.
44. **Lomunova MA, Gershovich PM.** Gene therapy for cystic fibrosis: recent advances and future prospects. *Acta Naturae.* 2023; 15(2):20–31.
45. Cystic fibrosis foundation. Gene Therapy for Cystic Fibrosis. Available at: <https://www.cff.org/research-clinical-trials/gene-therapy-cystic-fibrosis> Date assessed: 27-Apr-2025.
46. **Lee JA, Cho A, Huang EN, Xu Y, Quach H, Hu J, Wong AP.** Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med.* 2021; 19(1):452.
47. **Plasschaert LW, MacDonald KD, Moffit JS.** Current landscape of cystic fibrosis gene therapy. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1476331.
48. **Davies JC, Polineni D, Boyd AC, Donaldson S, Gill DR, Griesenbach U, et al.** Lentiviral gene therapy for cystic fibrosis: a promising approach and first-in-human trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 210(12):1398–1408.
49. **Asmamaw M, Zawdie B.** Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics.* 2021; 15:353–61.
50. **Eid A, Alshareef S, Mahfouz MM.** CRISPR base editors: genome editing without double-stranded breaks. *Biochem J.* 2018; 475(11):1955–64.
51. **Chabanovska O, Galow AM, David R, Lemcke H.** mRNA - A game changer in regenerative medicine, cell-based therapy and reprogramming strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 179:114002.

Alfa triptazemijos aktualumas klinikinėje praktikoje

RELEVANCE OF ALPHA TRYPTASEMIA IN CLINICAL PRACTICE

GUODA VAIDOTAITĖ¹, GUSTĖ VAINORIŪTĖ¹, RASA TRABERG², JUSTINA ŠEMATONYTĖ³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika,

³LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Klinikinėje genetikoje požymis laikomas individo savybe, kuri gali būti paveldima, susiformuoti dėl aplinkos poveikio arba atsirasti dėl genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos. Paveldima alfa triptazemija (PaT) yra genetinis požymis, pirmą kartą aprašytas 2014 m. PaT paveldima autosominiu dominantiniu būdu, todėl yra 50 proc. tikimybė, kad šis požymis bus perduotas palikuonims. Ši būklė atrasta neseniai ir dar nepakankamai ištirta bei aprašyta, todėl dažnai lieka nedidžiuota. Šiuo straipsniu siekiama supažindinti su vis aktualesne gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų praktikos problema – PaT.

Reikšminiai žodžiai: alfa triptazemija, bazinė triptazės koncentracija serume, putliosios ląstelės.

Summary. In clinical genetics, a trait is defined as a characteristic of an individual that may be inherited, developed through environmental influences, or arise from the interaction between genetic and environmental factors. Hereditary alpha tryptasemia (HaT) is a genetic trait first identified in 2014. HaT is inherited dominantly, meaning there is at least a 50% chance that the trait will be passed on to offspring. This condition was only recently discovered, but it remains under-researched and often undiagnosed. The review aims to introduce the increasingly recognised condition of hereditary alpha tryptasemia.

Keywords: alpha tryptasemia, basal serum tryptase concentration, mast cells.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1699>

IVADAS

Triptazė yra baltymas, kurį daugiausia išskiria putliosios ląstelės, o labai nedaug – bazofilai [1]. Žmogaus triptazės koduoja keli genai, esantys 16-osios chromosomos triptazės lokuse, įskaitant TPSAB1 ir TPSB2 genus, kurie atitinkamai koduoja α -triptazę / β -triptazę ir β -triptazę [2]. Nuolat padidėjęs bazinės triptazės kiekis serume (BST) yra svarbus sisteminių kloninių putliųjų ląstelių ligų, ypač sisteminės mastocitozės, atrankos rodiklis. Asmenys, kurių BST yra padidėjęs, dažnai tiriama dėl mastocitozės, tačiau vėliau neatitinka kitų šios ligos kriterijų, o triptazės kiekio padidėjimo priežastis lieka nepaaiškinta. Šiuo metu žinoma, kad padidėjęs BST gali būti paveldimos alfa triptazemijos (PaT) požymis [1].

PaT yra autosominis dominantinis genetinis požymis su kintamu penetrantiškumu, kuris pasireiškia 4–6 proc. bendrosios populiacijos [3]. Ši būklė susijusi su TPSAB1 geno kopijų pertekliumi, sukeliančiu padidėjusį protriptazių išsiskyrimą – pagrindinę padidėjusio BST priežastį. Beveik visų pacientų BST būna didesnis nei 8 ng/ml [3, 4]. Šio genetinio požymio klinikinė išraiška yra dinamiška ir dar nėra iki galo apibūdinta. Kai kuriems asmenims simptomai būna labai nežymūs arba visai nepasireiškia, o kitiems pasireiškia įvairios klinikinės išraiškos arba ūminės būklės. Daugumą su PaT susijusių simptomų galima paaiškinti

putliųjų ląstelių aktyvacija ir mediatorių išsiskyrimu, t. y. alergijos simptomais, anafilaksija ir odos išbėrimu pūklėmis [5]. Tiek BST, tiek klinikinių simptomų sunkumas priklauso nuo TPSAB1 koduojančio geno kopijų skaičiaus [6]. Šiame straipsnyje apžvelgiama PaT, jos epidemiologija, patogenezė, diagnostika, sąsajos su kitomis ligomis, pasireiškiantys simptomai ir gydymo galimybės.

EPIDEMIOLOGIJA

Tikėtina, kad PaT yra paplitusi ir dažnai lieka nedidžiuota. Nustatyta, kad Jungtinėje Karalystėje šios būklės dažnis siekia 5 proc. [7], o 5,6 proc. dažnis nustatytas 125 asmenų tirtoje grupėje iš Italijos, Slovėnijos ir Jungtinių Amerikos Valstijų [8]. Taip pat viename straipsnyje nustatyta, kad PaT sergančių pacientų grupėje buvo gerokai daugiau moterų nei vyrų [1].

TRIPTAZĖS

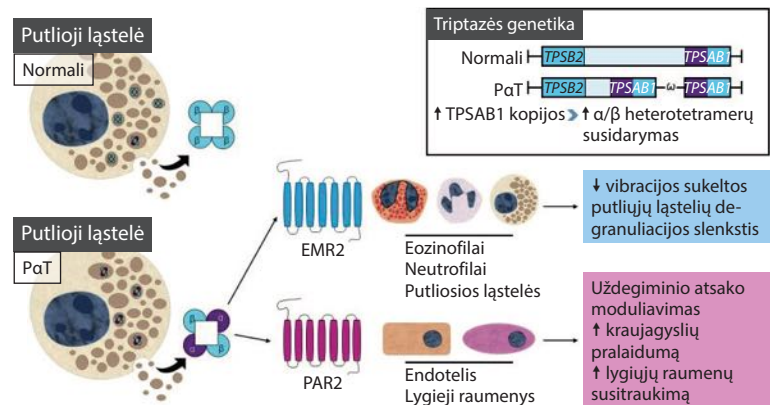
Triptazės yra proteolitiniai fermentai, kuriuos daugiausia gamina žmogaus putliosios ląstelės [9]. Jos susidaro iš pretriptazės, 274 aminorūgščių peptido, kuris perdirbamas į protriptazę, 257 aminorūgščių peptidą [3]. Subrendusios triptazės kaupiasi putliųjų ląstelių sekrecinėse granulėse kaip tetramerinės serino proteazės. Iš sekrecinių granulių subrendusios triptazės išsiskiria kartu su kitais putliųjų ląstelių mediatoriais.

Baltymai, kurie nebuvo fermentiškai paversti į subrendusias tetramerines triptazes, vadinami protriptazėmis. Šie monomeriniai baltymai nuolat išskiriami į serumą ir sudaro didelę dalį BST.

Išskiriami keturi triptazės tipai: trys tirpios formos (α , β ir δ) ir viena membraninė forma (γ). Žmogaus triptazės lokusas 16-oje chromosomoje apima keturis paraloginius genus (TPSG1, TPSB2, TPSAB1 ir TPSD1). TPSAB1 geno produktai gali būti α -triptazė arba β -triptazė, o TPSB2 genas koduoja tik β -triptazę. α -triptazės pasižymi minimaliu arba visiškai nesančiu katalitiniu aktyvumu, jų negamina didelė dalis žmonių populiacijos. Priešingai, β 1-triptazės ir β 2-triptazės veikia kaip aktyvios peptidazės [10]. Papildomų α -triptazę koduojančių sekų kopijų buvimas siejamas su padidėjusiu BST. β -triptazė, nors ir struktūriškai panaši, nesukelia tokio paties klinikinio poveikio kaip α -triptazė. Vien tik β -triptazės kopijų skaičiaus pokyčiai nesukelia padidėjusio BST [11].

PATOGENEZĖ

α -triptazės raiška individų organizme lemia natūralų heterotetramerų, sudarytų iš dviejų α -triptazės ir dviejų β -triptazės protomerų, vadinamų α/β -triptaze, susidarymą [11]. Asmenys, kurių genotipe vyrauja α -triptazė, heterotetramerai su β -triptaze susiformuoja dažniau. α/β heterotetramerai aktyvina specifinius receptorių, kurių neaktyvina β/β homotetramerai, pvz., mechaninio jutimo receptorių (EMR2) ir proteazės aktyvuojančius receptorių 2 (PAR2) [12]. Šie α/β -triptazės kompleksai specifiškai aktyvuoja PAR2, ekspresuojamus įvairių tipų ląstelėse, įskaitant lygiuosius raumenis, neuronus ir endotelio ląsteles. PAR2 stimuliavimas putliųjų ląstelių degranuliacijos metu gali lemti įvairius kliniskus padarinius [11]. Šių receptorių aktyvavimas didina kraujagyslių endotelio pralaidumą (tai gali lemti hipotenziją anafilaksijos metu), skatina lygiųjų raumenų susitraukimą (sukelia bronchų spazmą ir (arba) pilvo spazmus), gali sukelti neuronų aktyvaciją (dėl to pasireiškia niežulys ir hiperalgezija), epitelio membranų ir sąnarių sinovijos uždegimą [3]. Be to, nustatyta, kad PAR2 aktyvavimas sensoriniuose nervuose skatina neuropeptidų, pvz., medžiagos P ir su kalcitonino genu susijusių peptidų, sekreciją. Šie neuropeptidai vėliau jungiasi su specifiniais putliųjų ląstelių receptoriais, o tai sukelia tolesnę putliųjų ląstelių degranuliaciją. Aktyvacijos ir degranuliacijos ciklas gali prisidėti prie putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo vystymosi. Šie duomenys leidžia manyti, kad PaT yra glaudžiai susijusi su šeiminiu putliųjų ląstelių aktyva-



1 pav. Asmenys, turintys PaT, turi papildomų TPSAB1 kopijų, dėl kurių formuojasi reikšmingas α/β -heterotetramerų kiekis. Po putliųjų ląstelių degranuliacijos išsiskiria heterotetramerai. PAR2 aktyvavimas padidina kraujagyslių endotelio pralaidumą ir lygiųjų raumenų susitraukimą. EMR2 receptorių aktyvinimas siejamas su odos raudonių, niežulių, dilgėline ir angioneurozine edema, ypač esant vibraciniais dirgikliais [3]

EMR2 – mechaninio jutimo receptorių; PAR2 – proteazės aktyvuojantis receptorių.

cijos sindromu, pasireiškiančiu panašiais simptomais [11]. EMR2 aktyvinimas ir skaidymas siejamas su odos paraudimu, niežuliu, dilgėline ir angioneurozine edema veikiant vibraciniais dirgikliais (1 pav.) [3].

SAŠAJOS SU KITOMIS LIGOMIS

PaT diagnozė laikoma sunkios anafilaksijos rizikos veiksnio asmenims, įsijautrusiems plėviasparnių nuodams [13]. Asmenims, sergantiems PaT, sunkios plėviasparnių nuodų sukeltos anafilaksijos rizika yra didesnė nei tiems, kurie neturi šio genetinio ypatumo [14]. Vis dėlto PaT nėra rizikos veiksnys įsijautrinimui plėviasparnių nuodams išsivystyti; veikiau dėl unikalaus α/β -triptazės heterotetramerų aktyvumo gali padidėti anafilaksijos sunkumas [9].

Idiopatinė anafilaksija yra itin reta būklė, todėl sudėtinga tiksliai įvertinti jos paplitimą bendroje populiacijoje ir tarp asmenų, sergančių PaT. Vis dėlto, vieno tyrimo duomenimis, idiopatinė anafilaksija pasireiškė 17 proc. sergančiųjų PaT, t. y. 3–4 kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [15].

Europoje PaT diagnozė tarp pacientų, sergančių sistetine mastocitoze (SM), nustatoma 2–3 kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [12]. Pacientams, sergantiems SM ir PaT, būdingas didesnis triptazės kiekis (nepriklausomai nuo putliųjų ląstelių kiekio), gerokai mažesnė KIT D816V mutacijos alelio dalis ir sunkesni su putliųjų ląstelių mediatoriais susiję simptomai. Taip pat nustatyta, kad PaT sergančių pacientų putliųjų ląstelių topografinės ir morfologinės savybės skiriasi nuo sveikų asmenų, pvz., didesnis putliųjų ląstelių dydis [4].

Aprašomos ir kitos būklės, kurių ryšys su PaT dar nėra pakankamai įrodytas. Viena tyrimo nustatyta, kad PaT sergantys pacientai žymiai dažniau sirgo skydliaukės ligomis. Iš viso 12 pacientų buvo nustatyti

Pulmonologija ir alergologija

skydliaukės radiologiniai pokyčiai, iš kurių devyniems diagnozuota skydliaukės liga. Likusiems trims pacientams buvo nustatyti skydliaukės autoantikūnai arba skirta pakaitinė terapija. Dažniausiai diagnozuotos skydliaukės ligos buvo mazginis gūžys (41,6 proc.) ir Hašimoto tiroiditas (33,3 proc.) [1].

SIMPTOMAI

Klinikiniai simptomai pacientams, sergantiems PaT, yra labai įvairūs [18]. Dalis pacientų išlieka besimptomiai, kitiems gali pasireikšti funkciniai virškinamojo trakto sutrikimai, tokie kaip pilvo skausmas, gastroezofaginis refluksas, viduriavimas [5, 6]. Kai kurie simptomai, pvz., dispepsija arba odinofagija (skausmingas rijimas), gali likti nedideliu. Dirgliosios žarnos sindromas, diagnozuojamas taikant įvairius klinikinius kriterijus, pasireiškė maždaug pusei pacientų [19].

Taip pat dažniau stebimos sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos: odos paraudimas, niežėjimas ir išbėrimas pūkslėmis [19]; sąnarių hiperomobilumas ir įgimtos sąnarių anomalijos [6, 17, 20]; psichikos ir neurologiniai sutrikimai: nuovargis, depresija, miego ir atminties sutrikimai [12]; funkciniai širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai: ortostazinė hipotenzija ir galvos svaigimas [6, 12, 16].

Simptomai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje. Pacientai dažnai nurodo, kad simptomai išryškėja po infekcijos, vaistų (ypač nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo arba kontrastinių medžiagų, skirtų kompiuterinei tomografijai, vartojimo) arba patyrus stiprų emocinį ar fizinį stresą. 1 lentelėje pateikiami dažniausiai pasitaikantys simptomai ir jų paplitimas tarp pacientų, sergančių PaT, remiantis Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės duomenimis (n = 98) [12, 19].

DIAGNOZĖ

Asmenims, kuriems įtariama PaT, BST vertinimas yra pirmas diagnostikos žingsnis (2 pav.) [3]. Beveik 80 proc. PaT simptomais besiskundžiančių pacientų BST viršija daugumos laboratorijų nustatytą viršutinę normos ribą – 11,4 ng/ml [11]. Norint patvirtinti diagnozę, būtina nustatyti triptazės genotipą. Dažniausiai pasitaikantys PaT genotipai yra 2α:3β, 3α:2β, 4α:2β, 3α:3β [2]. Siekiant įrodyti padidėjusį TPSAB1 geno, atsakingo už α-triptazės kodavimą, kopijų skaičių, atliekamas lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas [11, 12]. Šis metodas leidžia

1 lentelė. Simptomai, kurie pasireiškia pacientams, sergantiems PaT, remiantis Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės duomenimis (n = 98) [12, 19]

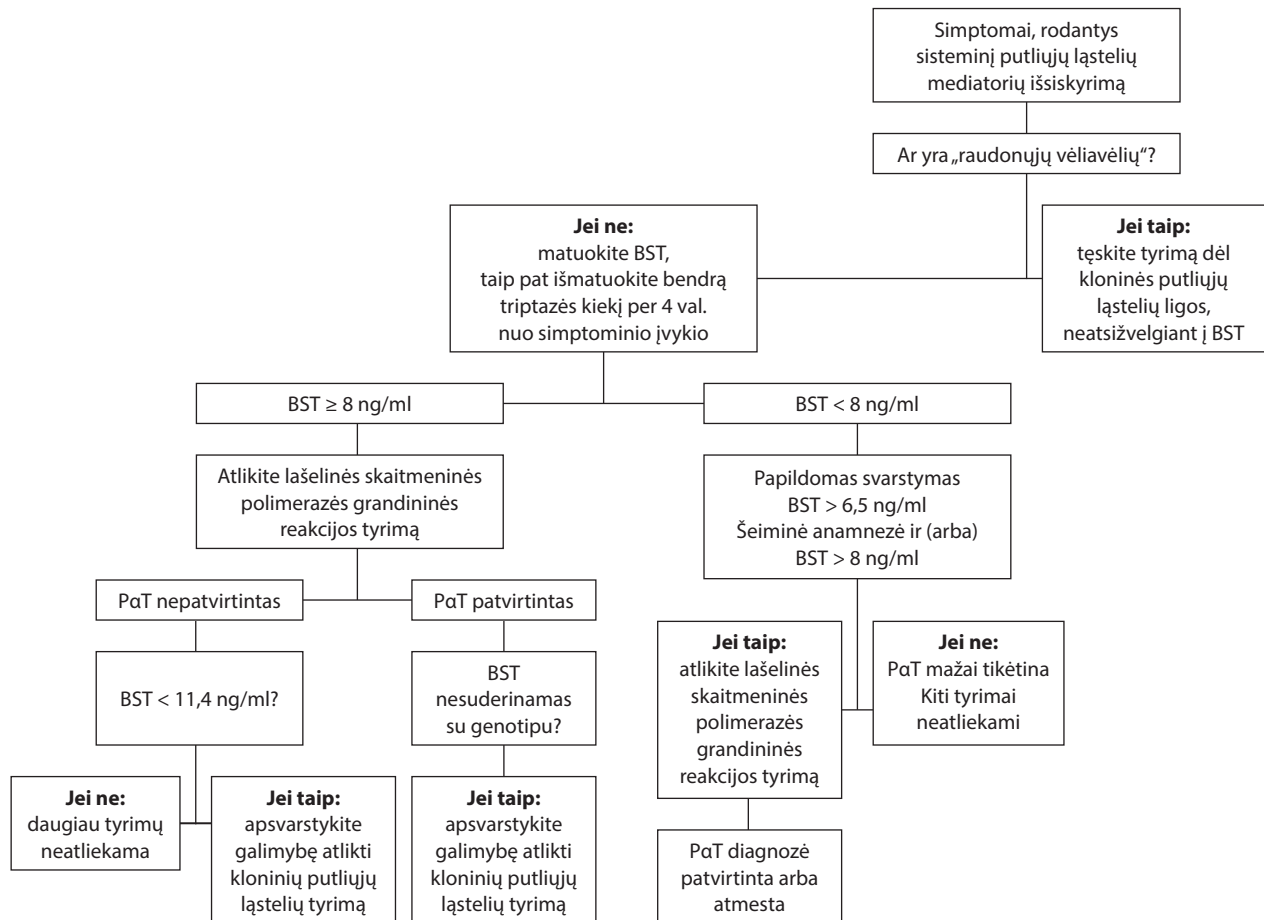
Simptomas	Paplitimas* [95 proc. PI]
Virškinamojo trakto simptomai	
Pykinimas	51 proc. [41; 64]
Vėmimas	9 proc. [4; 15]
Pilvo pūtimas	82 proc. [74; 90]
Viduriavimas	58 proc. [48; 68]
Rėmuo	47 proc. [37; 57]
Neuropsichiatriniai simptomai	
Nuovargis	88 proc. [81; 94]
Miego sutrikimai	72 proc. [63; 81]
Depresijos epizodai	60 proc. [51; 70]
Dirglumas	64 proc. [55; 74]
Atminties sutrikimai	65 proc. [56; 75]
Odos simptomai	
Niežulys	66 proc. [57; 76]
Išbėrimas, dilgėlinė	33 proc. [24; 43]
Staugus paraudimas	45 proc. [35; 55]
Odos patinimas	33 proc. [24; 43]
Skausmas	
Raumenų skausmas	68 proc. [58; 77]
Sąnarių skausmas	67 proc. [57; 76]
Galvos skausmas	69 proc. [60; 79]

* PI – pasikliautinas intervalas.

2 lentelė. PaT diferencinė diagnostika ir priežastys, kai BST siekia arba viršija 8 ng/ml [12]

Diferencinė diagnostika	Diagnostinė procedūra	Atvejų skaičius (95 proc. PI)*
Paveldima alfa triptazemija	Lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas	67 proc. (59; 75)*
Inkstų funkcijos sutrikimas	Glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min., kreatinino kiekis	16 proc. (9; 23)*
Sisteminė mastocitozė	Kaulų čiulpų punkcija, lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas taikant cKIT D816V, odos biopsija	5 proc. (1; 9)*
Kitos mieloidinės neoplazijos: • mieloproliferacinės neoplazijos, • mielodisplastinės neoplazijos, • eozinofilija pasižyminti mieloidinės neoplazijos, • ūminė mieloidinė leukemija.	Kraujo tyrimai, kaulų čiulpų punkcija, molekuliniai genetiniai tyrimai	Retai
Hipereozinofilinis sindromas	Kaulų čiulpų punkcija, molekuliniai genetiniai tyrimai	Retai
Reumatoidinis artritas	Reumatologiniai tyrimai	Retai
Eozinofilinis ezofagitas	Endoskopija, biopsija	Retai

* Duomenys gauti iš Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės pacientų, sergančių PaT, grupės. BST – bazinis triptazės kiekis serume; PI – pasikliautinas intervalas.



2 pav. PaT diagnostikos algoritmas [22]

BST – bazinis triptazės kiekis serume; PaT – paveldima alfa triptazemija.

tiksliu įvertinti α -triptazei ir β -triptazei būdingas kiekybinės sekas [6]. Triptazės genotipo nustatymas rekomenduojamas visiems pacientams, kuriems pasireiškia ligos simptomai, anamnezėje pažymėta anafilaksija ir (arba) įtariamas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas, kai BST siekia arba viršija 8 ng/ml [21]. Svarbu paminėti, kad įprastų naujos kartos sekoskaitos metodų gali nepakakti, siekiant tiksliai įvertinti triptazės geno sudėtį arba kopijų skaičių. Nors PaT yra dažna būklė ir daugeliui pacientų simptomai gali būti minimalūs arba jų iš viso nebūti, padidėjęs BST kiekis turėtų paskatinti apsvarstyti ir kitas galimas diagnozes (2 lentelė) [11, 12].

GYDYMAS

PaT gydymas yra simptominis [12]. Asmenims, kuriems nėra klinikinių simptomų, gydymas neskiriamas [3]. Dauguma simptomų yra susiję su putliųjų ląstelių mediatorių išsiskyrimu ir yra duomenų, patvirtinančių dažnesnes padidėjusio jautrumo reakcijas. Šiems asmenims H1 ir H2 antagonistai, leukotrienų antagonistai, putliųjų ląstelių membranos stabilizatoriai ir didelės aspirino dozės skiriami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai [3, 22]. Bronchų spazmus

patiriantiems asmenims galima skirti įkvėpiamąjį salbutamolį [22]. Pacientai, patiriantys anafilaksiją, turėtų turėti bent du adrenalino automatinius švirkštikius ir būti apmokyti, kaip juos tinkamai naudoti [3, 11]. Atlikti du tyrimai apie omalizumabo poveikį PaT sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia tam tikri simptomai. Vieno tyrimo rezultatai parodė, kad net pusei tiriamųjų po skirto gydymo omalizumabu pagerėjo PaT simptomų kontrolė. D ilgėlinės simptomų kontrolė pagerėjo 100 proc. tiriamųjų, iki 50 proc. tiriamųjų nurodė gerą atsaką į pykinimo, nuovargio ir pilvo skausmo simptomus. Antras tyrimas, kuriame dalyvavo 18 pacientų, patvirtino ilgėlinės (100 proc.) ir anafilaksijos (80 proc.) simptomų kontrolę po skirto gydymo omalizumabu [12]. Svarbu stebėti, ar simptomus patiriantiems PaT sergantiems asmenims neatsiranda kaulinio audinio pažaida. PaT siejama su ankstyva osteopenija ir osteoporozė. Sergantiems PaT stebimas padidėjęs kaulų čiulpų putliųjų ląstelių ir eozinofilų kiekis, o tai gali būti ankstyvos osteoporozės rizikos veiksnys. PaT sergantiems asmenims, kuriems pasireiškia tam tikri simptomai, dažnai skiriamos didelės sisteminės gliukokortikosteroidų dozės, kurios gali prisidėti prie ankstyvos osteoporozės eigos. Dėl

šios priežasties pacientams, sergantiems PaT, rekomenduojama atlikti profilaktinę kaulų densitometriją [11].

Iki šiol nėra didelės imties, aukštos kokybės klininių tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjamos PaT simptomų sąsajos su mityba. Dieta su mažu histamino kiekiu galėtų būti taikoma kaip trumpalaikė eliminacinė dieta PaT simptomų paūmėjimo laikotarpiu, po kurios per 2–4 sav. sistemingai pradedami įtraukti histamino turintys ir jo išsiskyrimą skatinantys maisto produktai. Daugėja tyrimų, įrodančių, kad putliųjų ląstelių funkcija yra susijusi su maistinių skaidulų ir butirato kiekiu. Tyrimai, kuriuose nagrinėjama maistinių skaidulų ir butirato įtaka putliųjų ląstelių aktyvacijai, gali padėti ateityje plėtoti naujus su putliosiomis ląstelėmis susijusių ligų prevencijos ir gydymo metodus [23].

KADA VERTA SUSIMĄSTYTI APIE GENETINĮ TESTAVIMĄ?

Išsami paciento anamnezė yra svarbiausias pirmas žingsnis vertinant, ar reikia atlikti genetinį PaT tyrimą. Triptazės genotipo nustatymas lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimo metodu turėtų būti svarstomas pacientams, kuriems pasireiškia putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo simptomai, anamnezėje yra buvusi idiopatinė anafilaksija, virškinamojo trakto simptomai ir kurių BST viršija 8 ng/ml. Nustačius PaT diagnozę, gali sumažėti poreikis atlikti tolesnius invazinius ir sudėtingus tyrimus, įskaitant audinių ir (arba) kaulų čiulpų biopsiją [9].

APIBENDRINIMAS

PaT sergantys pacientai turi papildomų TPSAB1 geno kopijų, todėl jų kraujyje nustatomas padidėjęs triptazės baltymo kiekis. Ši būklė gali pasireikšti įvairiais simptomais, tokiais kaip virškinamojo trakto sutrikimai, padidėjusio jautrumo reakcijos, jungiamojo audinio ligos, neuropsichiatriniai simptomai bei širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai. PaT diagnozei patvirtinti būtina įvertinti BST ir nustatyti triptazės genotipą, atliekant lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimą. PaT gydymas yra simptominis ir ilgalaikis – pacientams skiriami vaistai nuo alergijos, gliukokortikosteroidai, o anafilaksijos atvejais – adrenalinas. Ši liga dažnai lieka nediagnozuota, todėl pacientai gali laiku negauti tinkamo gydymo.

LITERATŪRA

1. Puxkandl V, Aigner S, Hoetzenecker W, Altrichter S. Hereditary alpha tryptasemia: elevated tryptase, female sex, thyroid disorders, and anaphylaxis. *Front Allergy*. 2024;5:1461359.
2. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, Novak P, Hamilton MJ, Castells M. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation-related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):655–60.
3. Couto ML, Silva M, Barbosa MJ, Ferreira F, Fragoso AS,

Azenha Rama T. Defining hereditary alpha-tryptasemia as a risk/modifying factor for anaphylaxis: are we there yet? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55(4):152–60.

4. Bonadonna P, Nalin F, Olivieri F. Hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(5):277–82.
5. Zama D, Muratore E, Giannetti A, Neri I, Conti F, Magini P, et al. Case report: hereditary alpha tryptasemia in children: a pediatric case series and a brief overview of literature. *Front Pediatr*. 2021;9:716786.
6. Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):483–95.
7. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grat-tan C, et al. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3549–56.
8. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622–32.
9. Glover SC, Carter MC, Korošec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(6):638–47.
10. Svetina M, Šelb J, Lyons JJ, Korošec P, Rijavec M. Clinically accessible amplitude-based multiplex ddPCR assay for tryptase genotyping. *Sci Rep*. 2024;14(1):2416.
11. Zama D, Muratore E, Giannetti A, Neri I, Conti F, Magini P, et al. Case report: Hereditary alpha tryptasemia in children: a pediatric case series and a brief overview of literature. *Front Pediatr*. 2021;9:716786.
12. von Bubnoff D, Koch D, Stocker H, Ludwig RJ, Wortmann F, von Bubnoff N. The Clinical features of hereditary alpha-tryptasemia—implications for interdisciplinary practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(8):258–64.
13. Wu R, Lyons JJ. Hereditary alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(5):33.
14. Slapnicar C, Lee E, Vadas P. Prevalence of autoantibodies in patients with hereditary alpha-tryptasemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;1–7.
15. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary α -tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(4):392–404.
16. Farley M, Estrada-Mendizabal RJ, Gansert EA, Voelker D, Marks LA, et al. Prevalence of mast cell activation disorders and hereditary alpha tryptasemia amongst POTS and EDS patients: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025:S1081–1206(25)00158-9.
17. Vazquez M, Chovanec J, Kim J, DiMaggio T, Milner JD, Francomano CA, et al. Hereditary alpha-tryptasemia modifies clinical phenotypes among individuals with congenital hypermobility disorders. *HGG Adv*. 2022;3(2):100094.
18. Le Blanc V, Watson WTA. Elevated tryptase level in a child with idiopathic anaphylaxis: a case of hereditary alpha-tryptasemia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(1):26.
19. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α -tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021;137(2):238–47.
20. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(5):431–7.
21. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9030.
22. Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The Genetic basis and clinical impact of hereditary alpha-tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2235–42.
23. Folkerts J, Stadhouders R, Redegeld FA, Tam SY, Hendriks RW, Galli SJ, et al. Effect of dietary fiber and metabolites on mast cell activation and mast cell-associated diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1067.

Intervencinė pulmonologija: optimalaus diagnostikos metodo pasirinkimo svarba

INTERVENTIONAL PULMONOLOGY: THE IMPORTANCE OF CHOOSING THE OPTIMAL DIAGNOSTIC METHOD

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS, MARIUS ŽEMAITIS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Bronchoskopija yra modernus, saugus endoskopinis tyrimo metodas, leidžiantis įvertinti apatinių kvėpavimo takų struktūrą, paimti mėginius citologiniams, histologiniams ir mikrobiologiniams tyrimams. Straipsnyje aptariami pagrindiniai intervencinės pulmonologijos metodai – lanksčioji ir rigidinė bronchoskopija, endobronchinis ultragarsas, elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija, kriobiopsija. Apžvelgiama jų diagnostinė vertė, galimos nepageidaujamos reakcijos, dažniausios indikacijos ir kontraindikacijos.

Reikšminiai žodžiai: lanksčioji bronchoskopija, transbronchinė biopsija, endobronchinis ultragarsas, elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija, kriobiopsija, endobronchinė biopsija, bronchoalveolinis lavažas, šepetėlinės nuobružos.

Summary. Bronchoscopy is a modern, safe endoscopic diagnostic method enabling assessment of lower respiratory tract structures and collection of samples for cytological, histological, and microbiological analyses. This article discusses the main techniques of interventional pulmonology, including flexible and rigid bronchoscopy, endobronchial ultrasound, electromagnetic navigation bronchoscopy, and cryobiopsy. It reviews their diagnostic value, potential adverse events, common indications, and contraindications.

Keywords: flexible bronchoscopy, transbronchial biopsy, endobronchial ultrasound, electromagnetic navigation bronchoscopy, cryobiopsy, endobronchial biopsy, bronchoalveolar lavage, bronchial brushings.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1700>

ĮVADAS

Intervencinė pulmonologija – tai sparčiai besivystanti krūtinės ląstos organų ligų diagnostikos ir gydymo sritis, jungianti pažangias endoskopines technologijas ir minimaliai invazyvius tyrimo metodus. Šiuo metu klinikinėje praktikoje intervencinis pulmonologas gali rinktis iš plataus spektro diagnostinių procedūrų – nuo klasikinės fibrobronchoskopijos iki modernių metodų, tokių kaip endobronchinis ultragarsas (EBUG), kriobiopsija, virtualioji bronchoskopija arba elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija (ENB).

Tinkamo tyrimo metodo parinkimas yra esminis veiksnys, lemiantis ne tik greitą ir tikslią diagnostiką, bet ir kuo mažesnę nepageidaujamų reakcijų riziką pacientui. Tyrimo pasirinkimą lemia daugybė veiksnių: klinikinė situacija, įtariamos patologijos pobūdis, radiologiniai duomenys, pokyčių vieta ir techninės galimybės.

Nors kai kurie tyrimai pasižymi aukštu jautrumu ir specifiškumu, jie ne visada vienodai tinka konkrečiam klinikiniam atvejui. Šiame straipsnyje aptariami pagrindiniai intervenciniai plaučių diagnostikos metodai, jų indikacijos, privalumai, trūkumai ir diagnostinė vertė. Taip pat pabrėžiama individualizuoto, į paciento būklę orientuoto tyrimo plano svarba šiuolaikinėje pulmonologijoje.

LANKSČIOJI IR RIGIDINĖ BRONCHOSKOPIJA

Lanksčiosios bronchoskopijos ištakos siekia XIX a. vidurį, tačiau dėl tuo metu buvusių techninių ir išteklių apribojimų bandymai sukurti veiksmingą prietaisą dažnai būdavo nesėkmingi. Pirmieji šiuolaikinių endoskopų prototipai sukurti tik 1920–1930 m. Šiuolaikinės lanksčiosios bronchoskopijos pradininku laikomas Japonijoje dirbęs mokslininkas, krūtinės chirurgas Shigeto Ikeda, kuris 1966 m. patobulino ankstyvuosius endoskopų modelius ir sukūrė pirmąją lankstųjį bronchoskopą [1, 2]. Ankstyvieji įrenginiai buvo gana ribotų galimybių – neturėjo darbinio kanalo arba endoskopinio valdymo funkcijų. 1968 m. bronchoskopas buvo reikšmingai patobulintas – atsirado galimybė atlikti endoskopines manipuliacijas ir paimti mėginius iš bronchų. Nuo 1980 m. lanksčioji bronchoskopija pradėta plačiai taikyti klinikinėje praktikoje visame pasaulyje [3].

Manipuliacijos lanksčiuoju bronchoskopu atliekamos naudojant riešo ir peties rotacinius judesius bei valdymo svirtį, esančią proksimalinėje bronchoskopo dalyje. Tokiu būdu apžiūrimi apatiniai kvėpavimo takai, įvertinamos jų anatomicinės struktūros, trachėjos ir bronchų gleivinė. Nustačius įtartinus gleivinės pokyčius, gydytojai gali paimti mėginius citologiniam

Pulmonologija ir alergologija

ir (arba) histologiniam ištyrimui, taip pat bronchų išplovų bei bronchoalveolinio lavažo mėginius mikrobiologiniam ir imunologiniam ištyrimui. Audinių mėginiams paimti naudojami instrumentai – biopsinės žnyplės, aspiracinės adatos, kriozondai ir bronchų šepetėliai – dažniausiai įstumiami per bronchoskopo darbinį kanalą. Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, diagnostikos ir gydymo tikslais per darbinį kanalą gali būti įstumiami ir sudėtingesni instrumentai: kriozondas, argono plazmos zondas, lazerio zondas, elektrokaustikos peilis ir kilpa, endobronchinis ultragarsinis radialinis daviklis, elektromagnetinės navigacijos zondas ir kt.

Nelanksti (rigidinė) bronchoskopija – viena sudėtingiausių intervencinės pulmonologijos procedūrų. Jos pradininku laikomas Gustav Killian, kuris 1897 m. pirmasis atliko nelanksčią bronchoskopiją pašalinamas svetimkūnį iš apatinių kvėpavimo takų [4]. Dėl sudėtingos ir pavojingos atlikimo technikos ši procedūra ilgą laiką buvo taikoma retai.

Šiuolaikinė nelanksti bronchoskopija atliekama taikant bendrąją nejautrą. Procedūros metu, naudojant nelankstų metalinį bronchoskopą ir optinį šviesos šaltinį, į apatinius kvėpavimo takus patenkama pro burną. Jos metu atliekamos sudėtingos ir kompleksinės intervencijos: navikinių masių arba endobronchinių darinių rekanalizacija, metalinių ir silikoninių stentų implantavimas, trachėjos ir bronchų stenozų dilatacija, kriobiopsija, krioterapija, elektrochirurginės manipuliacijos, lazeriterapija ir kt. Nelanksčią bronchoskopiją gali atlikti tik aukštą kompetencijos lygį ir specializuotą pasirengimą turintis intervencinis pulmonologas. Intervencinėje pulmonologijoje naudojama medicininė įranga pateikiama 1 pav.

Bronchoskopija turėtų būti atliekama endoskopijų kabinete arba operacinėje, laikantis aseptikos reikalavimų. Jei pacientui taikoma intraveninė sedacija ir (arba) bendroji nejautra, procedūros metu privalo dalyvauti gydytojas anesteziologas reanimatologas ir slaugytoja anesteziistė [5].

INDIKACIJOS, KONTRAINDIKACIJOS IR GALIMOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

Bronchoskopijos naudojimas ir galimybės šiuolaikinėje medicinoje sparčiai plečiasi, o kartu didėja ir šios procedūros indikacijų sąrašas. Dažniausios lanksčios bronchoskopijos indikacijos [6, 7]:

- pokyčių, nustatytų krūtinės ląstos radiologiniuose tyrimuose, patikslinimas (neaiškios kilmės masės, atelektazė, darinys, infiltracija ir kt.);
- trachėjos ir bronchų praeinamumo vertinimas;
- trachėjos ir (arba) bronchų stento padėties bei praeinamumo vertinimas;
- kraujavimo šaltinio plaučiuose patikslinimas ir gydymas;
- užsitęsusio sauso kosulio, kraujo atkosėjimo, dusulio arba stridoro priežasčių nustatymas;
- nepakankamai informatyvių skreplių mikrobiologinių tyrimų atveju;
- diferencinės diagnostikos tikslais, planuojant paimti apatinių kvėpavimo takų mėginius – bronchų išplovą, bronchų alveolinį lavažą, bronchų nuobružą arba biopsiją;
- pažeidimo vietos ir apimties nustatymas po toksinių medžiagų įkvėpimo arba aspiracijos;
- svetimkūnio apatiniuose kvėpavimo takuose nustatymas ir pašalinimas;



1 pav. Intervencinės pulmonologijos įranga Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikoje

- esant gausiai sekrecijai iš apatinių kvėpavimo takų, kai pacientas negali iškosėti sekreto;
- intubacinio ir (arba) tracheostominio vamzdelio padėties bei praeinamumo vertinimas;
- esant apsunkintai intubacijai arba tracheostomijai;
- selektyvi pagrindinių bronchų intubacija.

Kontraindikacijos gali būti skirstomos į absoliučias ir santykinės. Santykinės kontraindikacijos dažniau susijusios su bronchoskopuotojo patirtimi, turimais įgūdžiais, paciento būklės įvertinimu bei procedūros tikslingumu. Dažniausiai pasitaikančios kontraindikacijos [6–8]:

- nepasirašyta asmens sutikimo forma, išskyrus tuos atvejus, kai pacientas neveiksnus arba gresia gyvybei pavojus;
- personalo stygius, dėl kurio negalima užtikrinti adekvačios pagalbos komplikacijų (pneumotorakso, kraujavimo ir kt.) atveju;
- paciento nebendradarbiavimas su medicinos personalu;
- negalėjimas užtikrinti adekvačios oksigenacijos procedūros metu dėl paciento būklės;
- nestabili hemodinamika;
- negydyta arterinė hipertenzija;
- gyvybei pavojingi elektrolitų apykaitos sutrikimai, pvz., hiperkalemija;
- negydyti krešumo rodiklių sutrikimai;
- negydytas krešumo faktorių stygius;
- dekompensuotas hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas;
- dekompensuotas hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas;
- per pastarąsias 6 sav. įvykęs miokardo infarktas;
- nestabilioji krūtinės angina;
- gyvybei pavojingi ritmo ir laidumo sutrikimai;
- per pastarąsias 3 sav. įvykusi plaučių embolija;
- viršutinės tuščiosios venos spaudimo sindromas;
- sunki plautinė hipertenzija;
- ūminė galvos smegenų ir kaklinės stuburo dalies trauma;
- nėštumas.

Bronchoskopijos metu atliekamos manipuliacijos gali lemti komplikacijų ir nepageidaujamų reakcijų atsiradimą. Vienas reikšmingiausių ir dažniausiai pasitaikančių nepageidaujamų reakcijų yra kraujavimas, todėl prieš procedūrą svarbu įvertinti kraujavimo riziką ir krešumo sistemos rodiklius. Esant prailgėjusiam tarptautiniam normalizuotam santykiui (TNS) 1,5 ir (arba) sumažėjusiam trombocitų skaičiui $50 \times 10^9/l$, nerekomenduojama atlikti endobronchinės, transbronchinės ir aspiracinės adatinės biopsijos. Tokiu atveju ganėtinau saugu apžiūrėti apatinius kvėpavimo takus ir atsiurbti bronchų išplovą tolesniems tyrimams [8]. Prieš planuojamą bronchoskopiją rekomenduoja-

ma nutraukti antikoagulantų ir antiagregantų vartojimą, nes šie vaistai gali reikšmingai didinti kraujavimo riziką. Tiesioginio veikimo antikoagulantų vartojimą rekomenduojama nutraukti likus 12–48 val. iki procedūros, atsižvelgiant į veikliosios medžiagos pusinės eliminacijos laiką; antiagregantus, tokius kaip klopido-grelis arba tikagreloras – prieš 5–7 d. Pacientams, vartojantiems klopido-grelį, kraujavimo rizika atliekant biopsiją gali padidėti iki 89 proc., o vartojant klopido-grelio ir aspirino derinį – net iki 100 proc. Aspirinas kraujavimo rizikos statistiškai reikšmingai nedidina [9, 10].

Fibrobronchoskopija laikoma gana saugia procedūra. Komplikacijų dažnis svyruoja nuo 0,08 iki 6 proc., o mirtingumas yra labai mažas (0,013–0,04 proc.). Dažniausios galimos komplikacijos ir nepageidaujamos reakcijos [11, 12]:

- nepageidaujamos reakcijos, susijusios su procedūros metu naudotais medikamentais, pvz., lidokainu;
- hipoksemija;
- hiperkapnija;
- kosulys;
- bronchospazmas;
- hipotenzija;
- laringospazmas, bradikardija ir kiti simptomai, susiję su *nervus vagus* dirginimu;
- kraujavimas iš nosies;
- kraujo atkosėjimas;
- pneumotoraksas;
- pykinimas, vėmimas;
- aspiracija;
- padidėjęs intrakranialinis spaudimas;
- karščiavimas;
- širdinės aritmijos.

CITOLOGINIŲ IR HISTOLOGINIŲ TYRIMŲ DIAGNOSTINĖ VERTĖ

Citologiniam tyrimui atlikti tinkami mėginiai – bronchų išplovos, bronchoalveolinis lavažas (BAL), plona aspiracine adata paimti mėginiai ir šepetėlinės nuobružos. Histologiniam tyrimui atlikti tinkami mėginiai – plaučių audinio arba darinio gabaliukai, endobronchinių darinių fragmentai, aspiracine adata paimti biopatai iš pataloginių tarpuplaučio limfmazgių, masių arba kitų darinių.

Bronchoskopijos diagnostinė vertė diagnozuojant plaučių ligas priklauso nuo kelių veiksnių: naudojamų mėginių paėmimo instrumentų, procedūros atlikimo technikos, pataloginių pokyčių pobūdžio ir jų anatomicinės lokalizacijos. Endoskopiškai matomų trachėjos ir bronchų darinių diagnostinė tyrimo vertė derinant histologinio ir citologinio ėminių rezultatus siekia apie 75–94 proc., periferinių plaučių pažeidimų, nustatant plaučių vėžį – 41–90 proc., o intersticines plaučių

Pulmonologija ir alergologija

ligas – apie 54–91 proc. [13–15]. Literatūroje stinga visiems tyrimams vienodų, validuotų diagnostinių kriterijų, nurodančių, kas laikytina teigiamu ar neigiamu tyrimo rezultatu. Straipsniuose dažnai vartojamos skirtingos apibrėžtys ir klasifikacijos, todėl esamus duomenis būtina vertinti kritiškai.

