

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

2026 TOMAS 10 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Periferinių plaučių navikų diagnostika: nuo ultragarso iki elektromagnetinės navigacijos bronchoskopijos

Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo naujienos

Imunosupresijos diagnostika ir korekcijos galimybės sergant pneumonija

Chirurginių metodų veiksmingumas gydant užkrūčio liaukos navikus: minimaliai invazinė vaizdo torakoskopinė ir atvira timektomija

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2024 m. indeksas – 76,93) 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 76.93 for 2024) 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
Marius Žemaitis, prof. dr., LSMU

Redakcija

UAB „Vita Litera“

Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas

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

Aktualijos

- 4 Cistine fibroze sergančių pacientų priežiūra per bendradarbiavimo prizmę: išvalgos iš Norvegijos
- 6 Išleistos naujos Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 7 Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2026 m.

Pulmonologija ir alergologija

- 9 Periferinių plaučių navikų diagnostika: nuo ultragarso iki elektromagnetinės navigacijos bronchoskopijos
- 14 Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo naujienos
- 20 Imunosupresijos diagnostika ir korekcijos galimybės sergant pneumonija
- 26 Padidintas jautrumas aspirinui ir išeminė širdies liga
- 32 Oscilometrijos klinikinis taikymas
- 36 Kontaktinė alergija akrilatams ir alerginis kontaktinis dermatitas
- 40 Alfa-gal sindromas: nuo erkės įkandimo iki klinikinių alergijos požymių

Disertacijos

- 45 Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų PD-L1 raiškos, naviko mikroaplinkos ir genetinio profilio tyrimas

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 55 Chirurginių metodų veiksmingumas gydant užkrūčio liaukos navikus: minimaliai invazinė vaizdo torakoskopinė ir atvira timektomija
- 60 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 69 KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo pacientų, perioperaciniu laikotarpiu gydytų pembrolizumabu, klinikinės charakteristikos ir chirurginės baigtys
- 76 Galutiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo ir atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys gydant anksčiau negydytą išplitusį ALK teigiamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį: ALEX tyrimo rezultatai
- 82 Amivantamabo ir lazertinibo derinys – pirmos eilės terapija pažengusiam, EGFR geno mutacijomis pasižyminčiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti
- 90 Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinio mirtingumą mažinantis poveikis gydant LOPL sergančius pacientus

Informacija

- 95 Reikalavimai autoriams
- 97 Requirements for authors

Cistine fibroze sergančių pacientų priežiūra per bendradarbiavimo prizmę: išvalgos iš Norvegijos

EMILIJA RASYMAITĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos



Vizitas į Norvegijos cistinės fibrozės centrą. Iš kairės: Brigita Siparytė-Sinkevičienė, Asta Acė, Emilija Rasymaitė

Spalio 8–9 d. Norvegijos sostinėje Osle vyko Baltijos šalių atstovų vizitas į Norvegijos cistinės fibrozės (CF) centrą (angl. *Norwegian Centre for Cystic Fibrosis*), veikiančią Oslo universitetinėje ligoninėje. Šio susitikimo tikslas – dalytis gerąja praktika tarp Norvegijos ir Baltijos šalių specialistų, stiprinti daugiadalykės komandos bendradarbiavimą ir gerinti pacientų, sergančių CF bei pirmine ciliarine diskinezija (PCD), priežiūros kokybę.

Lietuvai šiuose mokymuose atstovavo bendrosios praktikos slaugytojos Asta Acė ir Emilija Rasymaitė bei kineziterapeutė Brigita Siparytė-Sinkevičienė. Specialistės kartu su kolegomis iš Latvijos ir Estijos dalyvavo intensyvioje programoje, apėmusioje CF priežiūros organizavimą, gydymo naujoves ir pacientų edukacijos principus.

Pirmą dieną daugiausia dėmesio skirta slaugytojų vaidmeniui CF priežiūros procese. Pristatytose Norvegijos rekomendacijose pabrėžiama, kad paciento kelias nuo diagnostikos iki ilgalaikio gydymo grindžiamas glaudžiu komandinio darbo principu – kai gydytojas, slaugytojas, dietologas, socialinis darbuotojas ir kineziterapeutas

veikia kaip vieninga komanda. Slaugytojo funkcijos apima diagnostikos koordinavimą, paciento ir šeimos edukaciją, gydymo stebėseną.