Šepetėlinių nuobružų tyrimas atliekamas siekiant patikslinti įtartinus gleivinės pokyčius apatiniuose kvėpavimo takuose. Procedūros metu per bronchoskopo darbinį kanalą įstumiamas plastikinis šarvas su šepetėliu, kuris išstumiamas tik mėginio paėmimo metu, o vėliau įtraukiamas atgal. Vien šio tyrimo diagnostinė vertė nėra didelė, tačiau papildomai atliekant ir biopsiją, bendra diagnostinė vertė gali siekti 60–90 proc. [16].

BAL – diagnostinė procedūra, kurios metu mėginiai imami iš smulkiųjų bronchų ir alveolių. Gautas biologinės medžiagos kiekis naudojamas citologinei, mikrobiologinei ir imunologinei plaučių ligų diagnostikai. Procedūros metu fibrobronchoskopu pasiekiamas pasirinkto bronchų segmento 4–5 eilės išsišakojimas. Per darbinį kanalą švirkštu suleidžiama 60–120 ml sterilaus fiziologinio tirpalo, kuris vėliau tuo pačiu švirkštu atsiurbiamas. BAL mėginius rekomenduojama tirti, kai atsiurbto skysčio kiekis sudaro ne mažiau kaip 30 proc. viso suleisto tūrio, nes mažesnis tūris reikšmingai sumažina tyrimo diagnostinę vertę. BAL jautrumas infekcinių plaučių ligų diagnostikoje siekia apie 70–90 proc. [17].

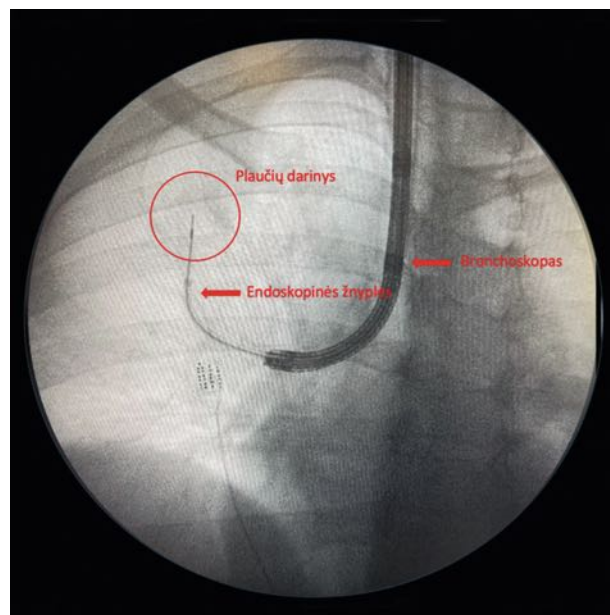
TRANSBRONCHINĖS BIOPSIJOS GALIMYBĖS

Transbronchinė plaučių audinio biopsija (TBB) – tai procedūra, kurios metu histologiniam tyrimui paimamas mėginys iš periferinio plaučių pažeidimo arba plaučių parenchimos (2 pav.). Dažniausiai TBB atliekama taikant vaizdo kontrolės metodus: rentgenoskopiją, endobronchinį ultragarsinį radialinį daviklį (EBUG-RD), elektromagnetinę navigaciją, kūginio pluošto 3D kompiuterinę tomografiją arba šių metodų derinius. TBB biopsija be vaizdinės kontrolės nerekomenduojama dėl žymiai didesnės komplikacijų rizikos [18, 19].

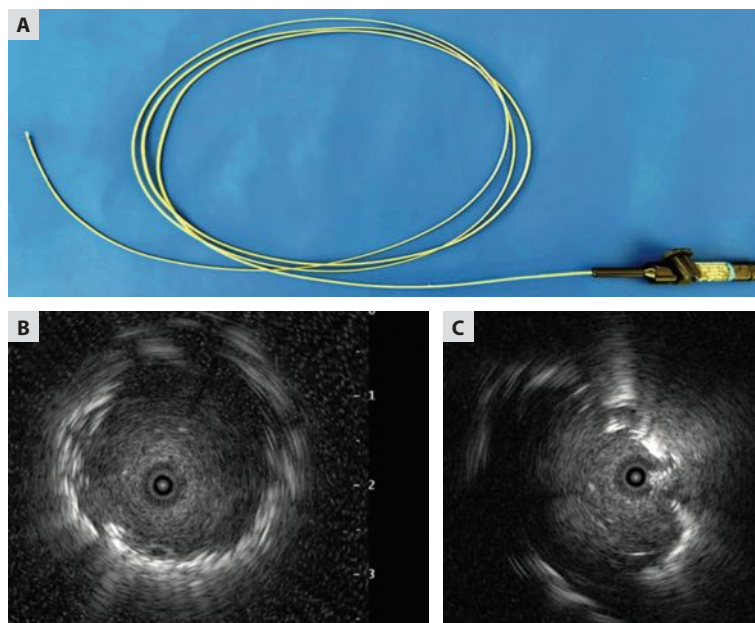
TBB galima atlikti naudojant biopsines žnyples, kriozondą arba aspiracinę adatą. Tradiciškai periferiniai plaučių pažeidimai verifikuojami atliekant transbronchinę žnyplinę biopsiją kontroliuojant rentgenoskopu, tačiau šio metodo diagnostinė vertė yra nedidelė ir siekia apie 45–50 proc. Diagnostinė tyrimo vertė sumažėja iki maždaug 30 proc., kai periferinio plaučių pažeidimo dydis nesiekia 2,0 cm [20]. Nors TBB žnyplinės biopsijos reikšmė diagnozuojant plaučių ligas yra

reikšminga ir neabejotina, paimti audinių mėginiai dažniausiai būna smulkūs ir su mechaninio pažeidimo (sutraiškymo) artefaktais, palyginti su kriobiopsija. Dėl ribotos TBB diagnostinės vertės pastaruoju metu klinikinėje praktikoje vis dažniau atliekamos įvairios šio tyrimo modifikacijos ir deriniai (kontroliuojant rentgenoskopu, ultragarsu, elektromagnetiniu lauku ir kt.), kurie padeda reikšmingai padidinti tyrimo diagnostinę vertę [18–21].

Endobronchinis radialinis ultragarsinis daviklis (EBUG-RD) (3 pav.) gali būti naudojamas TBB metu kartu su rentgenoskopija, kompiuterine tomogra-



2 pav. Transbronchinė plaučių darinio biopsija

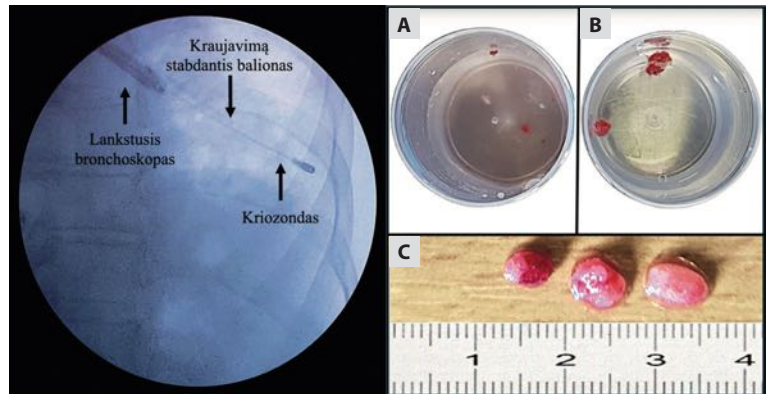


3 pav. Endobronchinis radialinis daviklis (EBUG-RD) ir jo kuriami vaizdai: A – endobronchinis ultragarsinis radialinis daviklis; B – EBUG-RD centrinėje padėtyje darinio atžvilgiu; C – EBUG-RD ekscentrinėje padėtyje darinio atžvilgiu

fija arba elektromagnetine navigacija. EBUG-RD – tai miniatiūrinis, 1,4–2,6 mm skersmens ultragarsinis daviklis, įstumiamas per fibrobronchoskopo darbinį kanalą į subsegmentinius bronchus. Jis leidžia 360° kampu vizualizuoti plaučių parenchimą. TBB, atliekamos kontroliuojant rentgenoskopu, diagnostinė tyrimo vertė nustatant periferinių plaučių pažeidimų kilmę siekia apie 60 proc. Kai procedūra atliekama papildomai naudojant EBUG-RD, diagnostinė vertė padidėja iki 69–75 proc. [18–20].

Transbronchinė kriobiopsija – tai intervencinės pulmonologijos tyrimo metodas, skirtas plaučių pažeidimų kilmę nustatyti, įskaitant parenchiminės plaučių ligas ir plaučių vėžį (4 pav.). Procedūra dažniausiai atliekama taikant bendrąją nejautrą, pacientą intubavus nelanksčiu bronchoskopu arba endotrachėjiniu vamzdeliu. Manipuliacijos atliekamos naudojant fibrobronchoskopą. Procedūros metu per bronchoskopo darbinį kanalą įstumiamas 1,1–2,4 mm skersmens kriozondas, kuriuo per kelias sekundes užšaldomas pakitusio plaučių audinio fragmentas iki -79°C (naudojant CO_2 dujas) arba -89°C (naudojant NO dujas) [22]. Ištraukus kriozondą mechaniniu judesiu, paimamas kriobiopsatas. Paprastai procedūros metu paimami 3–5 audinio mėginiai. Kriobiopsijos metu gaunami žymiai didesni audinių fragmentai ($3,9\text{--}86,7\text{ mm}^2$), palyginti su žnyplinės biopsijos mėginiais ($2,3\text{--}27,2\text{ mm}^2$). Be to, kriobiopsija leidžia išvengti mechaninio audinio sutraiškymo artefaktų (4 pav.). Dėl šių veiksnių kriobiopsija pasižymi didesne diagnostine verte nei tradicinė žnyplinė biopsija – jos diagnostinė vertė gali siekti net 80–90 proc. [23–25].

Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija (ENB) – tai inovatyvus tyrimo metodas, skirtas mažų (dažniausiai iki 20 mm skersmens) periferinių plaučių darinių biopsijai. ENB diagnostinė vertė siekia 44–75 proc., o jei procedūra papildomai atliekama naudojant EBUG-RD arba trimatę kompiuterinę tomografiją (3D KT), ją galima padidinti iki 90 proc. [26–27]. Procedūra susideda iš kelių etapų: krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizdų trimačio rekonstravimo, darinio pažymėjimo, virtualaus bronchinės trajektorijos planavimo, duomenų perkėlimo į endoskopinę sistemą ir pačios bronchoskopijos. Procedūros metu, naudojant elektromagnetinį lauką, sukuriamas kelias iki tiriamo



4 pav. Transbronchinių biopsijų palyginimas: A – žnyplinė biopsija; B ir C – kriobiopsija



5 pav. Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija: A – elektromagnetinės navigacijos įranga operacinėje; B – elektromagnetinės navigacijos vaizdai procedūros metu

darinio. Šiuo keliu per fibrobronchoskopo darbinį kanalą įkišamas elektromagnetinis daviklis (5 pav.). Pasiekus darinį, biopsija atliekama žnyplėmis arba aspiracine adata [28]. ENB Baltijos šalyse pirmą kartą atlikta Lietuvoje (2019 m.).

ENDOBONCHINIS ULTRAGARSAS

Endobronchinis ultragarsas (EBUG) – tai linijinis 5–12 MHz dažnio ultragarsinis daviklis, integruotas į patobulinto lanksčiojo vaizdo fibrobronchoskopo distalinę dalį. Šis sektorinis daviklis generuoja ultragarsinį vaizdą, lygiagrečiai bronchoskopo įstūmimo kryptčiai, 50° pločiu ir 5 cm gylio skvarba. Glaudžiant bronchoskopo gale esantį ultragarsinį daviklį prie trachėjos arba bronchų sienelės, galima vizualizuoti gretimas anatomines struktūras [29]. Viena svarbiausių

procedūrų, atliekamų taikant EBUG, yra aspiracinė adatinė punkcija iš pataloginių tarpuplaučio limfmazgių arba navikinių darinių bei masių, esančių greta trachėjos arba pagrindinių bronchų sienelių (6 pav.). Pagrindinis EBUG privalumas – galimybė atlikti biopsiją realiojo laiko ultragarsinės vizualizacijos sąlygomis. Pirmąją aspiracinę biopsiją kontroliuojant EBUG 2002 m. atliko F. Hearth. Šio metodo atsiradimas reikšmingai praplėtė bronchologinio tyrimo galimybes ir leido sumažinti chirurginių ir invazinių procedūrų, tokių kaip mediastinoskopija, poreikį [30]. Pastaraisiais metais vis dažniau taikoma kriobiopsija, atliekama kontroliuojant EBUG, kai mėginiai imami iš tarpuplaučio limfmazgių ir pataloginių masių. Transbronchinės aspiracinės adatinės biopsijos ir kriobiopsijos diagnostinė vertė kontroliuojant EBUG siekia 79–95 proc., o komplikacijos pasitaiko retai – dažniausiai tai nežymios nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip kosulys arba trumpalaikis karščiavimas po procedūros [31]. Pagrindinės šios procedūros indikacijos:

- naviko išplitimo į tarpuplaučio limfmazgius vertinimas ir ligos stadijavimas;
- peribronchinių ir paratrachėjinių navikinių masių aspiracija;
- trachėjos ir bronchų pogleivio pokyčių patikslinimas;
- nekrozių, kraujingų, egzofitiškai augančių endobronchinių mėginių aspiracija;
- tarpuplaučio cistų ir abscesų diagnostika bei drenavimas.

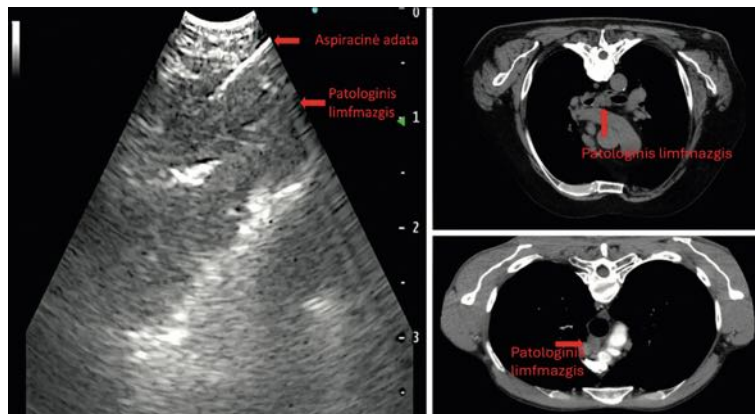
IŠVADOS

Bronchoskopija ir jos modernios modifikacijos yra saugūs ir veiksmingi intervencinės pulmonologijos metodai, leidžiantys patikimai diagnozuoti apatinių kvėpavimo takų patologijas.

Diagnostinio metodo pasirinkimas turi būti grindžiamas klinicine situacija, įtariamos patologijos vieta bei prieinamomis techninėmis galimybėmis, siekiant sumažinti komplikacijų riziką ir padidinti tyrimo diagnostinį tikslumą.

Šiuolaikinės technologijos, tokios kaip elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija, trimačiai kompiuterinės tomografijos vaizdai, virtualioji bronchoskopija ir kriobiopsija, reikšmingai išplėtė diagnostines galimybes ir pagerino tyrimų vertę, ypač diagnozuojant periferinius plaučių darinius.

Individualizuotas, į paciento klinikinę būklę orientuotas diagnostinio metodo parinkimas yra esminis veiksnys, siekiant didžiausio klinikinio veiksmingumo ir paciento saugumo.



6 pav. Adatinė aspiracinė punkcija kontroliuojant ultragarsu

LITERATŪRA

1. Al-Zubaidi N, Soubani AO. Advances in diagnostic interventional pulmonology. *Avicenna J Med*. 2015; 5(3):57–66.
2. Becker HD. Bronchoscopy: the past, the present, and the future. *Clin Chest Med*. 2010; 31(1):1–18.
3. Casal RF, Ost DE, Eapen GA. Flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med*. 2013; 34(3):341–52.
4. Diaz-Mendoza J, Peralta AR, Debiante L, Simoff MJ. Rigid bronchoscopy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39(6):674–84.
5. Chadha M, Kulshrestha M, Biyani A. Anaesthesia for bronchoscopy. *Indian J Anaesth*. 2015; 59(9):565–73.
6. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British thoracic society bronchoscopy guideline group. Summary of the British thoracic society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013; 68(8):786–7.
7. Batra H, Yarmus L. Indications and complications of rigid bronchoscopy. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12(6):509–20.
8. Nandagopal L, Veeraputhiran M, Jain T, Soubani AO, Schiffer CA. Bronchoscopy can be done safely in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2016; 56(2):344–8.
9. Agrawal A. Interventional pulmonology: diagnostic and therapeutic advances in bronchoscopy. *Am J Ther*. 2021; 28(2):e204–16.
10. Takeuchi K, Takayama S, Izuhara C. Comparative effects of the anti-platelet drugs, clopidogrel, ticlopidine, and cilostazol on aspirin-induced gastric bleeding and damage in rats. *Life Sci*. 2014; 110(2):77–85.
11. Facciolo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009; 71(1):8–14.
12. Shen YC, Chen CH, Tu CY. Advances in diagnostic bronchoscopy. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(11):1984.
13. Sehgal IS, Gupta N, Dhooria S, Aggarwal AN, Madan K, Jain D, et al. Processing and reporting of cytology specimens from mediastinal lymph nodes collected using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a state-of-the-art review. *J Cytol*. 2020; 37(2):72–81.
14. Unterman A, Wand O, Fridel L, Edelstein E, Pertzov B, Kramer MR. High diagnostic accuracy of transbronchial cryobiopsy in fibrotic interstitial lung diseases compared to final explant diagnosis. *Respiration*. 2019; 98(5):421–7.
15. Griff S, Schönfeld N, Ammenwerth W, Blum TG, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:171.
16. Giti R, Hosseinzadeh M. Efficacy of bronchial washing and brushing cytology in the diagnosis of non-neoplastic lung diseases. *Acta Med Iran*. 2017; 55(10):636–41.
17. Post AE, Bathoorn E, Postma DF, Slebos DJ, Akkerman OW. The agreement between bronchoalveolar lavage, bronchial wash and sputum culture: a retrospective study. *Infection*. 2024; 52(4):1481–8.
18. Park S, Yoon HY, Han Y, Wang KS, Park SY, Ryu YJ, et al. Diagnostic yield of additional conventional transbronchial

- lung biopsy following radial endobronchial ultrasound lung biopsy for peripheral pulmonary lesions. *Thorac Cancer*. 2020; 11(6):1639–46.
19. Hong KS, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Jin HJ, Jang JG, et al. Utility of radial probe endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy in bronchus sign negative peripheral pulmonary lesions. *J Korean Med Sci*. 2021; 36(24):e176.
20. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0191590.
21. McGuire AL, Myers R, Grant K, Lam S, Yee J. The Diagnostic accuracy and sensitivity for malignancy of radial-endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation bronchoscopy for sampling of peripheral pulmonary lesions: systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020; 27(2):106–21.
22. 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 (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(2):171–81.
23. Lentz RJ, Taylor TM, Kropski JA, Sandler KL, Johnson JE, Blackwell TS, et al. Utility of flexible bronchoscopic cryobiopsy for diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018; 25(2):88–96.
24. Ankudavicius V, Miliauskas 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.
25. Kim SH, Chung HS, Kim J, Kim MH, Lee MK, Kim I, Eom JS. Development of the Korean association for lung cancer clinical practice guidelines: recommendations on radial probe endobronchial ultrasound for diagnosing lung cancer – an updated meta-analysis. *Cancer Res Treat*. 2024; 56(2):464–83.
26. McGuire AL, Myers R, Grant K, Lam S, Yee J. The Diagnostic accuracy and sensitivity for malignancy of radial-endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation bronchoscopy for sampling of peripheral pulmonary lesions: systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020; 27(2):106–21.
27. Zheng X, Cao L, Zhang Y, Xie F, Yang H, Liu J, et al. A Novel electromagnetic navigation bronchoscopy system for the diagnosis of peripheral pulmonary nodules: a randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19(10):1730–9.
28. Lee B, Hwang HS, Jang SJ, Oh SY, Kim MY, Choi CM, et al. Optimal approach for diagnosing peripheral lung nodules by combining electromagnetic navigation bronchoscopy and radial probe endobronchial ultrasound. *Thorac Cancer*. 2024; 15(21):1638–45.
29. Zarogoulidis P, Petridis D, Sapalidis K, Tsakiridis K, Baka S, Vagionas A, et al. Lung cancer biopsies: comparison between simple 22G, 22G upgraded and 21G needle for EBUS-TBNA. *J Cancer*. 2020; 11(21):6454–9.
30. Oikonomidou R, Petridis D, Kosmidis C, Sapalidis K, Hohenforst-Schmidt W, Christakidis V, et al. Cryo-Biopsy versus 19G needle versus 22G needle with EBUS-TBNA endoscopy. *J Cancer*. 2022; 13(10):3084–90.
31. Zhang J, Guo JR, Huang ZS, Fu WL, Wu XL, Wu N, et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2021; 58(6):2100055.

Mirčių dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos analizė Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

ANALYSIS OF DEATHS DUE TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LITHUANIA IN 2019 AND 2022

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, VYTIS ČIŽINAUSKAS², SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²AstraZeneca Lietuva, Medicinos reikalų skyrius

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra sekinanti lėtinė liga, kuri daro didelę įtaką sergančiųjų kasdieniui veiklai ir gyvenimo kokybei. Nuo šios ligos kasmet miršta apie 3 mln. žmonių; tai trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje po išeminės širdies ligos ir insulto. Didėjantis tabako vartojimas, visuomenės senėjimas ir veiksmingo gydymo stygius yra susiję su prognozuojamu mirčių nuo LOPL skaičiaus augimu. Nepaisant didelio mirčių skaičiaus sergant LOPL, su liga tiesiogiai susijęs mirštamumas gali būti netiksliai įvertinamas dėl kasdienėje praktikoje nepelnytai dažnai įvardijamos mirties priežasties – širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti pagrindines mirusių asmenų, kuriems mirties liudijime nurodyta LOPL diagnozė, mirties priežastis Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis kohortinis Lietuvos gyventojų mirties liudijimų duomenų tyrimas, naudojant Valstybės sveikatos duomenų pakartotinio naudojimo platformą. Į analizę įtraukti asmenys, kuriems viena iš mirties priežasčių nurodyta LOPL (J44.0–J44.9), o pagrindine mirties priežastimi – LOPL (J44.0–J44.9), hipertenzija (I10–I15), išeminė širdies liga (I20–I25), aritmijos (I44–I49), širdies nepakankamumas (I50.0–I50.9), smegenų infarktas, insultas arba smegenų kraujagyslių ligų komplikacijos (I63–I64; I69), astma (J45.0–J45.9), ūminis plaučių uždegimas (J18), ūminis kvėpavimo nepakankamumas (J96). **Rezultatai.** Nustatyta, kad mirties atvejų skaičius, kai nustatyta LOPL diagnozė (kaip pagrindinė liga, sukėlus mirtį, kaip tiesioginė mirties priežastis, kaip tarpinė mirties priežastis arba kita svarbi būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi), tarp visos mirusiųjų populiacijos 2019 m. sudarė 0,72 proc., o 2022 m. – 0,62 proc. Tarp mirusiųjų, kuriems nustatyta LOPL diagnozė, ši liga kaip pagrindinė mirties priežastis buvo registruota kas antram mirusiajam (54 proc. 2019 m. ir 45 proc. 2022 m.), o širdies ir kraujagyslių sistemos ligos – kas trečiam (32 proc. 2019 m. ir 35 proc. 2022 m.). Kitos dažniausiai registruotos pagrindinės mirties priežastys buvo išeminė širdies liga (22 proc. 2019 m. ir 2022 m.) bei širdies nepakankamumas ir ūminis plaučių uždegimas (iki 10 proc.). **Išvados.** Tyrimo duomenimis, LOPL kaip pagrindinė mirties priežastis registruojama nepakankamai dažnai. Pažymėtina, kad LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligos dažnai nurodomos kartu, o trečdaliui mirusiųjų pagrindine mirties priežastimi įvardijamos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. **Reikšminiai žodžiai:** LOPL, mirštamumas, mirties priežastys, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a debilitating chronic disease that significantly affects daily activities and quality of life. Approximately 3 million people die from this disease every year, making it the third leading cause of death in the world after ischemic heart disease and stroke. Rising tobacco consumption, population ageing, and the lack of effective treatment are all contributing to a projected increase in COPD-related mortality. Despite its high mortality rate, deaths directly attributable to COPD may be underestimated, as comorbidities such as cardiovascular disease are often recorded as the primary cause of death on death certificates. **Aim of the study.** To assess the main causes of death among individuals in Lithuania whose death certificates listed a diagnosis of COPD in 2019 and 2022. **Methods.** This study presents findings from a retrospective cohort analysis based on death certificate data of Lithuanian patients. The data were retrieved from national population registers and analysed via the State Data Reuse Platform. The analysis included individuals for whom COPD (J44.0–J44.9) was listed as one of the causes of death. The primary causes of death included COPD (J44.0–J44.9), hypertension (I10–I15), ischemic heart disease (I20–I25), arrhythmias (I44–I49), heart failure (I50.0–I50.9), cerebral infarction, stroke or sequelae of cerebrovascular disease (I63–I64; I69), asthma (J45.0–J45.9), acute pneumonia (J18), and acute respiratory failure (J96). **Results.** In 2019, COPD (as the underlying cause, immediate cause, intermediate cause, or contributing condition not directly related to the main cause of death) was indicated in 0.72% of all deaths, and 2022 – 0.62%. Among those with a recorded COPD diagnosis, COPD was identified as the underlying cause of death in 54% of cases in 2019 and 45% in 2022. Cardiovascular diseases were the primary cause of death in 32% of cases in 2019 and 35% in 2022. Other commonly recorded underlying causes of death included ischaemic heart disease (22% in both years), heart failure, and acute pneumonia (each up to 10%). **Conclusions.** This study indicates that COPD is underreported as a leading cause of death. Notably, COPD and cardiovascular diseases frequently co-occur, with cardiovascular conditions recorded as the primary cause of death in roughly one-third of cases where COPD was also diagnosed.

Keywords: COPD, mortality, causes of death, cardiovascular diseases.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1701>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra sekinanti lėtinė liga, kuri pasireiškia kvėpavimo takų ir (arba) alveolių struktūros ir funkcijos sutrikimais, sukeliančiais nuolatinę, progresuojančią obstrukciją, kuri turi įtakos sergančiųjų kasdieniui veiklai ir gyvenimo kokybei. Obstrukcinės plaučių ligų naštos programos (angl. *The Burden of Obstructive Lung Disease*, BOLD) duomenimis, LOPL visame pasaulyje serga 11,2 proc. vyrų ir apie 8,6 proc. moterų [1]. Šiuo metu LOPL yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje po išeminės širdies ligos ir insulto, kasmet dėl jos miršta 3 mln. žmonių, o tai sudaro apie 4,72 proc. visų mirčių [2]. Europos Sąjungoje kvėpavimo takų ligos yra trečia pagal dažnį mirties priežastis, o LOPL sudaro 40 proc. visų mirčių nuo kvėpavimo takų ligų [3]. Dėl didėjančios senstančios populiacijos dalies (ypač didelės pajamas gaunančiose šalyse) ir rūkymo paplitimo augimo besivystančiose šalyse, prognozuojama, kad mirčių nuo LOPL ir susijusių ligų skaičius 2060 m. viršys 5,4 mln. [4].

Gretutinės ligos neigiamai veikia LOPL eigą ir prognozę, daugiausia dėl to, kad jos dažnai nediagnozuojamos, todėl nepakankamai gydomos [5]. Daugiau nei 80 proc. LOPL sergančių pacientų serga bent viena gretutine liga: širdies ir kraujagyslių sistemos liga, cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu, nutukimu, depresija [6]. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, tokios kaip aritmija, miokardo infarktas, širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga ir periferinių kraujagyslių liga, yra dažniausios ir svarbiausios LOPL gretutinės ligos. Jų atsiradimo rizika LOPL sergantiems pacientams yra dvigubai didesnė, palyginti su asmenimis, kurie neserga LOPL, pabrėžiant artimą ryšį tarp širdies ir kraujagyslių sistemos bei apatinių kvėpavimo takų ligų [7]. Įrodyta, kad sergantiesiems LOPL pasireiškianti plaučių emfizema ir lėtinis bronchitas yra susiję su hipoksija, hiperkapnija, kraujagyslių sienelių pažaida, tarpląstelinio užpildo baltymų pusiausvyros sutrikimu ir elastino degradacija. Oksidacinis stresas skatina aterosklerozę, kraujagyslių endotelio disfunkciją, padidėjusį arterijų standumą, prisideda sukeliant tokias ligas, kaip miokardo infarktas, krūtinės angina, insultas, periferinių arterijų liga, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas [7].

LOPL yra nepakankamai diagnozuojama – ji nustatoma vos penktadaliui visų sergančiųjų LOPL. Tai rodo Lamprecht ir kt. (2015) 27 šalyse atliktas didelės imties populiacinis tyrimas: netgi tada, kai po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) santykis buvo mažesnis už apatinę normos ribą, tiriamiesiems LOPL nebuvo diagnozuota [8]. Be to, tiesiogiai su LOPL susijęs mirštamumas nėra pakankamai įvertinamas ir dėl gretutinių ligų. Visa tai leidžia manyti, kad oficialioje statistikoje LOPL kaip

mirties priežastis gali būti nuvertinama, o tai patvirtina populiacinis Kopenhagos miesto širdies tyrimas (angl. *The Copenhagen City Heart Study*) [9]. Iš 12 979 tiriamųjų, stebėtų nuo 1976–1978 m. iki 2001 m., mirė 6 709 asmenys; pagrindine mirties priežastimi LOPL buvo nurodyta 242 atvejais. Tarp tiriamųjų, kuriems pradinio tyrimo metu diagnozuota sunki LOPL, tik 24,9 proc. atvejų mirties priežastimi buvo nurodyta LOPL, o beveik puse atvejų, kai LOPL buvo įrašyta kaip mirties priežastis, FEV_1 ir FVC rodikliai buvo normalūs. Pabrėžtina, kad informacija apie mirusių asmenų gretutines ligas (patologinės būklės, lėmusios mirtį, bet nesusijusios su pagrindine mirties priežastimi) nurodoma ne visada, tai priklauso nuo gydytojo, konstatavusio mirtį, užimtumo ir jo turimų žinių apie asmenį, kuriam buvo konstatuota mirtis [10].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti pagrindines mirusių asmenų, kuriems mirties liudijime nurodyta LOPL diagnozė, mirties priežastis Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

TYRIMO METODAI

Tyrime aprašomi Lietuvos pacientų retrospektyviojo kohortinio tyrimo mirties liudijimų nuasmeninti duomenys, kurie buvo surinkti iš populiacijos duomenų registrų ir išanalizuoti Valstybės sveikatos duomenų pakartotinio naudojimo platformoje. Atlikta asmenų, kuriems viena iš mirties priežasčių nurodyta LOPL (J44.0–J44.9) ir kurių pagrindinė mirties priežastis 2019 m. ir 2022 m. buvo LOPL (J44.0–J44.9), hipertenzija (I10–I15), išeminė širdies liga (I20–I25), aritmijos (I44–I49), širdies nepakankamumas (I50.0–I50.9), smegenų infarktas, insultas arba smegenų kraujagyslių ligų komplikacijos (I63–I64, I69), astma (J45.0–J45.9), ūminis plaučių uždegimas (J18), ūminis kvėpavimo nepakankamumas (J96), mirties priežasčių ir atitikties LOPL eigai (pagal hospitalizacijas, konsultacijas asmens sveikatos priežiūros įstaigose) analizė.

Valstybės registro duomenys apie mirties atvejus, jų priežastis, pagrindines ir gretutines ligas (šiuo atveju – LOPL), taip pat su šia liga susijusias hospitalizacijas ir konsultacijas asmens sveikatos priežiūros įstaigose 2019 m. ir 2022 m. laikotarpiu buvo patikslinta, remiantis Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos (VLK) „Sveidra“ arba e. sveikatos duomenimis pagal asmens identifikavimo kodą, ir panaudota vertinant LOPL mirties rodiklius Lietuvoje.

TYRIMO IMTIS

Į analizę buvo įtraukti Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m. mirę asmenys, kuriems buvo diagnozuota LOPL (J44.0–J44.9), o jų duomenys prieinami Valstybės sveikatos duomenų pakartotinio naudojimo platformoje. Šis tyrimas nekėlė konkrečios mokslinės hipotezės ir buvo grindžiamas visų antrinių duomenų, kuriuos šioje platformoje pateikė Valstybės duomenų agentūra,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

analize. Dėl to tiriamųjų skaičius projekto pradžioje nebuvo žinomas. Tyrimas buvo paremtas tik surinktu atvejų analize.

STATISTINĖ ANALIZĖ

Iš anksto nebuvo suformuluota jokių formalių hipotezių – visos analizės yra aprašomojo pobūdžio. Skaičiuojant procentus arba atliekant kitus aprašomuosius vertinimus, į trūkstamas reikšmes nebuvo atsižvelgta, t. y. analizėje pateikiami tik esami duomenys. Dėl mažos imties tiriamųjų pogrupiai nebuvo formuojami.

REZULTATAI

Mirčių statistika

Remiantis Oficialiosios statistikos portalo duomenimis, 2019 m. Lietuvoje mirė 38 281 asmuo, 2022 m. – 42 884 asmenys (1 lentelė). 274 asmenims 2019 m. ir 265 asmenims 2022 m. viena iš mirties priežasčių (pagrindinė liga, sukėlus mirtį, tiesioginė mirties priežastis, tarpinė mirties priežastis arba kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi) buvo LOPL. Vertinant mirčių, kurių priežastys susijusios su LOPL, ir bendro mirusiųjų skaičiaus santykį, nustatyta, kad 2019 m. šis rodiklis siekė 0,72 proc., o 2022 m. – 0,62 proc. (1 lentelė).

Mirties liudijime LOPL diagnozė galėjo būti įrašyta kaip pagrindinė liga, sukėlus mirtį, tiesioginė mirties priežastis, tarpinė mirties priežastis arba kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi. Rezultatai rodo, kad LOPL buvo įvardyta kaip pagrindinė mirties priežastis 148 asmenims (54 proc.) 2019 m. ir 118 asmenų (45 proc.) 2022 m. (1 lentelė).

LOPL kaip tiesioginė mirties priežastis buvo nurodyta po vieną kartą tiek 2019 m., tiek 2022 m. Mažai

tikėtina, kad LOPL galėtų būti vienintelė tiesioginė mirties priežastis, todėl šie du atvejai, tikėtina, atspindi žmogiškąsias klaidas pildant mirties liudijimą. Analizė pagrįsta tik antrinais registrų duomenimis, todėl nėra galimybės objektyviai patikslinti tiesioginių mirties priežasčių.

LOPL kaip tarpinė mirties priežastis buvo nurodyta 123 asmenims (45 proc.) 2019 m. ir 146 asmenims (55 proc.) 2022 m. Kaip kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi, LOPL buvo įrašyta 24 atvejais (9 proc.) 2019 m. ir 18 atvejais (7 proc.) 2022 m.

LOPL sirgusių asmenų pagrindinės mirties priežastys

2019 m. mirusių asmenų, kurių mirties liudijime LOPL buvo įvardyta kaip pagrindinė liga, sukėlus mirtį, skaičius siekė 148 (54 proc.), o 2022 m. – 118 (45 proc.). Tyrimo duomenimis, LOPL yra daugiausia mirčių sukelianti liga, kai ji jau yra diagnozuota (2 lentelė).

Kitos dažniausios ligos, sukėlusios mirtį asmenims, kuriems diagnozuota LOPL, buvo išeminė širdies liga – po 22 proc. 2019 m. ir 2022 m., širdies nepakankamumas ir ūminis plaučių uždegimas – iki 10 proc. 2019 m. ir 2022 m. (2 lentelė).

Tik apie dešimtadaliu atvejų (8–15 proc.), kai asmenys sirgo LOPL, pagrindine mirties priežastimi buvo liga, nesusijusi su kraujotakos arba kvėpavimo sistemos sutrikimais (1 pav.).

Konsultacijos asmens sveikatos priežiūros įstaigose ir pagrindinės mirties priežastys

2019 m. iš 274 pacientų, kurių mirties liudijime LOPL buvo nurodyta kaip viena iš mirties priežasčių, 221 (81 proc.) asmens ligos istorijoje LOPL įrašyta kaip pagrindinė arba gretutinė diagnozė, t. y. 2019 m.

1 lentelė. LOPL kaip viena iš mirties priežasčių Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

Mirusieji		Metai	
		2019	2022
Iš viso Lietuvoje mirę asmenys	n	38 281	42 884
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL* (J44.0–J44.9)	n	274	265
	Visų mirusiųjų	0,72	0,62
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir LOPL yra pagrindinė liga, sukėlus mirtį	n	148	118
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	54	45
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir LOPL yra tiesioginė mirties priežastis	n	1	1
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	0,4	0,4
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir LOPL yra tarpinė mirties priežastis	n	123	146
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	45	55
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir LOPL yra kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi	n	24	18
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	9	7

* LOPL mirties liudijime įvardyta kaip: 1) pagrindinė liga, sukėlus mirtį; 2) tiesioginė mirties priežastis; 3) tarpinė mirties priežastis; 4) kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

2 lentelė. LOPL bei kitų kraujotakos ir kvėpavimo sistemos ligų, kaip pagrindinių ligų, sukėlusių mirtį LOPL sirgusiems asmenims, pasiskirstymas Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

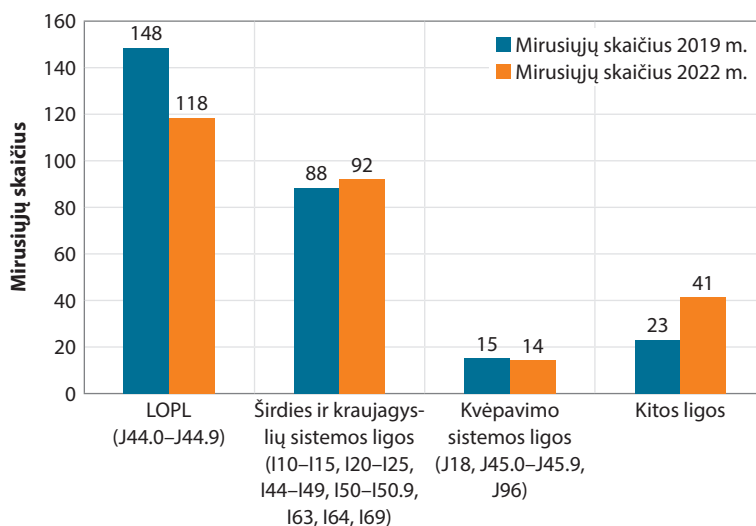
Mirusieji		Metai	
		2019	2022
Iš viso Lietuvoje mirę asmenys	n	38 281	42 884
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL* (J44.0–J44.9)	n	274	265
	Visų mirusiųjų	0,72	0,62
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir LOPL yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	148	118
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	54	45
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir hipertenzija (I10–I15) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	4	5
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	1	2
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir išeminė širdies liga (I20–I25) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	59	57
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	22	22
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir aritmijos (I44–I49) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	3	4
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	1	2
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir širdies nepakankamumas (I50.0–I50.9) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	19	26
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	7	10
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir smegenų infarktas, insultas arba smegenų kraujagyslių ligų komplikacijos (I63–I64; I69) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	3	0
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	1	0
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir astma (J45.0–J45.9) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	0	1
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	0	0,4
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir ūminis plaučių uždegimas (J18) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	9	10
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	3	4
Mirusieji, kai diagnozuota LOPL ir ūminis kvėpavimo nepakankamumas (J96) yra pagrindinė liga, sukėlusį mirtį	n	6	5
	Mirusiųjų, kai diagnozuota LOPL	2	2

*LOPL mirties liudijime įvardyta kaip: 1) pagrindinė liga, sukėlusį mirtį; 2) tiesioginė mirties priežastis; 3) tarpinė mirties priežastis; 4) kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

iki mirties šie pacientai buvo konsultuoti asmens sveikatos priežiūros įstaigose ir konsultacijos metu jiems diagnozuota LOPL. 2022 m. duomenimis, iš 265 pacientų tokių buvo 242 asmenys (91 proc.).

Asmenų, kurie buvo konsultuoti asmens sveikatos priežiūros įstaigose ir kurių konsultacijos metu buvo įvardyta LOPL diagnozė, pagrindinės mirties priežastys Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m. pateikiamos 2 pav. Didžiausiai daliai pacientų, mirusių nuo LOPL, pagrindinė mirties priežastimi buvo įvardyta ta pati diagnozė – 2019 m. tai sudarė 96 atvejus (43 proc.), o 2022 m. – 82 atvejus (34 proc.). Antroje ir trečioje vietose pagal pagrindinės mirties priežasties dažnį buvo išeminė širdies liga ir širdies nepakankamumas (2 pav.).

Kitos širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos ligos, taip pat ligos, kurios nebuvo nurodytos užsakant duomenis iš Valstybės duomenų agentūros, sudarė pavienius atvejus (2 pav.).



1 pav. LOPL, širdies ir kraujagyslių bei kitų kvėpavimo sistemos ligų, kaip pagrindinių ligų, sukėlusių mirtį LOPL sirgusiems asmenims, pasiskirstymas Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Hospitalizacijų skaičius iki mirties

2019 m. iš 274 asmenų, kurių mirčių įrašuose buvo nurodyta LOPL diagnozė, 164 asmenys (60 proc.) bent kartą tais pačiais metais buvo hospitalizuoti. 2022 m.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

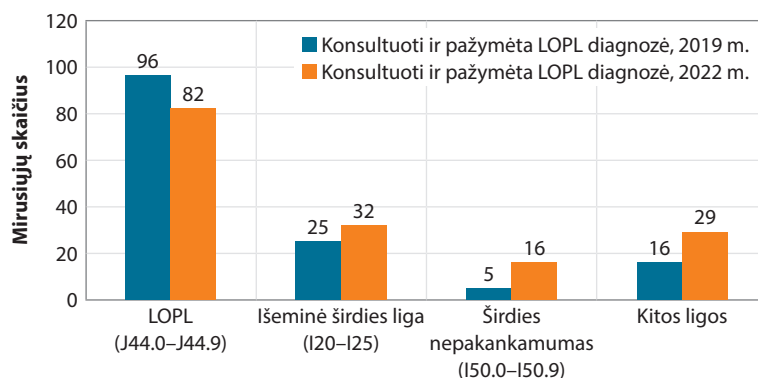
iš 265 asmenų tokių buvo 174 (66 proc.). Iš 164 hospitalizuotų pacientų 2019 m. 101 asmuo (62 proc.) mirė nuo LOPL kaip pagrindinės ligos, sukėlusios mirtį, o 2022 m. – iš 174 hospitalizuotų pacientų – 88 asmenys (51 proc.).

Vertinant hospitalizacijų skaičių, nustatyta, kad dažniausiai pacientai buvo hospitalizuojami vieną kartą, o didėjant hospitalizacijų skaičiui, mirusių pacientų skaičius mažėjo. Didžiausias hospitalizacijų skaičius vienam pacientui, sirgusiam LOPL ir mirusiam 2019 m., buvo septyni kartai, 2022 m. – aštuoni (3 pav.). Tiek 2019 m., tiek 2022 m., daugiausia pacientų mirė be hospitalizacijos tais metais arba hospitalizuoti tik vieną kartą (3 pav.).

REZULTATŲ APITARIMAS

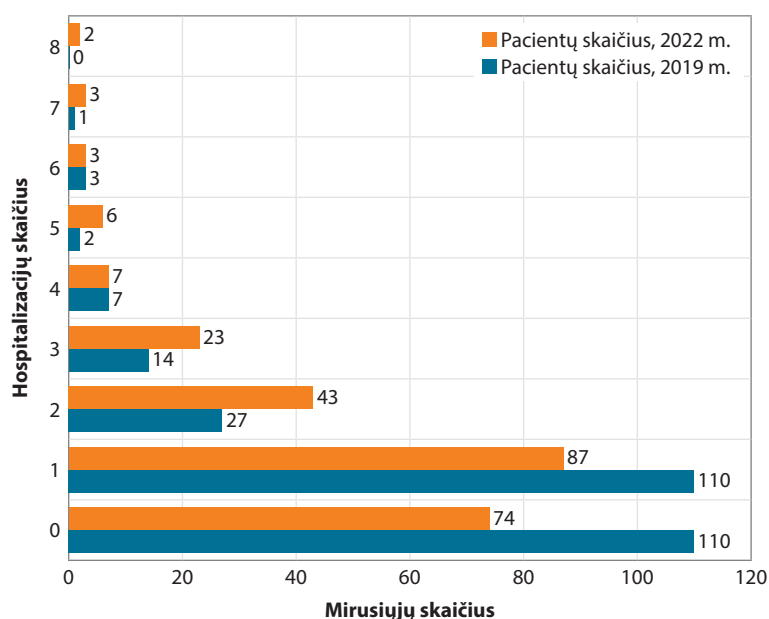
Autorių žiniomis, tai pirmoji Lietuvoje parengta apžvalga, kurioje analizuojamas LOPL pacientų mirštamumas ir jo sąsajos su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, remiantis Valstybės sveikatos duomenų pakartotinio naudojimo platformos antriniais duomenimis. Nustatyta, kad mirtys, kai mirties liudijime LOPL buvo nurodyta kaip pagrindinė liga, tiesioginė, tarpinė mirties priežastis arba kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine priežastimi, sudarė 0,72 proc. visų mirčių 2019 m. ir 0,62 proc. – 2022 m. Kas antram mirusiam asmeniui, kurių mirties liudijime buvo įrašyta LOPL, ši liga buvo pagrindinė mirties priežastis (atitinkamai – 54 proc. 2019 m. ir 45 proc. 2022 m.). Trečdaliui mirusiųjų pagrindine mirties priežastimi buvo įvardytos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, sergant LOPL (32 proc. 2019 m. ir 35 proc. 2022 m.). Dešimtadaliu atvejų (8 proc. 2019 m. ir 15 proc. 2022 m.) pagrindinė mirties priežastis buvo kita liga, nesusijusi su širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo sistemos sutrikimais. Tyrimo rezultatai rodo, kad LOPL yra reikšminga, tačiau dažnai nepakankamai įvertinama mirties priežastis Lietuvoje – ši diagnozė sudaro mažiau nei 1 proc. visų mirties atvejų. LOPL kartu su gretutinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sudaro sudėtingą klinikinę situaciją, apsunkinančią tiek diagnozavimą, tiek tikslios mirties priežasties nustatymą.

Pasaulio sveikatos organizacija nurodo, kad LOPL yra viena iš keturių dažniausių mirties priežasčių pasaulyje, greta širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Šias



2 pav. Asmenų, kurie iki mirties buvo konsultuoti asmens sveikatos priežiūros įstaigose ir kurių konsultacijos metu buvo pažymėta LOPL diagnozė, pagrindinės mirties priežastys Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.



3 pav. Mirusių asmenų, kurių mirties liudijime nurodyta LOPL*, skaičius pagal hospitalizacijų (dėl bet kokios priežasties) dažnį iki mirties Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m.

*LOPL mirties liudijime įvardyta kaip: 1) pagrindinė liga, sukėlus mirtį; 2) tiesioginė mirties priežastis; 3) tarpinė mirties priežastis; 4) kita svarbi patologinė būklė, lėmusi mirtį, bet nesusijusi su pagrindine mirties priežastimi. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

patologijas sieja bendri rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas, mažas fizinis aktyvumas, netinkama mityba ir oro tarša. Šių veiksnių poveikį LOPL bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms lemia uždegiminiai ir pagreitėjusio senėjimo procesai [7]. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, įskaitant vainikinių arterijų ligą, prieširdžių virpėjimą, arterinę hipertenziją, lėtinį širdies nepakankamumą, miokardo infarktą ir insultą, yra vienos dažniausių ir reikšmingiausių gretutinių ligų, kuriomis serga LOPL pacientai [11]. LOPL sergantiems asmenims širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra maždaug 4,5 karto didesnė [12]. Nustatyta, kad miokardo infarkto rizika per 5 d. po vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimo padidėja dukart, o insulto rizika per 6–10 d. išauga 40 proc. [13]. Komplikacijų, įskaitant mirtį nuo širdies ir kraujagyslių sistemos

sutrikimų, tokių kaip miokardo infarktas, insultas, nestabili krūtinės angina arba praeinanti smegenų išemija, rizika padidėja 3,8 karto per pirmąsias 30 d. po LOPL paūmėjimo ir beveik dvigubai per 31–90 d. laikotarpį [14]. Rizika tampa dar didesnė, jei pacientai hospitalizuojami dėl LOPL paūmėjimo – tada santykinė rizika siekia 9,9 [13]. EXACOS-CV (angl. *The EXacerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular diseases*) tyrime, kuriame dalyvavo naujai diagnozuota LOPL sergantys pacientai, nustatyta, kad pirmasis vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas buvo susijęs su didesne mirštamumo nuo visų priežasčių ir ūminių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika [15]. Ši rizika išaugo iškart po paūmėjimo ir išliko padidėjusi vienerius metus, o mirštamumo nuo visų priežasčių rizika – net dvejus metus. Naujai diagnozuota LOPL po pirmojo LOPL paūmėjimo didina sunkių širdies ir kvėpavimo sistemos sutrikimų bei mirštamumo riziką. Mirštamumo nuo visų priežasčių rizika buvo daugiau nei tris kartus didesnė po antrojo paūmėjimo, palyginti su pirmuoju, ir dar labiau išaugo po trečiojo paūmėjimo, palyginti su antruoju, o tai rodo laipsnišką rizikos didėjimą. Panaši tendencija po LOPL paūmėjimo pastebėta ir blogėjant ūminių širdies bei kraujagyslių ligų eigai, ypač per pirmąsias 30 d. esant ūminiam širdies nepakankamumui, prieširdžių virpėjimui ar plazdėjimui, plaučių embolijai arba giliųjų venų trombozei [15].

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos daro didelę įtaką LOPL sergančiųjų mirštamumui, netgi nesunkios ligos eigos atvejais. Nustatyta, kad sergant vidutinio sunkumo LOPL tik 4 proc. mirčių buvo susijusios su kvėpavimo sistemos ligomis, o net 28 proc. – su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis [16]. Didelių imčių LOPL tyrimuose mirčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, dalis sudarė 22–44 proc. [17–20].

Vis dėlto LOPL mirštamumo statistika nevisiškai atspindi tikrąją šios ligos naštą sveikatos sistemai. Ilgalaikių populiacinių kohortinių stebėsenos tyrimų duomenimis, LOPL dažnai neįvardijama net kaip pagrindinė mirties priežastis [21]. Pacientų, sirgusių sunkia LOPL, mirties liudijime ši liga buvo nurodyta tik 57 proc. atvejų. LOPL kaip pagrindinė mirties priežastis įrašyta tik 50 proc. mirusiųjų, kuriems ši diagnozė buvo nustatyta. Tai rodo neatitikimą tarp registrų duomenų – oficialios statistikos ir populiacinių įverčių, grindžiamų tikrąja ligos paplitimo bei mirtingumo analize. Siekiant tiksliai įvertinti mirštamumo riziką, būtinas tikslesnis LOPL diagnozavimas ir registravimas.

Remiantis Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, LOPL Lietuvoje nepatenka į dažniausių mirties priežasčių sąrašą. 2019 m. trys pagrindinės mirties priežastys (81,9 proc. visų mirčių) buvo kraujotakos sistemos ligos, piktybiniai navikai

ir išorinės mirties priežastys [22]. Daugiau nei pusė mirčių (54,6 proc.) įvyko dėl kraujotakos sistemos ligų, 21 proc. – dėl piktybinių navikų, 6,3 proc. – dėl išorinių priežasčių. 2022 m. keturios pagrindinės mirties priežastys (82,4 proc. visų mirčių) buvo kraujotakos sistemos ligos, piktybiniai navikai, COVID-19 ir išorinės mirties priežastys [23]. Nuo kraujotakos sistemos ligų mirė daugiau kaip pusė (52,5 proc.) visų mirusiųjų, nuo piktybinių navikų – 18,4 proc., nuo COVID-19 – 6,1 proc., o dėl išorinių mirties priežasčių – 5,4 proc.

Yra daug priežasčių, dėl kurių visame pasaulyje nepakankamai registruojamos su LOPL susijusios mirtys. Mirtingumo statistika dažnai grindžiama pagrindine mirties priežastimi, nurodyta mirties liudijime. Toks požiūris gali lemti nepakankamą LOPL mirčių reprezentavimą, ypač kai galutinė mirties priežastis yra neaiški. Prie šios problemos prisideda ir skirtinga institucinė mirties liudijimų pildymo praktika bei galimos klaidos, susijusios su tuo, kad gydytojams, atsakingiems už liudijimų pildymą, dažnai stinga informacijos apie paciento medicininę istoriją. Remiantis tarptautinio TORCH (angl. *TOwards a Revolution in COPD Health*) tyrimo duomenimis, net 42 proc. LOPL sirgusių pacientų atvejų ši diagnozė mirties liudijimuose nebuvo paminėta. Be to, 20 proc. mirčių, kurias sukėlė LOPL, atvejų ši liga dokumentuose nebuvo nurodyta apskritai. Galiausiai, vienu iš trijų atvejų, kai mirtį lėmė LOPL paūmėjimas, LOPL nebuvo nurodyta kaip pagrindinė mirties priežastis. Taigi, vertinant mirčių nuo LOPL skaičių negalima remtis vien tik mirties liudijimų duomenimis [24]. Lietuvos duomenys rodo ir tarptautines tendencijas. Mirtys dėl LOPL atskleidžia tik dalį realios situacijos, ypač kai ligos eiga komplikuojasi gretutinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Siekiant objektyviai įvertinti mirštamumo dėl LOPL mastą, būtina atlikti išsamesnius populiacinius tyrimus, įtraukiant gretutinių ligų analizę. Taip pat svarbu stiprinti sveikatos priežiūros specialistų kompetencijas atpažįstant LOPL kaip galimą mirties priežastį ir tiksliai ją dokumentuojant.

Šis tyrimas turi tam tikrų apribojimų. Pirmiausia, tai realios klinikinės praktikos pagrindu atlikta analizė, neatitinkanti griežtų atsitiktinių imčių tyrimų kriterijų. Duomenys buvo aprašomojo pobūdžio ir gauti iš antrinių, nuasmenintų šaltinių, todėl nebuvo galimybės pateikti demografinių rodiklių arba suskirstyti pacientus pagal konkrečius klinikoje požymius. Antra, kaip gretutinės ligos šiame tyrime buvo įvertintos tik širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, neįtraukiant kitų galimų svarbių gretutinių būklių, pvz., onkologinių ligų.

IŠVADOS

Antriniai duomenys ir jų analizės galimybė suteikia reikšmingų įžvalgų vertinant Lietuvos gyventojų sveikatos rodiklius. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad

Moksliniai darbai ir apžvalgos

LOPL kaip mirties priežastis mirties liudijimuose registruojama nepakankamai. LOPL ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligos dažnai diagnozuojamos kartu. Nustatyta, kad trečdaliui mirusiųjų, kuriems buvo diagnozuota LOPL, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos buvo įvardytos kaip pagrindinė mirtį sukėlusią ligą.

Tyrimo rėmėjas

AstraZeneca Lietuva

Gauta 2025 04 25

Priimta 2025 05 05

LITERATŪRA

1. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabaş A, et al. Prevalence and population-attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(11):1353–65.
2. Papaioannou AI, Hillas G, Loukides S, Vassilakopoulos T. Mortality prevention as the centre of COPD management. *ERJ Open Res*. 2024;10(3):00850–2023.
3. OECD, „Main causes of mortality among women and men in EU countries, 2015“, in *Health Status*, OECD Publishing, Paris, 2018.
4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397–412.
5. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15076.
6. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20(8):1160–71.
7. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524.
8. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971–985.
9. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J*. 2006;28(4):781–5.
10. WHO Recommendations for conducting an external inspection of a body and filling in the medical certificate of cause of death. Geneva: World Health Organization; 2022.
11. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218333.
12. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63–70.
13. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7.
14. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):51–7.
15. Daniels K, Lanes S, Tave A, Pollack ME, Mannino DM, Criner G, et al. Risk of death and cardiovascular events following an exacerbation of COPD: the EXACOS-CV US study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:225–41.
16. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115–22.
17. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233–9.
18. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775–89.
19. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–16.
20. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48.
21. Lindberg A, Lindberg L, Sawalha S, Nilsson U, Stridsman C, Lundbäck B, et al. Large underreporting of COPD as cause of death—results from a population-based cohort study. *Respir Med*. 2021;186:106518.
22. Mirties priežastys 2019. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius, 2020.
23. Mirties priežastys 2022. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius, 2023.
24. Drummond MB, Wise RA, John M, Zvarich MT, McGarvey LP. Accuracy of death certificates in COPD: analysis from the TORCH trial. *COPD*. 2010;7(3):179–85.

2012–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė

ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF PATIENTS TREATED AT THE ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTRE, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY, HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS, 2012–2023

KAMILĖ KALUŽEVIČĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹

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

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti ir apibendrinti pacientų, sergančių cistine fibroze (CF), gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre ir registruotų Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registre (ECFSPR), 2012–2023 m. demografinius ir klinikinius duomenis bei palyginti juos su kitų šalių ECFSPR duomenimis. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas. Vertinti 2012–2023 m. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų ir ECFSPR esančių pacientų demografiniai bei klinikiniai duomenys, kurie palyginti su kitų šalių ECFSPR duomenimis. **Rezultatai.** Analizuotu laikotarpiu Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydyti 36 pacientai (20 vyrų ir 16 moterų); aštuoni pacientai mirė, o 23 buvo naujai užregistruoti. Vidutinis amžius, kai buvo diagnozuota CF – $8,0 \pm 3,5$ metų. Visų pacientų diagnozės patvirtintos genetiniais tyrimais. Dažniausiai nustatytas CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) geno patogeninis variantas buvo $\Delta F508$ (83,3 proc., $n = 30$). Vidutinis pacientų amžius (metais) 2012 m. buvo $23,5 \pm 3,3$, 2013 m. – $23,9 \pm 3,7$, 2014 m. – $24,6 \pm 3,7$, 2015 m. – $25,4 \pm 4,1$, 2016 m. – $26,9 \pm 4,2$, 2017 m. – $27,8 \pm 4,0$, 2018 m. – $27,3 \pm 4,6$, 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$, 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$, 2021 m. – $26,7 \pm 7,3$, 2022 m. – $27,0 \pm 6,3$, 2023 m. – $26,9 \pm 6,7$. Vidutinis kūno masės indeksas KMI (kg/m^2) atitinkamai buvo $18,5 \pm 3,3$, $20,0 \pm 2,4$, $19,6 \pm 2,2$, $19,7 \pm 2,8$, $20,1 \pm 2,6$, $19,6 \pm 2,5$, $19,9 \pm 2,8$, $21,6 \pm 2,6$, $21,2 \pm 2,7$, $20,4 \pm 3,4$, $20,5 \pm 2,8$. Plaučių funkcija, vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁; procentais nuo norminio dydžio), atitinkamai siekė $60,9 \pm 28,4$, $61,8 \pm 27,7$, $59,7 \pm 27,5$, $63,9 \pm 29,4$, $63,8 \pm 23,9$, $60,5 \pm 26,7$, $54,5 \pm 25,5$, $67,1 \pm 25,7$, $58,4 \pm 27,8$, $59,5 \pm 27,0$, $59,8 \pm 29,7$, $53,5 \pm 28,0$. Dažniausiai lėtinės kvėpavimo takų infekcijos buvo sukeltos *Staphylococcus aureus* (proc.), atitinkamai – $61,5$, $69,2$, $75,0$, $57,1$, $50,0$, $64,3$, $43,8$, $58,8$, $47,6$, $46,2$, $46,2$, $50,0$. Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui. Antras pagal dažnį lėtinių infekcijų sukėlėjas – *Pseudomonas aeruginosa* (proc.), atitinkamai – $23,1$, $7,7$, $8,3$, $14,3$, $14,3$, $14,3$, $25,0$, $11,8$, $9,5$, $15,4$, $30,8$, $28,6$. Dažniausiai taikyti gydymo būdai – dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija. Dažniausiai nustatyta komplikacija – bronhektazės. **Išvados.** 2012–2023 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre stebėtų ir gydytų pacientų skaičius nuolat augo. Visiems pacientams CF diagnozė patvirtinta atlikus genetinius tyrimus, daugumai jų nustatytas CFTR geno $\Delta F508$ patogeninis variantas. Stebėta ilgėjanti vidutinė gyvenimo trukmė, stabili plaučių funkcija ir KMI. Dažniausi lėtinės infekcijos sukėlėjai buvo *S. aureus* ir *P. aeruginosa*, o medikamentiniam gydymui dažniausiai skirta dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija. Gauti rezultatai siejami su pažangesnėmis diagnostikos galimybėmis, geresne pacientų sveikatos priežiūra, geresniu gydymo prieinamumu bei daugiadalykės komandos svarba.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, demografiniai ir klinikiniai duomenys, analizė, Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registras.

Summary. Aim of the study. To analyse and summarise the demographic and clinical data of patients with cystic fibrosis (CF) who were treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos and registered in the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) between 2012 and 2023, and to compare these data with ECFSPR data from other countries. **Methods.** A retrospective study was conducted. Demographic and clinical data of patients treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre and registered in the ECFSPR from 2012 to 2023 were compared with data

from other countries. **Results.** During the study period, 36 patients (20 men and 16 women) were treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre. Eight patients died, and 23 new patients were registered. The average age at CF diagnosis was 8.0 ± 3.5 years, and all diagnoses were confirmed by genetic testing. The most common CFTR gene mutation was $\Delta F508$ (83.3%, $n = 30$). The average patient age (years) from 2012 to 2023 was: 23.5 ± 3.3 , 23.9 ± 3.7 , 24.6 ± 3.7 , 25.4 ± 4.1 , 26.9 ± 4.2 , 27.8 ± 4.0 , 27.3 ± 4.6 , 27.2 ± 5.0 , 27.8 ± 5.0 , 26.7 ± 7.3 , 27.0 ± 6.3 , 26.9 ± 6.7 . The average BMI (kg/m^2): 18.5 ± 3.3 , 20.0 ± 2.4 , 19.6 ± 2.2 , 19.7 ± 2.8 , 20.1 ± 2.6 , 19.6 ± 2.5 , 19.9 ± 2.8 , 21.6 ± 2.6 , 21.2 ± 2.7 , 20.4 ± 3.4 , 20.5 ± 2.8 . The average FEV₁ (%): 60.9 ± 28.4 , 61.8 ± 27.7 , 59.7 ± 27.5 , 63.9 ± 29.4 , 63.8 ± 23.9 , 60.5 ± 26.7 , 54.5 ± 25.5 , 67.1 ± 25.7 , 58.4 ± 27.8 , 59.5 ± 27.0 , 59.8 ± 29.7 , 53.5 ± 28.0 . The most common chronic infections were caused by *Staphylococcus aureus* (%), respectively 61.5, 69.2, 75.0, 57.1, 50.0, 64.3, 43.8, 58.8, 47.6, 46.2, 46.2, 50.0. All identified cases of *S. aureus* were methicillin-sensitive. The second most common cause of chronic infections was *Pseudomonas aeruginosa* (%), respectively 23.1, 7.7, 8.3, 14.3, 14.3, 14.3, 25.0, 11.8, 9.5, 15.4, 30.8, 28.6. The most frequently prescribed medications were dornase alfa and pancreatic enzymes. The most common CF-related complication was bronchiectasis. **Conclusions.** From 2012 to 2023, the number of patients monitored and treated at the Adult Cystic Fibrosis Centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos increased. CF was genetically confirmed in all patients, with $\Delta F508$ being the most common mutation. An increase in life expectancy was observed, while respiratory function and BMI remained stable. The most frequent chronic infections were caused by *S. aureus* and *P. aeruginosa*, and the most prescribed medications were dornase alfa and pancreatic enzymes. These outcomes are attributed to improved diagnostic capabilities, better patient care, easier access to treatment, and multidisciplinary management.

Keywords: cystic fibrosis, demographic and clinical data, analysis, Adult Cystic Fibrosis Center, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1702>

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta, genetiškai paveldima, visą gyvenimą trunkanti liga. Skaiciuojama, kad visame pasaulyje ja serga daugiau kaip 160 000 žmonių, o tikėtinas nediagnozuotų atvejų skaičius viršija 57 000 [1]. 2023 m. duomenimis, Lietuvoje gyveno 65 asmenys, sergantys CF. Iš jų 48 pacientai įtraukti į Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registrą (ECFSR), o 28 iš šių pacientų gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre.

Liga pasireiškia tada, kai vaikas iš abiejų tėvų paveldi po vieną pakitusį geną, koduojantį CF transmembrininį laidumą reguliuojantį baltymą (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), esantį 7-oje chromosomoje ir turintį būdingą vieną arba kelis patogeninius variantus [2]. Sutrikusi CFTR funkcija lemia sumažėjusią chloridų sekreciją ir padidėjusią natrio jonų absorbciją epitelyje, todėl egzokrininių liaukų sekretas tampa tirštas ir klampus [3]. Ši liga dažniausiai pažeidžia plaučius ir kasą, tačiau gali būti pažeidžiami ir kiti organai bei jų sistemos. CF sergantiems pacientams būdingos dažnos kvėpavimo takų infekcijos, kurioms kartojantis ilgaiui blogėja kvėpavimo funkcija. Taip pat gali atsirasti bronhek-tazės, kraujo atkosėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė ir kitos komplikacijos.

CF yra neįgalumą sukelianti liga, nuolat progresuojanti, bloginanti gyvenimo kokybę bei pasižyminti sutrumpėjusiu sergančiųjų išgyvenamumu. Ši liga riboja paciento galimybes tiek kasdienėje veikloje, tiek planuojant šeimos gyvenimą [4]. Nors CF dažniausiai

diagnozuojama kūdikystėje arba vaikystėje, pastaruoju metu dėl gerėjančių diagnostikos galimybių vis dažniau nustatoma ir suaugusiesiems, ypač tais atvejais, kai ligos eiga yra lengvesnė [5].

Pastarųjų dešimtmečių nauja gydymo strategija reikšmingai pailgino CF sergančių pacientų gyvenimo trukmę [6]. Taip pat atsiranda naujos gydymo galimybės – Lietuvoje pradėtas kompensuoti medikamentinis gydymas CFTR modulatoriais.

Siekiant užtikrinti kokybišką pacientų, sergančių CF, priežiūrą ir geresnius gydymo rezultatus, svarbu ne tik gerinti diagnostikos bei gydymo galimybes, bet ir nuolat analizuoti pacientų demografinius ir klinikinius duomenis, stebėti jų kitimo tendencijas ir lyginti jas su kitų šalių duomenimis. Šiuo tikslu atlikta 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė, vertintos rodiklių kitimo tendencijos per 12 metų (nuo centro veiklos pradžios), o gauti rezultatai palyginti su kitų į ECFSR įtrauktų šalių duomenimis.

METODAI

Atlikta retrospektyvioji pacientų, sergančių CF, gydytų Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre ir registruotų ECFSR, 2012–2023 m. demografinių ir klinikinių duomenų analizė. Vertinta pagrindinių rodiklių kitimo dinamika tiriamuoju laikotarpiu bei šie duomenys palyginti su kitų, į ECFSR įtrauktų šalių rezultatais. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (leidimo numeris 2025-BEC2-0400).

Rinkti, analizuoti ir apibendrinti demografiniai (lytis, amžius, kūno masės indeksas (KMI)), ligos nustaty-

mo (CF diagnozavimo amžius, diagnozės patvirtinimo būdas, CFTR geno patogeniniai variantai, chloridų kiekis prakaitu) ir klinikiniai duomenys (plaučių funkcija, vertinta pagal forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_1), egzokrininė kasos funkcija pagal kasos elastazės išmatose kiekį, mikrobiologiniai skreplių ir bronchų išplovų pasėlių rezultatai, taikytas gydymas, ligos paūmėjimai, kurių metu buvo reikalinga hospitalizacija, jų dažnis bei gydymo stacionare trukmė, ligos komplikacijos). Gauti duomenys lyginti su viešai prieinamose ECFSPR metinėse ataskaitose pateiktais rezultatais. Duomenys rinkti, susisteminti ir analizuoti naudojantis „Microsoft Excel“ programa.

Kiekybiniai kintamieji, aprašat tyrimo rezultatus, pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai su standartiniais nuokrypiais. Pacientų amžius nurodomas vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu, papildomai pateikiant mažiausias ir didžiausias vertes.

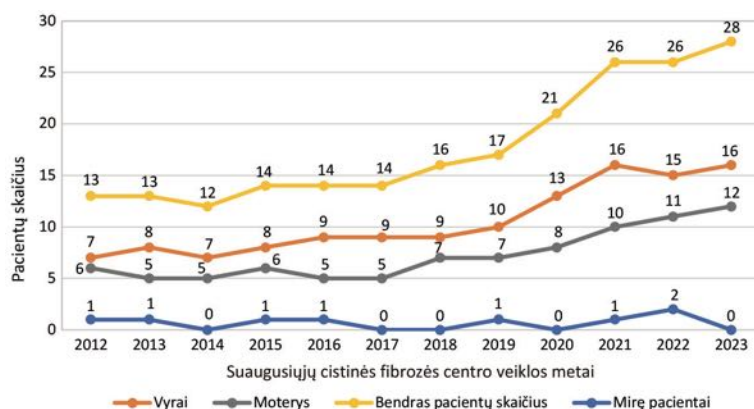
REZULTATAI

2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre iš viso gydyti 36 pacientai (20 vyrų ir 16 moterų). Per analizuotą laikotarpį centre registruoti 23 nauji pacientai (13 vyrų ir 10 moterų). Stebimų pacientų skaičius pasižymėjo nuoseklia didėjimo tendencija: 2012–2013 m. buvo po 13 pacientų, 2014 m. – 12 pacientų, 2015–2017 m. laikotarpiu – po 14 pacientų, 2018 m. – 16 pacientų, 2019 m. – 17 pacientų, 2020 m. – 21 pacientas, 2021–2022 m. – po 26 pacientus, 2023 m. – 28 pacientai (1 pav.).

Vidutinis pacientų amžius 2012 m. buvo $23,5 \pm 3,3$ metų (18,6–28,5), 2013 m. – $23,9 \pm 3,7$ metų (18,1–29,5), 2014 m. – $24,6 \pm 3,7$ metų (19,1–30,5), 2015 m. – $25,4 \pm 4,1$ metų (18,1–31,5), 2016 m. – $26,9 \pm 4,2$ metų (19,1–32,5), 2017 m. – $27,8 \pm 4,0$ metų (20,1–33,5), 2018 m. – $27,3 \pm 4,6$ metų (18,6–34,5), 2019 m. – $27,2 \pm 5,0$ metų (19,6–35,5), 2020 m. – $27,8 \pm 5,0$ metų (19,0–36,6), 2021 m. – $26,7 \pm 7,3$ metų (18,4–37,5), 2022 m. – $27,0 \pm 6,3$ metų (19,4–38,5), 2023 m. – $26,9 \pm 6,7$ metų (18,4–39,5) (2 pav.).

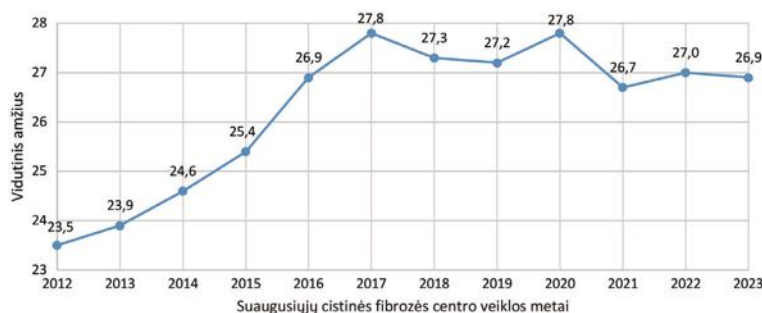
Vidutiniškai CF buvo diagnozuota $8,0 \pm 3,5$ metų amžiaus pacientams. Anksčiausiai diagnozė nustatyta 3 mėn., vėliausiai – 27,1 metų pacientui. Diagnozė iki 18 metų amžiaus buvo nustatyta 86 proc. pacientų ($n = 31$), jų amžiaus vidurkis – $6,1 \pm 5,4$ metų. Liga buvo diagnozuota 14 proc. pacientų ($n = 5$), kai jie jau buvo sulaukę pilnametystės; jų vidutinis amžius – $22,2 \pm 3,8$ metų.

Visiems pacientams liga patvirtinta genetiniai



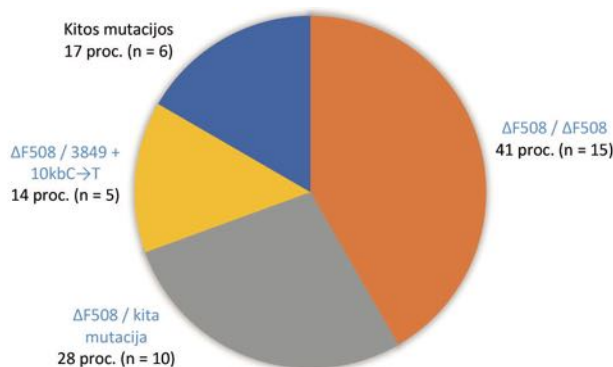
1 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų skaičius

CF – cistinė fibrozė.



2 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų vidutinis amžius

CF – cistinė fibrozė.



3 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų CFTR geno patogeninių variantų pasiskirstymas

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

tyrimais. CFTR geno $\Delta F508$ patogeninis variantas nustatytas 83,3 proc. pacientų ($n = 30$), iš kurių viena dalis buvo homozigotai ($n = 15$) ir heterozigotai ($n = 15$). Antras pagal dažnį patogeninis variantas – $3849 + 10kbC \rightarrow T$, nustatytas 19 proc. pacientų ($n = 7$) (3 pav.). Padidėjusi chloridų koncentracija prakaitu (mėginys teigiamas, kai ne mažesnis 60 mmol/l) rasta 56 proc. pacientų ($n = 20$) ir vidutiniškai siekė $96,2 \pm 17,3$ mmol/l. Chloridų koncentracija prakaitu

Moksliniai darbai ir apžvalgos

nebuvo padidėjusi 19 proc. pacientų ($n = 7$; vidutinis kiekis – $36,3 \pm 20,3$ mmol/l). 25 proc. pacientų ($n = 9$) duomenys nebuvo dokumentuoti – neaišku, ar toks tyrimas buvo atliktas.

Vertintas KMI, kuris kiekvienais analizuotais metais pasiskirstė taip: 2012 m. – $18,5 \pm 3,3$ kg/m², 2013 m. – $20,0 \pm 2,4$ kg/m², 2014 m. – $19,6 \pm 2,2$ kg/m², 2015 m. – $19,7 \pm 2,8$ kg/m², 2016 m. – $20,1 \pm 2,6$ kg/m², 2017 m. – $19,6 \pm 2,5$ kg/m², 2018 m. – $19,9 \pm 2,8$ kg/m², 2019 m. – $21,6 \pm 2,6$ kg/m², 2020 m. – $21,2 \pm 2,7$ kg/m², 2021 m. – $20,4 \pm 3,4$ kg/m², 2023 m. – $20,5 \pm 2,8$ kg/m² (4 pav.). Per mažą kūno masę (kai KMI neviršija 18,5 kg/m²) 2012 m. nustatyta 46,2 proc. ($n = 6$), 2013 m. – 30,7 proc. ($n = 4$), 2014 m. – 41,7 proc. ($n = 5$), 2015 m. – 28,6 proc. ($n = 4$), 2016 m. – 21,4 proc. ($n = 3$), 2017 m. – 35,7 proc. ($n = 5$), 2018 m. – 31,3 proc. ($n = 5$), 2019 m. – 5,9 proc. ($n = 1$), 2020 m. – 4,8 proc. ($n = 1$), 2021 m. – 23,1 proc. ($n = 6$), 2022 m. – 26,9 proc. ($n = 7$), 2023 m. – 17,9 proc. ($n = 5$) (4 pav.).

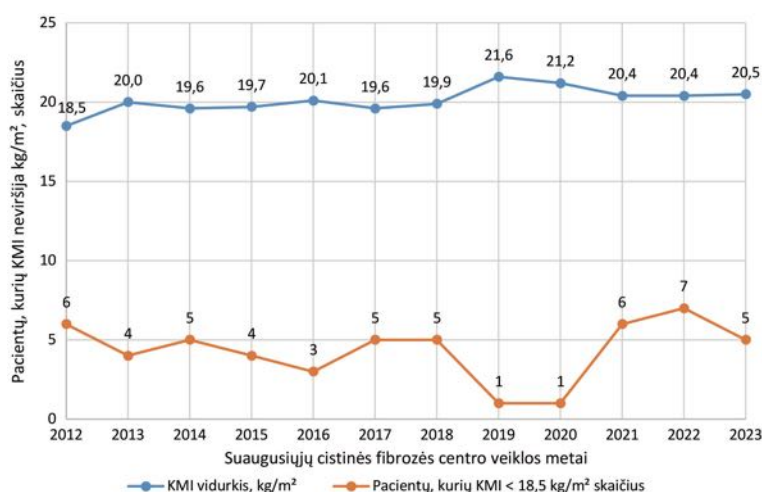
Plaučių funkcija vertinta pagal FEV₁, išreikštą procentais nuo norminio dydžio: 2012 m. – $60,9 \pm 28,4$ proc., 2013 m. – $61,8 \pm 27,7$ proc., 2014 m. – $59,7 \pm 27,5$ proc., 2015 m. – $63,9 \pm 29,4$ proc., 2016 m. – $63,8 \pm 23,9$ proc., 2017 m. – $60,5 \pm 26,7$ proc., 2018 m. – $54,5 \pm 25,5$ proc., 2019 m. – $67,1 \pm 25,7$ proc., 2020 m. – $58,4 \pm 27,8$ proc., 2021 m. – $59,5 \pm 27,0$ proc., 2022 m. – 59,8 proc. $\pm$ 29,7 proc., 2023 m. – $53,5 \pm 28,0$ proc. (5 pav.).

Pacientų, sergančių CF, egzokrininei kasos funkcijai vertinti tirtas kasos elastazės kiekis išmatose (kasos elastazės kiekis išmatose nesiekia 200 µg/g). Vis dėlto šis tyrimas nebuvo atliekamas visiems pacientams. 2012–2016 m. laikotarpiu stigo duomenų apie kasos elastazės kiekį išmatose – jie nebuvo fiksuoti ir ECFSPR. 2017 m. tyrimas atliktas 64 proc. pacientų ($n = 9$): iš jų 56 proc. ($n = 5$) kasos elastazės kiekis išmatose buvo mažesnis nei 200 µg/g, 44 proc. ($n = 4$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2018 m. tirta 31 proc. pacientų ($n = 5$) – visiems nustatytas kasos elastazės kiekis išmatose viršijo 200 µg/g. 2019 m. tirta 35 proc. pacientų ($n = 6$): iš jų 67 proc. ($n = 4$) tyrimo rodiklis nesiekė 200 µg/g, 23 proc. ($n = 2$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2020 m. tirta 33 proc. ($n = 7$) pacientų: iš jų 86 proc. ($n = 6$) – nesiekė 200 µg/g, 14 proc. ($n = 1$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2021 m. tirta 58 proc. ($n =$

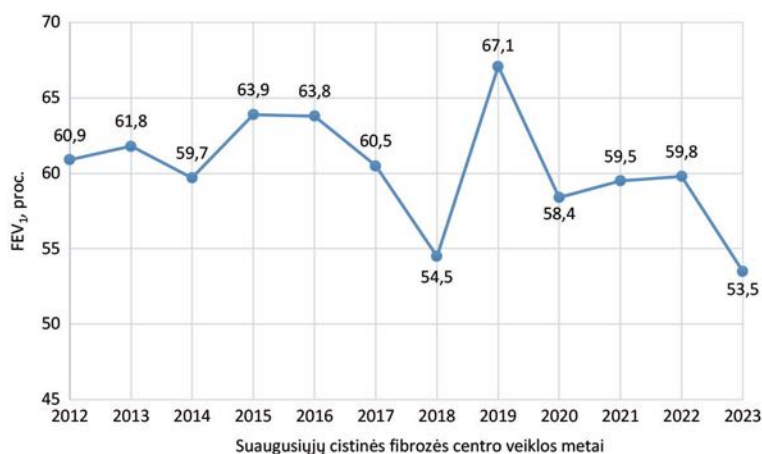
15) pacientų: iš jų 93 proc. ($n = 14$) – nesiekė 200 µg/g, 7 proc. ($n = 1$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2022 m. tirta 42 proc. ($n = 11$) pacientų: iš jų 82 proc. ($n = 9$) – nesiekė 200 µg/g, 18 proc. ($n = 2$) – didesnis arba lygus 200 µg/g. 2023 m. tirta 61 proc. ($n = 15$) pacientų: iš jų 71 proc. ($n = 12$) – nesiekė 200 µg/g, 29 proc. ($n = 3$) – didesnis arba lygus 200 µg/g.

Informaciją apie ligos paūmėjimus, kurių metu reikėjo hospitalizacijos, pavyko surinkti nuo 2018 m. Tokius paūmėjimus patyrė: 2018 m. – 31,3 proc. ($n = 5$), 2019 m. – 41,2 proc. ($n = 7$), 2020 m. – 42,9 proc. ($n = 9$), 2021 m. – 53,8 proc. ($n = 14$), 2022 m. – 57,7 proc. ($n = 15$), 2023 m. – 53,6 proc. ($n = 15$) pacientų. Vidutinė hospitalizacijos trukmė 2018 m. – $7,5 \pm 15$ d., 2019 m. – $10,8 \pm 20,7$ d., 2020 m. – $9,4 \pm 14,6$ d., 2021 m. – $7,1 \pm 5,2$ d., 2022 m. – $20,6 \pm 15,1$ d., 2023 m. – $14,6 \pm 6,3$ d.

Tirtu laikotarpiu dažniausiai nustatytos lėtinės kvėpavimo takų infekcijos (pagal skreplių ir bronchų išplo-



4 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų KMI vidurkis (kg/m²) ir pacientų, kurių KMI neviršija 18,5 kg/m², skaičius
CF – cistinė fibrozė.



5 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų pacientų vidutinis FEV₁, išreikštas procentais nuo norminio dydžio
CF – cistinė fibrozė; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

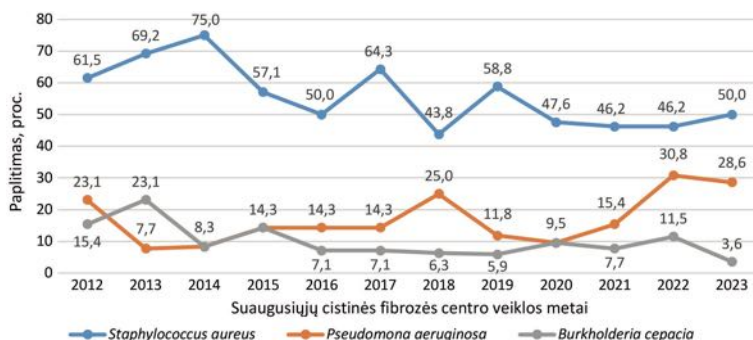
vų pasėlius) buvo sukeltos *Staphylococcus aureus*. 2012 m. infekcija nustatyta 61,5 proc. (n = 8), 2013 m. – 69,2 proc. (n = 9), 2014 m. – 75,0 proc. (n = 9), 2015 m. – 57,1 proc. (n = 8), 2016 m. – 50,0 proc. (n = 7), 2017 m. – 64,3 proc. (n = 9), 2018 m. – 43,8 proc. (n = 7), 2019 m. – 58,8 proc. (n = 10), 2020 m. – 47,6 proc. (n = 10), 2021 m. – 46,2 proc. (n = 12), 2022 m. – 46,2 proc. (n = 12), 2023 m. – 50,0 proc. (n = 14) pacientų (6 pav.). Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui.

Antra dažniausia lėtinių infekcijų, sergant CF, priežastis – *Pseudomonas aeruginosa*. 2012 m. infekcija nustatyta 23,1 proc. (n = 3), 2013 m. – 7,7 proc. (n = 1), 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015–2017 m. – po 14,3 proc. (n = 2), 2018 m. – 25 proc. (n = 4), 2019 m. – 11,8 proc. (n = 2), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 15,4 proc. (n = 4), 2022 m. – 30,8 proc. (n = 8), 2023 m. – 28,6 proc. (n = 8) pacientų (6 pav.).

Rečiau nustatyta *Burkholderia cepacia* sukelta infekcija. 2012 m. ji nustatyta 15,4 proc. (n = 2), 2013 m. – 23,1 proc. (n = 3), 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015 m. – 14,3 proc. (n = 2), 2016–2017 m. – po 7,1 proc. (n = 1), 2018 m. – 6,3 proc. (n = 1), 2019 m. – 5,9 proc. (n = 1), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 7,7 proc. (n = 2), 2022 m. – 11,5 proc. (n = 3), 2023 m. – 7,1 proc. (n = 2) pacientų (6 pav.).

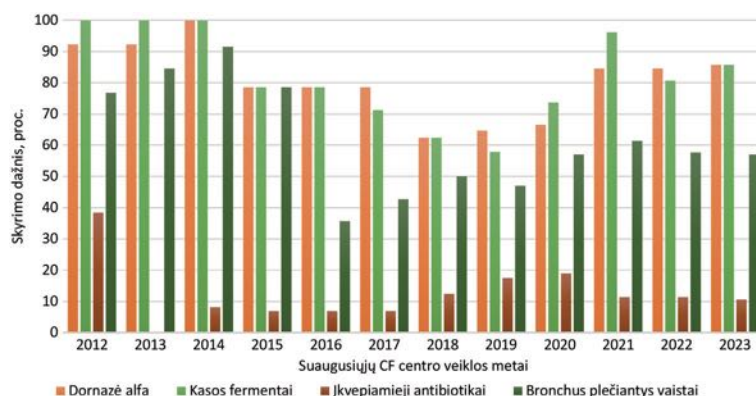
Nustatyti pavieniai lėtinės infekcijos atvejai, sukelti *Stenotrophomonas maltophilia* (2021 m. ir 2023 m. po vieną atvejį), *Achromobacter spp.* (2021–2022 m. – po vieną, 2023 m. – du atvejai). 1–3 pacientams kasmet nustatyti pavieniai *S. maltophilia* infekcijos atvejai, o nuo 2018 m. – pavieniai *H. influenzae* infekcijos atvejai.

Dažniausiai pacientams, sergantiems CF, skirtas medikamentinis gydymas – bronchų sekretų skystinanti dornazė alfa ir pakaitinė kasos fermentų terapija (7 pav.). 2012–2013 m. dornazė alfa buvo skiriama 92,3 proc. (n = 12), 2014 m. – 100 proc. (n = 12), 2015–2017 m. – po 78,6 proc. (n = 11), 2018 m. – 62,5 proc. (n = 10), 2019 m. – 64,7 proc. (n = 11), 2020 m. – 66,7 proc. (n = 14), 2021–2022 m. – po 84,6 proc. (n = 22), 2023 m. – 85,7 proc. (n = 24) pacientų. Pakaitinė kasos fermentų terapija 2012–2013 m. buvo skiriama 100 proc. (n = 13), 2014 m. – 100 proc. (n = 12), 2015–2016 m. – po 78,6 proc. (n = 11), 2017 m. – 71,4 proc. (n = 10), 2018 m. – 62,5 proc. (n = 10), 2019 m. – 57,9 proc. (n = 11), 2020 m. – 73,7 proc. (n = 14),



6 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų lėtinių kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjų paplitimas

CF – cistinė fibrozė.



7 pav. 2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre dažniausiai taikytas medikamentinis gydymas

CF – cistinė fibrozė.

2021 m. – 96,2 proc. (n = 25), 2022 m. – 80,7 proc. (n = 21), 2023 m. – 85,7 proc. (n = 24) pacientų. Bronchus plečiantys vaistai 2012 m. buvo skirti 76,9 proc. (n = 10), 2013 m. – 84,6 proc. (n = 11), 2014 m. – 91,7 proc. (n = 11), 2015 m. – 78,6 proc. (n = 11), 2016 m. – 35,7 proc. (n = 5), 2017 m. – 42,8 proc. (n = 6), 2018 m. – 50,0 proc. (n = 8), 2019 m. – 47,1 proc. (n = 8), 2020 m. – 57,1 proc. (n = 12), 2021 m. – 61,5 proc. (n = 16), 2022 m. – 57,7 proc. (n = 15), 2023 m. – 57,1 proc. (n = 16) pacientų. Gydymas įkvėpjamaisiais antibiotikais 2012 m. skirtas 28,5 proc. (n = 12), 2013 m. neskirtas nė vienam, 2014 m. – 8,3 proc. (n = 1), 2015–2017 m. – po 7,1 proc. (n = 1), 2018 m. – 12,5 proc. (n = 2), 2019 m. – 17,6 proc. (n = 3), 2020 m. – 19,0 proc. (n = 4), 2021–2022 m. – po 11,5 proc. (n = 3), 2023 m. – 10,7 proc. (n = 3). Protonų siurblio inhibitoriai (PPI) pradėti skirti nuo 2019 m. pavieniams pacientams: 2019 m. – 5,9 proc. (n = 1), 2020 m. – 9,5 proc. (n = 2), 2021 m. – 3,8 proc. (n = 1), 2022 m. – 19,2 proc. (n = 5), 2023 m. – 21,4 proc. (n = 6). Ursodeoksicholio rūgštis nuo 2018 m. skirta vienam pacientui, o nuo 2023 m. – dviem pacientams. CFTR modulatorius nuo 2022 m. vartojo tik viena pacientė (gydymas iki 2024 m. nebuvo kompensuojamas); šalutinio vaisto poveikio nestebėta. Be medikamentinio gydymo, pacientams

Moksliniai darbai ir apžvalgos

taip pat taikytos fizinės terapijos priemonės, kvėpavimo mankštos, konsultacijų metu pabrėžta kasdienio fizinio aktyvumo svarba. Tirtu laikotarpiu deguonies terapija kasmet buvo skiriama 1–3 pacientams, o nuo 2022 m. vienam pacientui pradėta taikyti neinvazinė ventiliacija teigiamu slėgiu.

Tiriamuoju laikotarpiu dažniausia CF komplikacija buvo bronhektazės – jos nustatytos 88,9 proc. pacientų ($n = 34$). Lėtinis sinusitas arba pansinusitas nustatytas 33,3 proc. ($n = 12$), kraujavimas iš kvėpavimo takų dokumentuotas 22,2 proc. ($n = 8$), pankreatitai – 11,1 proc. ($n = 4$), cukrinis diabetas, susijęs su CF – 11,1 proc. ($n = 4$), gastroezofaginio reflukso liga – 8,3 proc. ($n = 3$), savaiminis pneumotoraksas – 5,6 proc. ($n = 2$), bronchopulmoninė aspergiliozė – 2,8 proc. ($n = 1$) pacientų.