Antra mokymų diena skirta praktiniams ir klinikiniais priežiūros aspektams. Pristatyti CFTR moduliatorių taikymo principai, aptartos infekcijų prevencijos ir kontrolės strategijos, taip pat PCD diagnostikos ir gydymo ypatumai. Daug dėmesio



Susitikimo akimirkos. Norvegijos ir Baltijos šalių slaugos, kineziterapijos, dietologijos specialistai

skirta kokybės gerinimo priemonėms, tokioms kaip pacientų registrų duomenų analizė, priežiūros standartizavimas ir komandinės priežiūros vertinimas. Šios priemonės leidžia nuosekliai stebėti rezultatus, tobulinti priežiūros procesus ir užtikrinti aukščiausią teikiamų paslaugų kokybę.

Vizitas suteikė galimybę iš arti susipažinti su Norvegijos CF centro darbo principais, aptarti praktinius iššūkius bei pasidalyti

patirtimi apie CF priežiūros organizavimą Lietuvoje. Didžiausią įspūdį paliko komandinio darbo kultūra ir slaugytojų įgalinimas priimti sprendimus pacientų priežiūros procese. Tokie susitikimai tampa ne tik profesinio tobulėjimo galimybe, bet ir įkvėpimu plėtoti slaugytojų vaidmenį Lietuvoje – ypač pacientų edukacijos, gydymo tęstinumo ir daugiadalykės komandos bendradarbiavimo srityse.

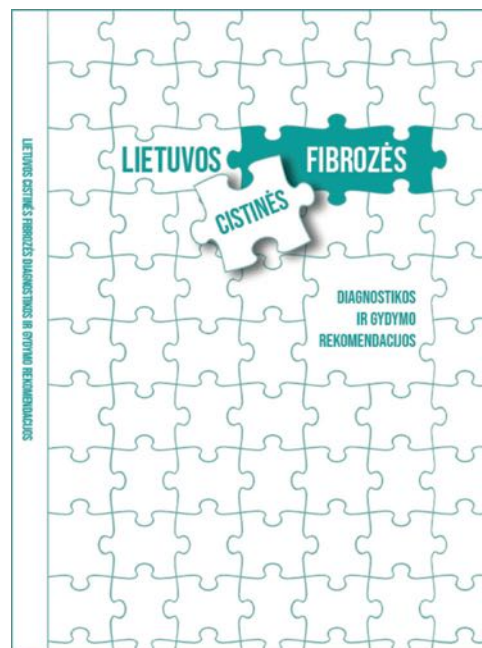
Išleistos naujos Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Cistinė fibrozė (CF) – viena dažniausių autosominiu recesyviniu būdu paveldimų genetinių ligų, kuriai būdingas įvairiapusis organų pažeidimas, pirmiausia paveikiantis kvėpavimo ir virškinimo sistemas. CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) baltymo funkcijos sutrikimas lemia klampių, tirštų sekretų kaupimąsi kvėpavimo takuose ir kitur, o tai tampa palankia terpe lėtiniam uždegimui, pasikartojančioms infekcijoms, ilgainiui sukeliant laipsnišką plaučių funkcijos blogėjimą, virškinimo fermentų stygių, kepenų ir kitų organų pažeidimus. Pirmieji simptomai dažnai pasireiškia dar ankstyvoje vaikystėje. Ligos pasireiškimo spektras gali būti įvairus – nuo susiformavusių sunkių respiracinių komplikacijų iki lengvos eigos, kai liga diagnozuojama tik vėlesniame amžiuje.

Dėl diagnostikos ir gydymo galimybių ribotumo ilgus metus CF buvo laikyta tik vaikų liga, nes dauguma sergančiųjų nesulaukdavo suaugusiųjų amžiaus. Vis dėlto šiandien situacija iš esmės pasikeitusi – nuolat auga suaugusių CF sergančiųjų pacientų skaičius. Tai lemia tiek aktyvi, veiksminga ir ankstyva ligos diagnostika, tiek sparčiai besivystančios gydymo technologijos. Visuomenėje taip pat keičiasi požiūris į šią ligą, o dėl gerėjančios sveikatos priežiūros ir naujų gydymo priemonių, CF sergantys pacientai gyvena žymiai ilgiau ir gali visavertiškai integruotis į suaugusiųjų gyvenimą bei darbo rinką. Pastarųjų metų didžiausia pažanga yra CFTR moduliatorių atsiradimas ir jų taikymas klinikinėje praktikoje. Šie tikslinio poveikio vaistai koreguoja pažeisto CFTR baltymo funkciją ir taip reikšmingai pagerina pacientų sveikatos būklę ir gyvenimo kokybę.