Tiriamuoju laikotarpiu mirė aštuoni pacientai: keturi vyrai (2013 m., 2016 m., 2021 m., 2022 m.) ir keturios moterys (2012 m., 2016 m., 2019 m., 2022 m.). Vidutinis mirusių pacientų amžius buvo $26,3 \pm 4,8$ metų. Visų jų mirties priežastis buvo ta pati – komplikotos bakterinės infekcijos, sukėlusios progresuojantį kvėpavimo nepakankamumą (vienam pacientui taip pat pasireiškė kraujavimas iš kvėpavimo takų).

REZULTATŲ APTARIMAS

Remiantis išanalizuotais duomenimis, 2012–2023 m. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre gydytų ir stebėtų pacientų skaičius padidėjo daugiau nei dukart. Centre gydoma šiek tiek daugiau vyrų nei moterų. Nors centre vis dažniau gydomi ir stebimi jauni, ką tik pilnametystės sulaukę pacientai, bendras gydomų asmenų vidutinis amžius vis tiek didėja. Daugeliui pacientų CF diagnozė nustatyta vaikystėje (iki 18 metų). Visiems pacientams liga patvirtina genetiniais tyrimais. Dažniausiai nustatytas CFTR geno patogeninis variantas – $\Delta F508$. Pusei pacientų diagnozė patvirtinta papildomai nustatčius padidėjusią chloridų koncentraciją prakaitu. Tiriamuoju laikotarpiu išlaikyta stabili pacientų plaučių funkcija bei KMI. Daugumai pacientų nustatyta sutrikusi kasos egzokrininė funkcija, vertinant sumažėjusį kasos elastazės kiekį išmatose (iki $200 \mu\text{g/g}$). Ligos paūmėjimo metu fiksuotas dažnėjantis hospitalizacijų skaičius. Dažniausiai nustatytos lėtinės kvėpavimo takų infekcijos buvo sukeltos *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Visais atvejais nustatytas *S. aureus* buvo jautrus meticilinui. Retesni lėtinių infekcijų sukėlėjai – *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter* spp., *H. influenzae*. Beveik visiems pacientams skirtas medikamentinis gydymas dornaze alfa, pakaitinė kasos fermentų terapija, daugeliui – bronchus plečiantys vaistai. Rečiau skirtas medikamentinis gydymas PPI, įkvėpiamaisiais antibiotikais, ursodeoksicholio rūgštimi, CFTR modulatoriais. Daugumai pacientų nustatytos su CF susijusios komplikacijos, dažniausia jų – bronhektazės, rečiau – lėtiniai sinusitai, kraujo atkosėjimas.

Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų duomenys buvo palyginti su kitų šalių, dalyvaujančių ECFSPR veikloje, rezultatais. Naujausia prieinama ECFSPR ataskaita publikuota 2022 m.; joje pateikiami 39 Europos šalių bei daugiau kaip 54 tūkst. CF sergančių asmenų duomenys. Daugelyje kitų Europos šalių, kaip ir Lietuvoje, registruota kiek daugiau sergančių vyrų nei moterų. Daugiausia CF sergančių vyrų gyvena Armėnijoje, Kipre, Makedonijoje, Airijoje. Pagal šį rodiklį Lietuva užima 10-ąją vietą [14]. Nors CFTR geno patogeniniai variantai, kurie nulemia CF, vienodai būdingi tiek vyrams, tiek moterims, tačiau mokslinėje literatūroje pažymima, kad didesnę vyrų skaičių gali lemti didesnis moterų mirtingumas. Jų CF eiga įprastai yra sunkesnė, o tai siejama su anatominiiais savitumais (siauresni kvėpavimo takai, mažesnis plaučių tūris), galimu hormoniniu poveikiu (manoma, kad moteriški lytiniai hormonai gali silpninti mukociliarinį klirensą ir slopinti imuninę atsaką infekcijų metu) [8]. Taip pat moterimis CF diagnozė dažniau nustatoma vėliau nei vyrams, o tai gali būti susiję su vėlesniu kvėpavimo takų sutrikimų atsiradimu, nors tikslios šio vėlavimo priežastys vis dar nėra iki galo žinomos [9].

Lietuvoje CF diagnozė nustatoma palyginti vėlai. Remiantis 2022 m. duomenimis, pagal vėlyvą ligos nustatymo amžių Lietuva užima antrą vietą po Gruzijos. Be to, Lietuvoje nustatoma mažiausiai CF atvejų pacientams iki 3 mėn. amžiaus. Tikėtina, kad šis rodiklis susijęs su tuo, jog visuotinė naujagimių patikra dėl CF Lietuvoje pradėta tik 2023 m., o 2022 m. duomenimis, Europoje ji buvo vykdoma 30 šalių, iš kurių 26 turėjo nacionalines patikros programas. Ankstyva diagnostika leidžia greičiau pradėti tinkamą pacientų priežiūrą ir gydymą [10].

Mokslinėje literatūroje teigiama, kad dažniausiai nustatomas CFTR geno patogeninis variantas yra $\Delta F508$, kuris labiausiai paplitęs Europoje, kiek mažiau – Afrikoje ir Azijos šalyse [11]. 2022 m. duomenimis, Lietuvoje, kaip ir daugelyje kitų ESFSPR veikloje dalyvaujančių šalių, dažniausiai nustatytas CFTR geno patogeninis variantas $\Delta F508$ (apie 80 proc. sergančiųjų). Bendras $\Delta F508$ homozigotų ir heterozigotų pasiskirstymas Europoje yra panašus, tačiau tarp šalių fiksuojami reikšmingi skirtumai: daugiausia homozigotų stebima Danijoje, Albanijoje, Kroatijoje, Latvijoje, o daugiausia heterozigotų – Ukrainoje, Estijoje, Norvegijoje, Italijoje [14]. Kitų CFTR geno patogeninių variantų paplitimas taip pat skiriasi priklausomai nuo šalies arba etninių grupių. Lietuvoje dažniau nei kitur nustatomi R553X ir 3849+10kbC→T variantai, tačiau šio reiškinio priežastys ir dėsningumai dar nėra iki galo ištirti [7, 12].

Tiriamuoju laikotarpiu pacientų kvėpavimo funkcija, vertinama pagal FEV₁, išliko stabili. Vis dėlto 2022 m. duomenys rodo, kad Lietuvoje beveik 60 proc. pacientų FEV₁ rodiklis siekė 40–80 proc. norminio dydžio, o

Europos vidurkis – apie 20 proc. pacientų, kurių FEV₁ rodikliai pateko į šį intervalą. Tais pačiais metais Lietuvoje nebuvo registruota pacientų, kurių FEV₁ nesiekė 40 proc. norminio dydžio, o daugiausia tokių atvejų užfiksuota Moldovoje ir Bulgarijoje [14].

Tiriamuoju laikotarpiu Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų KMI išliko stabilus, tačiau daliai pacientų nustatytas per mažas kūno svoris (KMI nesiekė 20 kg/m²). Remiantis 2022 m. ECFSPR duomenimis, Lietuvoje daugiau kaip pusei pacientų nustatytas per mažas kūno svoris; panašus pasiskirstymas stebėtas tarp vyrų ir moterų. Prastesni rezultatai fiksuoti tik Bulgarijoje, Ukrainoje ir Serbijoje [14]. Didesnis KMI siejamas su palankesne ligos eiga – ypač su retesniais ligos paūmėjimais bei geresne plaučių funkcija [13]. Mažas KMI dažnai susijęs su sutrikusia kasos egzokrinine funkcija, dėl kurios blogai pasisavinamos maistinės medžiagos, ypač riebalai, taip pat su padidėjusiu energijos poreikiu dėl nuolatinių lėtinių infekcijų [13]. Prastesnė mitybos būklė ir plaučių funkcija Lietuvoje gali būti susijusi su ribotu gydymo prieinamumu, pvz., CFTR moduliatorių kompensavimas šalyje pradėtas tik 2024 m. Šalyse, kuriose šis gydymas netaikomas, stebimi panašūs KMI ir plaučių funkcijos rodikliai. Literatūros duomenimis, CFTR moduliatorių vartojimas reikšmingai pagerina tiek KMI, tiek kvėpavimo funkciją [15, 16].

Pacientams, sergantiems CF, būdingos kvėpavimo takų infekcijos, kurias dažniausiai sukelia *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* [17]. 2022 m. ECFSPR duomenimis, dažniausi infekcijų sukėlėjai Europoje taip pat buvo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, Lietuvoje – *S. aureus*, *P. aeruginosa*, o *H. influenzae* nustatyta tik pavieniais atvejais, dažniausiai ne kaip lėtinių infekcijų priežastis [14]. Vertinant Europos šalių duomenis, pastebėta, kad *S. aureus* infekcijos dažniau nustatomos vaikystėje, o *P. aeruginosa* tampa vyraujančiu sukėlėju suaugus. Lėtinė *P. aeruginosa* infekcija siejama su dažnesnėmis ir sunkesnėmis CF komplikacijomis bei prastesne plaučių funkcija [20]. ECFSPR duomenimis, per pastarąjį dešimtmetį daugelyje Europos šalių žymiai sumažėjo *P. aeruginosa* sukeltų infekcijų paplitimas visose amžiaus grupėse, o tai siejama su gerėjančia pacientų sveikatos priežiūra [14, 21]. Lietuvoje, palyginti su kitomis ECFSPR šalimis, nustatyta daugiau *B. cepacia* bei *S. maltophilia* sukeltų infekcijų atvejų. *B. cepacia* sukeltoms infekcijoms būdinga sunki eiga, dažnas gydymo neveiksmingumas, didesnis hospitalizacijų poreikis ir mirtinos baigtys [18, 19].

Kasos funkcijai vertinti tiriamas kasos elastazės kiekis išmatose, tačiau tik nedaugelyje šalių šie duomenys pateikiami ECFSPR. Šio registro analizėse sutrikusiai kasos funkcijai vertinti pasirinktas alternatyvus rodiklis – pacientų, kuriems skiriama pakaitinė kasos fermentų terapija, skaičius. 2022 m. duomenimis, ECFSPR šalyse beveik 80 proc. pacientų buvo skiriama

pakaitinė kasos fermentų terapija. Pagal šio gydymo skyrimo dažnį Lietuva užima 11-ąją vietą [14].

Dažniausiai CF gydyti skiriama dornazė alfa. Analizuojamu laikotarpiu Lietuvoje šis vaistas buvo skirtas 62,5–100 proc. pacientų. 2022 m. duomenimis, Lietuva buvo viena iš šalių, kuriose šis gydymas taikomas dažniausiai, kartu su Latvija, Makedonija, Vengrija ir Rumunija [14]. Dornazė alfa mažina kvėpavimo takų sekreto klampumą, gerina mukociliarinį klirensą, todėl padeda sumažinti ligos paūmėjimų dažnį ir gerina kvėpavimo funkciją. Dėl šių priežasčių šis vaistas yra vienas dažniausiai skiriamų pacientams, sergantiems CF [23, 24].

Bronchus plečiantys vaistai taip pat dažnai skiriami CF gydyti, nors jų skyrimo dažnis skirtingose šalyse skiriasi. Dažniausiai šie vaistai skiriami Serbijoje, Latvijoje, Makedonijoje, Austrijoje, Lenkijoje, rečiau – Moldovoje, Slovėnijoje, Rumunijoje. Lietuvoje jie skiriami kiek daugiau nei pusei pacientų, sergančių CF [14]. Bronchus plečiantys vaistai įprastai skiriami esant bronchų obstrukcijai. Manoma, kad jie padeda lengvinti CF simptomus, mažinti bronchų spazmus, gerinti FEV₁ (proc.) bei didinti kitų įkvepiamųjų medikamentų veiksmingumą, gerindami kvėpavimo takų praeinamumą [25].

Lietuvoje įkvepiamieji antibiotikai skiriami santykinai retai – jų paskiriama mažiau nei penktadaliui pacientų. Panaši situacija stebima ir Slovėnijoje, Švedijoje bei Islandijoje, kur šie vaistai taip pat skiriami tik nedidelei pacientų daliai. Dažniausiai šie antibiotikai skiriami Moldovoje, Makedonijoje, Ukrainoje, Latvijoje. Įkvepiamieji antibiotikai įprastai skiriami sergantiesiems lėtinėmis kvėpavimo takų infekcijomis. Literatūros duomenimis, jie gali pagerinti plaučių funkciją, palengvinti simptomus, sumažinti paūmėjimų dažnį bei pagerinti gyvenimo kokybę, nors reikšmingos įtakos išgyvenamumui nedaro [26].

Lietuvoje, kaip ir Norvegijoje, ursodeoksicholio rūgštis skiriama rečiau. Dažniausiai šis vaistas skiriamas Ukrainoje, Makedonijoje, Lenkijoje ir Slovakijoje [14]. Šis gydymas įprastai taikomas pacientams, sergantiems su CF susijusiomis kepenų ligomis, todėl jo skyrimo dažnis gali būti susijęs su tokių komplikacijų paplitimu skirtingose šalyse. Manoma, kad ursodeoksicholio rūgštis gerina kepenų funkciją ir mažina uždegiminių procesų sukeltus struktūrinius kepenų pažeidimus [27, 28].

ECFSPR nepateikia duomenų apie dažniausias CF komplikacijas skirtingose šalyse, tačiau mokslinėje literatūroje jos dažniausiai klasifikuojamos pagal pažeistą organizmo sistemą. Kvėpavimo sistemos komplikacijos apima bronhektazes, kraujo atkosėjimą, pneumotoraksą, plautinę hipertenziją, alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę; virškinimo sistemos komplikacijos – egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą, ūminius ir lėtinius pankreatitus, gastroezofaginio reflukso ligą, įvairius kepenų pažeidimus. Taip pat nurodomos kitos dažnos komplikacijos: su

Moksliniai darbai ir apžvalgos

CF susijęs cukrinis diabetas, osteoporozė, druskos netekimo sindromas, nevaisingumas ir širdies nepakankamumas. Komplikacijų dažnis ir jų pasiskirstymas skirtingose šalyse yra nevienodas [1, 22]. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre dažniausiai nustatyta komplikacija – bronhektazės, kitos dažnos komplikacijos – kraujo atkosėjimas, lėtinis polisinusitas, sinusitas, pankreatitas, cukrinis diabetas, susijęs su CF.

Vienas šios analizės apribojimų – ji apima tik suaugusių pacientų, sergančių CF, duomenis, todėl neatspindi visos sergančiųjų Lietuvoje situacijos. Tiriamuoju laikotarpiu ne visi rodikliai buvo tirti arba užfiksuoti pacientų ligos istorijose. Be to, kai kurie rodikliai (pvz., ligos paūmėjimų dažnis, kasos elastazės kiekis išmatose, CF komplikacijos) nėra pateikiami ir kitų ECFSPR dalyvaujančių šalių duomenų bazėse, todėl ne visus juos galima objektyviai įvertinti ir palyginti.

APIBENDRINIMAS

2012–2023 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre nuosekliai didėjo tiek pacientų skaičius, tiek vidutinis jų amžius, per šį laikotarpį gydymą pradėjo ir nemažai ką tik pilnametystės sulaukusių jaunų pacientų. Visiems pacientams CF diagnozė patvirtinta genetiniais tyrimais, daugumai nustatytas CFTR geno $\Delta F508$ patogeninis variantas. Vis dėlto Lietuvoje CF diagnozė nustatoma palyginti vėlai, taip pat daugiau pacientų pasižymi per mažu kūno svoriu ir prastesne plaučių funkcija nei kitose ECFSPR dalyvaujančiose šalyse. Tikimasi, kad ankstyva diagnostika (nuo 2023 m. Lietuvoje pradėta visuotinė naujagimių patikra dėl CF), gerėjantis gydymo prieinamumas (nuo 2024 m. Lietuvoje pradėta kompensuoti CFTR moduliatorių terapija) bei daugiadalykės komandos pacientų priežiūra reikšmingai prisidės prie didėjančio sergančiųjų amžiaus vidurkio, mažėjančio komplikacijų dažnio ir gerėjančios gyvenimo kokybės ateityje.

Gauta 2025 04 10
Priimta 2025 05 01

LITERATŪRA

1. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt. Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vita Litera“, Kaunas, 2022: 171 p.
2. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis modulator therapies. *Annu Rev Med.* 2023; 74:413–26.
3. Keiser NW, Birket SE, Evans IA, Tyler SR, Crooke AK, Sun X, et al. Defective innate immunity and hyperinflammation in newborn cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferret lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 52(6):683–94.
4. Yu E, Sankari A, Sharma S. Cystic fibrosis. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>. Date last accessed: March 10, 2025.
5. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023; 44(2):242–51.
6. McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(1):S5–12.
7. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K. Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis. *Pulmonologija ir alergologija*, 2019; 3(2):46–53.
8. Lam GY, Goodwin J, Wilcox PG, Quon BS. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res.* 2021; 7(1):00475–2020.
9. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: a longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros.* 2018; 17(2):218–27.
10. Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros.* 2023; 22(3):484–95.
11. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(4):403–9.
12. Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Rosa-Silvestre M, de Asis Sanchez-Martinez E, et al. Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation. *Respir Med.* 2022; 192:106736.
13. Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3):e220740.
14. Cys E. Annual data report [Internet]. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_vs1.0_ECF-SPR_20250130.pdf. Date last accessed: March 10, 2025.
15. Caley LR, Jarosz-Griffiths HH, Smith L, Gale L, Barrett J, Kinsey L, et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023; 22(6):1002–1009.
16. Bass R, Alvarez JA. Nutritional status in the era of highly effective CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59(1):S6–6.
17. Cigana C, Bianconi I, Baldan R, De Simone M, Riva C, Sipiione B, et al. Staphylococcus aureus impacts Pseudomonas aeruginosa chronic respiratory disease in murine models. *J Infect Dis.* 2018; 217(6):933–42.
18. Carlos J, Rafael V. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Ann Med.* 2024; 56(1):2307503.
19. Terlizzi V, Tomaselli M, Giacomini G, Dalpiaz I, Chiappini E. Stenotrophomonas maltophilia in people with cystic fibrosis: a systematic review of prevalence, risk factors and management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023; 42(11):1285–96.
20. Pittman JE, Calloway EH, Kiser M, Yeatts J, Davis SD, Drumm ML, et al. Age of Pseudomonas aeruginosa acquisition and subsequent severity of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46(5):497–504.
21. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2016; 149(2):390–400.
22. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15010.
23. Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B. Dornase alfa in cystic fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1):141.
24. Dornase alfa, an inhaled drug, for treating lung disease in cystic fibrosis [Internet]. [www.cochrane.org](https://www.cochrane.org/CD001127/CF_dornase-alfa-inhaled-drug-treating-lung-disease-cystic-fibrosis). Available at: https://www.cochrane.org/CD001127/CF_dornase-alfa-inhaled-drug-treating-lung-disease-cystic-fibrosis. Date last accessed: April 05, 2025.
25. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD003428.
26. Smith S, Rowbotham NJ. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 11(11):CD001021.
27. van der Feen C, van der Doef HPJ, van der Ent CK, Houwen RHJ. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(6):834–8.
28. Stauffer K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22):8586.

Impulsinės oscilometrijos rodiklių ir FEV₁ palyginimas atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius

COMPARISON OF IMPULSE OSCILLOMETRY INDICES AND FEV₁ DURING METHACHOLINE CHALLENGE AND BRONCHODILATOR TESTS

SABINA GASPEROVIČ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Spirometrija yra dažniausiai naudojamas tyrimas bronchų provokacinio ir plėtimo mėginių metu, tačiau impulsinė oscilometrija gali būti naudojama kaip alternatyvus plaučių funkcijos tyrimo būdas. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti, ar impulsinė oscilometrija gali būti alternatyva spirometrijai, atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius. **Tyrimo metodai.** Tyrime dalyvavo 20 asmenų, kuriems įtarta astma (12 vyrų ir 8 moterys, amžiaus vidurkis – $41,5 \pm 15,1$ metų). Visiems tiriamiesiems atliktas bronchų provokacinis mėginys metacholinu, naudojant aerozolinį dozimetą („Provo.X“, „Ganshorn“, Vokietija). Vertintas forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁), išmatuotas spirometru „SpiroScout“ („Ganshorn“, Vokietija), ir impulsinės oscilometrijos rodikliai, išmatuoti oscilometru „Tremoflo C-100“ („Thorasys“, Kanada): kvėpavimo takų pasipriešinimas 5 Hz (R₅), 20 Hz (R₂₀), 5–20 Hz (R_{5–20}) dažniais, reaktyvumas ties 5 Hz (X₅) ir reaktyvumo plotas ties 5 Hz (AX₅). Šie rodikliai išmatuoti tyrimo pradžioje ir po kiekvienos metacholino dozės, skiriamos provokacinio mėginio metu. Tiriamiesiems, kurių bronchų provokacinio mėginio rezultatai buvo teigiami, atliktas bronchų plėtimo mėginys, įpurškiant 400 µg salbutamolio. Po 15 min. pakartotinai įvertinti FEV₁ ir impulsinės oscilometrijos rodikliai. **Rezultatai.** Visiems tiriamiesiems atlikus bronchų provokacinį mėginį nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija ($p < 0,05$) tarp FEV₁ ir visų impulsinės oscilometrijos rodiklių tyrimo pradžioje ir po paskutinės metacholino dozės, išskyrus tarp pradinių FEV₁ ir R_{5–20}. Skirtumas tarp pradinės FEV₁ vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės ($\Delta_{mch}FEV_1$) statistiškai reikšmingai koreliavo su $\Delta_{mch}R_5$, $\Delta_{mch}X_5$ ir $\Delta_{mch}AX_5$ ($p < 0,05$). Šešiams tiriamiesiems (30 proc.), kurių bronchų provokacinio mėginio rezultatai buvo teigiami, FEV₁ pokytis prieš ir po bronchų plėtimo mėginio ($\Delta_{salb}FEV_1$) statistiškai reikšmingai koreliavo su $\Delta_{salb}X_5$ ir $\Delta_{salb}R_{5–20}$ ($p < 0,05$). **Išvados.** Impulsinė oscilometrija gali būti laikoma alternatyva spirometrijai, atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius. Tinkamiausi impulsinės oscilometrijos rodikliai bronchų provokaciniam mėginiui su metacholinu vertinti yra R₅, X₅ ir AX₅, o atsakui į salbutamolį – X₅ ir R_{5–20}. **Reikšminiai žodžiai:** impulsinė oscilometrija, spirometrija, plaučių funkcijos tyrimai, bronchų provokacinis mėginys, bronchų plėtimo mėginys.

Summary. Spirometry is the standard method for assessing bronchial responsiveness in the methacholine challenge test (MCT) and bronchodilation test (BDT), but impulse oscillometry (IOS) may serve as an alternative. **Aim of the study.** To evaluate whether IOS can substitute spirometry in MCT and BDT. **Methods.** The study included 20 subjects with suspected asthma (12 males, 8 females, mean age 41.5 ± 15.1). All participants underwent MCT using dosimeter (Provo.X, Ganshorn, Germany). FEV₁ (SpiroScout, Ganshorn, Germany) and IOS (Tremoflo C-100, Thorasys, Canada) parameters – airway resistance at 5 Hz (R₅), 20 Hz (R₂₀), 5–20 Hz (R_{5–20}), reactance at 5 Hz (X₅), reactance area at 5 Hz (AX₅) were recorded at the beginning of the test and after each methacholine dose. In subjects for whom MCT was positive, bronchodilation using 400 µg of salbutamol was performed and after 15 min FEV₁ and IOS indices were re-recorded. **Results.** At baseline and after the last methacholine dose a significant correlation was observed between FEV₁ and all IOS indices ($p < 0.05$), except R_{5–20} at baseline. $\Delta_{MCT}FEV_1$ (difference between baseline and after the last methacholine dose) significantly correlated with $\Delta_{MCT}R_5$, $\Delta_{MCT}X_5$ and $\Delta_{MCT}AX_5$ in all subjects ($p < 0.05$). Six subjects (30%) had a positive MCT for whom $\Delta_{BDT}FEV_1$ (difference between the value before and after BDT) significantly correlated with $\Delta_{BDT}X_5$ and $\Delta_{BDT}R_{5–20}$ ($p < 0.05$). **Conclusion.** IOS may be an alternative to spirometry in MCT and BDT. The most informative IOS parameters for MCT were R₅, X₅, and AX₅; for BDT – X₅ and R_{5–20}.

Keywords: impulse oscillometry, spirometry, pulmonary function tests, methacholine challenge test, bronchodilation test.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1703>

IVADAS

Tikslus ir ankstyvas plaučių funkcijos vertinimas yra svarbus diagnozuojant obstrukcines kvėpavimo takų

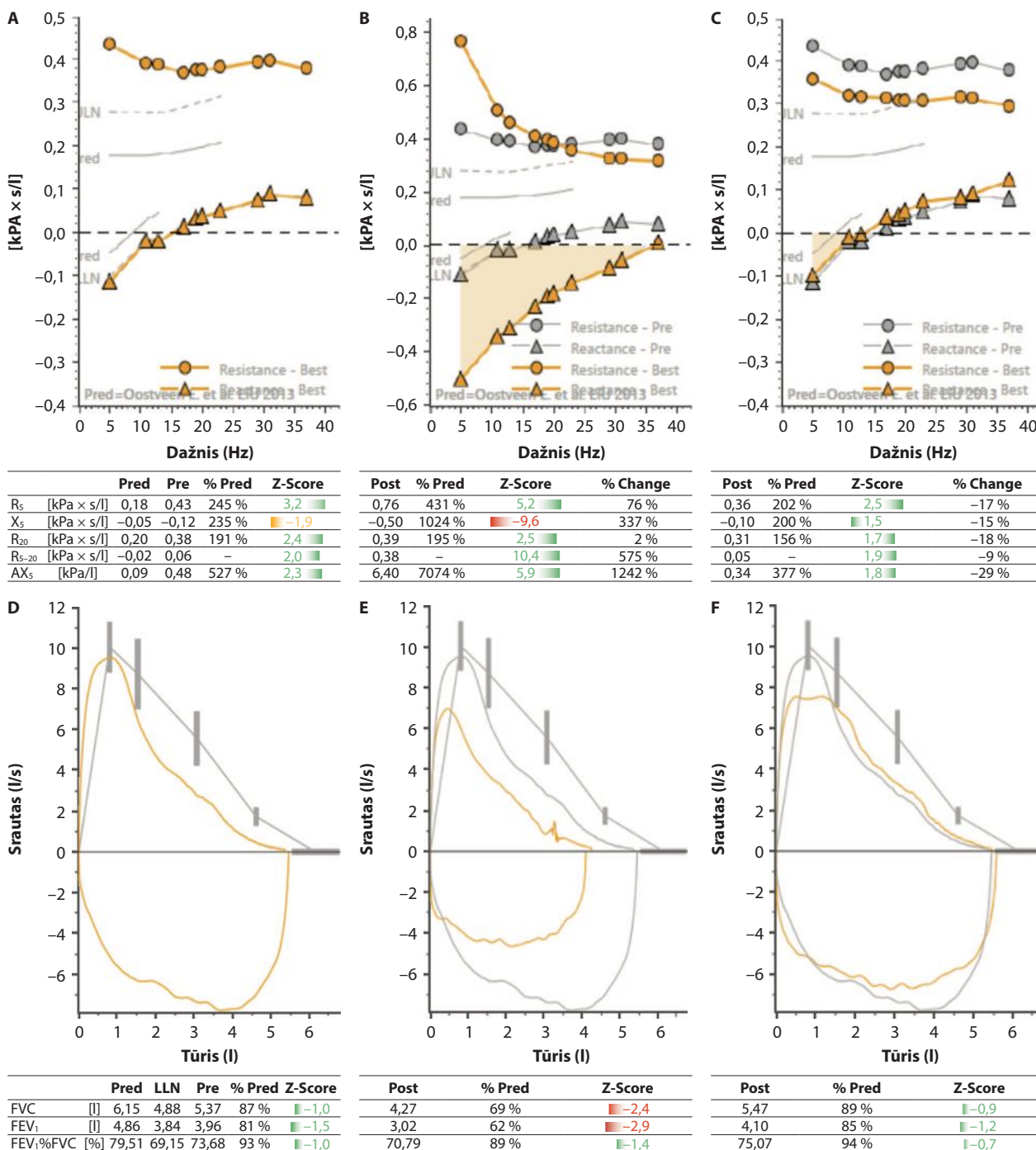
ligas, tokias kaip astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Dažniausias tyrimo metodas vertinant bronchų obstrukciją ir bronchų reakciją į farmakologines me-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

džiagas yra spirometrija, kurios pagrindinis rodiklis yra forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) [1, 2]. Vis dėlto spirometrijai atlikti reikia nemenkų tiriamojo pastangų bei tikslų forsuoto įkvėpimo ir iškvėpimo manevrų, kurie gali būti sudėtingi mažiems vaikams, senyvo amžiaus pacientams arba asmenims, kuriems pasireiškia ryški bronchų obstrukcija [3, 4]. Spirometrija daugiausia atspindi stambiųjų kvėpavimo

takų funkciją, todėl šis tyrimas mažiau jautrus anks-tyviems smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiams [5, 6].

Siekiant išvengti šių apribojimų, vis plačiau taikoma impulsinė oscilometrija – daug žadantis, nuo tiriamojo pastangų nepriklausantis tyrimas, leidžiantis įvertinti kvėpavimo takų pasipriešinimą oro srautui naudojant slėgio svyravimus ramaus kvėpavimo metu [7]. Ši technika suteikia galimybę atskirai vertinti centrinių ir



1 pav. Oscilogramos ir spiogramos skirtinguose ištyrimo etapuose pavyzdžiai: A – pradinė oscilograma; B – oscilograma po provokacinės metacholino dozės; C – oscilograma po salbutamolio įkvėpimo; D – pradinė spiograma; E – spiograma po provokacinės metacholino dozės; F – spiograma po salbutamolio įkvėpimo

AX₅ – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; R₅ – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz; R₂₀ – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 20 Hz; R₅₋₂₀ – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5–20 Hz; X₅ – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz.

periferinių kvėpavimo takų funkciją, pagal tokius rodiklius kaip R_5 (bendras kvėpavimo takų pasipriešinimas), R_{20} (centrinių kvėpavimo takų pasipriešinimas), R_{5-20} (smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas), X_5 (reaktyvumas) ir AX_5 (reaktyvumo plotas) [8].

Nors impulsinė oscilometrija vis plačiau taikoma klinikinėje praktikoje, o susidomėjimas šiuo metodu ir mokslinių tyrimų skaičius auga, šio tyrimo nauda, vertinant plaučių funkciją, vis dar nėra pakankamai ištirta [9]. Kai kurie tyrimai rodo, kad impulsinė oscilometrija gali nustatyti kvėpavimo takų pokyčius patikimiau nei spirometrija bei aptikti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją ankstyvosiose ligos stadijose [10–12]. Kiti tyrėjai pažymi, kad šių dviejų metodų rezultatai gali būti prieštaringi, todėl išlieka abejonų dėl impulsinės oscilometrijos patikimumo ir papildomos diagnostinės vertės, o tai riboja jos platesnį taikymą klinikinėje praktikoje [13–15].

Šiuo tyrimu siekiama įvertinti, ar impulsinė oscilometrija gali būti alternatyva spirometrijai, atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius.

TYRIMO METODAI

Tyrimas vykdytas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje, gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. P3-BE-2-58/2020). Tyrimas atliktas laikantis 1964 m. Helsinkio deklaracijos principų.

Į tyrimą įtraukta 20 Kauno klinikų pacientų, kurių spirometrijos rezultatai buvo normalūs, tačiau kliniškai įtarta astma. Visiems tiriamiesiems atliktas bronchų provokacinis mėginys metacholinu, naudojant aerozolinę dozimetą („Provo.X“, „Ganshorn“, Vokietija). Tyrimo pradžioje ir po kiekvienos metacholino dozės buvo atliekama impulsinė oscilometrija, naudojant oscilometrą „Tremoflo C-100“ („Thorasys“, Kanada), ir spirometrija, naudojant spirometrą „SpiroScout“ („Ganshorn“, Vokietija), vadovaujantis standartinėmis rekomendacijomis [8, 16].

Išmatuoti FEV_1 ir impulsinės oscilometrijos rodikliai: kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz (R_5), 20 Hz (R_{20}), 5–20 Hz (R_{5-20}) dažniais, reaktyvumas ties 5 Hz (X_5), reaktyvumo plotas ties 5 Hz (AX_5). Tiriamiesiems, kurių bronchų provokacinis mėginys buvo teigiamas (FEV_1 sumažėjo bent 20 proc.), atliktas bronchų plėtimo mėginys, skiriant 400 µg salbutamolio. Po 15 min. pakartotinai įvertinti FEV_1 ir impulsinės oscilometrijos rodikliai.

1 pav. pateikiami tyrimo dalyvavusio asmens oscilogramų ir spirogramų pavyzdžiai, užfiksuoti skirtingais tyrimo etapais.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą „IBM

SPSS Statistics 30.0“ (Niujorkas, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Dėl mažos tiriamųjų imties taikyti neparamestriniai statistiniai kriterijai. Dviejų kintamųjų ryšiui vertinti naudotas Spirmeno ranginės koreliacijos koeficientas. Skirtumui tarp dviejų nepriklausomų grupių vertinti naudotas Mano-Vitnio U testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

Analizuoti duomenys: tiriamųjų lytis, amžius, kūno masės indeksas (KMI), FEV_1 ir impulsinės oscilometrijos rodikliai.

REZULTATAI

Tiriamųjų imtį sudarė 12 vyrų (60 proc.) ir 8 moterys (40 proc.). Abiejose tiriamųjų grupėse – tiek neigiamo bronchų provokacinio mėginio (asmenys, kurių bronchų reaktyvumas normalus), tiek teigiamo bronchų provokacinio mėginio (asmenys, kurių bronchų reaktyvumas yra padidėjęs) – vyrų buvo daugiau, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyčių pasiskirstymo nenustatyta ($p > 0,05$). Abiejų grupių amžiaus vidurkiai buvo panašūs. Jauniausiam tiriamajam buvo 22 metai, vyriausiam – 74 metai. KMI vidurkis teigiamo provokacinio mėginio grupėje buvo kiek didesnis, tačiau šis skirtumas taip pat nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$). Neigiamo provokacinio mėginio grupėje nustatytas didesnis FEV_1 vidurkis, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta ($p > 0,05$). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Tarp abiejų tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingų pradinių impulsinės oscilometrijos rodiklių (R_5 , R_{20} , R_{5-20} , X_5 , AX_5) skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$). Tiriamųjų pradiniai impulsinės oscilometrijos rodikliai pateikiami 2 lentelėje.

Visiems tiriamiesiems, atlikus bronchų provokacinį mėginį, nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija ($p < 0,05$) tarp FEV_1 ir visų impulsinės oscilometrijos rodiklių tyrimo pradžioje ir po paskutinės metacholino

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

Tiriamųjų duomenys	Visi tiriamieji	Neigiamo bronchų provokacinio mėginio grupė	Teigiamo bronchų provokacinio mėginio grupė	p reikšmė
Lytis, n (proc.)				
Vyrai	12 (60)	8 (57)	4 (67)	0,78
Moterys	8 (40)	6 (43)	2 (33)	
Amžius, metais (vidurkis ± SN)	42 ± 15	41 ± 14	42 ± 20	0,90
KMI, kg/m ² (vidurkis ± SN)	25,7 ± 3,7	25,5 ± 2,9	26,1 ± 5,5	0,78
FEV_1 , l (vidurkis ± SN)	3,37 ± 0,77	3,50 ± 0,70	3,06 ± 0,92	0,40

FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; KMI – kūno masės indeksas; SN – standartinis nuokrypis.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

2 lentelė. Tiriamųjų pradinės impulsinės oscilometrijos rodikliai

Oscilometrijos rodikliai	Neigiamo bronchų provokacinio mėginio grupė (n = 14)	Teigiamo bronchų provokacinio mėginio grupė (n = 6)	p reikšmė
R_5 , kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,39 $\pm$ 0,09	0,52 $\pm$ 0,21	0,27
R_{20} , kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,33 $\pm$ 0,09	0,39 $\pm$ 0,08	0,78
R_{5-20} , kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,06 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,14	0,13
X_5 , kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	-0,15 $\pm$ 0,05	-0,25 $\pm$ 0,23	0,60
AX_5 , kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,73 $\pm$ 0,47	2,60 $\pm$ 3,65	0,55

AX_5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; R_5 – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz; R_{5-20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5–20 Hz; R_{20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 20 Hz; SN – standartinis nuokrypis; X_5 – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz.

dozės, išskyrus koreliaciją tarp pradinių FEV_1 ir R_{5-20} . Duomenys pateikiami 3 ir 4 lentelėse.

Skirtumas tarp pradinės FEV_1 vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės ($\Delta_{mch}FEV_1$) statistiškai reikšmingai koreliavo su $\Delta_{mch}R_5$, $\Delta_{mch}X_5$ ir $\Delta_{mch}AX_5$ pokyčiais ($p < 0,05$). Koreliacijos grafikai pateikiami 2–4 pav.

Šešiams tiriamiesiems (30 proc.), kurių bronchų provokacinis mėginys buvo teigiamas, skirtumas tarp FEV_1 vertės prieš ir po bronchų plėtimo mėginio ($\Delta_{salb}FEV_1$) statistiškai reikšmingai koreliavo su $\Delta_{salb}X_5$ ir $\Delta_{salb}R_{5-20}$ pokyčiais ($p < 0,05$). Koreliacijos grafikai pateikiami 5 ir 6 pav.

REZULTATŲ APITARIMAS

Tyrimo duomenimis, tinkamiausi impulsinės oscilometrijos rodikliai vertinant bronchų provokacinį mėginį su metacholinu yra R_5 , X_5 ir AX_5 , o vertinant bronchų plėtimo mėginį su salbutamoliu – X_5 ir R_{5-20} . Šie rezultatai leidžia teigti, kad impulsinė oscilometrija gali būti alternatyvus metodas spirometrijai, atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius.

Vertinant impulsinės oscilometrijos rodiklius, bronchų provokacinio mėginio metacholinu tyrimo rezultatai neprieštaruoja anksčiau publikuotiems duomenims. 2021 m. Nazemiyah ir kt. atliko tyrimą, kuriame pacientams, tikėtina sergantiems astma, bronchų provokacinis mėginys metacholinu buvo atliekamas naudojant spirometriją ir impulsinę oscilometriją. Šio tyrimo autoriai išskyrė R_5 rodiklį ir įrodė, kad impulsinė oscilometrija leidžia anksčiau nustatyti bronchų hiperreaktyvumą (net po mažesnės metacholino dozės), palyginti su spirometrija [14]. Straipsnyje aprašyto tyrimo rezultatai taip pat leidžia teigti, kad R_5 yra tinkamas rodiklis bronchų hiperreaktyvumui vertinti.

Panašius rezultatus pateikė ir 2019 m. Gutierrez ir kt., atlikę tyrimą su 3–14 metų vaikais. Tyrimo duome-

3 lentelė. FEV_1 ir impulsinės oscilometrijos rodiklių koreliacija tyrimo pradžioje

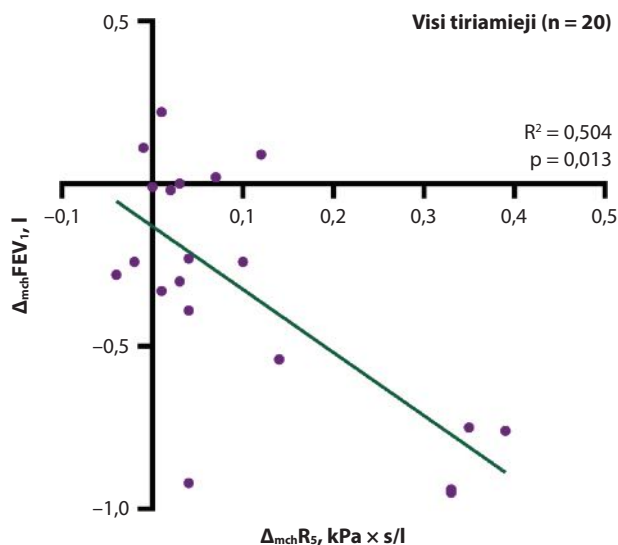
Rodikliai	Visi tiriamieji (n = 20)	p reikšmė
$pradFEV_1$, l (vidurkis $\pm$ SN)	3,37 $\pm$ 0,77	–
$pradR_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,43 $\pm$ 0,14	0,012
$pradR_{20}$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,35 $\pm$ 0,09	0,001
$pradR_{5-20}$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,08 $\pm$ 0,09	0,632
$pradX_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	-0,18 $\pm$ 0,13	0,015
$pradAX_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	1,29 $\pm$ 2,10	0,017

AX_5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; FEV_1 – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; R_5 – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz; R_{20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 20 Hz; R_{5-20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5–20 Hz; SN – standartinis nuokrypis; X_5 – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz.

4 lentelė. FEV_1 ir impulsinės oscilometrijos rodiklių koreliacija po paskutinės metacholino dozės

Rodikliai	Visi tiriamieji (n = 20)	p reikšmė
$paskFEV_1$, l (vidurkis $\pm$ SN)	3,05 $\pm$ 0,86	–
$paskR_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,53 $\pm$ 0,23	0,011
$paskR_{20}$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,37 $\pm$ 0,09	0,031
$paskR_{5-20}$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	0,16 $\pm$ 0,16	0,026
$paskX_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	-0,28 $\pm$ 0,31	0,011
$paskAX_5$, kPa $\times$ s/l (vidurkis $\pm$ SN)	2,82 $\pm$ 4,03	0,012

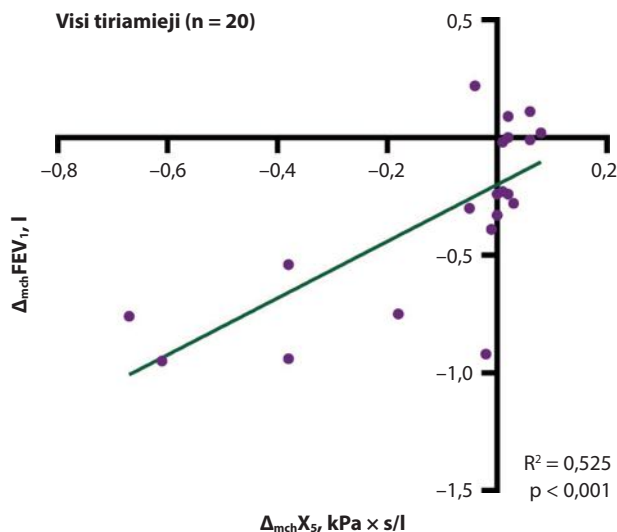
AX_5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; FEV_1 – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; R_5 – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz; R_{20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 20 Hz; R_{5-20} – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5–20 Hz; SN – standartinis nuokrypis; X_5 – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz.



2 pav. Koreliacija tarp $\Delta_{mch}FEV_1$ ir $\Delta_{mch}R_5$

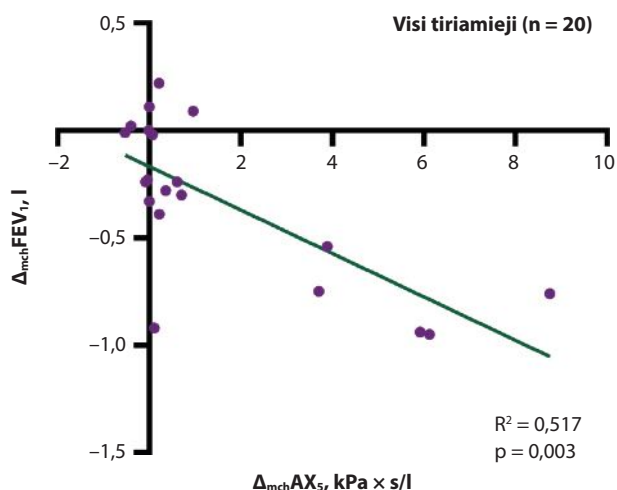
FEV_1 – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; R_5 – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5 Hz; $\Delta_{mch}FEV_1$ – skirtumas tarp pradinės FEV_1 vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės; $\Delta_{mch}R_5$ – skirtumas tarp pradinės R_5 vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės.

nimis, FEV_1 pokyčiai statistiškai reikšmingai koreliavo ($p < 0,05$) su impulsinės oscilometrijos rodiklių pokyčiais provokacinio mėginio metu. Didžiausią statistinį



3 pav. Koreliacija tarp $\Delta_{mch}FEV_1$ ir $\Delta_{mch}X_5$

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; X₅ – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz; $\Delta_{mch}FEV_1$ – skirtumas tarp pradinės FEV₁ vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės; $\Delta_{mch}X_5$ – skirtumas tarp pradinės X₅ vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės.

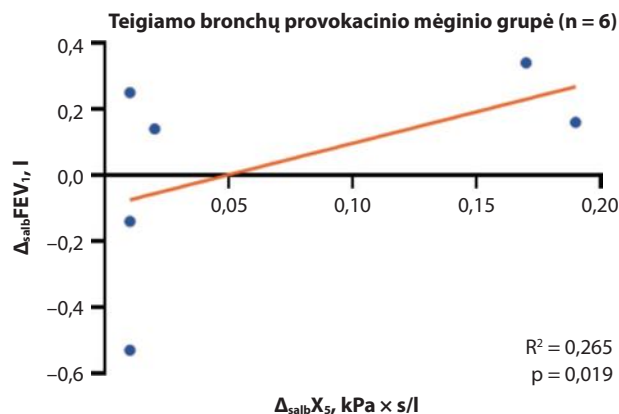


4 pav. Koreliacija tarp $\Delta_{mch}FEV_1$ ir $\Delta_{mch}AX_5$

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; AX₅ – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; $\Delta_{mch}AX_5$ – skirtumas tarp pradinės AX₅ vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės; $\Delta_{mch}FEV_1$ – skirtumas tarp pradinės FEV₁ vertės ir vertės po paskutinės metacholino dozės.

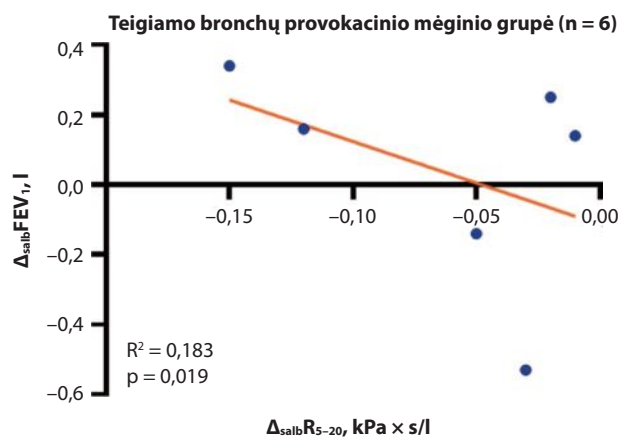
reikšmingumą parodė AX, R₅ ir X₅ [17]. 2023 m. Blanco ir kt. nustatė statistškai reikšmingą koreliaciją ($p < 0,05$) tarp visų impulsinės oscilometrijos rodiklių ir FEV₁ pokyčių, o reikšmingiausiais buvo įvardyti R₅₋₂₀ ir AX [18].

Vertinant impulsinės oscilometrijos rodiklius bronchų plėtimo mėginio salbutamoliu metu, aprašyti kitų autorių atlikti tyrimai patvirtina straipsnyje pateikiamo tyrimo rezultatus. 2024 m. Peng ir kt. atliktos metaanalizės duomenimis, atlikus bronchų plėtimo mėginį impulsinės oscilometrijos rodikliai R₅, R₅₋₂₀ ir X₅ statistškai reikšmingai ($p < 0,05$) koreliuoja su FEV₁ pokyčiais [19]. 2011 m. Nair ir kt. taip pat lygino impulsinės oscilometrijos ir spirometrijos rodiklius po bronchų plėtimo mėginio salbutamoliu. Tyrimo metu nustatyta,



5 pav. Koreliacija tarp $\Delta_{salb}FEV_1$ ir $\Delta_{salb}X_5$

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; X₅ – kvėpavimo takų reaktyvumas ties 5 Hz; $\Delta_{salb}FEV_1$ – skirtumas tarp FEV₁ vertės prieš ir po bronchų plėtimo mėginio; $\Delta_{salb}X_5$ – skirtumas tarp X₅ vertės prieš ir po bronchų plėtimo mėginio.



6 pav. Koreliacija tarp $\Delta_{salb}FEV_1$ ir $\Delta_{salb}R_{5-20}$

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; R₅₋₂₀ – kvėpavimo takų pasipriešinimas ties 5–20 Hz; $\Delta_{salb}FEV_1$ – skirtumas tarp FEV₁ vertės prieš ir po bronchų plėtimo mėginio; $\Delta_{salb}R_{5-20}$ – skirtumas tarp R₅₋₂₀ vertės prieš ir po bronchų plėtimo mėginio.

kad tinkamiausi impulsinės oscilometrijos rodikliai mėginiui vertinti yra R₅ ir X₅ [20]. 2024 m. Jailaini ir kt. nustatė reikšmingą koreliaciją ($p < 0,05$) tarp FEV₁ ir R₅. Tyrėjai taip pat vertino kitą spirometrijos rodiklį – FEF₂₅₋₇₅ proc. (vidutinį forsuoto iškvėpimo srautą tarp 25 ir 75 proc. forsuotos gyvybinės talpos) – ir nustatė, kad jis reikšmingai koreliuoja ($p < 0,05$) su impulsinės oscilometrijos rodikliais: R₅₋₂₀, AX ir X₅ [21]. Straipsnyje aprašytame tyrime reikšmingos koreliacijos tarp FEV₁ ir R₅, atliekant bronchų plėtimo mėginį, nenustatyta, tačiau nemažai autorių išskiria R₅ kaip reikšmingą rodiklį. Taip pat tyrime neanalizuoti kiti spirometrijos rodikliai, kurie nėra esminiai interpretuojant provokacinius arba plėtimo mėginius, todėl jų koreliacija su impulsinės oscilometrijos rodikliais nevertinta.

Šis tyrimas papildė vis gausėjančią literatūrą, skatinančią impulsinės oscilometrijos integravimą į klinikinę praktiką. Vienas iš tyrimo pranašumų – lygiagretus dviejų prietaisų naudojimas, leidžiantis tiesiogiai palyginti

tiriamųjų impulsinės oscilometrijos ir spirometrijos rodiklių rezultatus. Vis dėlto būtina atkreipti dėmesį ir į tam tikrus tyrimo trūkumus. Vienas jų – santykinai mažas imties dydis, kuris galėjo sumažinti statistinę galią aptikti nedidelius skirtumus tarp impulsinės oscilometrijos ir spirometrijos rezultatų. Mažesnė imtis taip pat riboja galimybes įvertinti tyrimo jautrumą ir specifiškumą bei nustatyti vertinimo kriterijus. Standartizuotų vertinimo kriterijų ir norminių verčių apibrėžimas išlieka itin svarbus, siekiant užtikrinti platesnį impulsinės oscilometrijos taikymą klinikinėje praktikoje [22, 23]. Nors abi tiriamųjų grupės nesiskyrė pagal demografinius rodiklius ir pradinį plaučių funkcijos duomenis, vieno centro tyrimo pobūdis gali riboti rezultatų pritaikomumą platesnėms arba įvairesnėms populiacijoms. Vertinant tyrimo rezultatus, būtina apsvastyti KMI įtaką plaučių funkcijos rodikliams. Devynių tiriamųjų KMI viršijo 25,0 kg/m², o dviejų – 30,0 kg/m², taigi daugiau nei pusei (55 proc.) tyrimo dalyvių nustatytas atsvaris arba lengvo laipsnio nutukimas. Įrodyta, kad padidėjęs KMI gali didinti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir keisti jų reaktyvumą, o tai daro įtaką impulsinės oscilometrijos rodikliams, ypač R_s, R_{5–20} ir X_s [24]. Be to, nutukimas gali paveikti ir spirometrijos rodiklius, nepriklausomai nuo kvėpavimo takų ligų [25]. Nors reikšmingų KMI skirtumų tarp tirtų grupių nenustatyta, padidėjęs KMI galėjo paveikti kai kurių plaučių funkcijos tyrimų rezultatų interpretavimą.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo rezultatai patvirtina, kad impulsinė oscilometrija gali būti alternatyva spirometrijai. Vis dėlto, nepaisant metodo pranašumų, jo taikymą klinikinėje praktikoje vis dar riboja neišspręstos problemos – standartizuotų protokolų stygius ir sudėtinga duomenų interpretacija. Siekiant nustatyti impulsinės oscilometrijos normines rodiklių vertes, pritaikyti šį metodą plaučių ligoms diagnozuoti ir jų eigai vertinti, būtini tolesni ilgalaikiai, didelės imties moksliniai tyrimai. Šiuo metu, atsižvelgiant į įrodytus impulsinės oscilometrijos pranašumus ir jos taikymo paprastumą, šis tyrimas turėtų būti laikomas papildomu diagnostikos įrankiu.

Gauta 2025 04 30
Priimta 2025 05 12

LITERATŪRA

1. Stanojević S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarević I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022; 60(1):2101499.
2. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017; 49(5):1601526.
3. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(12):1304–45.
4. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11(1):57–65.
5. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract*. 2015; 1(1):13.
6. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(26):2645–53.
7. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016; 33(4):410–416.
8. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020; 55(2):1900753.
9. Sheen YH, Jee HM, Ha EK, Jang HM, Lee SJ, Lee S, et al. Impulse oscillometry and spirometry exhibit different features of lung function in bronchodilation. *J Asthma*. 2018; 55(12):1343–51.
10. Kostorz-Nosal S, Jastrzębski D, Błach A, Skoczyński S. Window of opportunity for respiratory oscillometry: a review of recent research. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023; 316:104135.
11. Zimmermann SC, Tonga KO, Thamrin C. Dismantling airway disease with the use of new pulmonary function indices. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(151):180122.
12. Postma DS, Brightling C, Baldi S, van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(5):402–16.
13. Park JH, Lee JH, Kim HJ, Jeong N, Jang HJ, Kim HK, et al. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of bronchodilator response in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *J Thorac Dis*. 2019; 11(4):1485–94.
14. Nazemiyah M, Ansarin K, Nouri-Vaskeh M, Sadeghi T, Sharifi A. Comparison of spirometry and impulse oscillometry in methacholine challenge test for the detection of airway hyperresponsiveness in adults. *Tuberc Toraks*. 2021; 69(1):1–8.
15. Houle MC, Cavacece CT, Gonzales MA, Anderson JT, Hunnigake JC, Holley AB, et al. Correlation of impulse oscillometry with spirometry in deployed military personnel with airway obstruction. *Mil Med*. 2023; 188(6):400–6.
16. Malakauskas K, Aleksionienė R, Danila E, Kalinauskaitė-Žukauskė V, Kondratavičienė L, Miliauskas S, ir kt. Spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos. Kaunas. 2024: p. 50.
17. Jara-Gutierrez P, Aguado E, del Potro MG, Fernandez-Nieto M, Mahillo I, Sastre J. Comparison of impulse oscillometry and spirometry for detection of airway hyperresponsiveness to methacholine, mannitol, and eucapnic voluntary hyperventilation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(8):1162–72.
18. Corral-Blanco M, Díaz Campos RM, Peláez A, Melero Moreno C. Beyond forced exhalation: impulse oscillometry as a promising tool for bronchial hyperresponsiveness evaluation. *J Asthma*. 2024; 61(5):427–35.
19. Peng J, Li X, Zhou H, Wang T, Li X, Chen L. Clinical value of impulse oscillometry in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2025; 104(2):100–9.
20. Nair A, Ward J, Lipworth BJ. Comparison of bronchodilator response in patients with asthma and healthy subjects using spirometry and oscillometry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(4):317–22.
21. Jailaini MFM. Correlation between impulse oscillometry with bronchodilator reversibility in asthmatic population in a tertiary referral centre. *Med J Malaysia*. 2024; 79(1):23–9.
22. Salvi S, Ghorpade D, Vanjare N, Madas S, Agrawal A. Interpreting lung oscillometry results: Z-scores or fixed cut-off values? *ERJ Open Res*. 2023; 9(2):00656–2022.
23. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dandurand R, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(163):210208.
24. Deniz S, Kuranoglu N. Comparison of impulse oscillometry measurements according to body mass index in patients with asthma. *BMC Pulm Med*. 2024; 24:586.
25. Peters U, Dixon AE. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12(9):755–67.
26. Köhlhäufel M, Brand P, Scheuch G, Schulz H, Häussinger K, Heyder J. Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. *J Aerosol Med*. 2001; 14(1):1–12.

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas III kartos epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriais. Vieno centro patirtis

NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT WITH THIRD-GENERATION EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS. A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

VAIDA UMBRASIEŅ¹, DIANA BARKAUSKIENĖ¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, LINA POŠKIENĖ², NERINGA VAGULIENĖ¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Patologinės anatomijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems skirtas gydymas III kartos epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), gydymo veiksmingumą ir įvertinti laisvai cirkuliuojančios deoksiribonukleorūgšties (lcDNR) dėl EGFR T790M mutacijos pokyčius kraujo plazmoje gydymo laikotarpiu. **Metodika.** Atlikta retrospektyvioji ir perspektyvioji 47 pacientų, sergančių NSLPV ir 2014–2025 m. gydytų EGFR TKI, duomenų analizė. Pirmos grupės (n = 34) tiriamiesiems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI; antros grupės (n = 13) – pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustatius EGFR T790M mutaciją, gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI. Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys, atsakas į gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas bei lcDNR analizės rezultatai dėl EGFR T790M mutacijos pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI. **Rezultatai.** Ligos progresavimas nustatytas 17 (50,0 proc.) pirmos grupės pacientų ir 11 (84,6 proc.) antros grupės pacientų, skiriant jiems antros eilės gydymą III kartos EGFR TKI ($p < 0,05$). Pirmos grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 15,49 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,84–20,18 mėn.), antros grupės pacientų, skiriant pirmos eilės gydymą – 23,33 mėn. (95 proc. PI – 21,08–34,62 mėn.; $p < 0,05$), o skiriant antros eilės gydymą – 19,87 mėn. (95 proc. PI – 13,91–35,11 mėn.). Pirmos grupės bendro išgyvenamumo mediana siekė 18,47 mėn. (95 proc. PI – 14,94–22,81 mėn.), antros grupės – 48,93 mėn. (95 proc. PI – 37,35–65,39 mėn.) ($p < 0,01$). 2022–2025 m. laikotarpiu septyniems pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR dėl EGFR T790M mutacijos kraujo plazmoje nenustatyta, tačiau liga progresavo. Atlikus pakartotinę navikinio audinio biopsiją, mutacija nustatyta dviem tiriamiesiems (28,6 proc.). **Išvados.** Sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatyta EGFR T790M mutacija ir skirtas antros eilės gydymas III kartos EGFR TKI, nustatytas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas nei tiems, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI. Atvejais, kai lcDNR kraujo plazmoje mutacija nenustatoma, tačiau liga progresuoja, tikslinga atlikti pakartotinę plaučių audinio biopsiją – T790M mutacija nustatoma maždaug trečdaliui (28,6 proc.) tokių pacientų.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo veiksnio receptoriaus, tirozino kinazės inhibitorius, laisvai cirkuliuojanti naviko deoksiribonukleorūgštis.

Summary. Aim of the study. To analyse the effectiveness of third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to evaluate circulating cell-free DNA (cfDNA) in plasma for the detection of the EGFR T790M mutation during treatment. **Methods.** A retrospective–prospective analysis of 47 NSCLC patients treated with EGFR TKIs between 2014 and 2025 was conducted. Group I (n = 34) received third-generation EGFR TKIs as first-line treatment; Group II (n = 13) received first- or second-generation EGFR TKIs as first-line treatment and were switched to third-generation EGFR TKIs upon disease progression and confirmation of the T790M mutation. Demographic and clinical data, treatment response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and cfDNA detection of the T790M mutation in plasma were evaluated in patients receiving first- or second-generation EGFR TKIs. **Results.** Disease progression was observed in 17 (50.0%) Group I patients and 11 (84.6%) Group II patients during second-line treatment with third-generation EGFR TKIs ($p < 0.05$). Median PFS for Group I was 15.49 months (95% confidence interval [CI]: 11.84–20.18 months), for Group II during first-line treatment – 23.33 months (95% CI: 21.08 – 34.62 months) ($p < 0.05$), and during second-line treatment – 19.87 months (95% CI: 13.91–35.11 months). Median OS for Group I was 18.47 months (95% CI: 14.94–22.81 months), and for Group II – 48.93 months (95% CI: 37.35–65.39 months), $p < 0.01$. From 2022 to 2025, among 7 patients treated with first- or second-generation EGFR TKIs, the T790M mutation was not detected in cfDNA plasma

Moksliniai darbai ir apžvalgos

analysis, although disease progression occurred. In 2 of these patients (28.6%), the T790M mutation was confirmed in repeat tumor tissue biopsy. **Conclusions.** NSCLC patients with confirmed EGFR T790M mutation receiving second-line treatment with third-generation EGFR TKIs demonstrated significantly longer OS than those receiving third-generation EGFR TKIs as first-line treatment. Although cfDNA analysis in plasma did not detect the T790M mutation, it was found in 28.6% of repeat tumor biopsies. Therefore, in the case of disease progression and negative cfDNA results, repeat tumor tissue biopsy is recommended. **Keywords:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitor, circulating tumor deoxyribonucleic acid.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1706>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti didžiausią mirtingumą [1]. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2022 m. nustatyta 2,5 mln. naujų plaučių vėžio atvejų, o daugiau nei 1,8 mln. žmonių mirė nuo šios ligos [2]. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) aktyvinančių mutacijų, kaip onkogeninių veiksnių, nustatymas sudarė galimybę skirti tikslinį plaučių vėžio gydymą, atsižvelgiant į paciento genetinį profilį. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad EGFR tirozino kinazės inhibitoriai (TKI) reikšmingai prailgina pacientų išgyvenamumą, palyginti su platinos pagrindo chemoterapija anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) ir turintiems 19 egzono deleciją arba 21 egzono L858R taškinę mutaciją. Šie duomenys leido kliniškai patvirtinti I ir II kartos EGFR TKI skyrimą pacientams, sergantiems NSLPV su EGFR mutacija [3]. Vis dėlto dažniausiai per 12 mėn. nuo gydymo pradžios vėžinės ląstelės neišvengiamai tampa atsparios I ir II kartos EGFR TKI [4]. Atsparumo išsivystymas lemia ligos progresavimą, todėl gydymas turi būti keičiamas. Vienu reikšmingiausiu biožymeniu, lemiančiu ligos progresavimą, galima laikyti antrinės T790M 20 egzono mutacijos atsiradimą naviko audinyje. Ši mutacija aptinkama 50–60 proc. navikų mėginių po gydymo I arba II kartos EGFR TKI [4]. III kartos EGFR TKI osimertinibas, priešingai nei I ir II kartos EGFR TKI, gali selektyviai slopinti ne tik EGFR aktyvinančias mutacijas, bet ir gydymui atsparią T790M mutaciją. Dėl šios priežasties rekomenduojama pakartotinė navikinio audinio biopsija ligai progresuojant, siekiant įvertinti T790M mutaciją ir skirti tikslinį antros eilės gydymą. Navikinio audinio biopsijos atlikimo dažnį dažnai riboja tai, kad procedūra yra invazinė, biopsinės medžiagos paėmimas gali būti sudėtingas dėl naviko vietos arba blogos paciento sveikatos būklės [3]. EGFR mutacijų nustatymas naudojant laisvai cirkuliuojančią deoksiribonukleorūgštį (lcDNR) gali būti alternatyvus būdas vertinti navikinio audinio genotipą. Kai kurie tyrimai rodo, kad EGFR T790M mutacijos nustatymo kraujo plazmoje rezultatai atitinka navikinio audinio analizės duomenis, tačiau yra ir prieštarų duomenų [5].

Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose gydytų sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas III kartos EGFR TKI, gydymo veiksmingumą ir įvertinti lcDNR duomenis dėl EGFR T790M mutacijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji ir perspektyvioji 47 pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV, duomenų analizė. Šiems pacientams nuo 2014 m. vasario 15 d. iki 2025 m. kovo 24 d. skirtas gydymas EGFR TKI. Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. BE-2-30).

Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: pirmos grupės ($n = 34$) tiriamiesiems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI; antros grupės ($n = 13$) – pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustačius EGFR T790M mutaciją, gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI. Nuo 2022 m. rugsėjo 1 d. Kauno klinikų Onkologijos ir hematologijos klinikos Chemoterapijos dienos stacionaro poskyryje pradėta tirti pacientų, sergančių NSLPV ir gydomų I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR, siekiant nustatyti EGFR T790M mutaciją kraujo plazmoje. Iki 2025 m. kovo 24 d. tokių pacientų buvo septyni. Tyrimo tikslais pacientų kraujo mėginiai (9 ml) imti vieną kartą per mėnesį, pacientams atvykus į įprastus vizitus Chemoterapijos dienos stacionaro poskyryje. Tiriamųjų veninio kraujo mėgintuvėliai siųsti į Kauno klinikų Patologinės anatomijos kliniką, kur lcDNR analizuota dėl EGFR T790M mutacijos.

Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys, atsakas į gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas bei lcDNR analizės rezultatai dėl EGFR T790M mutacijos pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI. Ligos progresavimas vertintas pagal RECIST 1.1 kriterijus.

Tyrimo duomenys apdoroti naudojant „Microsoft Excel 2021“, o statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 29.0“ programą. Tiriamiesiems požymiams apibūdinti taikytos aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis ir mediana. Priklausomybei tarp dviejų kintamųjų vertinti naudotas chi kvadrato

(χ^2) kriterijus. Duomenų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Tiriamųjų skirstymas į grupes, jų demografiniai, klinikiniai ir ligos morfologiniai duomenys bei skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

Ligos atsakas į taikytą gydymą pateikiamas 2 lentelėje.

Visų 47 tiriamųjų, kuriems taikytas pirmos eilės gydymas EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 18,63 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 16,87–25,08 mėn.). Skiriant gydymą III kartos EGFR TKI, ligos progresavimas nustatytas 17 pirmos grupės pacientų (50,0 proc.) ir 11 antros grupės pacientų (84,6 proc.) (p < 0,05). Pirmos grupės tiriamųjų, kuriems skirtas gydymas III kartos EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 15,49 mėn. (95 proc. PI – 11,84–20,18 mėn.), o antros grupės tiriamųjų, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 23,33 mėn. (95 proc. PI – 21,08–34,62 mėn.) (p < 0,05). Antros grupės sergančiųjų, kurių liga progresavo (skyrus I arba II kartos EGFR TKI) ir vėliau taikytas gydymas III kartos EGFR TKI, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 19,87 mėn. (95 proc. PI – 13,91–35,11 mėn.) (1 pav.).

Pirmos grupės bendro išgyvenamumo mediana siekė 18,47 mėn. (95 proc. PI – 14,94–22,81 mėn.), o antros grupės – 48,93 mėn. (95 proc. PI – 37,35–65,39 mėn.), p < 0,01 (2 pav.).

Iš septynių pacientų, kuriems kraujo plazmoje tir-

1 lentelė. Sergančiųjų NSLPV skirstymas į grupes, demografiniai, klinikiniai ir ligos morfologiniai duomenys bei skirtas gydymas

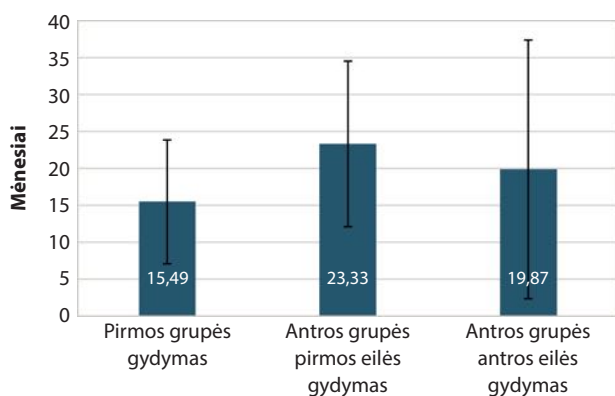
Rodiklis	Pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI	Pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI	p reikšmė
Tiriamųjų skaičius, n (proc.)	13 (27,7 proc.)	34 (72,3 proc.)	–
Amžius, metai (vidurkis ± SN)	69,08 ± 13,46	70,12 ± 10,93	> 0,05
Lytis			
Vyrai	3 (23,0 proc.)	8 (23,5 proc.)	> 0,05
Moterys	10 (76,9 proc.)	26 (76,5 proc.)	
Rūkymas			< 0,05
Rūko	1 (7,7 proc.)	0 (0 proc.)	
Neberūko	2 (15,4 proc.)	5 (14,7 proc.)	
Nerūkė	8 (61,5 proc.)	10 (29,4 proc.)	
Nežinoma	2 (15,4 proc.)	19 (55,9 proc.)	
Histologinis tipas			–
Adenokarcinoma	13 (100 proc.)	34 (100 proc.)	
EGFR mutacija			> 0,05
19 egzone	11 (84,6 proc.)	20 (58,8 proc.)	
21 egzone	2 (15,4 proc.)	14 (41,2 proc.)	
Gydymas			–
Erlotinibas	4 (30,8 proc.)	–	
Afatinibas	1 (7,7 proc.)	–	
Gefitinibas	8 (61,5 proc.)	–	
Osimertinibas	–	34 (100 proc.)	

EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriai; n – tiriamųjų skaičius; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Ligos atsakas į taikytą gydymą pagal RECIST 1.1 kriterijus

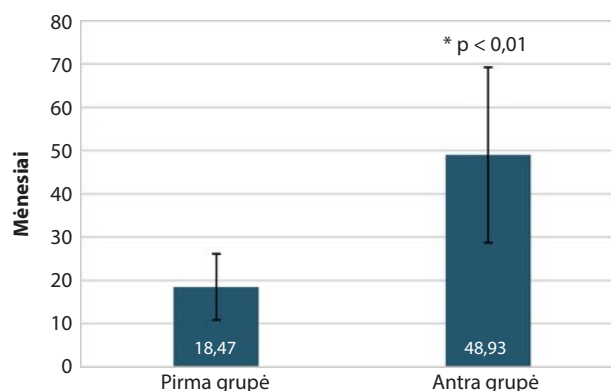
Atsakas	I arba II kartos EGFR TKI, n (proc.)	III kartos EGFR TKI, n (proc.)	p reikšmė
Bendras atsakas į gydymą	1 (7,7 proc.)	26 (76,4 proc.)	< 0,01
Stabili liga	9 (69,2 proc.)	4 (11,8 proc.)	
Ligos progresavimas	3 (23,1 proc.)	4 (11,8 proc.)	

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriai; n – tiriamųjų skaičius.



1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Duomenys grafike pateikiami mediana.



2 pav. Bendras išgyvenamumas

Duomenys grafike pateikiami mediana.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

EGFR TKI į III kartos EGFR TKI osimertinibą. Likusiems penkiems pacientams, kuriems T790M mutacija nenustatyta, gydymas osimertinibu netaikytas, todėl jie nebuvo priskirti antrai grupei.

REZULTATŲ APITARIMAS

Dažnai pacientai, sergantys plaučių vėžiu, gydymą pradeda jau pažengusioje ligos stadijoje, todėl gydymo galimybės yra ribotos, o prognozė bloga. Penkerių metų išgyvenamumo rodiklis nesiekia 15 proc. [6]. EGFR TKI yra pirmos eilės gydymo pasirinkimas pacientams, sergantiems išplitusiu NSCLP, kai nustatytos EGFR mutacijos [7]. Jos yra vienos dažniausiai aptinkamų mutacijų sergant NSCLP, todėl jų nustatymas yra būtinas prieš skiriant gydymą. EGFR mutacijų paplitimas Europoje siekia apie 14 proc. NSCLP atvejų [5]. Iš jų 19 egzono delecija ir 21 egzono L858R taškinė mutacija sudaro 90 proc. visų EGFR mutacijų. Šios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems pacientams, o dažniau pasitaikanti – 19 egzono delecija [8]. Straipsnyje aprašytame tyrime dalyvavo 36 moterys (76,6 proc.) ir 11 vyrų (23,4 proc.); 18 pacientų (38,3 proc.) niekada nerūkė, o septyni (14,9 proc.) – buvę rūkoriai. 19 egzono delecija nustatyta 31 pacientui (65,9 proc.), o 21 egzono L858R taškinė mutacija – 16 pacientų (34,1 proc.).

Taikinių terapija pasižymi dideliu veiksmingumu, selektyvumu ir minimaliomis nepageidaujamomis reakcijomis. Taikant EGFR TKI, sergančiųjų plaučių vėžiu išgyvenamumas reikšmingai prailgėja, palyginti su platinos pagrindo chemoterapija. Nors I ir II kartos EGFR TKI atsakas į gydymą yra geras ir gali siekti 60–70 proc., daugeliui pacientų per 8–14 mėn. nuo gydymo pradžios išsivysto atsparumas taikomam gydymui, o vidutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė siekia 9–15 mėn. [6]. Straipsnyje aprašytame tyrime nustatytas išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo ilgesnis – 23 mėn. III kartos EGFR TKI osimertinibas sukurtas siekiant įveikti atsparumą, kuris dažniausiai išsivysto gydant I arba II kartos EGFR TKI dėl T790M mutacijos. Pastebėta, kad skiriant osimertinibą kaip antros eilės gydymą pacientams, kuriems nustatyta T790M mutacija, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekia 10 mėn., o gydant chemoterapija – tik 4 mėn. [9]. Straipsnyje aprašyto tyrimo duomenimis, išgyvenamumas be ligos progresavimo, skiriant III kartos EGFR TKI osimertinibą kaip antros eilės gydymą, siekia 19 mėn. Bendras išgyvenamumas, taikant III kartos EGFR TKI kaip antros eilės gydymą, literatūros duomenimis, siekė 61 mėn. [10]. Atlikto tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustatius T790M mutaciją gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI, bendras išgyvenamumas siekė 48 mėn. III fazės FLAURA tyrimo duomenimis, skiriant III kartos

EGFR TKI kaip pirmos eilės gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 18 mėn., o bendras išgyvenamumas – 33 mėn. [9]. Atlikto tyrimo rezultatai buvo panašūs – išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 15 mėn., o bendras išgyvenamumas – 18 mėn.

Nors EGFR mutacijų nustatymo auksiniu standartu laikoma navikinio audinio biopsija, lcDNR tyrimas iš kraujo plazmos yra pacientui patogesnis, saugesnis ir leidžia greičiau gauti rezultatus [11]. Be to, jis gali padėti anksti nustatyti ligos progresavimą ir pagerinti paciento prognozę [12]. Literatūros duomenimis, EGFR T790M mutacijos nustatymo dažnis atliekant lcDNR tyrimą svyruoja nuo 25 iki 50 proc. [13]. III fazės klinikinis tyrimas AURA3 parodė, kad lcDNR tyrimo ir pakartotinės navikinio audinio biopsijos rezultatų atitikimas siekė 51 proc. [14]. Šiame straipsnyje aprašytame tyrime iš septynių pacientų, kuriems taikytas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR tyrimu EGFR T790M mutacija kraujo plazmoje nebuvo nustatyta. Manoma, kad šios mutacijos aptikimo tikimybė priklauso ir nuo naviko dydžio bei ekstratorakalinių metastazių. Tyrimai rodo, kad EGFR T790M mutacija dažniau nustatoma pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, nei tiems, kuriems metastazės kauluose neaptiktos [15].

IŠVADOS

Sergantiems NSCLP, kuriems nustatyta EGFR T790M mutacija ir skirtas antros eilės gydymas III kartos EGFR TKI, nustatytas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas nei tiems, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI. Atvejais, kai lcDNR kraujo plazmoje mutacija nenustatoma, tačiau liga progresuoja, tikslinga atlikti pakartotinę plaučių audinio biopsiją – T790M mutacija nustatoma maždaug trečdaliui (28,6 proc.) tokių pacientų.

Gauta 2025 04 29

Priimta 2025 05 07

LITERATŪRA

1. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(10):1653–71.
2. International agency for research on cancer. “Lung cancer awareness month 2024”. Available at: <https://www.iarc.who.int/news-events/lung-cancer-awareness-month-2024/>. Date last updated: November 4 2024. Date last accessed: November 4 2024.
3. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, Galvano A, Badalamenti G, Listì A, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8(1):13379.
4. Huang CT, Lin CA, Su TJ, Yang CY, Tsai TH, Hsu CL, et al. Monitoring of T790M in plasma ctDNA of advanced EGFR-mutant NSCLC patients on first- or second-generation tyrosine kinase inhibitors. *BMC Cancer*. 2023; 23(1):234.
5. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. Worldwide prevalence of epidermal

- growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther*. 2022; 26(1):7–18.
6. **Cheng Z, Cui H, Wang Y, Yang J, Lin C, Shi X, et al.** The advance of the third generation EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep*. 2024; 51(1):16.
 7. **Hayashi H, Nadal E, Gray JE, Ardizzoni A, Caria N, Puri T, et al.** Overall treatment strategy for patients with metastatic NSCLC with activating EGFR mutations. *Clin Lung Cancer*. 2022; 23(1):e6–82.
 8. **Raman R, Ramamohan V, Rathore A, Jain D, Mohan A, Vashistha V.** Prevalence of highly actionable mutations among Indian patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2023; 19(1):158–71.
 9. **Johnson M, Garassino MC, Mok T, Mitsudomi T.** Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: Focus on novel therapies. *Lung Cancer*. 2022; 170:41–51.
 10. **Peng MH, Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Lee PH, Chen KC, et al.** Osimertinib as second- and ≥third-line treatment in advanced and recurrence EGFR-mutant NSCLC patients harboring acquired T790M mutation. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(24):4174.
 11. **Duffy MJ.** Circulating tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for lung cancer: early detection, monitoring and therapy prediction. *Tumour Biol*. 2024; 46(s1):S283–95.
 12. **Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, Robado de Lope L, González-Rumayor V, Romero A, Provencio M.** Circulating tumor DNA as a cancer biomarker: an overview of biological features and factors that may impact on ctDNA analysis. *Front Oncol*. 2022; 12:943253.
 13. **Bakır A, Aru EE.** The role of the T790M mutation in lung cancer: a molecular perspective based on genetic data. *Acta Haematol Oncol Turc*. 2024; 57(3):101–8.
 14. **Usui K, Yokoyama T, Naka G, Ishida H, Kishi K, Uemura K, et al.** Plasma ctDNA monitoring during epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (JP-CLEAR trial). *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49(6):554–8.
 15. **Desai A, Vázquez TA, Arce KM, Corassa M, Mack PC, Gray JE, et al.** ctDNA for the evaluation and management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(5):940.

2023–2024 m. pneumonija sirgusių ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos stacionare gydytų pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė

ANALYSIS OF THE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF PATIENTS HOSPITALIZED AND TREATED FOR PNEUMONIA AT THE PULMONOLOGY DEPARTMENT OF THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS IN 2023–2024

AUSTĖJA BINGELYTĖ¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ²

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pneumonija – viena dažniausių hospitalizacijos priežasčių visame pasaulyje, pasižyminti dideliu sergamumu, mirtingumu ir reikšminga ekonomine našta sveikatos apsaugos sistemoms. Klinikinėje praktikoje svarbu suprasti šios ligos epidemiologinius ir klinikinius savitumus, būdingus skirtingoms sveikatos priežiūros įstaigoms. **Tikslas.** Retrospektyviai įvertinti 2023–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje hospitalizuotų pacientų, sirgusių pneumonija, atvejus. **Tyrimo metodai.** Tyrimas atliktas retrospektyviai, analizuojant 2023–2024 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje gydytų suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota pneumonija pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos, dešimtosios pataisytos ir papildytos redakcijos, Australijos modifikacijos (TLK-10-AM) kodus J12–J18, ligos istorijas. Iš viso analizuoti 464 pacientų duomenys. Rinkti demografinių, klinikinių, laboratorinių, mikrobiologinių tyrimų, ligos eigos, taikyto gydymo, gretutinių ligų, komplikacijų bei baigčių duomenys. **Rezultatai.** Tyrimo metu analizuoti 464 pacientų, 2023–2024 m. gydytų dėl pneumonijos, duomenys. Daugumą sudarė vyrai (67,5 proc.); dažniausia amžiaus grupė – 36–64 metai. Dažniausiai pasireiškę simptomai buvo karščiavimas (65,7 proc.), kosulys (55,0 proc.) ir dusulys (48,8 proc.). Laboratoriniai uždegimo rodikliai (C reaktyvusis baltymas (n = 460), leukocitai (n = 448), prokalцитoninas (n = 43) buvo reikšmingai aukštesni pacientų, kuriems prireikė intensyviosios terapijos, grupėje. Dažniausiai ne visi šie rodikliai buvo vertinami kiekvienam pacientui. Pneumonijos sukėlėjas tirtas 221 pacientui ir nustatytas 42,5 proc. atvejų. Dažniausi patogenai: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Mycoplasma pneumoniae*. Dalis šių mikroorganizmų pasižymėjo atsparumu dažniausiai vartojamiems antibiotikams. Empirinis gydymas dažniausiai pradėtas cefuroksimu, ampicilinu arba sulbaktamu. Gydymo laikotarpiu daugiau nei pusei pacientų (59,6 proc.) reikėjo koreguoti gydymą. Gydymo keitimų dažnis koreliavo su amžiumi bei mikrobiologinių tyrimų atlikimu. Kiekvienas pacientas vidutiniškai sirgo 2,6 gretutinėmis ligomis; dažniausiai nustatyta arterinė hipertenzija. Dažniausia registruota komplikacija – ūminis kvėpavimo nepakankamumas. Vidutinė hospitalizacijos trukmė siekė 12,4 d. Dauguma pacientų (94,6 proc.) pasveiko arba jiems nustatyti neišreikšti liekamieji reiškiniai. Mirtingumas nuo pneumonijos buvo 5,4 proc. **Išvados.** Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje gydytų pacientų pneumonijos klinikinė eiga, etiologija ir gydymo taktika daugeliu aspektų atitiko tarptautinėje literatūroje aprašytas tendencijas, tačiau išryškėjo ir tam tikri skirtumai – neįprastas dažniausiai nustatytų sukėlėjų spektras, dažnesnis antibiotikų terapijos koregavimas, ilgesnė hospitalizacijos trukmė ir palyginti nedidelis mirtingumo rodiklis.

Reikšminiai žodžiai: pneumonija, apžvalga, demografiniai duomenys, sukėlėjai, gydymas.

Summary. Pneumonia is one of the most common causes of hospitalisation worldwide, with high morbidity, mortality, and economic burden on health systems. In clinical practice, it is important to understand its epidemiological and clinical features in different healthcare settings. **Aim of the study.** To retrospectively evaluate the cases of patients with pneumonia treated at the Hospital of Lithuania University of Health Science Kauno klinikos (Kauno klinikos) Department of Pulmonology between 2023 and 2024. **Methods.** The study was a retrospective analysis of the medical records of adult patients diagnosed with pneumonia according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision,

10th revised and supplemented, Australian modification (ICD-10-AM) codes J12-J18, treated at the HLUHS KK Department of Pulmonology between 2023 and 2024. A total of 464 patients were included. Demographic, clinical, laboratory, microbiological examination, disease and treatment history, comorbidities, complications, and outcome data were collected. **Results.** The study analysed data from 464 patients treated for pneumonia between 2023 and 2024. The majority were men (67.5%), with the most common age group being 36–64 years. The most common symptoms were fever (65.7%), cough (55.0%), and dyspnoea (48.8%). Laboratory markers of inflammation (C-reactive protein, leucocytes, procalcitonin) were significantly higher in patients who required intensive care. Most often, not all of these indicators were assessed for each patient. The causative agent of pneumonia was adjusted in 221 patients and identified in 42.5% of cases. The most common pathogens were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Mycoplasma pneumoniae*. Some of these pathogens showed resistance to commonly used antibiotics. Empirical treatment was usually started with cefuroxime or ampicillin/sulbactam. More than half of the patients (59.6%) required treatment adjustments during treatment. The frequency of treatment changes correlated with age and microbiological testing. The average number of comorbidities per patient was 2.6, with arterial hypertension being the most common. Acute respiratory failure was the most common complication. The average length of hospitalisation was 12.4 days. The majority of patients (94.6%) recovered or had unresolved outcomes. The estimated mortality from pneumonia was – 5.4%. **Conclusions.** The clinical course, aetiology and treatment tactics of pneumonias in the HLUHS KK Department of Pulmonology had clear similarities with the trends described in other countries, but some differences were also evident, such as an atypical spectrum of the most frequently detected pathogens, a more frequent adjustment of antibiotic therapy, a longer length of hospital stay, and a relatively low mortality.

Keywords: pneumonia, overview, demographics, causative pathogens, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1707>

IVADAS

Pneumonija – tai ūminis infekcinis plaučių audinio uždegimas, atsirandantis dėl įvairių sukėlėjų poveikio. Tai viena dažniausių infekcinių ligų, kurios eiga gali svyruoti nuo lengvos formos iki sunkių komplikacijų, tokių kaip kvėpavimo nepakankamumas arba sepsis [1]. Pneumonija klasifikuojama į visuomenėje įgytą (VIP) ir hospitalinę (HP). VIP apibrėžiama kaip ūminė plaučių infekcija, atsiradusi asmenims, kurie pastaruoju metu nebuvo gydomi ir nesilankė sveikatos priežiūros įstaigose [2, 3]. HP atsiranda praėjus 48 val. arba daugiau nuo hospitalizacijos pradžios, kai į stacionarą pacientas priimtas be pneumonijos požymių arba simptomų [4]. Europoje suaugusiųjų sergamumas VIP svyruoja nuo 1,54 iki 1,7 atvejų 1 000 gyventojų [5], o HP – nuo 0,5 iki 1,7 proc. hospitalizuotų pacientų [6].

Higienos instituto duomenimis, 2022 m. pneumonijos paplitimas Lietuvoje siekė 20,97 proc. 1 000 gyventojų, o mirtingumas – 19,74 proc. 100 000 gyventojų [7]. 2019 m. nuo pneumonijos visame pasaulyje mirė 2,5 mln. žmonių [8]. Pneumonija gali būti gydoma tiek ligoninėje, tiek ambulatoriškai, priklausomai nuo ligos sunkumo, paciento būklės, gretutinių veiksnių. Remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) duomenimis, hospitalizacijos dėl pneumonijos sudaro apie 2,1 proc. visų hospitalizuotų pacientų [9].

Plaučių uždegimui būdingi ūminiai infekciniai apatinių kvėpavimo takų simptomai, pvz., karščiavimas, kosulys, dusulys, skrepliavimas, taip pat pasitaiko krūtinės skausmas ir kraujo atkosėjimas. Diagnozei patvirtinti įprastai reikalingi klinikiniai simptomai, laboratoriniai tyrimų radiniai, pvz., uždegiminių rodiklių padidėjimas, ir radiologiniai tyrimai [9–13] –

dažniausiai pakanka krūtinės ląstos rentgenogramos.

Pneumoniją gali sukelti virusai, bakterijos arba grybeliai. Nors infekcijos sukėlėjas tikslinamas ne visada, sudėtingesniais atvejais jo nustatymas gali keisti gydymo, stebėsenos taktiką, prognozę ir pan. Hospitalizuotiems pacientams, kurie atkosi skreplių, rekomenduojama atlikti mikrobiologinį tyrimą siekiant nustatyti infekcijos sukėlėją [14]. Dažniausi VIP sukėlėjai – *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* [15]. HP dažniausiai sukelia gramneigiami kokai, tokie kaip *Staphylococcus aureus* ir *S. pneumoniae*, tačiau dažniau pasitaiko ir gramneigiamų lazdelių, tokių kaip *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* ir *Enterobacter* spp. [11].

Pneumonijos baigtys gali skirtis priklausomai nuo paciento amžiaus, gretutinių ligų bei infekcijos sunkumo. Didžioji dalis pacientų pasveiksta, tačiau kai kuriems pacientams dar kurį laiką gali būti stebimi liekamieji reiškiniai, pvz., neišnykę klinikiniai simptomai, išliekanti infiltracija arba nevisiška rezorbcija krūtinės ląstos radiologiniuose tyrimuose, padidėję kraujo uždegiminiai rodikliai ir pan. [16]. Kai kuriais atvejais pneumonija gali baigtis mirtimi. Stacionare gydomų pacientų mirštamumas dėl VIP arba HP svyruoja nuo 6,7 proc. iki 18,4 proc. [17].

Nors pneumonija išlieka viena dažniausių hospitalizacijos priežasčių, vis dar stinga išsamių kiekvienos šalies, įskaitant ir Lietuvą, demografinių ir klinikinių duomenų analizių. Iki šiol atlikti tyrimai dažniausiai apsiriboja nedidelėmis imtimis arba analizuojamos tik specifinės pacientų grupės, todėl nėra galimybės susidaryti visapusiško šios ligos klinikinio vaizdo. Kai kuriose užsienio šalyse reguliariai atliekamos didelės

Moksliniai darbai ir apžvalgos

imties analizės, siekiant stebėti ligos eigą, atsparumo antibiotikams tendencijas bei gydymo veiksmingumą. Lietuvoje tokio pobūdžio tyrimai atliekami retai. Šiame darbe analizuojama didelė pacientų imtis leidžia įvertinti ne tik demografinius ir klinikinius rodiklius, bet ir susidaryti vaizdą apie dažniausiai pasitaikančius sukėlėjus, jų atsparumą, gydymo taktikos korekcijų poreikį, komplikacijas, baigtis. Gauti rezultatai sudaro prielaidas optimizuoti gydymą ir gerinti pacientų ligos baigtis.

METODAI

Tyrimas atliktas siekiant retrospektyviai įvertinti 2023–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje hospitalizuotų pacientų, sirgusių pneumonija, atvejus.

Tyrimo metu analizuoti 2023–2024 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje gydytų pacientų, kuriems diagnozuota pneumonija, ligos istorijų duomenys. Į tyrimą įtraukti visi pacientai, vyresni nei 18 metų, kuriems pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją, dešimtosios pataisytos ir papildytos redakcijos Australijos modifikaciją (TLK-10-AM), nustatytos diagnozės, žymimos kodais J12–J18 (įvairios virusinės, bakterinės, kitų sukėlėjų sukeltos ir nepatikslintos kilmės pneumonijos). Analizuoti visi minėtų kodų pneumonijos atvejai, nepriklausomai nuo lyties, amžiaus, žalingų įpročių, gretutinių ligų, hospitalizacijos trukmės, eigos arba baigčių. Tyrime vertinti tiek VIP, tiek HP atvejai. Į analizę nebuvo įtraukti atvejai, kai nepakako klinikinių, laboratorinių arba radiologinių duomenų pneumonijos diagnozei patvirtinti. Tai apėmė pacientus, kuriems nebuvo užfiksuoti būdingi klinikiniai simptomai, kurie atitinka pneumonijos diagnostinius kriterijus, nenustatyti pagrindiniai uždegimo rodikliai arba neatlikta krūtinės ląstos rentgenograma.

Pacientų ligos baigtys vertintos pagal ligos istorijoje pateiktą informaciją. Jos klasifikuotos į šias kategorijas: pasveikimas be liekamųjų reiškinių, pasveikimas su liekamaisiais reiškiniais (t. y. klinikinių simptomų išlikimas, likutiniai radiologiniai pokyčiai arba padidėję uždegimo rodikliai) ir mirtis dėl pneumonijos.

Duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą „Microsoft Excel 2016“ ir „IBM SPSS Statistics“ (versija 30.0.0.0). Aprašomoji statistika taikyta kiekybiniais ir kokybiniais duomenims apibūdinti – skaičiuoti vidurkiai, standartiniai nuokrypiai (s), mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmė bei procentiniai pasiskirstymai. Skirtingoms grupėms palyginti naudotas nepriklausomų imčių t testas arba Mano–Vitnio U testas, atsižvelgiant į duomenų pasiskirstymą. Kategoriniams kintamiesiems analizuoti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Kiekybinių kintamųjų tarpusavio ryšiams nustatyti taikytas Pirsono koreliacijos koeficientas.

Atliekant kai kuriuos neparametrinius testus, taip pat pateikta Z reikšmė, kuri rodo standartizuotą testinę reikšmę ir padeda įvertinti poveikio dydį. Siekiant įvertinti kelių nepriklausomų kintamųjų įtaką priklausomam kintamajam, taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiniai rezultatai laikyti reikšmingais, kai $p \leq 0,05$.

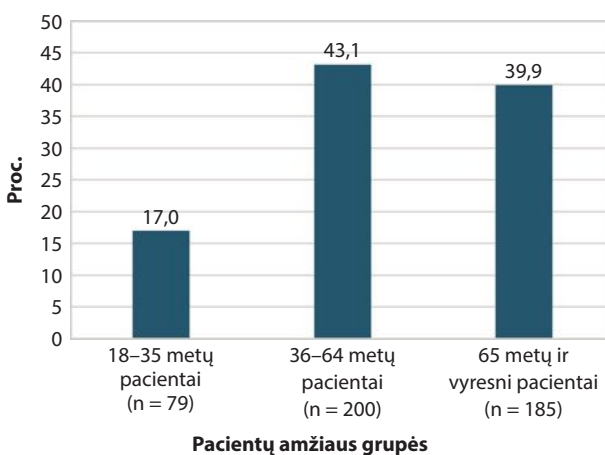
Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje 2023–2024 m. gydytų pacientų klinikinių, diagnostinių ir epidemiologinių pneumonijos savitumų analizei atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (leidimo numeris 2024-BEC2-980).

REZULTATAI

2023–2024 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl pneumonijos hospitalizuoti 493 pacientai. Dėl nepakankamų duomenų diagnozei patvirtinti į analizę neįtraukti 29 atvejai. Galutinę tiriamųjų imtį sudarė 464 pacientai ($n = 464$): 67,5 proc. vyrų ($n = 313$) ir 32,5 proc. moterų ($n = 151$). Vyrų buvo statistiškai reikšmingai daugiau nei moterų ($\chi^2 = 56,6$, $p < 0,001$).

Pacientai suskirstyti į tris amžiaus grupes: 18–35 metų, 36–64 metų ir 65 metų bei vyresni. Tokia grupavimo schema pasirinkta atsižvelgiant į tai, kad skirtinguose gyvenimo tarpsniuose stebimos nevienodos pneumonijos rizikos, klinikinės eigos savitumai bei atsakas į gydymą [13, 18, 19]. Daugiausia (43,1 proc.) hospitalizuotų pacientų priklausė 36–64 metų amžiaus grupei, o mažiausiai – 18–35 metų grupei (17 proc.) (1 pav.).

Pneumonijos diagnozavimo metu rūkantys arba anksčiau rūkę pacientai sudarė 24,8 proc. ($n = 115$) visų tiriamųjų. Vidutinis surūkomų pakelių kiekis per metus siekė 32,5 pakelio ($n = 96$, $s = 19,4$), tačiau ne visi pacientai nurodė surūkomų pakelių arba cigarečių skaičių per dieną. Pastebėta, kad statistiškai reikšmingai dažniau rūkė vyrai, palyginti su moterimis ($\chi^2 = 11,0$, $p < 0,001$). Taip pat nustatyta, kad rūkantys ir dėl pneumonijos hospitalizuoti pacientai buvo jaunesni (vidutinis amžius – $56,0 \pm 19,3$ metų, $n = 115$),



1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes (proc.)

palyginti su nerūkančiais pacientais (vidutinis amžius – 61,0 ± 13,6 metų, n = 349, t = -3,2, p = 0,002).

Atliekant tyrimą, išskirti šeši simptomai, kurie dažniausiai pasitaiko pacientams, sergantiems pneumonija: karščiavimas, kosulys, dusulys, skrepliavimas, krūtinės skausmas ir atkosėjimas krauju. Dažniausiai pacientams pasireiškė karščiavimas (65,7 proc., n = 305) ir kosulys (55 proc., n = 255), rečiausiai – krūtinės skausmas (13,8 proc., n = 64) ir kraujo atkosėjimas (6,9 proc., n = 32) (2 pav.).

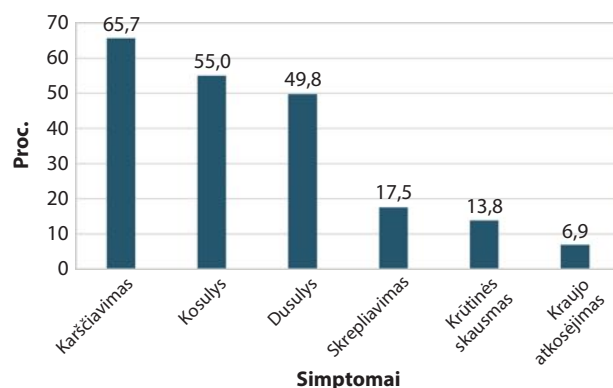
Išanalizavus duomenis pastebėta, kad amžius statistiškai reikšmingai siejamas su karščiavimo (p < 0,001), dusulio (p < 0,001) ir kosulio (p = 0,005) pasireiškimu. Karščiavimas ir dusulys dažniausiai pasireiškė vyresniems nei 65 metų pacientams, o kosulys – 36–64 metų amžiaus grupėje. Jaunesniems nei 35 metų pacientams šie simptomai buvo retesni. Vertinant skrepliavimą, kraujo atkosėjimą ir krūtinės skausmą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp amžiaus grupių nenustatyta (1 lentelė).

Pasireiškusių simptomų mediana – du (nuo nulio iki penkių) (n = 461) (3 pav.) Atlikus regresinę analizę, nustatyta, kad amžius neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos simptomų skaičiui (p = 0,108).

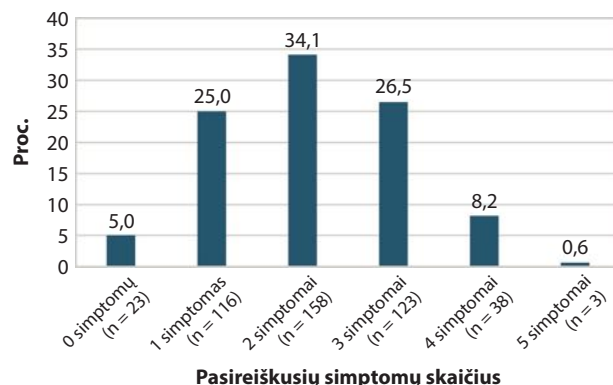
Tyrimo metu vertinti trys pagrindiniai laboratoriniai rodikliai: C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekis kraujyje (mg/l), leukocitų skaičius (LEU) kraujyje (absoliučiais skaičiais × 10⁹/l), procalcitonino kiekis (PCT) kraujyje (ng/ml). Dažniausiai ne visi šie rodikliai buvo vertinami kiekvienam pacientui. Vidutinis CRB kiekis buvo 162,7 mg/ml (n = 460, s = 109,4), LEU – 11,8 × 10⁹/l (n = 448, s = 16,6), PCT – 12,4 ng/ml (n = 43, s = 18,5). 10,1 proc. (n = 47) pacientų prirėkė gydymo intensyvosios terapijos skyriuje. Šiai grupei priklausančių pacientų CRB (Z = -2,168, p = 0,030), PCT (Z = -1,987, p = 0,047) ir LEU (Z = -2,32, p = 0,020) reikšmės buvo statistiškai reikšmingai aukštesnės nei pacientų, kuriems intensyvosios terapijos neprisireikė.

Skreplių arba bronchų išplovų pasėliai atlikti 221 pacientui, siekiant nustatyti infekcijas sukėlusias bakterijas. Kai kuriais atvejais, įtariant atipinius sukėlėjus, papildomai taikyti serologiniai tyrimai. Iš 221 paciento, kuriam atliktas pasėlio tyrimas, 44,8 proc. atvejų (n = 99) išaugintas bent vienas sukėlėjas. Iš viso nustatyti 45 skirtingi sukėlėjai. Dažniausiai pasitaikę mikroorganizmai: *Pseudomonas aeruginosa* – 7,7 proc. (n = 17), *K. pneumoniae* – 5,9 proc. (n = 13), *Candida albicans* – 5,4 proc. (n = 12), *Mycoplasma pneumoniae* – 5,4 proc. (n = 12), β hemoliziniai streptokokai – 5,4 proc. (n = 12), *S. aureus* – 5,0 proc. (n = 11), *H. influ-*

enae – 4,0 proc. (n = 9), *S. pneumoniae* – 3,6 proc. (n = 8), *Chlamydia pneumoniae* – 3,2 proc. (n = 7), *E. coli* – 2,7 proc. (n = 6) (4 pav.). Kiti identifikuoti sukėlėjai pasikartojo po mažiau nei penkis kartus (pvz., *Enterobacter faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* ir kt.). Dažniausiai identifikuotas vienas mikroorganizmas – 76,1 proc. (n = 86), keturi mikroorganizmai nustatyti rečiausiai – 2,7 proc. (n = 3). Net 55,2 proc. (n = 122) atvejų in-



2 pav. Pneumonijos simptomų paplitimas tarp pacientų (proc.)



3 pav. Dėl pneumonijos hospitalizuotų pacientų simptomų pasireiškimo dažnis (proc.)

1 lentelė. Simptomų pasireiškimas skirtingose amžiaus grupėse

	N = 461 (proc.)	Amžiaus grupė			p reikšmė
		18–35 metų (n = 79)	36–64 metų (n = 200)	65 metų ir vyresni (n = 185)	
Karščiavimas	305 (65,7 proc.)	62 (20,3 proc.)	144 (47,2 proc.)	99 (32,5 proc.)	< 0,001
Dusulys	231 (48,8 proc.)	29 (12,6 proc.)	91 (39,4 proc.)	111 (48,1 proc.)	< 0,001
Kosulys	255 (55 proc.)	56 (22,0 proc.)	109 (42,7 proc.)	90 (35,3 proc.)	0,005
Skrepliavimas	81 (17,5 proc.)	18 (22,2 proc.)	34 (42,0 proc.)	29 (35,8 proc.)	0,383
Kraujo atkosėjimas	32 (6,9 proc.)	3 (9,4 proc.)	13 (40,6 proc.)	16 (50 proc.)	0,345
Krūtinės skausmas	64 (13,8 proc.)	10 (15,6 proc.)	31 (48,4 proc.)	23 (35,9 proc.)	0,633

Duomenys pateikiami absoliučiais skaičiais ir procentine išraiška.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

fekcijos sukėlėjo identifikuoti nepavyko.

Tirtas trijų dažniausiai nustatytų bakterijų (išskyrus *M. pneumoniae*) jautrumas antibiotikams. Tyrimo metu nustatyta, kad *P. aeruginosa* pasižymėjo dideliu jautrumu ceftazidimui (78,6 proc., $n = 11$), piperacilinui, tazobaktamui (71,4 proc., $n = 10$) bei cefepimui (57,1 proc., $n = 8$). Dažniausiai ši bakterija buvo atspari gentamicinui (21,4 proc., $n = 3$) ir karbapenemams (14,3 proc., $n = 2$) (5 pav.).

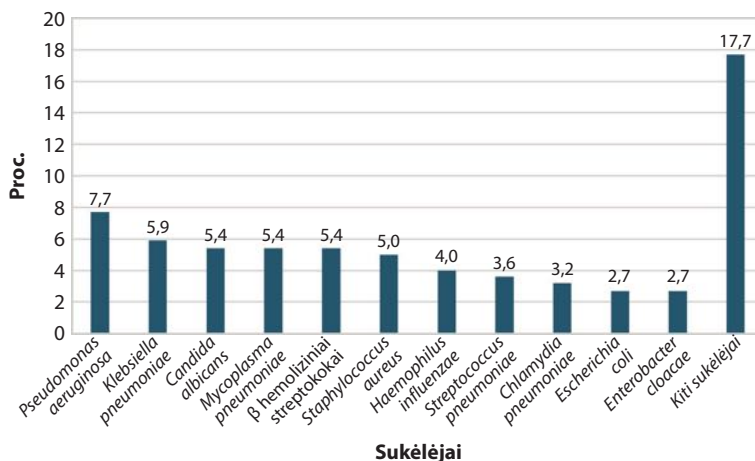
K. pneumoniae antibiotikogramose nustatytas didelis jautrumas cefuroksimui (70 proc., $n = 8$), gentamicinui (80 proc., $n = 7$), piperacilinui ir tazobaktamui (60 proc., $n = 6$). Taip pat stebėtas atsparumas ampicilinui (70 proc., $n = 7$) ir 40 proc. atsparumas amoksicilinui, klavulano rūgščiai ($n = 4$) bei ampicilinui, sulbaktamui ($n = 4$) (6 pav.).

β hemolizinis streptokokas ($n = 5$) buvo jautrus penicilinui (100 proc., $n = 5$), dažnu atveju jautrus eritromicinui (80 proc., $n = 4$) ir trimetoprimui, sulfametoksazoliui (80 proc., $n = 4$) (7 pav.).

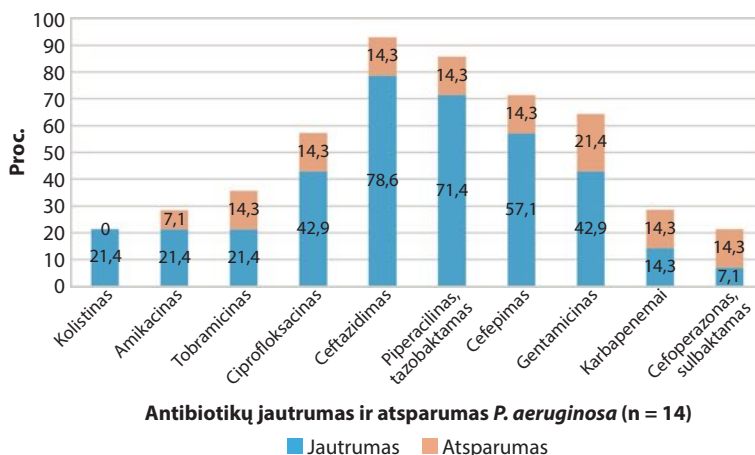
Dažniausiai pradiniam pneumonijos gydymui pasirinktas cefuroksimas (44,1 proc., $n = 205$), ampicilinas, sulbaktamas (19,1 proc., $n = 89$), piperacilinas, tazobaktamas (7,1 proc., $n = 33$), cefuroksimo ir metronidazolio (6,7 proc., $n = 31$), amoksicilino su klavulano rūgštimi deriniai (4,5 proc., $n = 21$). Daugiau nei pusei pacientų (59,6 proc., $n = 277$) gydymą teko koreguoti dėl nepakankamo gydymo veiksmingumo, padidėjusių uždegiminių rodiklių, identifikuoto infekcijos sukėlėjo arba kitų svarbių priežasčių (8 pav.). Gydymas vidutiniškai keistas 1,02 karto ($s = 1,15$).

Pastebėta tendencija, kad vyresnio amžiaus pacientams dažniau teko koreguoti gydymą. Jauniausio amžiaus (18–35 metų) pacientų grupėje gydymas dažniausiai nebuvo keičiamas arba keistas tik vieną kartą (9 pav.). Gydymo korekcijų skaičius buvo statistiškai reikšmingai didesnis tarp pacientų, kuriems nebuvo atlikta antibiotikograma, palyginti su tais, kuriems ji buvo atlikta ($Z = -4,938$, $p < 0,001$).

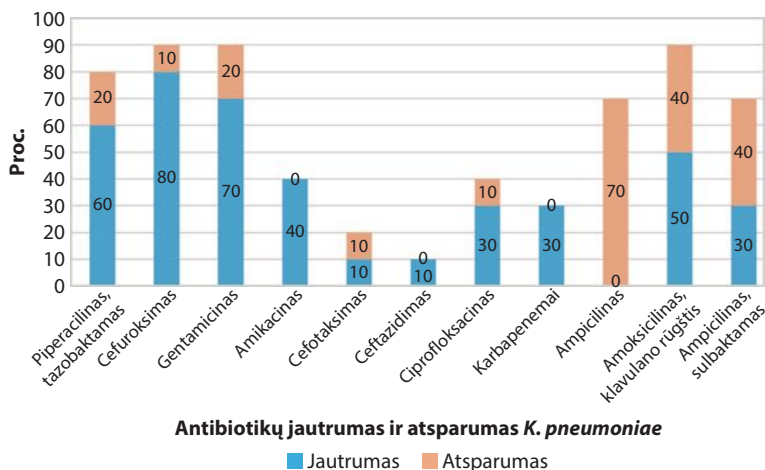
Dėl pneumonijos hospitalizuoti pacientai vidutiniškai sirgo 2,6 gretutinėmis ligomis ($n = 464$, $s = 2,054$). Dažniausiai nustatytos dvi gretutinės ligos (mažiausia – 0, daugiausia – 11). Dominuojančios gretutinės ligos: arterinė hipertenzija – 47,2 proc. ($n = 219$), kitos



4 pav. Iš tiriamosios medžiagos išskirtų sukėlėjų pasiskirstymas (proc.)

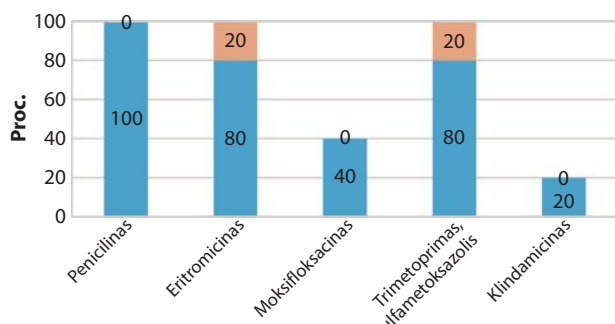


5 pav. *P. aeruginosa* jautrumas ir atsparumas antibiotikams (proc.)



6 pav. *K. pneumoniae* jautrumas ir atsparumas antibiotikams (proc.)

kraujotakos ir kraujagyslių ligos – 2,1 proc. ($n = 149$) ir kvėpavimo organų onkologinės ligos – 20,7 proc. ($n = 96$). Gretutinių ligų pasiskirstymas pateikiamas 10 pav. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp paciento gretutinių ligų skaičiaus ir gydymo trukmės ligoninėje ($p < 0,001$). Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad didesnis gretutinių ligų skaičius yra susijęs su ilgesne hospitalizacijos trukme.



Antibiotikų jautrumas ir atsparumas β hemoliziniam streptokokui

■ Jautrumas ■ Atsparumas

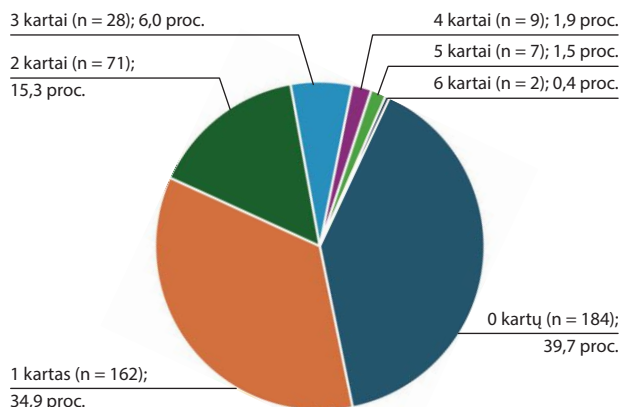
7 pav. β hemolizinio streptokoko jautrumas ir atsparumas antibiotikams (proc.)

Gydymo metu taip pat vertintos dažniausiai pasireiškusios komplikacijos. Vidutiniškai vienam pacientui nustatyta 0,55 komplikacijos ($n = 464$, $s = 1,073$). Dažniausiai pasireiškė ūminis kvėpavimo nepakankamumas (23,4 proc., $n = 109$), skystis pleuroje (6,2 proc., $n = 29$), sepsis (4,9 proc., $n = 23$). Komplikacijų pasiskirstymas pateikiamas 11 pav. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp komplikacijų skaičiaus ir hospitalizacijos trukmės ($p < 0,001$) bei mirštamumo ($p < 0,001$). Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad didesnis komplikacijų skaičius yra susijęs su ilgesne hospitalizacijos trukme bei didesniu mirštamumu.

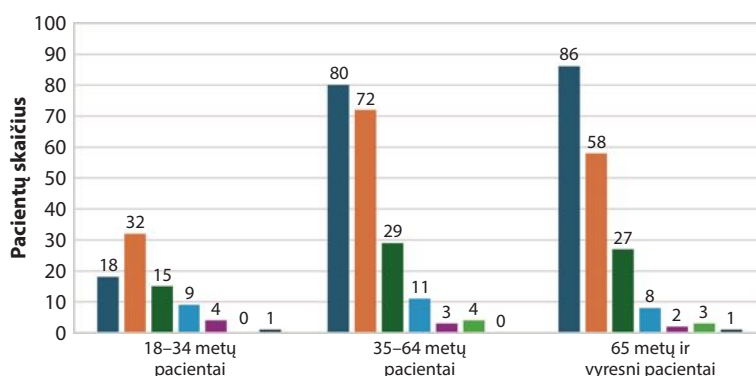
Pneumonijos gydymas stacionare vidutiniškai truko 12,4 d. ($s = 8,22$). Dauguma pacientų visiškai pasveiko (83,2 proc., $n = 386$), tačiau 11,4 proc. pacientų ($n = 53$) išrašymo metu stebėti liekamieji reiškiniai. Dalis šių pacientų (28,3 proc., $n = 15$) gydyti intensyviosios terapijos skyriuje. Mirštamumas analizuotoje pacientų grupėje sudarė 5,4 proc. ($n = 25$), tačiau tik keturi pacientai (16,0 proc.) gydyti intensyviosios terapijos skyriuje (12 pav.).

DISKUSIJA

Tyrimo metu nustatyta, kad dažniausiai pasireiškę pneumonijos klinikiniai simptomai buvo karščiavimas (65,7 proc.), kosulys (55,0 proc.) ir dusulys (48,8 proc.). Šie rezultatai atitinka ir kitų autorių duomenis. Ebell ir kt. atliktoje metaanalizėje, kurioje nagrinėta 20 klinikinių tyrimų, nustatyta, kad dusulys pasireiškia apie 60 proc. VIP sirgusių pacientų. Kosulys ir karščiavimas – dažniausiai pasitaikantys simptomai, kurių pasireiškimas siekia 60–80 proc. [20]. Panašius rezultatus pateikia ir kiti tyrėjai – jų duomenimis, JAV



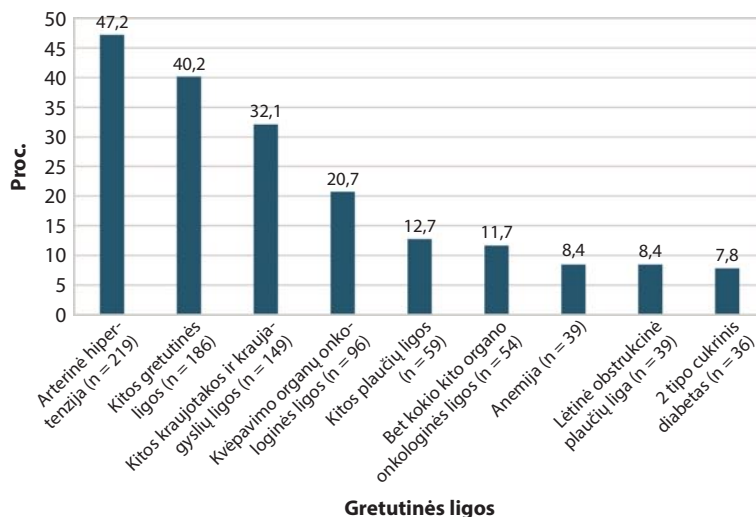
8 pav. Gydymo keitimų skaičius (proc.)



Pacientų amžiaus grupės

■ 0 keitimų ■ 1 keitimas ■ 2 keitimai ■ 3 keitimai ■ 4 keitimai ■ 5 keitimai ■ 6 keitimai

9 pav. Gydymo keitimų pasiskirstymas pagal pacientų amžiaus grupes



Gretutinės ligos

10 pav. Gretutinių ligų pasiskirstymas (proc.)

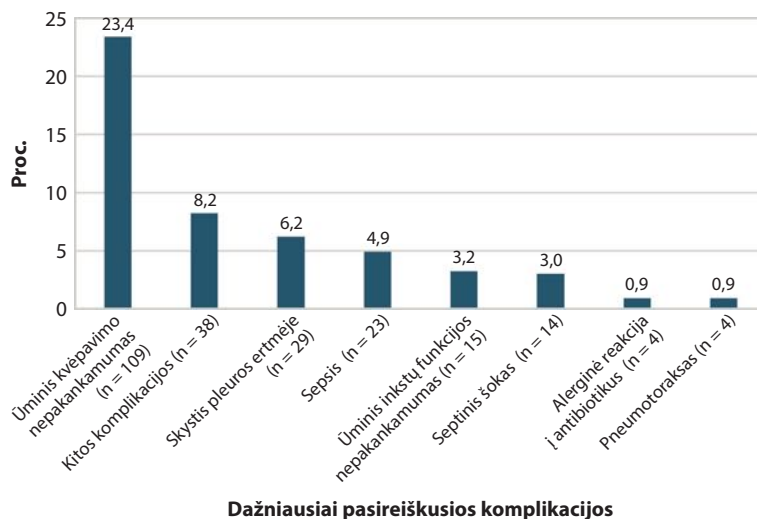
dėl pneumonijos hospitalizuotiems pacientams karščiavimas pasireiškė 63,0 proc., kosulys – 84,0 proc., o dusulys – 67,0 proc. atvejų [21]. Gauti duomenys rodo, kad dažniausi simptomai – karščiavimas, kosulys ir dusulys – išlieka pagrindiniais klinikiniais diagnostiniais požymiais.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

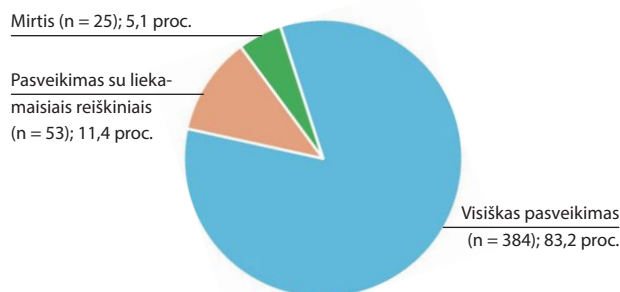
Tyrimo rezultatai parodė, kad dauguma pacientų, gydytų dėl pneumonijos, buvo 65 metų ir vyresni. Šie duomenys atitinka Cillóniz ir kt. atlikto tyrimo išvadas, kuriuose nurodoma, kad vyresni pacientai pneumonija serga dažniau, o komplikacijų rizika bei mirštamumas yra didesni [22]. Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad vyresnio amžiaus pacientams dažniau pasireiškė tokie simptomai kaip dusulys (48,1 proc., $n = 111$) ir karščiavimas (32,5 proc., $n = 99$), o jų uždegiminiai rodikliai buvo aukštesni nei jaunesnių pacientų. Šie rezultatai koreliuoja ir su Metlay ir kt. pateiktomis klinikinėmis gairėmis, kuriuose pažymima, kad vyresnio amžiaus pacientų imuninė sistema yra mažiau veiksminga, todėl jie dažniau serga sunkesne ligos forma ir patiria liekamuosius reiškinius netgi po klinikinio pasveikimo [12]. Be to, 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau reikia intensyvesnio gydymo bei reabilitacijos po išrašymo iš stacionaro [12, 23].

Atliekant analizę nustatyta, kad dažniausiai pasitaikę pneumonijos sukėlėjai buvo *P. aeruginosa* ir *K. pneumoniae*. Tokie rezultatai atitinka ir kitų šalių duomenis, ypač Azijos ir Ramiojo vandenyno regione, kur šie patogenai dažnai nustatomi tiek VIP, tiek HP atvejais [10, 15]. Vis dėlto, remiantis kitais literatūros šaltiniais – ypač Vakarų šalių duomenimis – dažniausiai nustatomi VIP sukėlėjai yra *S. pneumoniae* ir *H. influenzae* [13, 16]. Šio tyrimo metu tokie sukėlėjai buvo nustatyti rečiau: *S. pneumoniae* sudarė tik 1,7 proc. visų atvejų, *H. influenzae* – 1,9 proc., o dažniau fiksuoti *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* ir *M. pneumoniae*. Šie skirtumai gali būti paaiškinami tuo, kad daliai pacientų jau hospitalizacijos metu buvo būdinga padidėjusi rizika hospitalinėms infekcijoms; dažniau pasireiškė HP, antibiotikai neretai buvo pradėti skirti dar prieš atliekant mikrobiologinius tyrimus, o tai galėjo sumažinti tyrimų jautrumą [24]. Antimikrobinio atsparumo stebėseną, ypač *K. pneumoniae* atveju, rodo būtinybę sistemingai atlikti antibiotikogramas, nes empirinis gydymas buvo nepakankamas beveik 60 proc. pacientų. Šis rodiklis ženkliai viršija JAV atlikto tyrimo duomenis, kai tokių atvejų buvo 30–40 proc. [25].

Tyrimo duomenimis, net 59,6 proc. pacientų prireikė koreguoti pradinę antibiotikų terapiją. Daugeliui pacientų gydymas keistas vieną (34,9 proc.) arba du kartus (15,3 proc.), tačiau kai kuriais atvejais prireikė ir trijų arba daugiau keitimų. Toks aukštas korekcijų dažnis leidžia manyti, kad pradinę antibiotikų terapiją dažnai buvo nepakankama arba netinkama, o gydymo korekcijos poreikį galėjo lemti atsparių patogenų paplitimas, sudėtingesnė klinikinė eiga ir gretutinės



11 pav. Komplikacijų pasiskirstymas (proc.)



12 pav. Hospitalizacijos dėl pneumonijos baigtys (proc.)

ligos. Šiuos rezultatus patvirtina ir kitų autorių tyrimai. Japonijoje atliktas tyrimas parodė, kad antibiotikų terapija buvo koreguota net 55,2 proc. pacientų, sergančių VIP – dažniausios priežastys buvo neveiksmingas pradinis gydymas arba mikrobiologinių tyrimų rezultatai, parodę atsparius arba atipinius sukėlėjus [26]. Vieno Europos tyrimo duomenimis, antibiotikų keitimo prireikė 28,9 proc. pneumonija sirgusių pacientų, dažniausiai tiems, kurie sirgo sunkesnėmis ligos formomis arba kitomis gretutinėmis ligomis [27]. Lyginant su minėtais tyrimais, šiame tyrime nustatytas didesnis gydymo korekcijų dažnis gali būti susijęs su sudėtingesniu pacientų klinikiu profilu – dažnesnėmis komplikacijomis, gretutinėmis ligomis ir galimu atsparių sukėlėjų paplitimu. Šie duomenys pabrėžia būtinybę nuosekliai vertinti empirinio gydymo tinkamumą ankstyvos hospitalizacijos laikotarpiu ir stiprinti mikrobiologinę diagnostiką.

Atliekant tyrimą nustatyta, kad įprastai empiriniam gydymui pasirenkami antibiotikai buvo cefuroksimas (44,1 proc., $n = 205$), ampicilinas ir sulbaktamas (19,1 proc., $n = 89$), piperacilinas ir tazobaktamas (7,1 proc., $n = 33$). Šie duomenys iš dalies atitinka 2017 m. Europos kvėpavimo draugijos (ERS), Europos intensyviosios terapijos medicinos draugijos (ESICM), Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugijos (ESCMID) ir Lotynų Amerikos torakali-

nės draugijos (ALAT) pateiktas gaires, tačiau svarbu įvertinti jų taikymo kontekstą ir konkrečius paciento rizikos veiksnius [28]. Cefuroksimas rekomenduojamas pacientams, sergantiems mažos rizikos VIP, tačiau Europos gairėse teikiama pirmenybė antipseudomoniniams β laktamams arba cefepimui, ypač esant sunkesnei ligos eigai [28]. Ampicilino ir sulbaktamo derinys yra plačiai skiriamas kaip empirinė terapija hospitalizuotiems pacientams dėl VIP. Yamamoto ir kt. tyrime pažymima, kad šis derinys yra veiksmingas, ypač pacientams, kuriems nenustatyta sunki ligos forma arba kitos komplikacijos [29]. Piperacilino ir tazobaktamo derinys yra plataus veikimo antibiotikas, todėl kaip pirmojo pasirinkimo vaistas gydant VIP įprastai nerekomenduojamas. Kai kuriais atvejais jo skyrimą galėjo lemti empiriškai įvertinta didesnė infekcijos rizika, ankstesnis gydymas antibiotikais arba būklės sunkumas. Panašios tendencijos pastebėtos ir Kim ir kt. analizėje – piperacilino ir tazobaktamo derinys dažniau skirtas sunkesnės būklės pacientams, o pacientams, kuriems nustatyta aspiracijos rizika, jis siejamas su mažesniu mirtingumu [30].

Tyrimo metu nustatytos dažniausiai pasireiškusios komplikacijos – ūminis kvėpavimo nepakankamumas (23,4 proc.), skystis pleuroje (6,2 proc.) ir sepsis (4,9 proc.). Panašūs rezultatai pateikiami ir kituose tyrimuose, kuriuose nurodoma, kad ūminis kvėpavimo nepakankamumas pasireiškia 20–30 proc. dėl pneumonijos hospitalizuotų pacientų ir dažnai lemia sudėtingesnę ligos eigą [31, 32]. Violi ir kt. atliktame tyrime pažymima, kad apie trečdalis pacientų, hospitalizuotų dėl VIP, patiria ūminį kvėpavimo nepakankamumą, kuris dažnai pasireiškia pirmomis paromis nuo ligos pradžios [33]. Taip pat pažymima, kad parapneumoninis skystis pleuros ertmėje nustatomas iki 40 proc. atvejų, ypač sergant bakterine pneumonija, ir gali komplikuotis empiema. Tokiu atveju prireikia intervencinio gydymo, o kartais išlieka ilgalaikiai plaučių funkcijos sutrikimai [32]. Šio tyrimo rezultatai iš esmės atitinka kitų autorių duomenis – kvėpavimo komplikacijos buvo reikšmingos vertinant tiek hospitalizacijos trukmę, tiek baigtis. Galimi skirtumai nuo kitų tyrimų rezultatų gali būti susiję su tirtos imties savitumais – pacientai buvo įvairaus amžiaus, nemaža jų dalis sirgo lengvesnėmis ligos formomis, o gretutinių ligų paplitimas galėjo būti mažesnis nei kituose tyrimuose. Be to, hospitalizacijos indikacijos galėjo būti šiek tiek platesnės, todėl dalis pacientų buvo hospitalizuoti dar nepasireiškus sunkiai ligos eigai, o tai galėjo lemti ir mažesnę komplikacijų dažnį.

Tyrimo duomenimis, vidutinė hospitalizacijos trukmė dėl pneumonijos Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje siekė 12,4 d., o tai gerokai daugiau nei daugumoje tarptautinių tyrimų. Pavyzdžiui, Ispanijoje atliktame kohortiniame tyrime fiksuotas hospitalizacijos

trukmės mažėjimas nuo 5,6 d. iki 3,6 d. [32]. Panaši tendencija stebėta ir Šveicarijoje, kur, remiantis tyrimo duomenimis, hospitalizacija truko vidutiniškai 7 d., o ilgesnė gydymo trukmė buvo susijusi su neįprasta pneumonija arba vyresniu amžiumi [34]. Straipsnyje aprašyto tyrimo rezultatus tikėtina lėmė tirtos pacientų populiacijos savitumai: vidutiniškai nustatyta po 2,6 gretutines ligas vienam pacientui, o didesnis gretutinių patologijų skaičius ir komplikacijų dažnis statistiškai reikšmingai susiję su ilgesne hospitalizacijos trukme. Šie pastebėjimai dera su kitų autorių išvadomis – įrodyta, kad vyresnis amžius, didesnis PSI balas arba neįprasta pneumonija reikšmingai ilgina gydymo stacionare trukmę [5, 35]. Rozenbaum ir kt. apžvalginio tyrimo duomenimis, bendras hospitalizacijos trukmės vidurkis siekė 6,7 d., o pacientams, gydytiems intensyviosios terapijos skyriuje – net 15,2 d. [26]. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad gydymo trukmę lemia ne tik infekcijos sunkumas, bet ir paciento amžius, gretutinės ligos, komplikacijos bei taikyta antibiotikoterapija. Šių veiksnių sąveika galėjo lemti ir ilgesnę hospitalizacijos trukmę šiame tyrime. Atsižvelgiant į tai, būtina nuosekliai analizuoti hospitalizacijos trukmę ir vertinti galimybes optimizuoti gydymo eigą, nepažeidžiant pacientų saugumo ir užkertant kelią nepagrįstai ilgai hospitalizacijai.

Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje atliktame tyrime stebėtas 5,4 proc. pacientų mirštamumas nuo pneumonijos yra palyginti nedidelis. Kitų autorių duomenimis, VIP mirštamumas tarp vyresnio amžiaus pacientų siekia 12,5–17,6 proc., o kai kuriose Azijos šalyse viršija ir 20 proc. [36, 37]. Vakarų Europos šalyse mirštamumo rodikliai siekia 13–18 proc., priklausomai nuo paciento amžiaus ir ligos sunkumo [38]. Palyginti su šiais duomenimis, straipsnyje aprašytame tyrime nustatytas žemas mirštamumas gali būti aiškinamas keliomis aplinkybėmis: tyrimo imtį sudarė įvairaus amžiaus pacientai, o ne tik vyresni nei 65 metų asmenys; didelė dalis pacientų hospitalizuoti ankstyvoje ligos stadijoje, kai komplikacijos dar nebuvo pasireiškusios; mažesnę mirštamumą galėjo lemti trečiojo lygio centro galimybės užtikrinti ankstyvą diagnostiką, išsamius laboratorinius tyrimus ir reikalingą gydymo korekciją.

Tyrimo metu nustatyta, kad vienas pacientas vidutiniškai sirgo 2,6 gretutinėmis ligomis. Arterinė hipertenzija buvo dažniausiai pasitaikanti gretutinė liga – ji diagnozuota beveik pusei pacientų (47,2 proc.). Panašias tendencijas rodo ir kitų autorių tyrimai: viename jų nurodyta, kad net 79,6 proc. vyresnio amžiaus pacientų sirgo bent viena gretutine liga, o tai buvo susiję tiek su ligos eiga, tiek su patogenų spektru – *S. aureus* arba *P. aeruginosa* dažniau buvo nustatomi pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis [19]. Portugalijoje atlikto tyrimo duomenimis, arterinė hipertenzija taip pat buvo viena dažniausių gretutinių ligų, tačiau vienos

jos buvimas reikšmingos įtakos mirštamumui neturėjo, priešingai nei lėtinė inkstų liga, plaučių vėžys arba išeminė širdies liga [39]. Tiek šio tyrimo rezultatai, tiek kitų autorių duomenys rodo, kad didesnis gretutinių ligų ir komplikacijų skaičius yra susijęs su ilgesne gydymo trukme ir didesniu mirštamumu [15, 39]. Šie duomenys rodo, kad vertinant pacientų, sergančių pneumonija, būklę būtina atsižvelgti ne tik į infekcijos sunkumą, bet ir į gretutinių ligų skaičių bei pobūdį, nes šie veiksniai reikšmingai veikia ligos eigą ir galutines baigtis.

IŠVADOS

Tyrimas parodė, kad pneumonijos klinikinė eiga, etiologija ir gydymo taktika Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje daugeliu aspektų atitinka kitose šalyse aprašytas tendencijas, tačiau išryškėjo ir specifiniai vietiniai savitumai: žemesnis mirštamumo rodiklis, dažnesni gramneigiami sukėlėjai ir didesnis gydymo korekcijų poreikis. Dažniau sirgo vyresnio amžiaus vyrai, o pagrindiniai simptomai buvo karščiavimas, kosulys ir dusulys. Dažniausi identifikuoti sukėlėjai buvo *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* ir *M. pneumoniae*. Daugeliui pacientų pradinis empirinis antibiotikų gydymas buvo koreguotas, atsižvelgiant į klinikinę eigą arba mikrobiologinius duomenis. Komplikacijos ir gretutinės ligos reikšmingai lėmė ilgesnę hospitalizacijos trukmę ir blogesnes baigtis. Nepaisant to, išgyvenamumas siekė 94,6 proc., o mirtingumas išliko santykinai nedidelis – 5,4 proc. Šie rezultatai pabrėžia būtinybę nuolat analizuoti klinikinę praktiką, vertinti taikomus gydymo algoritmus ir stebėti epidemiologines bei mikrobiologines tendencijas. Reguliarus duomenų vertinimas leidžia laiku pastebėti besikeičiančius ligos eigą lemiančius veiksnius ir priimti sprendimus, padedančius optimizuoti gydymo taktiką bei gerinti pacientų baigtis.

Gauta 2025 05 02
Priimta 2025 05 12

LITERATŪRA

1. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative physiology of pneumonia. *Physiol Rev*. 2018; 98(3):1417–64.
2. Hale D, Marshall K. Community-acquired pneumonia. *Home Healthc now*. 2024; 42(1):53.
3. Sabbagh WA, Karras HR, Nouh MI, Alkahaifi NM, Badayyan SY, Shaikh LK, et al. View of perspective of pneumonia in the health-care setting. 2024; 36(7):51–8.
4. Ottosen J, Evans H. Pneumonia challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin N Am*. 2014; 94:1305–17.
5. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013; 68(11):1057–65.
6. Masterton R, Craven D, Rello J, Struelens M, Frimodt-Moller N, Chastre J, et al. Hospital-acquired pneumonia guidelines in Europe: A review of their status and future development. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(2):206–13.
7. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal 2022 metus. Internetinė prieiga: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168. Date last updated: 2023. Date last accessed 2023.
8. Our world in data. Available at: <https://ourworldindata.org/pneumonia>. Date last updated: February 2024. Date last accessed: February 2024.
9. Williams S, Gousen S, DeFrances C. National hospital care survey demonstration projects: Pneumonia inpatient hospitalizations and emergency department visits. *Natl Health Stat Report*. 2018; 2018(116).
10. Res M, Ruts C, Hospital CR, Sciences M, Committee IE, Crh-smims S. Prevalence of. 2018:517–20.
11. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019; 103(3):487–501.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7):E45–67.
13. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia. *Prim Care Clin Off Pract*. 2018; 45(3):485–503.
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2):S27–72.
15. Shoar S, Musher D. 1498. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7:S751.
16. Mathioudakis AG, Fally M, Hansel J, Robey RC, Haseeb F, Williams T, et al. Clinical trials of pneumonia management assess heterogeneous outcomes and measurement instruments. *J Clin Epidemiol*. 2023; 164:88–95.
17. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P et al. Annals of internal medicine article outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2009; 150:19–26.
18. Osman M, Manosuthi W, Kaewkungwal J, Silachamroon U, Mansanguan C, Kamolratanakul S, et al. Etiology, clinical course, and outcomes of pneumonia in the elderly: a retrospective and prospective cohort study in thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2021; 104(6):2009–16.
19. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013; 144(3):999–1007.
20. Ebell MH, Chupp H, Cai X, Bentivegna M, Kearney M. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2020; 27(7):541–53.
21. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhra S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015; 373(5):415–27.
22. Cilloniz C, Ceccato A, San Jose A, Torres A. Clinical management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(11):1211–20.
23. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204–22.
24. Tomys-Składowska J, Lamch M, Jabłońska M, Błasiak N, Janiszewska M, Nieciecka A, et al. Pneumonia in geriatric patients: focus on etiology, clinical features, diagnosis, and prevention. *J Heal Study Med*. 2023; 2023(1):375–98.
25. Tillotson G, Lodise T, Classi P, Mildvan D, McKinnell JA. Antibiotic treatment failure and associated outcomes among adult patients with community-acquired pneumonia in the outpatient setting: A real-world US insurance claims database study. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(3).
26. Rozenbaum MH, Mangen MJJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine*. 2015 Jun 22; 33(28):3193–9.
27. Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-

- acquired pneumonia across Europe: Outcomes from REACH. *Respir Res.* 2013; 14(1).
28. **Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al.** International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017; 50(3).
29. **Yamamoto S, Shiroshita A, Kataoka Y, Someko H.** Effectiveness of ampicillin-sulbactam versus ceftriaxone for the initial treatment of community-acquired pneumonia in older adults: a target trial emulation study. *Open Forum Infect Dis.* 2025; 12(3).
30. **Kim B-G, Kang D, Min KH, Rigatto MH, Kim B-G, Kang D, et al.** Comparison of cefepime with piperacillin/tazobactam treatment in patients with hospital-acquired pneumonia. *Antibiot.* 2023; 12(6):984.
31. **Lee JH, Ryu YJ, Chun EM, Chang JH.** Outcomes and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia that requires mechanical ventilation. *Korean J Intern Med.* 2007; 22(3):157–63.
32. **Grijalva CG, Zhu Y, Pekka Nuorti J, Griffin MR.** Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax.* 2011; 66(8): 663–8.
33. **Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Van-nucchi V, et al.** Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(11):1486–93.
34. **Cabre M, Bolivar I, Pera G, Pallares R, Armengol J, Bisbe J, et al.** Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiol Infect.* 2004; 132(5):821.
35. **Lüthi-Corridori G, Boesing M, Roth A, Giezendanner S, Leuppi-Taegtmeyer AB, Schuetz P, et al.** Predictors of length of stay, rehospitalization and mortality in community-acquired pneumonia patients: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2023; 12(17).
36. **Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al.** Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(2):153–60.
37. **Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al.** Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(11):1806–12.
38. **Mangen MJJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA.** The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):1–9.
39. **Arnold FW, Reyes Vega AM, Salunkhe V, Furmanek S, Furman C, Morton L, et al.** Older adults hospitalized for pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68(5):1007–14.

Mokslinės tezės

Plaučių rezidentinių ir uždegiminių eozinofilų miRNR profilio nustatymas sergant alergine astma

IDENTIFICATION OF miRNA PROFILES IN LUNG-RESIDENT AND INFLAMMATORY EOSINOPHILS IN ALLERGIC ASTHMA

EGLĖ VASYLĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, LAURITA VASILIAUSKAITĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², INESA JERMALAVIČIENĖ², DOMINYKAS REMEIKAS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Mikroribonukleino rūgštis (miRNR) – tai trumpa, nekoduojanti RNR molekulė, reguliuojanti įvairias ląstelių funkcijas potranskripciniu būdu. Nustatyta, kad tam tikros miRNR yra specifiskai išreikštos eozinofiluose sergant alergine astma (AA), tačiau iki šiol nežinoma, ar šių miRNR raiška skiriasi tarp skirtingų eozinofilų potipių – uždegiminių (EOS_{užd}) ir plaučių rezidentinių eozinofilų (EOS_{rez}). **Tikslas.** Nustatyti miRNR profilio raiškos skirtumus tarp EOS_{užd} ir EOS_{rez} sergant AA. **Metodai.** Tyrime dalyvavo šeši AA sergantys pacientai ir keturi sveiki asmenys. Eozinofilai iš periferinio kraujo išskirti centrifuguojant aukšto tankio gradientu ir taikant magnetinio atskyrimo metodą, o jų potipiai atskirti naudojant magnetinėmis žymėmis paženklintus antikūnus prieš adhezijos molekulę CD62L. Eozinofilų RNR bibliotekos paruoštos naudojant „NEXTflex Small RNA-Seq Kit V4“ rinkinį, o mažųjų RNR sekos nustatytos taikant naujos kartos sekoskaitos analizę. **Rezultatai.** Naujos kartos sekoskaitos analizė parodė reikšmingus miRNR raiškos skirtumus tarp eozinofilų potipių sergant AA. Sergant AA, miR-624-5p, miR-1287-5p, miR-339-3p, miR-574-5p, miR-33-3p, miR-629-5p, let-7i-5p, miR-185-5p, miR-22-5p, miR-142-3p, let-7c-5p, miR-486-5p ir miR-34-3p raiška buvo padidėjusi EOS_{užd}, o miR-126-5p, miR-18a-5p, miR-93-3p, miR-576-5p, miR-23c, miR-17-5p, miR-2115-3p, miR-28-3p, miR-4286, miR-32a-3p, miR-942-5p, miR-766-3p, miR-23b-3p, miR-181b-5p ir miR-34-5p – padidėjusi EOS_{rez}, palyginti eozinofilų potipius tarpusavyje ($p < 0,05$). Iš jų miR-574-5p, miR-33-3p, miR-93-3p, miR-629-5p, let-7i-5p ir miR-185-5p raiška buvo padidėjusi, o miR-28-3p, miR-4286 ir miR-23b-3p raiška – sumažėjusi AA sergančių pacientų EOS_{užd}, palyginti su sveikų asmenų EOS_{užd} ($p < 0,05$). Taip pat nustatytas miR-574-5p, miR-93-3p, miR-576-5p, miR-185-5p ir miR-32a-3p raiškos padidėjimas bei miR-28-3p ir miR-22-5p raiškos sumažėjimas AA sergančių pacientų EOS_{rez}, palyginti su sveikų asmenų EOS_{rez} ($p < 0,05$). **Išvados.** Nustatyti miRNR raiškos skirtumai tarp eozinofilų potipių sergant AA gali liudyti apie jų dalyvavimą skirtingų biologinių funkcijų reguliavime astmos patogenezėje.

Įsijautrinimo namų dulkių erkių alergenams profilio pokyčiai vyrams, pradėjus taikyti alergenui specifinę imunoterapiją

CHANGES IN THE SENSITIZATION PROFILE TO HOUSE DUST MITE ALLERGENS IN MEN AFTER INITIATING ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

LIGITA PILKYTĖ¹, SANDRA SAKALAUSKAITĖ², EDITA GASIŪNIENĖ^{1,2}, BRIGITA GRADAUSKIENĖ^{1,2}

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

Įvadas. Alergenų specifinė imunoterapija (ASIT) – tai vienintelis alerginių kvėpavimo takų ligų gydymo būdas, galintis keisti natūralią ligos eigą. ASIT kai kuriems pacientams būna neveiksminga, o to priežastys nėra aiškos. Be to, iškelta hipotezė, kad gydant ASIT galimi įsijautrinimo alergenams profilio pokyčiai, tačiau duomenų šiai hipotezei patvirtinti arba paneigti vis dar stinga. Molekulinių alergenų komponentų ištyrimas, stebint įsijautrinimo profilio kitimą gydymo ASIT metu, gali būti naudingas

vertinant ASIT veiksmingumą. **Tikslas.** Nustatyti išsijautrinimo molekuliniais alergenų komponentams profilį prieš pradedant taikyti ASIT ir po vieno mėnesio gydymo. **Metodai.** Į tyrimą įtraukti penki alerginiu rinitu sergantys vyrai, kuriems, atlikus odos dūrio mėginius, nustatytas išsijautrinimas namų dulkių erkėms (NDE). Alergenams specifinio imunoglobulino E (sIgE) kiekis serume nustatytas *in vitro* diagnostikos sistema „Alex2“ („Macro Array Diagnostics GmbH“, Austrija) prieš pradedant taikyti ASIT su NDE alergenų ir po vieno mėnesio gydymo. **Rezultatai.** Nustatyta, kad prieš gydymą ASIT visi tiriamieji buvo išsijautrinę *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *Dermatophagoides farinae* alergenams: Der f 2, Der p 2 (100 proc.), Der p 1 (80 proc.), taip pat Der p 5 (60 proc.), Der f 1, Der p 7 (20 proc.), Der p 21 (60 proc.), Der p 23 (40 proc.). Po vieno mėnesio gydymo: 1) keturiems pacientams nustatytas bendrojo IgE padidėjimas; 2) visiems pacientams nustatytas sIgE prieš Der p 23 padidėjimas, o vienam jų tai buvo naujos sensibilizacijos atsiradimas; 3) visiems pacientams, kurie buvo išsijautrinę Der p 1, sIgE kiekis prieš šį komponentą padidėjo, o prieš Der p 2 sumažėjo keturiems pacientams. **Išvados.** Tyrimo rezultatai rodo, kad praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo ASIT pradžios daugeliui pacientų sIgE kiekis prieš namų dulkių erkių alergenų komponentus padidėja, o išsijautrinimo profilis gali kisti. Šio tyrimo atveju nustatyta *de novo* sensibilizacija Der p 23 komponentui, o tai gali rodyti šio komponento svarbą vertinant imunologinį atsaką gydymo pradžioje.

Kraujavimo rizikos vertinimas PE-SARD, PEBSI, RIETE skalėmis ankstyvuojant antikoagulantų skyrimo laikotarpiu ūminės plaučių embolijos atveju

BLEEDING RISK ASSESSMENT WITH PE-SARD, PEBSI, RIETE SCALES IN THE EARLY ANTICOAGULATION PERIOD IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM

AGNĖ KAUNIENĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Pagrindinis ūminės plaučių embolijos (PE) gydymas – antikoagulantai, kurie reikšmingai mažina pacientų mirštamumą. Vis dėlto gydymo antikoaguliantais metu kai kuriems pacientams padidėja kraujavimo rizika, kuri gali lemti 1–2 proc. mirtinumą. Lietuvoje kol kas nėra standartizuotos praktikos vertinant kraujavimo riziką sergantiems PE. Remiantis klinikinių tyrimų patirtimi, įrodyta, kad taikant kraujavimo rizikos vertinimo skales kasdienėje praktikoje galima išvengti arba sumažinti hemoraginių komplikacijų dažnį. **Tikslas.** Įvertinti kraujavimo riziką pacientams, sergantiems ūmine PE, ankstyvuojant antikoagulantų skyrimo laikotarpiu. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d. gydyti dėl ūminės PE Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje. Vertinti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, gretutinės ligos. Visiems pacientams kraujavimo rizika vertinta kraujavimo skalėmis: RIETE, PEBSI ir PE-SARD. Taip pat analizuotos sąsajos tarp masyvaus kraujavimo (MK) atveju ir nustatytos didelės rizikos pagal šias skales. MK vertintas pagal organo pažeidimą (pvz., intracerebrinis arba vidaus organų kraujavimas) arba pagal hemoglobino kiekio sumažėjimą daugiau nei 20 g/l. **Rezultatai.** Per tiriamą laikotarpį surinkti 124 ūminės PE atvejai, tačiau 23 atmesti dėl nepakankamų dokumentacijos duomenų. Į galutinę analizę įtrauktas 101 pacientas: 58 vyrai (57,4 proc.) ir 43 moterys (42,6 proc.). Vidutinis amžius – 66,8 ± 15,9 metai; tarp lyčių skirtumų nenustatyta. Didelė kraujavimo rizika PEBSI skale nustatyta 22 atvejais (21,8 proc.), RIETE – 18 (17,8 proc.), PE-SARD – 6 (5,9 proc.) atvejų. MK stebėtas 14 pacientų (13,9 proc.). RIETE skalės jautrumas MK metu – 28 proc., o specifiškumas – 90,7 proc. Pacientams, kurių RIETE balas viršija 3,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,77 [1,73–12,16] karto, $p = 0,02$ (plotas po kreive (AUC) – 61,6 proc.). PEBSI skalės jautrumas MK metu – 45,5 proc., o specifiškumas – 94,9 proc. Pacientams, kurių PEBSI balas viršija 1,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,47 [0,99–12,14] karto, $p = 0,057$ (AUC – 64,5 proc.). PE-SARD skalės jautrumas MK metu – 33,3 proc., o specifiškumas – 93,2 proc. Pacientams, kurių PE-SARD skalės balas viršija 2,25, kraujavimo tikimybė padidėja 6,9 [2,06–23,14] karto, $p = 0,002$ (AUC – 72 proc.). Gauta teigiama koreliacija tik tarp RIETE ir PE-SARD skalių balų ($r = 0,481$, $p < 0,001$); kitų skalių tarpusavio koreliacija nenustatyta. **Išvados.** Visos trys skalės pasižymėjo aukštu specifiškumu, tačiau nedideliu jautrumu. Tyrimo duomenimis, PE-SARD skalė išsiskyrė didžiausiu tikslumu vertinant mirtino kraujavimo riziką ankstyvuojant antikoagulantų skyrimo laikotarpiu.

T2 uždegimo biožymenų diagnostinė vertė sergant T2 endotipo lėtine obstrukcine plaučių liga

DIAGNOSTIC VALUE OF T2-HIGH INFLAMMATION MARKERS FOR PATIENTS WITH T2-ENDOTYPE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LAURITA VASILIAUSKAITĖ¹, EGLĖ VASYLĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², INESA JERMALAVIČIENĖ², RYTĖ JURKUTĖ¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS², DOMINYKAS REMEIKA¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos laboratorija

Įvadas. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma – dvi lėtinės uždegiminės ligos, paveikiančios milijonus žmonių visame pasaulyje. Eozinofilai yra pagrindinės uždegiminės ląstelės sergant astma, tačiau kai kurių LOPL sergančių pacientų kraujyje arba skrepliuose taip pat nustatoma eozinofilija. Ši būklė vadinama eozinofiline LOPL (eLOPL) ir gali prisidėti prie ligos progresavimo. Iškelta hipotezė, kad eLOPL sergančių pacientų eozinofilinis uždegimas yra susijęs su T2 uždegimu, būdingu astmai, o serumo biožymenys gali padėti identifikuoti T2 endotipą sergant LOPL ir parinkti tinkamą individualizuotą gydymo strategiją. **Tikslas.** Įvertinti T2 uždegimo biožymenų kiekius eLOPL sergančių pacientų serume ir palyginti juos su sunkia nealergine eozinofiline astma (SNEA) sergančių pacientų serume esančiais kiekiais. **Metodai.** Tyrime dalyvavo 29 asmenys: aštuoni sergantys eLOPL, 10 sergančių SNEA ir 11 sveikų asmenų. Visiems paimta šiek tiek kraujo mėginiai atlikti ir išskirtas serumas. IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, tirpaus IL-5 receptoriaus alfa subvieneto (sIL-5Rα), tirozino-proteino kinazės Met (MET), tioredoksino 1 (TRX1), eotaksino-1, 1 tipo kolageno C-telopeptido (ICTP) ir tirpaus didelio afiniteto IgE receptoriaus (sFcεRI) kiekis serume nustatytas taikant fermentinės imunosorbentinės analizės (ELISA) metodą. **Rezultatai.** Nustatyta, kad T2 uždegimo biožymenų kiekiai skiriasi tarp pacientų, sergančių lėtinėmis eozinofilinėmis plaučių ligomis. eLOPL sergantiems pacientams būdingas padidėjęs sIL-5Rα, MET, TRX1 ir ICTP bei sumažėjęs eotaksino-1 ir sFcεRI kiekis serume, palyginti su SNEA sergančiais pacientais ($p < 0,05$). MET, ICTP, eotaksinas-1 ir sFcεRI pasižymėjo dideliu jautrumu ir specifiskumu kaip galimi eLOPL biožymenys. Be to, IL-5 ir IL-25, kartu su kitais T2 uždegimo biožymenimis, rodo didelę diagnostinę eLOPL vertę. **Išvados.** 2 tipo uždegimo biožymenys rodo didelį potencialą identifikuojant T2 endotipą sergant LOPL, o tai gali padėti parinkti tinkamesnes, individualizuotas gydymo strategijas.

Vienos benralizumabo dozės poveikis bronchų epitelio alarminų kiekiui pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, kraujyje

EFFECT OF A SINGLE DOSE OF BENRALIZUMAB ON BRONCHIAL EPITHELIUM-DERIVED ALARMIN LEVELS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS², EGLĖ VASYLĖ², AIRIDAS RIMKŪNAS², JOLITA PALAČIONYTĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Benralizumabas – monokloninis antikūnas, prisijungiantis prie interleukino-5 (IL-5) receptorių alfa subvienetų (IL-5Rα), taip blokuodamas IL-5 poveikį. Benralizumabas pasižymi dideliu afinitetu FcγRIII receptoriams, esantiems ant NK ląstelių, o tai sustiprina nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksinį poveikį ir sukelia eozinofilų apoptozę. Tokiu būdu benralizumabas eliminuoja kraujyje cirkuliuojančius eozinofilus ir reikšmingai sumažina eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą sergant astma. Manoma, kad šis vaistas taip pat gali paveikti bronchų epitelio išskiriamų alarminų, svarbių astmos patogenezėje, sintezę. **Tikslas.** Įvertinti vienos benralizumabo dozės poveikį IL-25, IL-33, užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (TSLP) kiekiui kraujyje bei jų kiekio pokyčių ryšį su klinikiniais rodikliais: forsuotu iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę (FEV₁) ir astmos kontrolės testo (AKT) balu pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma. **Metodai.** Tyrime dalyvavo 13 pacientų, sergančių sunkia eo-

zinofilinė astma. Klinikiniai duomenys ir kraujo mėginiai buvo surinkti prieš skiriant 30 mg benralizumabo po oda (V1) ir po 4 sav. (V2). Alarminų kiekis serume matuotas fermentinės imunosorbinės analizės (ELISA) metodu. **Rezultatai.** Po vienos benralizumabo dozės reikšmingai sumažėjo IL-33 (nuo $42,48 \pm 4,90$ iki $38,71 \pm 3,48$ pg/ml, $p = 0,013$) ir TSLP (nuo $95,75 \pm 105,24$ iki $82,70 \pm 102,34$ pg/ml, $p = 0,002$) kiekiai kraujyje. Statistiškai reikšmingo IL-25 kiekio pokyčio kraujyje nenustatyta (nuo $4,36 \pm 4,08$ iki $5,10 \pm 4,84$ pg/ml, $p = 0,059$). Ryšio tarp alarminų kiekio pokyčių ir klinikinių rodiklių (FEV_1 bei AKT balo) nenustatyta. **Išvados.** Viena benralizumabo dozė reikšmingai sumažino IL-33 ir TSLP kiekius pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, kraujyje. Vis dėlto nenustatyta ryšio tarp alarminų kiekio kraujyje ir klinikinio būklės pagerėjimo rodiklių (FEV_1 ir AKT balų pokyčių).

Monokloninio antikūno prieš IL-5 mepolizumabo poveikis kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymui ir antrinių granulių baltymų genų raiškai sergant sunkia eozinofiline astma

THE EFFECT OF MONOCLONAL ANTI-IL-5 ANTIBODY MEPOLIZUMAB ON BLOOD EOSINOPHIL SUBTYPE DISTRIBUTION AND SECONDARY GRANULE PROTEIN GENE EXPRESSION IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², RYTĖ JURKUTĖ¹, LAURITA VASILIAUSKAITĖ¹, INESA JERMALAVIČIENĖ^{1,2}, DOMINYKAS REMEIKAS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Įvadas. Skiriant monokloninius antikūnus prieš interleukiną-5 (IL-5), slopinamas eozinofilų išgyvenimas, todėl reikšmingai sumažėja jų skaičius kraujyje ir skrepliuose. Vis dėlto duomenų apie gydymo mepolizumabu metu likusių cirkuliuojančių eozinofilų potipių – uždegiminių eozinofilų (uEos) ir rezidentinių eozinofilų (rEos) – pasiskirstymą kraujyje bei jų antrinių granulių baltymų (ECP, EDN, EPX, MBP) genų raiškos pokyčius sergant sunkia eozinofiline astma (SEA) vis dar stinga. **Tikslas.** Nustatyti kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymo ir antrinių granulių baltymų genų raiškos pokyčius 24 sav. mepolizumabu gydant sergančiuosius SEA. **Metodai.** Tyrime dalyvavo 10 SEA sergančių pacientų, nevartojusių geriamųjų gliukokortikoidų, ir devyni sveiki asmenys (SA). Pacientams mepolizumabas buvo leidžiamas po oda (100 mg) kas 4 sav. Eksperimentiniai tyrimai atlikti prieš pirmą mepolizumabo dozę bei po 4, 12 ir 24 gydymo mepolizumabu savaitių. Kraujo eozinofilai išgryninti centrifuguojant aukšto tankio „Ficoll“ gradientu ir taikant magnetinio atskyrimo metodą. Eozinofilų skirstymas potipiais atliktas naudojant magnetinėmis žymėmis konjuguotus antikūnus prieš CD62L. Genų raiškos tyrimas atliktas taikant kiekybinę tikrojo laiko polimerazės grandininės reakcijos (qPCR) analizę. **Rezultatai.** Prieš gydymą mepolizumabu SEA sergančių pacientų kraujyje trys ketvirtadaliai išskirtų eozinofilų sudarė uEos potipį ($p < 0,01$). SEA sergančių pacientų kraujo eozinofilų potipių ECP, EDN, EPX, MBP genų raiška buvo didesnė, palyginti su SA ($p < 0,05$), o uEos potiopo EPX ir MBP genų raiška buvo intensyvesnė nei rEos ($p < 0,05$). Po 4, 12 ir 24 gydymo savaitių kraujo eozinofilų skaičius reikšmingai sumažėjo, o likusių kraujo eozinofilų daugumą sudarė rEos ($p < 0,05$). ECP, EPX ir MBP genų raiška kraujo eozinofilų potipiuose sumažėjo iki sveikų asmenų lygio ($p < 0,05$). Kraujo eozinofilų potipių pasiskirstymo ir granulių genų raiškos pokyčiai buvo stebimi jau po pirmos mepolizumabo dozės ir išliko stabilūs tęsiant gydymą. **Išvados.** SEA sergančių pacientų kraujyje dominuoja uEos ląstelės, pasižyminčios padidėjusia citotoksinių granulių baltymų genų raiška. Gydymas mepolizumabu stabiliai sumažina bendrą kraujo eozinofilų skaičių ir uEos dalį, o likusių kraujo eozinofilų potipių citotoksinių granulių baltymų genų raiška sumažėja iki sveikų asmenų lygio.

Sunkios astmos kontrolės ir Th2 žymenų vertinimas skiriant benralizumabą

EFFECTS OF BENRALIZUMAB ON SEVERE ASTHMA CONTROL AND Th2 MARKERS

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, JUSTINA ŠEMATONYTĖ, DAINA BASTYTĖ, BRIGITA GRADAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Sunkiai astmai, susijusiai su eozinofilais, gydyti skiriami biologiniai vaistai, blokuojantys interleukiną-5 (IL-5), kuris svarbus šioms ląstelėms. Vienas tokių vaistų – benralizumabas, monokloninis antikūnas, pasižymintis IL-5 receptorių blokuojančiu poveikiu. Nors biologinė terapija taikoma klinikinėje praktikoje gydant sergančiuosius sunkia astma, realaus gyvenimo tyrimų, kuriuose būtų vertinami klinikiniai duomenys ir uždegimo žymenų pokyčiai vartojant šį preparatą, vis dar nepakanka. **Tikslas.** Įvertinti astmos kontrolės ir 2 tipo T limfocitų pagalbininkų (Th2) pokyčius gydant sunkią astmą benralizumabu per šešių mėnesių laikotarpį realios klinikinės praktikos sąlygomis. **Metodai.** Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems diagnozuota sunki eozinofilinė astma (pagal GINA kriterijus) ir gydomi V pakopos vaistais, pridedant benralizumabą. Tiriamiesiems atliktas astmos kontrolės testas (AKT), spirograma, vertinant FEV₁ rodiklis, nustatytas azoto oksido kiekis iškvepiamame ore (FeNO), kraujo eozinofilų kiekis, Th2 ląstelių kiekis kraujyje tėkmės citometrijos metodu prieš skiriant benralizumabą ir po šešių gydymo mėnesių. **Rezultatai.** Tyrime dalyvavo 10 sunkia astma sergančių pacientų. Palyginti su pradiniu rezultatu, AKT balas reikšmingai pagerėjo po po dviejų mėnesių gydymo benralizumabu ir išliko aukštesnis viso tyrimo laikotarpiu: 10 (5–14) ir 15 (9–20), $p < 0,05$, ir 21 (12–22), $p < 0,001$. FEV₁ rodiklis prieš gydymą ir gydymo metu reikšmingai nesikeitė. FeNO kiekis reikšmingai sumažėjo po dviejų mėnesių, palyginti su pradiniu rezultatu: 42 (5–66) ir 16 (3–65) ppb, $p < 0,05$. Eozinofilų kiekis kraujyje reikšmingai sumažėjo jau po vieno mėnesio: $0,5 (0,17–2,10) \times 10^9/l$ ir $0,0 (0,00–0,00) \times 10^9/l$, $p < 0,01$, ir išliko sumažėjęs visą tyrimo laikotarpį. Th2 ląstelių kiekis reikšmingai nepasikeitė prieš ir po šešių mėnesių gydymo benralizumabu: $0,05 (0,00–0,07)$ ir $0,03 (0,00–0,09)$, $p = 0,35$. **Išvados.** Gydant sunkią astmą benralizumabu jau po dviejų mėnesių reikšmingai pagerėja astmos kontrolė ir sumažėja uždegimo žymenų – FeNO ir eozinofilų – kiekis kraujyje.

Lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu sergančių pacientų gyvenimo kokybės pokyčiai, taikant neinvazinę ventiliaciją

CHANGES IN QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY FAILURE UNDERGOING NON-INVASIVE VENTILATION

INESA JERMALAVIČIENĖ¹, GUODA VAITUKAITIENĖ², LINA SPIRGIENĖ¹

¹LSMU MA Slaugos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Neinvazinė ventiliacija yra pagrindinis pacientų, sergančių lėtiniu hiperkapniniu kvėpavimo nepakankamumu, gydymo metodas. Šie pacientai patiria ne tik fizinių, bet ir psichologinių iššūkių, turinčių įtakos gyvenimo kokybei. **Tikslas.** Įvertinti lėtiniu hiperkapniniu kvėpavimo nepakankamumu sergančių pacientų gyvenimo kokybės klausimyno pokyčius, taikant neinvazinę ventiliaciją. **Metodai.** Tyrimas vyko nuo 2024 m. gegužės iki 2025 m. vasario mėn. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje. Tyrime naudotas Sunkaus kvėpavimo nepakankamumo klausimynas. Pacientai, kuriems pirmą kartą nustatytas lėtinis hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas ir pradėtas gydymas, apklausti du kartus – prieš pradedant gydymą ir po 1 mėn. Apklausta 70 pacientų. Rezultatams palyginti taikytas Vilkssono testas. **Rezultatai.** Tyrime dalyvavo 70 pacientų (47 vyrai ir 23 moterys). Vidurinių išsilavinimų buvo įgiję 57,1 proc. tiriamųjų, aukštesnįjį arba aukštąjį neuniversitetinį – 31,4 proc., pagrindinį – 7,1 proc., aukštąjį universitetinį – 4,3 proc. Su kvėpavimu susijusių nusiskundimų balo vidurkis pakito nuo $46,79 \pm 23,74$ iki $64,20 \pm 22,36$ ($p < 0,001$), psichologinės savijautos – nuo $49,25 \pm 21,61$ iki $59,80 \pm 27,03$ ($p = 0,002$). Fizinio funkcionavimo balo vidurkis padidėjo nuo $49,88 \pm 24,31$ iki $54,38 \pm 27,72$, o gretutinių simptomų ir miego kokybės – nuo $42,42 \pm 24,06$ iki $62,47 \pm 21,69$, tačiau statistinio reikšmingumo nenustatyta. Bendros gyvenimo kokybės balo vidurkis padidėjo nuo $49,77 \pm 17,91$ iki $59,40 \pm 22,11$ ($p < 0,001$). **Išvados.** Lėtiniu hiperkapniniu kvėpavimo nepakankamumu sergančių pacientų gydymas neinvazine ventiliacija lėmė reikšmingą su kvėpavimu susijusių nusiskundimų, psichologinės savijautos ir bendros gyvenimo kokybės pagerėjimą. Gauti rezultatai patvirtina neinvazinės ventiliacijos taikymo veiksmingumą.

Teigiamo anaplazinės limfomos kinazės atžvilgiu metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas precizinės onkologijos eroje

TREATMENT OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE POSITIVE METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE ERA OF PRECISION ONCOLOGY

GEDIMINAS VASILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantys pacientai sudaro 2–7 proc. visų NSLPV atvejų. ALK translokacija dažniausiai nustatoma fluorescencinės *in situ* hibridizacijos, imunohistocheminiais arba naujos kartos genomo sekoskaitos tyrimais. Šiai ligai gydyti gali būti skiriami pirmos, antros arba trečios kartos tirozino kinazės inhibitoriai, pasižymintys skirtingu klinikiniu poveikiu ir toksiškumo profiliu. Remiantis klininių tyrimų duomenimis, geriausi išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliai stebimi pacientams, gydomiems lorlatinibu. Nustačius ligos progresavimą, rekomenduojamas pakartotinis naviko histologinis tyrimas, siekiant identifikuoti atsparumo mechanizmą ir paskirti tolesnį gydymą.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, anaplazinės limfomos kinazė, tirozino kinazės inhibitoriai.

Summary. Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 2–7% of all NSCLC cases. ALK rearrangements are typically identified by fluorescence in situ hybridization (FISH), immunohistochemistry (IHC), or next-generation sequencing (NGS). Treatment options include first, second, and third-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which vary in clinical efficacy and toxicity profiles. Clinical trials have demonstrated that lorlatinib provides the longest progression-free survival. In cases of disease progression, repeat histological analysis of the tumor is recommended to identify resistance mechanisms and guide subsequent therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase, tyrosine kinase inhibitors.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1709>

IVADAS

Anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantys pacientai sudaro gana nedidelę, tačiau kliniškai itin svarbią grupę – maždaug 2–7 proc. visų NSLPV atvejų [1, 2]. ALK mutacijos dažniau nustatomos jaunesniems, niekada nerūkiusiems arba mažai rūkiusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems diagnozuota adenokarcinoma [2].

Nors šios ligos paplitimas yra santykinai mažas, ALK teigiamo plaučių vėžio nustatymas yra itin reikšmingas, nes sudaro galimybes taikyti veiksmingą gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (TKI). Šie vaistai – vienas precizinės onkologijos metodų – leidžia individualizuoti gydymą ir reikšmingai pagerina išgyvenamumo rezultatus, palyginti su tradicine chemoterapija.

DIAGNOSTIKA

Įtarus NSLPV ir atlikus pradinį radiologinį tyrimą, būtinas histologinis patvirtinimas, verifikuojant

pirmąją naviką arba metastazes. Dabartinėse onkologų draugijų gairėse rekomenduojama tirti visų pacientų, sergančių neplokščialąsteliu NSLPV, ALK translokacijas, nepriklausomai nuo rūkymo anamnezės arba kitų klinikinių savitumų [3, 4].

ALK geno pokyčiai gali lemti kinazės baltymo raiškos padidėjimą, kuris nustatomas imunohistocheminiu tyrimu. Šis metodas rekomenduojamas siekiant atrinkti pacientus tolesniems tyrimams arba skirti gydymą TKI, naudojant validuotus reagentų rinkinius. Pagrindinis šio metodo trūkumas – tikimybė nepastebėti retesnių ALK geno mutacijų [4, 5]. Fluorescencinė *in situ* hibridizacija (angl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) laikoma auksiniu standartu ALK translokacijoms nustatyti ir pacientams atrinkti gydyti TKI [4, 5]. Nors FISH pasižymi dideliu specifiskumu, jam atlikti ir rezultatams interpretuoti reikalingas specializuotas personalas ir įranga [5]. Imunohistocheminiai ir FISH tyrimai tinkami greitam ALK teigiamo plaučių vėžio

nustatymui, ypač esant ribotiems klinikinio centro ištekliams arba būtinybei greitai nustatyti diagnozę.

Genomo naujos kartos sekoskaita (NKS) leidžia vienu metu įvertinti visus rekomenduojamus taikinius TKI terapijai bei nustatyti šimtus kitų genų, reikšmingų vėžio vystymuisi. Nors šis metodas brangesnis, jis leidžia aptikti retesnius ALK translokacijos variantus, kurių nepavyksta nustatyti atlikus imunohistocheminius arba FISH tyrimus, taip galima tiksliau parinkti vaistą, veikiantį specifines mutacijas [6]. Be to, NKS suteikia galimybę tirti kraujo plazmoje cirkuliuojančią laisvąją naviko deoksiribonukleorūgštį (DNR), o tai itin svarbu tais atvejais, kai biopsijos atlikti neįmanoma arba siekiama nustatyti atsparumo mechanizmus ligos progresavimo laikotarpiu [3].

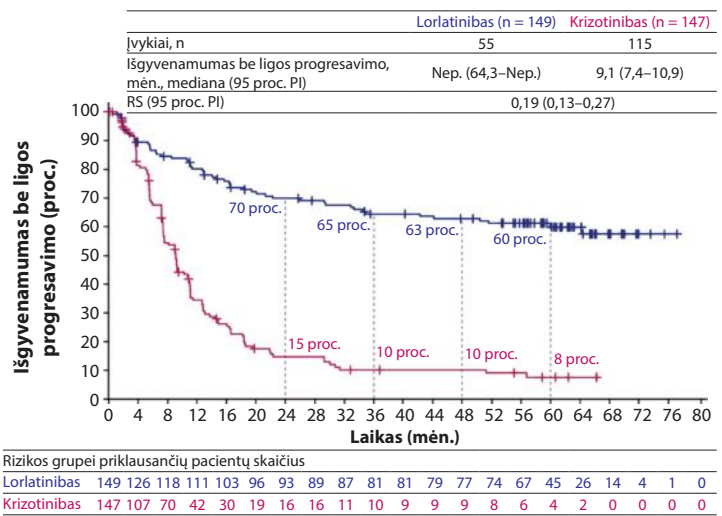
GYDYMAS

TKI atsiradimas iš esmės pakeitė metastazavusio ALK teigiamo NSLPV gydymo praktiką. I kartos TKI krizotinibas III fazės klinikiname tyrime PROFILE 1014 parodė ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija (atitinkamai – 10,9 mėn. ir 7,0 mėn.; rizikos santykis (RS) – 0,45) [7]. Dažniausios krizotinibo nepageidaujamos reakcijos – regos sutrikimai, viduriavimas, pykinimas ir edema. Nepaisant veiksmingumo, krizotinibo intrakranijinis aktyvumas buvo ribotas: gydymo metu metastazės galvos smegenyse išsivystė arba progresavo 47–54 proc. pacientų, o 20 proc. pacientų, kuriems pradžioje metastazių nebuvo, jos atsirado [8]. Šie rezultatai paskatino II kartos TKI kūrimą.

III fazės ALEX tyrime alektinibas parodė reikšmingą pranašumą prieš krizotinibą (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai siekė 34,8 mėn. ir 10,9 mėn.; RS – 0,43) [9]. Intrakranijinio progresavimo rizika alektinibo grupėje buvo 0,14–0,19 [10]. Trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 52 proc. pacientų; dažniausi sutrikimai – anemija, padidėjęs kepenų fermentų kiekis ir pneumonija [9]. Kitas II kartos TKI – brigatinibas – ALTA-1L tyrime taip pat pasižymėjo ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresavimo, palyginti su krizotinibu (mediana – 24,0 mėn. ir 11,1 mėn.; RS – 0,48), ir mažesne ligos progresavimo galvos smegenyse rizika (RS – 0,44) [11]. Dažniausios brigatinibo nepageidaujamos reakcijos buvo virškinamojo trakto sutrikimai, padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje, kosulys ir padidėjęs aminotransferazių aktyvumas. Trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos

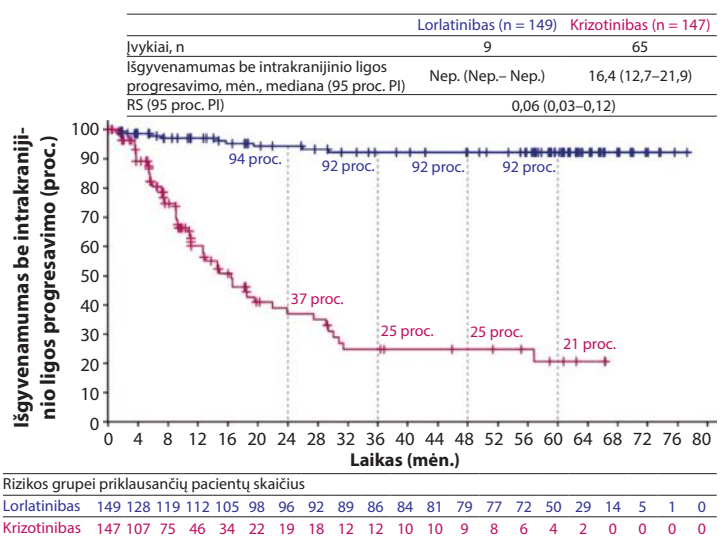
reakcijos nustatytos 78 proc. pacientų. Galiausiai, III fazės ASCEND-4 tyrime TKI ceritinibas buvo lyginamas su chemoterapija platinos pagrindu. Ceritinibo grupėje stebėtas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (atitinkamai – 16,6 mėn. ir 8,1 mėn.; RS – 0,55) [12]. Dažniausios nepageidaujamos ceritinibo reakcijos – viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis.

Palyginti neseniai klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti III kartos TKI lorlatinibas pasižymėjo kaip vienas veiksmingiausių vaistų, skirtų ALK teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti. III fazės CROWN klinikinio tyrimo penkerių metų rezultatai parodė šio vaisto pranašumą prieš krizotinibą (1 pav.). Anksčiau



1 pav. Penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal III fazės klinikinio CROWN tyrimo duomenis

n – pacientų skaičius; Nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



2 pav. Laikas iki intrakranijinio ligos progresavimo, remiantis III fazės CROWN klinikinio tyrimo duomenimis, ketinamoje gydyti (angl. intention-to-treat) populiacijoje

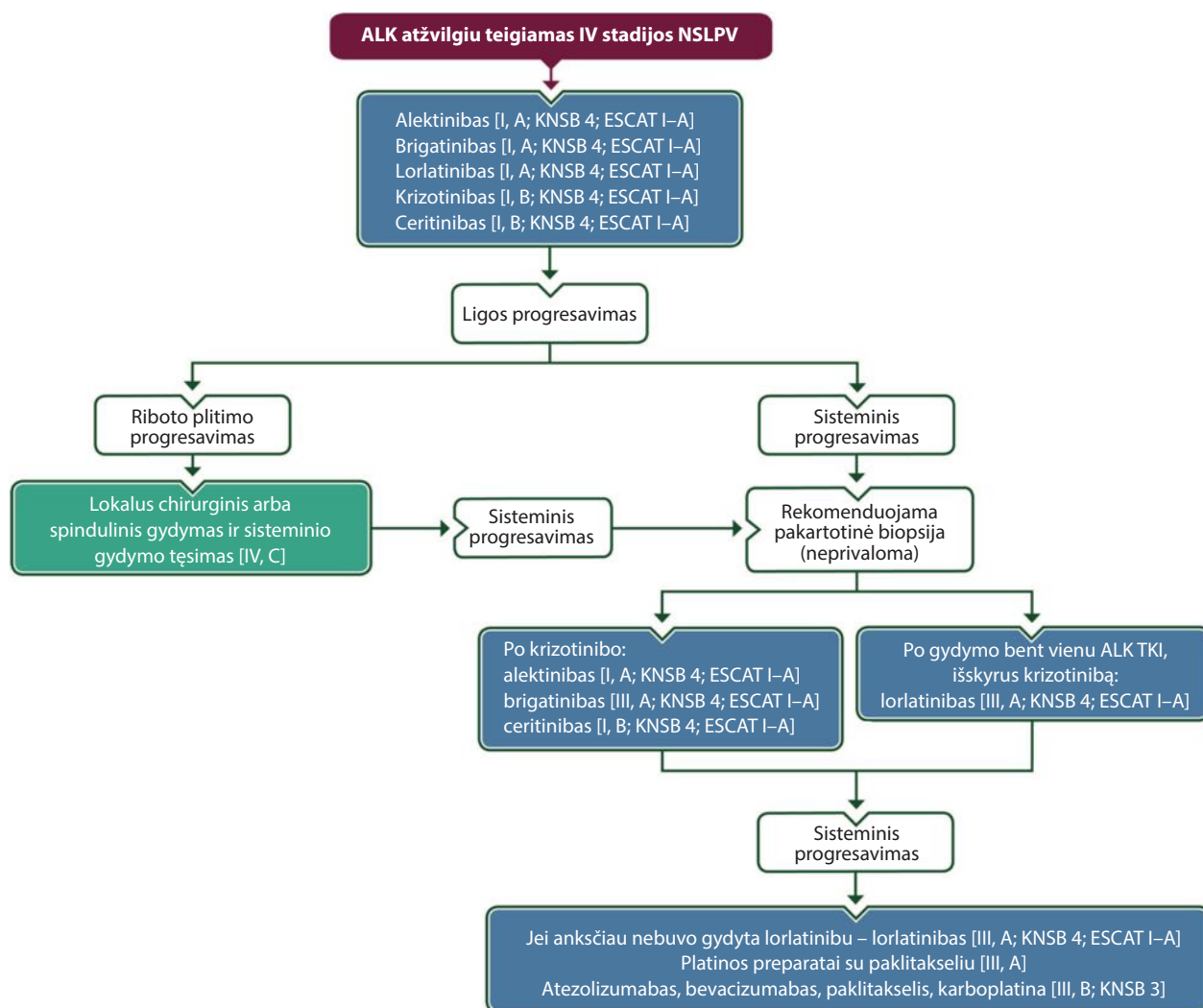
n – pacientų skaičius; Nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

negydytiems pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana lorlatinibo grupėje nebuvo pasiekta viso vidutiniškai 60,2 mėn. trukusio stebėsenos laikotarpio metu, o krizotinibo grupėje ji siekė 9,1 mėn. (RS – 0,19) [13]. Tyrimo metu įvertintas ir lorlatinibo intrakranijinis veiksmingumas (2 pav.). Vidutinis laikas iki ligos progresavimo galvos smegenyse lorlatinibo grupėje taip pat nebuvo pasiektas, o krizotinibo grupėje jis siekė 16,4 mėn. (RS – 0,06). Tikimybė išvengti metastazių galvos smegenyse tyrimo laikotarpiu siekė 96 proc. lorlatinibo grupėje ir 27 proc. krizotinibo grupėje [13]. Šie rezultatai siejami su inovatyvia makrocikline lorlatinibo molekulės struktūra, kuri pasižymi lipofiliškumu, o tai leidžia veiksmingiau prasiskverbti per hematoencefalinį barjerą, išlaikyti vientisumą ir prisijungti prie tikslinio taikinio [14]. Dažniausios lorlatinibo nepageidaujamos reakcijos – hiperlipidemija, edema, svorio didėjimas, periferinė neuropatija

ir kognityviniai sutrikimai [4, 13]. CROWN klinikinio tyrimo duomenimis, 33 proc. pacientų dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta vaisto dozė, tačiau aposteriorinės (angl. *post hoc*) analizės rezultatai parodė, kad dozės sumažinimas per pirmąsias 16 gydymo savaitių neturėjo reikšmingos įtakos išgyvenamumo be ligos progresavimo rodikliams [13].

Remiantis anksčiau aptartų klinikinių tyrimų duomenimis, Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinis išsamus vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) rekomenduoja naujai diagnozuotam ALK teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti skirti alektinibą, brigatinibą arba lorlatinibą. Krizotinibo arba ceritinibo taikymas gali būti svarstomas individualiai, atsižvelgiant į ligos išplitimą centrinėje nervų sistemoje, paciento pasirinkimą bei vaistų toksiškumo profilį (3 pav.) [3, 4]. Gausus vaistų pasirinkimas ir II–III bei trečiosios



3 pav. ESMO rekomendacijos ALK atžvilgiu teigiamam metastazavusiam NSLPV gydyti

ALK – anaplatinės limfomos kinazė; ESMO – Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*); NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; KNSB – ESMO klinikinės naudos skalės balas; ESCAT – ESMO molekulinį taikinių klinikinio pritaikomumo skalė; TKI – tirozino kinazės inhibitorius.

kartos TKI tarpusavio palyginimo tyrimų stygius gali apsunkinti optimalios pirmos eilės terapijos pasirinkimą. Kita vertus, realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad net 22 proc. pacientų miršta tarp pirmosios ir antrosios eilės gydymo [15]. Šie rezultatai pabrėžia, kad pacientų išgyvenamumui esminę reikšmę turi pirmos eilės gydymo pasirinkimas, todėl tikslinga iškart skirti vaistą, pasižymintį geriausiais klinikiniais rezultatais.

ATSPARUMAS IR TOLESNIS GYDYMAS

Nors pradinė TKI terapija dažnai būna veiksminga, ilgainiui išsivysto vėžio atsparumas. Jis gali išsivystyti dėl rezistentinių ALK mutacijų, pradinį mutavusį geną apeinančių signalinių kelių aktyvacijos arba histologinės adenokarcinomos transformacijos į smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Jei nustatomas riboto plitimo progresavimas, galima svarstyti lokalaus gydymo taikymą tęsiant sisteminę TKI terapiją [4].

Rezistentinės ALK geno mutacijos atsiranda maždaug 20 proc. pacientų, gydomų krizotinibu, ir 53–71 proc. pacientų, gydomų II kartos TKI [16]. Tarp jų dažniausiai nustatoma mutacija yra G1202R, pasireiškianti 21–43 proc. atvejų [16, 17]. Ši mutacija laikoma pagrindiniu atsparumo ceritinibui, alektinibui ir brigatinibui mechanizmu, o lorlatinibas šiuo metu yra vienintelis vaistas, veiksmingai veikiantis šią mutaciją [16–18].

ESMO ir NCCN gairėse rekomenduojama, ligai progresuojant, atlikti pakartotinę naviko biopsiją, siekiant nustatyti galimus su ALK nesusijusius vėžio atsparumo mechanizmus ir tinkamai parinkti tolesnę gydymo taktiką [3, 4]. Alektinibo, brigatinibo ir ceritinibo veiksmingumas, gydant ALK teigiamą išplitusį NSLPV, kuris progresuoja skiriant krizotinibą, patvirtintas klinikinių tyrimų duomenimis. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicine Agency*, EMA) šiuos vaistus rekomenduoja kaip galimą antros eilės gydymą [19–21]. Lorlatinibas taip pat veiksmingas po gydymo krizotinibu, tačiau EMA jį rekomenduoja skirti kaip pradinį gydymą arba esant ligos progresavimui po gydymo II kartos TKI, atsižvelgiant į jo stiprų veiksmingumą prieš dažniausias, įskaitant rezistentines, ALK translokacijas [22].

Jei NSLPV progresuoja gydant lorlatinibu, tolesnis rekomenduojamas gydymas yra platinos pagrindu pagrįsta chemoterapija. Kol kas nėra įrodyta, ar papildomas imunoterapijos taikymas reikšmingai pagerina išgyvenamumą, nes pacientai, kuriems nustatytos ALK translokacijos, paprastai neįtraukiami į šių vaistų klinikinius tyrimus. Vienintelis klinikinis tyrimas, kuriame vertinti ALK arba epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijas turintys ir anksčiau TKI gydyti pacientai, buvo IMpower150. Šiame tyrime nustatyta, kad atezolizumabo derinys su chemoterapija (karboplati-

na, bevacizumabu ir paklitakseliu) užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija be atezolizumabo (atitinkamai – 9,7 mėn. ir 6,1 mėn.; RS – 0,59) [23].

APIBENDRINIMAS

ALK atžvilgiu teigiamas metastazavęs NSLPV yra puikus precizinės onkologijos galimybių pavyzdys. Gerėjantis šios ligos atsparumo mechanizmų suvokimas ir veiksmingesnių vaistų kūrimas lėmė III kartos TKI – lorlatinibo – atsiradimą. Šis vaistas pasižymi ilgalaikiu veiksmingumu gydymo pradžioje ir gebėjimu veikti dažniausiai pasitaikančias rezistentines ALK mutacijas.

LITERATŪRA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(18):1693–703.
2. Allen TC, Xiao Y, Yang B, Croix D, Abraham A, Redpath S, et al. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in the United States: retrospective real-world data. *Oncotarget*. 2021; 12(23):2308–15.
3. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(4):249–74.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(4):339–57.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3):323–58.
6. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019; 131:62–8.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2167–77.
8. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1881–8.
9. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020; 31(8):1056–64.
10. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alektinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 2018; 29(11):2214–22.
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(12):2091–108.
12. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389(10072):917–29.
13. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-

- positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol*. 2024; 42(29):3400–9.
14. **Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR, et al.** Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem*. 2014; 57(11):4720–44.
 15. **Bauman JR, Liu G, Preeshagul I, Liu SV, Melosky B, Abrahami D, et al.** Real-world treatment sequencing and effectiveness of second- and third-generation ALK tyrosine kinase inhibitors for ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2024; 195:107919.
 16. **Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al.** Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016; 6(10):1118–33.
 17. **Pan Y, Deng C, Qiu Z, Cao C, Wu F.** The Resistance mechanisms and treatment strategies for ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2021; 11:713530.
 18. **Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al.** PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell*. 2015; 28(1):70–81.
 19. **Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al.** Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018; 29(6):1409–16.
 20. **Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, West HL, Reckamp KL, Leighl NB, et al.** Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(3):404–15.
 21. **Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al.** Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(7):874–86.
 22. **Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al.** Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(12):1654–67.
 23. **Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al.** Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378(24):2288–301.

Itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironio derinio, skiriamo naudojant skirtingus įkvėpimo prietaisus, veiksmingumo ir saugumo palyginamasis tyrimas

COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF EXTRA-FINE PARTICLES OF BECLOMETASONE DIPROPIONATE, FORMOTEROL FUMARATE, AND GLYCOPYRRONIUM ADMINISTERED USING DIFFERENT INHALATION DEVICES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Trigubos terapijos, sudarytos iš beklometazono dipropionato (BDP), formoterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G), skiriamos per itin smulkių dalelių suspausto oro dozuotą aerolinį inhaliatorių (pMDI), veiksmingumas ir saugumas įvertintas trijuose 52 sav. trukmės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) klinikiniuose tyrimuose. Šiuo metu kuriama nauja BDP, FF ir G vaistų forma, skirta vartoti per sausų miltelių inhaliatorių (DPI; „NEXThaler“). **Tyrimo tikslas.** Palyginti BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, ir BDP, FF ir G derinio, skiriamo per DPI, poveikį plaučių funkcijai. **Metodai.** Atliktas daugia-centris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, trijų krypčių kryžminio dizaino tyrimas, kuriame dalyvavo LOPL sergantys pacientai, kurių forsutas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV_1) po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo siekė 30–80 proc. normos. Pacientai buvo gydomi BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) deriniu, skiriamu per DPI, BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) deriniu, skiriamu per pMDI, bei BDP ir FF (100 ir 6 µg) deriniu, skiriamu per pMDI (po dvi inhaliacijas du kartus per parą 4 sav., tarp gydymo ciklų taikant 2 sav. išsivalymo laikotarpius). Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: FEV_1 AUC_{0-12h} ir mažiausia FEV_1 reikšmė per 24 val. 28 tyrimo savaitę, siekiant įvertinti abiejų vaisto formų poveikio panašumą. **Rezultatai.** Iš 449 patikrintų pacientų į tyrimą atsitiktine tvarka įtraukti 366, o visus tris gydymo etapus baigė 342 tiriamieji (93,4 proc.). Buvo pasiekti abu pagrindiniai tikslai: tiek FEV_1 AUC_{0-12h} , tiek žemiausios FEV_1 reikšmės pokyčiai 28 tyrimo dieną buvo panašūs tarp abiejų BDP, FF ir G skyrimo formų. Be to, BDP, FF ir G, skirti tiek per pMDI, tiek per DPI, buvo statistiškai pranašesni už BDP ir FF derinį ($p < 0,001$). Nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp gydymo būdų buvo panašus: BDP, FF ir G per DPI – 15,5 proc., BDP, FF ir G per pMDI – 18,7 proc. bei BDP ir FF – 15,4 proc. Dauguma jų buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, o tik nedaugelis buvo susiję su tiriamuoju gydymu. **Išvada.** Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinys, skirtas tiek per DPI, tiek per pMDI, pasižymėjo panašiu veiksmingumu ir saugumu gydant LOPL sergančius pacientus. **Reikšminiai žodžiai:** lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL, BDP/FF/G, pMDI, DPI, plaučių funkcija, veiksmingumas, „NEXThaler“.

Summary. Three 52-week studies in COPD have assessed the efficacy and safety of single-inhaler extrafine formulation triple therapy combining beclomethasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium (G) delivered via pressurized metered-dose inhaler (pMDI). BDP/FF/G is now being developed for delivery via multi-dose dry powder inhaler (DPI; “NEXThaler”). **Aim of the study.** To demonstrate the non-inferiority of BDP/FF/G DPI vs pMDI for lung function. **Methods.** Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, three-way crossover study in patients with COPD and post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) 30–80% predicted. Patients received BDP/FF/G 100/6/10 µg via DPI and pMDI, and BDP/FF 100/6 µg via pMDI, all two inhalations twice daily for four weeks, with treatments separated by a two-week washout. The two co-primary objectives were to demonstrate non-inferiority between the two BDP/FF/G formulations for FEV_1 area under the curve between 0 and 12 hours post-dose (AUC_{0-12h}) normalized by time and trough FEV_1 at 24 hours, both on Day 28. **Results.** Of 449 patients screened, 366 were randomized, with 342 (93.4%) completing all three treatment periods. The primary objectives were met, with changes from baseline in FEV_1 AUC_{0-12h} and trough FEV_1 on Day 28 similar for the two BDP/FF/G formulations. BDP/FF/G pMDI and DPI were statistically superior to BDP/FF for these endpoints ($p < 0.001$). A similar

proportion of patients experienced adverse events with each treatment (15.5%, 18.7%, and 15.4% with BDP/FF/G DPI and pMDI, and BDP/FF, respectively); the majority were mild or moderate, with few related to treatment. **Conclusion.** Extrafine BDP/FF/G DPI and pMDI demonstrated similar efficacy and safety in patients with COPD, supporting the DPI formulation as a valid alternative. **Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD, BDP/FF/G, pMDI, DPI, lung function, effectiveness, „NEXThaler”.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1710>

IVADAS

Pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), triguba terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (IGK), ilgo veikimo β_2 agonistu (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu (IVMA) rekomenduojama tais atvejais, kai gydymas dviguba terapija (IVBA ir IVMA arba IGK ir IVBA) nepakankamai veiksmingas.

Šiuo metu vienintelė trigubos terapijos vaisto forma, tiekiamą kaip itin smulkių dalelių (masės medianinis aerodinaminis skersmuo nesiekia 2 μ m) aerosolis, susideda iš IGK beklometazono dipropionato (BDP), IVBA formoterolio fumarato (FF) ir IVMA glikopironio (G). Aerosoliniuose vaistuose esančios itin smulkios dalelės gali pasiekti net pačius smulkiuosius kvėpavimo takus, kur ir yra pagrindinė oro srauto ribojimo vieta sergant LOPL. Taip pat stebimas mažesnis vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje.

Trigubos terapijos BDP, FF ir G veiksmingumas ir saugumas LOPL sergantiems pacientams buvo įvertinti trijuose 52 sav. trukmės klinikiniuose tyrimuose. TRILOGY tyrime BDP, FF ir G derinys 23 proc. suretino LOPL paūmėjimus, palyginti su BDP ir FF; TRINITY tyrime – 20 proc., palyginti su IVMA tiotropiu; TRIBUTE tyrime – 15 proc., palyginti su IVBA ir IVMA deriniu (indakaterolis ir glikopironis). Visuose tyrimuose BDP, FF ir G derinys buvo skiriamas per suspausto oro dozuotą aerosolinį inhaliatorių (pMDI). Ši BDP, FF ir G derinio skyrimo forma yra patvirtinta daugelyje šalių LOPL gydyti.

Renkantis įkvėpiamąjį vaistą, svarbu atsižvelgti ne tik į aktyvias vaisto molekules, bet ir į paciento gebėjimą naudotis inhaliatoriumi, taip pat – kiek įmanoma – į paciento pageidavimus. Nors pMDI privalumai yra gerai žinomi, jo tinkamam naudojimui būtina tiksliai suderinti prietaiso paspaudimą su aktyviu įkvėpimu, o tai kai kuriems pacientams gali būti sudėtinga.

pMDI išlieka vienu dažniausiai naudojamų inhaliatorių, tačiau palaikomajam astmos ir LOPL gydymui dažniau skiriami sausų miltelių inhaliatoriai (DPI). Vienas jų – „NEXThaler“, įkvėpimu aktyvuojamas, daugiadozis DPI, skiriamas įkvėpti BDP ir FF. Netrukus Lietuvoje triguba terapija BDP, FF ir G deriniu bus prieinama ir per šį prietaisą, taip išplečiant gydymo galimybes tiek pacientams, tiek gydytojams. Tai ypač aktualu tais atvejais, kai pacientai pageidauja naudoti DPI arba kai pMDI vartoti sudėtinga dėl būtinybės

tiksliai suderinti prietaiso paspaudimą su įkvėpimu. „NEXThaler“ gali naudoti ir pacientai, kurių įkvėpimo jėga yra santykinai nedidelė, nes vaisto tiekimo veiksmingumas nepriklauso nuo įkvėpimo srauto greičio. Be to, prietaise esantis dozių skaitiklis leidžia įsitikinti, ar vaistas buvo įkvėptas tinkamai. DPI inhaliatorius talpina visam mėnesiui reikalingą vaisto dozę. Tiek per pMDI, tiek per DPI prietaisus tiekiamos itin smulkios BDP, FF ir G dalelės pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, užtikrindamos veiksmingą vaisto nusėdimą tose plaučių srityse, kuriose jis reikalingiausias.

Straipsnyje aprašomo tyrimo tikslas – įvertinti, ar BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI ir pMDI, pasižymi panašiu poveikiu plaučių funkcijai. Siekiant užtikrinti tyrimo jautrumą, kontrolinei grupei skirtas itin smulkių dalelių BDP ir FF derinys, vartojamas per pMDI.

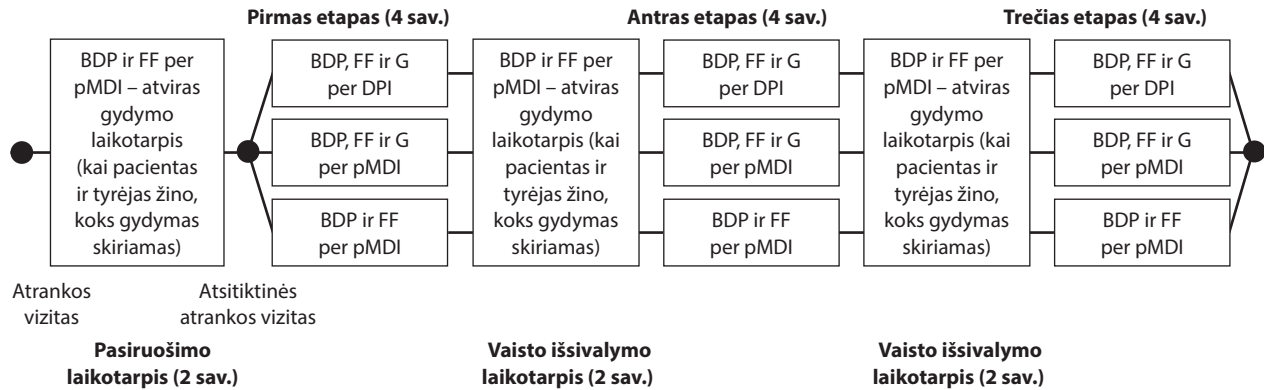
METODAI

Vykdytas II fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, trijų krypčių kryžminio dizaino tyrimas. Jame galėjo dalyvauti 40–85 metų amžiaus pacientai, kuriems LOPL diagnozuota ne anksčiau kaip prieš 12 mėn. iki tyrimo pradžios. Įtraukimo kriterijai apėmė forsuito iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV_1), siekiantį 30–80 proc. normos, ir stabilų gydymą bent 30 d. iki tyrimo: monoterapija IVMA arba IGK, IVBA ir IVMA, IGK ir IVBA, IVBA ir IVMA, nepriklausomai nuo to, ar vaistai buvo skiriami per vieną ar kelis inhaliatorius.

Pagrindiniai atmetimo kriterijai: astmos diagnozė, apatinių kvėpavimo takų infekcija, kurią reikia gydyti antimikrobiniais vaistais, LOPL paūmėjimas per 6 sav. iki atrankos vizito, bet kokios kliniškai reikšmingos būklės, galinčios iškreipti tyrimo rezultatus.

Pacientai, atitikę įtraukimo ir neatitikę atmetimo kriterijų, buvo įtraukti į pirmą 2 sav. trukmės atvirą pasirengimo etapą, kurio metu jiems buvo skiriamas BDP ir FF (100 ir 6 μ g) po du įkvėpimus du kartus per parą per pMDI (1 pav.). Pasibaigus šiam etapui, tiriamieji atsitiktine tvarka paskirstyti į vieną iš šešių gydymo šakų. Kiekvienoje jų pacientai buvo gydomi vienu iš trijų gydymo būdų, kurių kiekvienas truko po 4 sav. Tarp gydymo etapų taikyti 2 sav. išsivalymo (angl. *wash-out*) laikotarpiai, kurių metu vėl skiriamas BDP ir FF (100 ir 6 μ g po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, siekiant pašalinti ankstesnio gydymo poveikį).

Vertinti skirtingi gydymo būdai: BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 μ g) derinys, skiriamas per DPI, BDP, FF ir G



1 pav. Tyrimo dizainas

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; pMDI – suspausto oro dozuoto aerosolio inhaliatorius.

(100, 6 ir 10 µg) derinys, skiriamas per pMDI, bei BDP ir FF (100 ir 6 µg) derinys, skiriamas per pMDI. Visais atvejais vaistas buvo skiriamas po du įkvėpimus du kartus per parą. Yra duomenų, kad BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) derinys, vartojamas per DPI, rodo panašias vaisto nusėdimo kvėpavimo takuose charakteristikas, kaip ir skiriant per pMDI. Nei pacientai, nei tyrėjai, nei tyrimą koordinavę asmenys ar rėmėjai nežinojo, koks gydymo būdas paskirtas konkrečiam pacientui.

Pacientai į vizitus atvykdavo kiekvieno naujai paskirto gydymo etapo pirmą ir 28 dieną. Spirometrijos vertintos prieš skiriant pirmą vaisto dozę ir iki 12 val. po jos pirmą gydymo dieną, taip pat iki 24 val. po dozės 28 d. kiekvieno gydymo etapo laikotarpiu. Kiekvieno vizito metu prieš vaisto skyrimą vertintas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) balas. Viso tyrimo laikotarpiu pacientams leista prireikus vartoti salbutamolį arba terbutaliną simptomams palengvinti, tačiau šie atvejai turėjo būti registruojami specialiaame dienynė.

TYRIMO TIKSLAI

Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo du: įvertinti, ar BDP, FF ir G derinys, vartojamas tiek per pMDI, tiek per DPI, pasižymi panašiu poveikiu plaučių funkcijai, vertinant pagal FEV₁ plotą po kreive nuo 0 iki 12 val. po vaisto skyrimo (AUC_{0–12h}) ir mažiausią FEV₁ vertę, praėjus 24 val. po vaisto suvartojimo (abu šie vertinimai buvo atliekami 28 konkreto gydymo būdo skyrimo dieną). FEV₁ AUC_{0–12h} rodo bendrą vaisto poveikį per visą dozavimo laikotarpį, kai gydymas skiriamas du kartus per parą; mažiausio FEV₁ vertinimas pasirinktas siekiant įsitikinti, ar IVBA ir IVMA komponentai neužmaskuoja galimų IKS poveikio skirtumų tarp DPI ir pMDI formų. Antrinės vertinamosios baigtys: rytinis FEV₁ ir FEV₁ AUC_{0–4h} 28 d., FEV₁ AUC_{0–12h} pirmą dieną, didžiausias FEV₁ pirmą ir 28 d., procentinė pacientų dalis, kurių rytinis FEV₁ 28 d. prieš vaisto įkvėpimą viršijo arba siekė 100 ml, SGRQ bendras balas ir jo reikšmės pagal atskirus domenų 28 d. Tyrimo laikotarpiu vertintas

greito poveikio simptomus slopinančių vaistų vartojimo dažnis, taip pat tiriamųjų vaistų saugumas ir toleravimas.

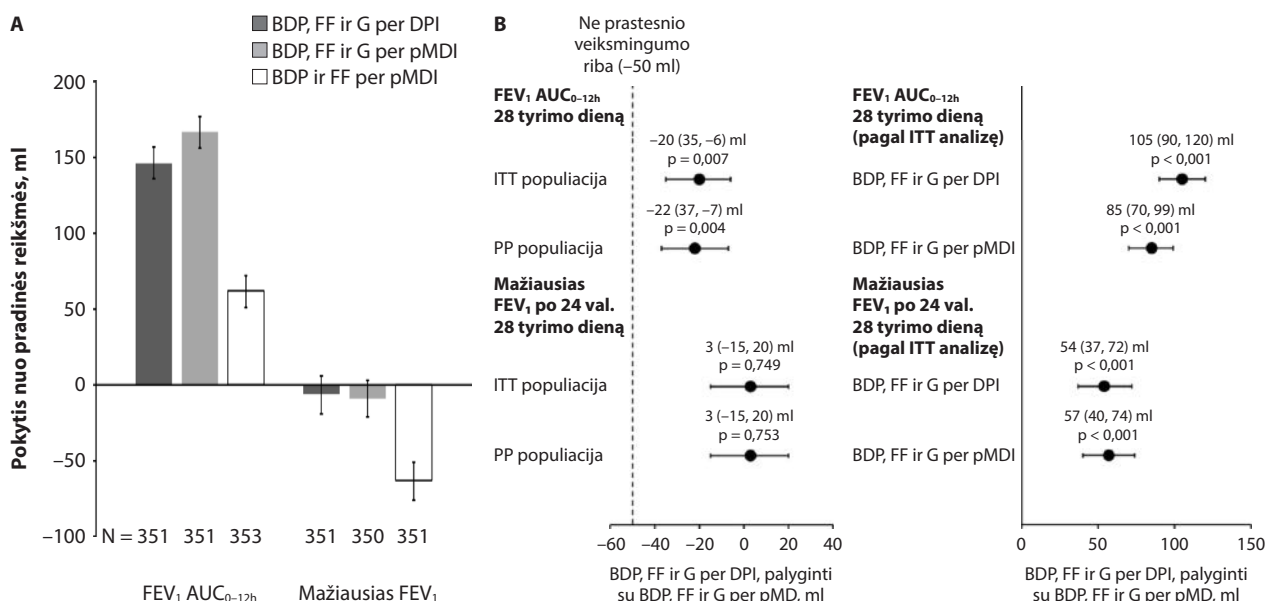
REZULTATAI

Tyrimas vykdytas šešiose šalyse, 48 klinikiniuose centruose, nuo 2018 m. birželio 15 d. iki 2019 m. gegužės 6 d. Atrankoje dalyvavo 449 pacientai, į ty-

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

Rodiklis	Bendrai (n = 366)
Amžius, m.	64,9 (6,9)
Lytis, vyrų skaičius (proc.)	215 (58,7)
KMI, kg/m ²	27,6 (5,7)
Laikotarpis nuo LOPL diagnozės, m.	9,5 (6,5)
Nuolatinis LOPL gydymas tyrimo pradžioje, n (proc.)	
IKS, IVBA ir IMBA	127 (34,7)
IKS ir IVBA	118 (32,2)
IVBA ir IVMA	105 (28,7)
IVMA	16 (4,4)
Rūkymo statusas, n (proc.)	
Buvę rūkoriai	181 (49,5)
Rūkantieji	185 (50,5)
Rūkymo anamnezė, pakmečiai	20,0 (6,3)
FEV ₁ , l*	1,440 (0,478)
FEV ₁ , proc. nuo normos*	51,4 (12,2)
FEV ₁ ir FVC*	0,48 (0,10)
SGRQ bendras balas [†]	44,3 (15,5)
LOPL paūmėjimų dažnis per pastaruosius vienerius metus, n (proc.)	
0	240 (65,6)
1	113 (30,9)
≥ 2	13 (3,6)

Duomenys pateikiami vidurkiu; * – po bronchų plėtimo; [†] – 356 pacientų duomenys. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; IKS – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; KMI – kūno masės indeksas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).



2 pav. 28 tyrimo dieną išmatuota FEV₁ AUC_{0-12h} ir mažiausias FEV₁ (pirminės vertinamosios baigtys): A – pokytis nuo pradinių verčių (ITT populiacija); B – gydymo kontrastai

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FEV₁ AUC – FEV₁ plotas po kreive (pvz., FEV₁ AUC_{0-4h} – FEV₁ plotas po kreive nuo 0 iki 4 val. po vaisto skyrimo); FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius; PP populiacija – pagal protokolą gydytų pacientų populiacija.

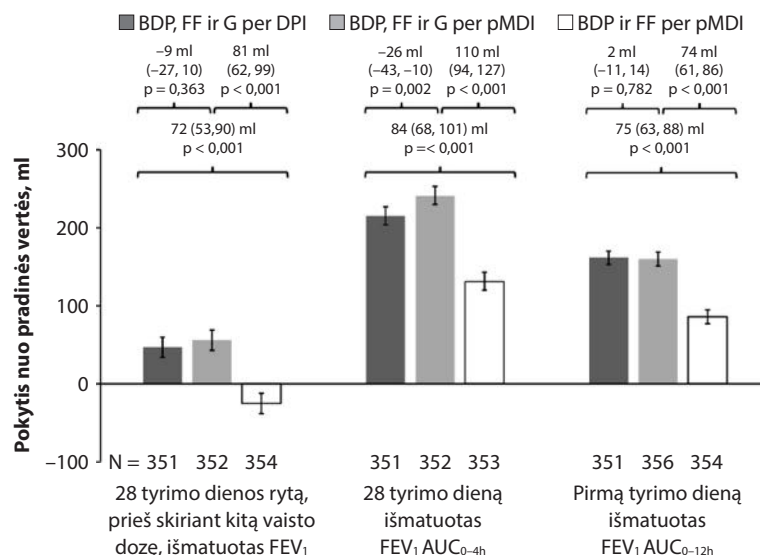
2A pav. stulpelinėje diagramoje pavaizduoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais (ITT populiacija); 2B pav. pateikiami koreguoti vidutinių gydymo grupių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

rimą įtraukti – 366, iš kurių visi suvartojo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. 342 pacientai (93,4 proc.) baigė visus tris tyrimo etapus. 24 pacientai tyrimą nutraukė dėl šių priežasčių: pasitraukė savo iniciatyva (n = 11, 3,0 proc.), patyrė nepageidaujamas reakcijas (n = 7, 1,9 proc.), neatvyko į stebėsenos vizitus (n = 1, 0,3 proc.), mirė (n = 1, 0,3 proc.) ir dėl kitų priežasčių (n = 4, 1,1 proc.). Pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Šie duomenys buvo panašūs visose tirtų gydymo būdų grupėse.

Įvertinus pirmines vertinamąsias baigtis, nustatyta, kad tiek FEV₁ AUC_{0-12h}, tiek mažiausio FEV₁ pokyčiai 28 tyrimo dieną buvo panašūs, nepriklausomai nuo to, ar BDP, FF ir G derinys buvo skiriamas per pMDI, ar per DPI (2A, 2B pav.). Be to, BDP, FF ir G derinys, skiriamas tiek per pMDI, tiek per DPI, buvo veiksmingesnis už BDP ir FF pagal mažiausią FEV₁ ir FEV₁ AUC_{0-12h}, o tai įrodo tyrimo jautrumą. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis taip pat nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp pacientų, vartojusių BDP, FF ir G per pMDI ir per DPI, vertinant FEV₁, išmatuotą rytė prieš kitą vaisto dozę, FEV₁ AUC_{0-4h} 28 tyrimo dieną, FEV₁ AUC_{0-12h} pirmą tyrimo dieną, didžiausią FEV₁ pirmą ir 28 d. Visais šiais

atvejais BDP, FF ir G derinys buvo veiksmingesnis nei BDP ir FF (3, 4 pav.).

28 tyrimo dieną gerą atsaką pagal FEV₁ (t. y. FEV₁ padidėjimas, siekiantis arba viršijantis 100 ml, palyginti



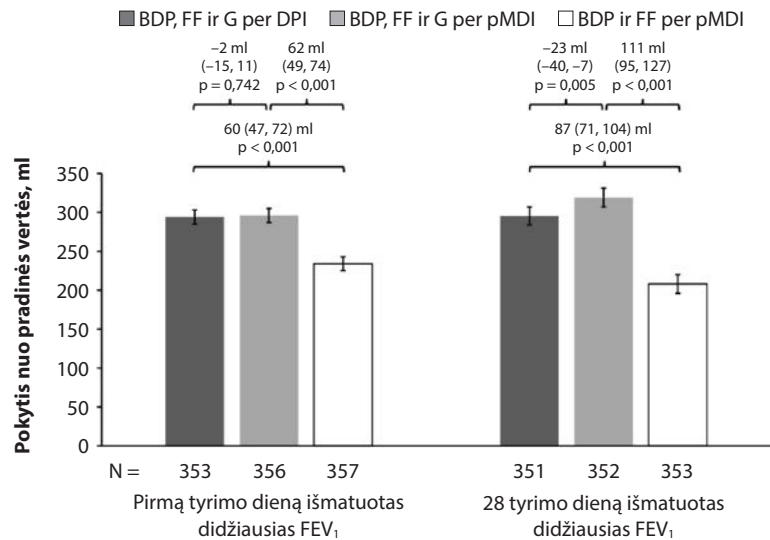
3 pav. 28 tyrimo dieną išmatuota FEV₁ AUC_{0-4h}, rytinė FEV₁ prieš skiriant kitą vaisto dozę ir pirmą tyrimo dieną išmatuotas FEV₁ AUC_{0-12h} (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pavaizduoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste pateikiami koreguoti gydymo grupių vidurkių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FEV₁ AUC – FEV₁ plotas po kreive (pvz., FEV₁ AUC_{0-4h} – FEV₁ plotas po kreive nuo 0 iki 4 val. po vaisto skyrimo); FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

su pradine verte, matuota ryte prieš kitą vaisto dozę) į gydymą parodė 128 pacientai (36,2 proc.), vartoję BDP, FF ir G per DPI, 125 pacientai (35,0 proc.), vartoję BDP, FF ir G per pMDI, 67 pacientai (18,8 proc.), vartoję BDP ir FF. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, apskaičiuoti šansų santykiai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais, PI): 1,03 (PI – 0,69, 1,53; $p = 0,890$), BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI, 3,13 (PI – 2,00, 4,88; $p < 0,001$), BDP, FF ir G per pMDI, palyginti su BDP ir FF, ir 3,22 (PI – 2,06, 5,01; $p < 0,001$), BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP ir FF.

Vertinant SGRQ bendrą balą, 28 tyrimo dieną fiksuotas panašus jo sumažėjimas pacientams, vartojusiems BDP, FF ir G tiek per pMDI, tiek per DPI. Nepriklausomai nuo naudojamo inhaliatoriaus tipo, abiejose trigubos terapijos grupėse rezultatai buvo geresni nei vartojant BDP ir FF (5 pav.). Didžiausias BDP, FF ir G poveikis stebėtas simptomų kontrolei. Dienų, kai nereikėjo vartoti greito poveikio simptomus slopinančių vaistų, skaičius buvo didelis visose gydymo grupėse – tiek vartojant BDP, FF ir G per pMDI, tiek per DPI, tiek vartojant BDP ir FF. Palyginti dvigubą

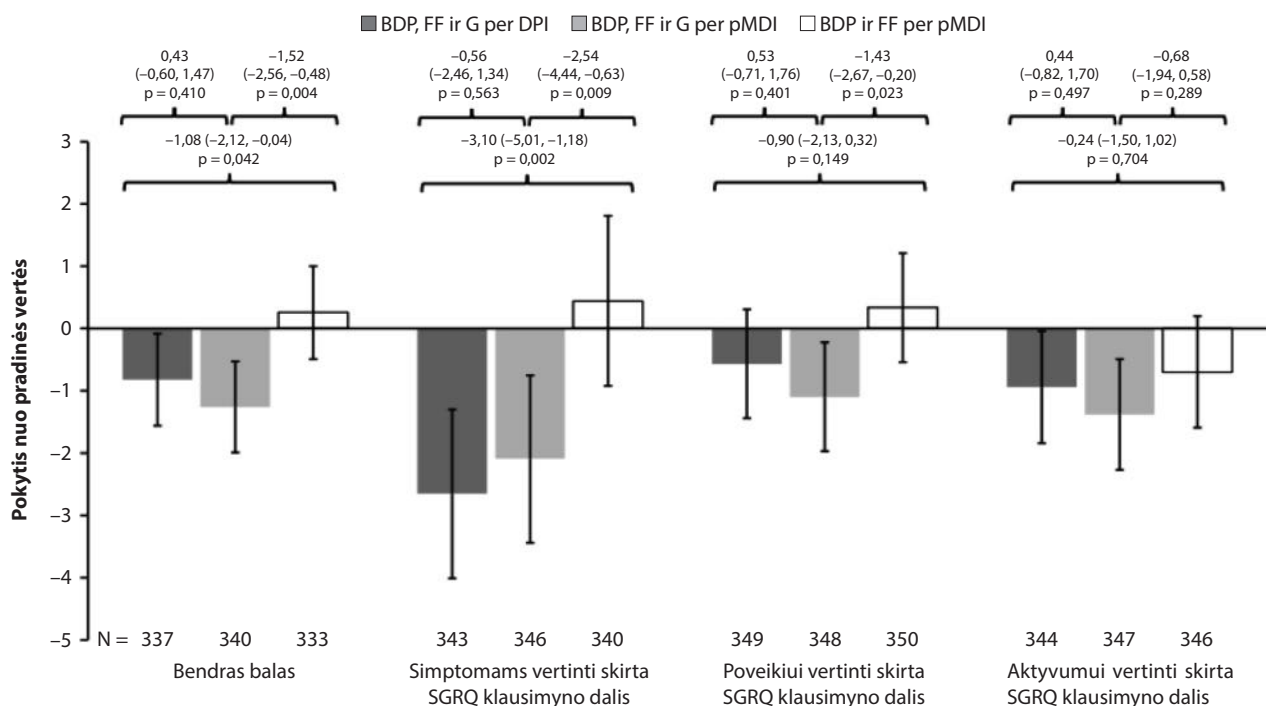


4 pav. Didžiausias FEV₁, išmatuotas per 12 val. po dozės pirmą ir 28 tyrimo dieną (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pavaizduoti koreguoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės reikšmės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste pateikti koreguoti gydymo grupių vidurkių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

terapiją su triguba, dienų be simptomus slopinančių vaistų poreikio skaičius buvo didesnis trigubą terapiją vartojusių pacientų grupėje – nepriklausomai nuo inhaliatoriaus tipo – nei BDP ir FF vartojusiųjų grupėje



5 pav. SGRQ bendras ir domenų balai 28 tyrimo dieną (ITT populiacija)

Stulpelinėje diagramoje pateikiami koreguoti vidutiniai pokyčiai nuo pradinės vertės (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais). Tekste nurodyti koreguoti vidutiniai gydymo grupių skirtumai (su 95 proc. pasikliautiniais intervalais).

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija (angl. *Intent-to-Treat population*); pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).

Farmakoterapija

(2 lentelė). Panašios tendencijos stebėtos ir vertinant simptomus slopinančių vaistų įkvėpimų skaičių per parą. Nors šis rodiklis buvo mažas visose grupėse, pacientai, vartoję BDP, FF ir G (ties per pMDI, ties per DPI), įkvėpimų per parą atliko mažiau nei tie, kurie vartojo BDP ir FF (2 lentelė).

SAUGUMO DUOMENYS

Nepageidaujamos reakcijos (3 lentelė), nepriklausomai nuo skirto gydymo, pasireiškė panašiu dažniu visose gydymo grupėse. Dauguma jų buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, tik nedidelė jų dalis buvo susijusi su tirtu gydymu. Vienintelės rimtos nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija ir LOPL paūmėjimas, tačiau nė viena jų nebuvo siejama su tirtais vaistais.

Vienam pacientui, vartojusiam BDP ir FF, dėl pasireiškusio krūtinės skausmo, nebūdingo širdies ligoms, gydymas buvo nutrauktas. Ši nepageidaujama reakcija vertinta kaip nesunki ir praeinanti savaime.

Tyrimo laikotarpiu vienas pacientas mirė dėl kraujavimo iš kvėpavimo takų. Šis atvejis taip pat nebuvo susijęs su skirtu gydymu.

Be to, analizuoti širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliai: sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis, QTc intervalo pokyčiai elektrokardiogramoje. Šie rodikliai visose gydymo grupėse buvo panašūs, o jų pokyčiai, palyginti su pradinėmis reikšmėmis, buvo minimalūs. Tik pavieniais atvejais stebėti nežymūs QTc intervalo pokyčiai.

DISKUSIJA

Išanalizavus tyrimo duomenis, BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, ir BDP, FF ir G derinio, skiriamo per DPI, veiksmingumas, vertinant tiek pagal FEV₁ AUC_{0-12h}, tiek pagal mažiausią FEV₁ 28 tyrimo dieną, buvo panašūs. Visais atvejais triguba terapija buvo veiksmingesnė už BDP ir FF. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp dviejų BDP, FF ir G derinio skyrimo formų vertinant ir antrines vertinamąsias baigtis. Teigiama atsako pagal FEV₁ šansų santykis, skiriant BDP, FF ir G derinį, buvo tris kartus didesnis nei skiriant BDP ir FF. Panašios tendencijos

2 lentelė. Simptomus slopinančių vaistų vartojimas (ITT populiacija – ketintų gydyti tiriamųjų populiacija)

	BDP, FF ir G per DPI (n = 354)	BDP, FF ir G per pMDI (n = 357)	BDP ir FF per pMDI (n = 357)
Dienos be simptomus slopinančių vaistų, proc.	70,6 (68,9, 72,2)	68,9 (67,3, 70,5)	65,3 (63,7, 66,9)
BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI	1,64 (–0,61, 3,89); p = 0,154		
Palyginti su BDP ir FF per pMDI	5,25 (3,01, 7,49); p < 0,001	3,61 (1,36, 5,86); p = 0,002	
Vidutinis simptomus slopinančių vaistų suvartojimas, įkvėpimai per parą	0,753 (0,685, 0,821)	0,736 (0,668, 0,803)	0,902 (0,836, 0,968)
BDP, FF ir G per DPI, palyginti su BDP, FF ir G per pMDI	0,017 (–0,077, 0,112); p = 0,723		
Palyginti su BDP ir FF per pMDI	–0,149 (–0,243, –0,055); p = 0,002	–0,166 (–0,261, –0,072); p < 0,001	

Duomenys pateikiami kaip koreguoti vidurkiai arba koreguoti vidutinių skirtumų įverčiai (95 proc. pasikliautinis intervalas). BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	BDP, FF ir G per DPI (n = 354)	BDP, FF ir G per pMDI (n = 358)	BDP ir FF per pMDI (n = 357)
Nepageidaujamos reakcijos	55 (15,5)	67 (18,7)	55 (15,4)
LOPL paūmėjimas	12 (3,4)	13 (3,6)	7 (2,0)
Nazofaringitas	10 (2,8)	9 (2,5)	11 (3,1)
Galvos skausmas	4 (1,1)	7 (2,0)	2 (0,6)
Nugaros skausmas	0	4 (1,1)	3 (0,8)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 (0,8)	3 (0,8)	7 (2,0)
Burnos džiūvimas	2 (0,6)	0	1 (0,3)
Sunkios nepageidaujamos reakcijos	5 (1,4)	6 (1,7)	3 (0,8)
Pneumonija*	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	0	0	1 (0,3)
Rimtos nepageidaujamos reakcijos	4 (1,1)	6 (1,7)	1 (0,3)
Pneumonija*	1 (0,3)	2 (0,6)	0
LOPL paūmėjimas	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Rimtos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	0	0	0
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas	1 (0,3)	5 (1,4)	1 (0,3)
Pneumonija*	0	2 (0,6)	0
Mirtinos nepageidaujamos reakcijos.	0	1 (0,3)	0

* Vienam pacientui, vartojusiam BDP, FF ir G per DPI, užfiksuotas vienas sunkus ir rimtas pneumonijos atvejis, tačiau gydymas nebuvo nutrauktas. Du pacientai, vartoję BDP, FF ir G per pMDI, patyrė po vieną sunkų ir rimtą pneumonijos atvejį, dėl kurio jų dalyvavimas tyrime buvo nutrauktas.

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; pMDI – suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorius.

stebėtos vertinant ir sveikatos būklę pagal SGRQ bei simptomus slopinančių vaistų vartojimą. Visų tirtų gydymo būdų saugumo profilis buvo panašus.

52 sav. trukmės TRILOGY tyrime taip pat vertintas BDP, FF ir G derinio, skiriamo per pMDI, bei BDP ir FF, skiriamo per pMDI, veiksmingumas ir saugumas. Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių FEV₁ po bronchus plečiančio vaisto buvo mažesnis nei 50 proc. ir kurie buvo patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų LOPL paūmėjimą. Šiame straipsnyje aprašytame tyrime pacientai buvo įtraukiami pagal platesnį plaučių funkcijos intervalą (FEV₁ 30–80 proc. normos), taip pat nebuvo taikytas kriterijus dėl ankstesnių paūmėjimų. Nepaisant šių metodologinių skirtumų, abiejų tyrimų rezultatai buvo panašūs: tiek TRILOGY, tiek šiame tyrime stebėtas reikšmingas FEV₁ pagerėjimas, vertinant rodiklį prieš kitą vaisto dozę, didesnę pacientų dalis patyrė teigiamą FEV₁ atsaką, o skiriant BDP, FF ir G derinį per pMDI nustatyti geresni bendri SGRQ balai, palyginti su BDP ir FF. Be to, FEV₁ reikšmės, išmatuotos prieš kitą vaisto dozę kevirtą TRILOGY tyrimo savaitę, buvo panašios į šiame straipsnyje aprašyto tyrimo rezultatus, o tai patvirtina gydymo poveikio nuoseklumą. TRILOGY tyrime buvo taikomi griežtesni įtraukimo kriterijai (bent vienas paūmėjimas anamnezėje) ir ilgesnė stebėsenos trukmė, todėl jame buvo galima įvertinti ir LOPL paūmėjimų dažnį. Vartojant BDP, FF ir G derinį per pMDI, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo vidutiniškai 23 proc., palyginti su BDP ir FF, taip pat buvo stebėtas ilgesnis laikas iki pirmojo tokio paūmėjimo. Atsižvelgiant į tai, kad plaučių funkcijos pagerėjimas siejamas su retesniais LOPL paūmėjimais, galima daryti prielaidą, jog panašus BDP, FF ir G derinio veiksmingumas, nepriklausomai nuo inhaliatoriaus tipo, gali daryti panašų poveikį paūmėjimų dažniui. Straipsnyje aprašyto tyrimo saugumo rezultatai taip pat atitiko TRILOGY tyrimo duomenis – pacientų, kuriems pasireiškė bent viena arba daugiau nepageidaujamų reakcijų, dalis BDP, FF ir G derinio bei BDP ir FF derinio grupėse buvo panaši. Vis dėlto bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis šiame tyrime buvo mažesnis, o tai, tikėtina, susiję su trumpesne stebėsenos trukme ir kitokiu tyrimo dizainu.

Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ataskaitoje pabrėžiama įkvėpimo prietaiso pasirinkimo svarba, atsižvelgiant į paciento gebėjimus ir pageidavimus. Netinkamas inhaliatoriaus naudojimas yra susijęs su prastesne LOPL kontrole, o didesnis paciento pasitenkinimas naudojamu prietaisu siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi. Nustatyta, kad pacientų, sergančių LOPL, didesnis pasitenkinimas

naudojamu prietaisu siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi. Taip pat pastebėta, kad pacientai dažniau pageidauja daugiadozių inhaliatorių, o ne vienkartinių, kapsulėmis papildomų prietaisų. Svarbu pabrėžti, kad nėra vieno universalios prietaiso, tinkamo visiems pacientams, todėl BDP, FF ir G derinio skyrimas tiek per pMDI, tiek per DPI išplečia gydytojų ir pacientų pasirinkimo galimybes. Tai leidžia geriau pritaikyti gydymą pagal individualius paciento poreikius, gebėjimus ir skatina aktyvesnį įsitraukimą į gydymo procesą.

Tyrimas turi keletą apribojimų. Visų pirma, jis buvo orientuotas į plaučių funkcijos rodiklius. Nors SGRQ buvo įtrauktas kaip paciento sveikatos būklės vertinimo priemonė, 4 sav. gydymo laikotarpis, taikant kryžminio dizaino modelį, nėra optimalus metodas ilgse nos pokyčiams vertinti. Vis dėlto šio tyrimo rezultatai yra panašūs į ilgalaikio TRILOGY tyrimo duomenis, o tai leidžia teigti, kad BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI, yra ne mažiau veiksmingas nei per pMDI. Tyrimo dalyvavo heterogeninė pacientų grupė: maždaug trečdaliui jų skirta triguba terapija, trečdaliui – IKS ir IVBA derinys, o likusiems – gydymas be IKS. Siekiant sumažinti galimą ankstesnio gydymo poveikį tyrimo rezultatams, visi pacientai prieš atsitiktinės atrankos vizitą ir kiekvieno vaisto išsivalymo laikotarpiu 2 sav. vartodavo atvirojo dizaino BDP ir FF derinį, skiriamą per pMDI. Dėl taikyto kryžminio tyrimo dizaino ankstesnių gydymo schemų įtaka vertinama kaip minimali.

Svarbu pažymėti, kad simptomai tyrimo laikotarpiu formaliai nebuvo vertinti, tačiau pagal poreikį vartojamų simptomus slopinančių vaistų kiekis buvo laikomas netiesioginiu simptomų kontrolės rodikliu. Be to, SGRQ simptomų domeno rezultatai parodė, kad BDP, FF ir G derinys, vartojamas per DPI, yra ne prastesnis nei vartojant per pMDI; abi šios formos (DPI ir pMDI) buvo veiksmingesnės už BDP ir FF derinį, vartojamą per pMDI.

APIBENDRINIMAS

Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinio, vartojamo per DPI ir per pMDI, veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems LOPL, buvo panašus, todėl naujoji DPI formulė gali būti laikoma papildoma gydymo skyrimo galimybe tiek pacientams, tiek gydytojams.

Parengta pagal Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of dry-powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: the TRI-D randomized controlled trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16:79–89.

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

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

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

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

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomendacijoms autorių skaičiaus apribojimui 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 skirsnelyje.

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 atitikmens – 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 – 20 ir daugiau procentų, toliau straipsnis nevertinamas ir publikuoti nepriimamas.

1.12. Rankraščio pateikimas yra nemokamas.

1.13. Žurnalas yra atviros prieigos.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

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

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

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima straipsnį spausdinti:
 - Aktualijos.
 - Rekomendacijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Disertacijos.
 - Klinikiniai atvejai.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (straipsniai yra recenzuojami).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija.
- **Straipsnio santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių. „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės. *Struktūrizuota santrauka.* Jos apimtis iki 2000 spaudos ženklų. Struktūrizuotą santrauką sudaro šios dalys: *Įvadas. Tyrimo tikslas (-ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada (-os) / apibendrinimas. Standartinė santrauka.* Jos apimtis yra iki 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

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

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

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

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

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

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

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

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

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

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

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami

atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint 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 sąrašą 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 – 20 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

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>