Svarbus lūžis – pažangūs diagnostikos metodai. Nuo 2023 m. Lietuvoje veikia naujagimių patikros dėl CF programa, leidžianti nustatyti ligą dar nesant aiškių klinikinių simptomų. Atliekami ir molekulinės genetikos tyrimai, kurie leidžia tiksliai identifikuoti specifines CFTR geno mutacijas ir



taip pritaikyti gydymą individualiai. Anksti pradėtas gydymas padeda sumažinti sunkių infekcijų riziką, užtikrina geresnį augimą ir vystymąsi bei geresnę ilgalaikę prognozę.

Naujos Lietuvos CF diagnostikos ir gydymo rekomendacijos parengtos atsižvelgiant į naujausius tarptautinius ir kitų šalių standartus. Dokumento rengimo procese dalyvavo įvairių specialybių vaikų ir suaugusiųjų gydytojai, turintys žinių ir praktinės patirties CF diagnostikos ir gydymo srityse. Šių rekomendacijų tikslas – užtikrinti, kad kiekvienam CF sergančiam pacientui būtų taikomas aiškus diagnostikos algoritmas, veiktų nuoseklūs gydymo ir ilgalaikės priežiūros principai, įskaitant infekcijų kontrolę, komplikacijų prevenciją bei nuolatinę pacientų stebėseną. Tai svarbu, nes ankstyva diagnostika, individualizuotas ir kompleksinis gydymas bei nuolatinė paciento priežiūra leidžia CF sergantiems asmenims gyventi ilgiau, sveikiau ir visavertiškai dalyvauti visuomeniniame gyvenime.

Tikimės, kad šios rekomendacijos bus naudingos Lietuvos sveikatos priežiūros darbuotojams kasdieniame jų darbe.

Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2026 m.

MARIUS ŽEMAITIS

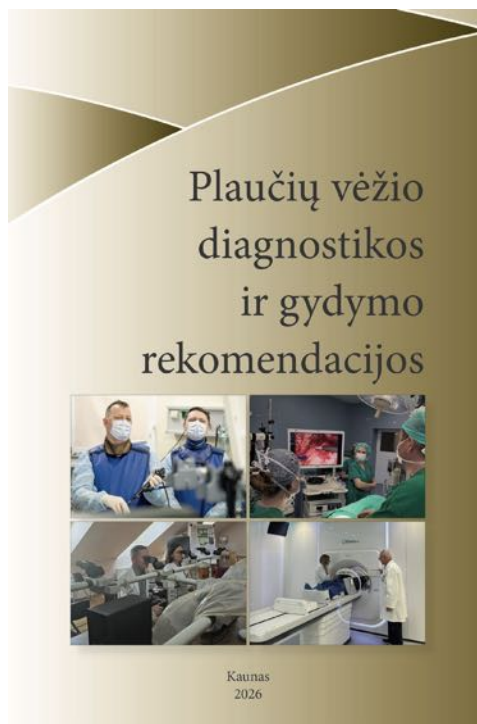
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Plaučių vėžys vis dar išlieka didžiule grėsme ne tik pasaulio, Europos Sąjungos (ES), bet ir Lietuvos gyventojams. Siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems pacientams ir suvienodinti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų iniciatyva bei bendromis pastangomis nuo 2007 m. kas kelerius metus leidžiamos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. Laikydami tradicijų ir užtikrindami tęstinumą, pristatome aštuntąsias atnaujintas ir papildytas „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijas“, kurios yra gausaus autorių, savo srities ekspertų ir pagrindinių Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų atstovų, kolektyvo ilgametės patirties, nuoseklaus bendro darbo ir nuolatinio bendradarbiavimo rezultatas.

Plaučių vėžio sritis išlieka dinamiškiausia onkologijos dalimi. Per pastaruosius keletus metus fundamentaliai pasikeitė ne tik supratimas apie šios ligos biologiją, bet ir technologinės galimybės ją valdyti. Plaučių vėžys visame pasaulyje išlieka pagrindine mirties nuo onkologinių ligų priežastimi (2022 m. duomenimis – 1,8 mln. mirčių kasmet), o Lietuvoje šią diagnozę kasmet išgirsta apie 1 500 asmenų.

Naujosiose gairėse atsispindi esminis pokytis – nuo standartizuoto gydymo pereinama prie precizinės onkologijos, kai kiekvienas sprendimas priimamas daugiaadalykio gydytojų specialistų aptarimo metu, atsižvelgiant į individualų paciento morfologinį, genetinį molekulinį profilį bei tikslią ligos stadiją.

Mažų dozių krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija reikšmingai sumažino mirtinumą nuo plaučių vėžio tarp tikslinės grupės žmonių, atitinkančių aiškiai apibrėžtus didelės rizikos kriterijus. Kai kuriose ES šalyse (Kroatijoje, Lenkijoje, Čekijoje, Vokietijoje) jau įdiegtos nacionalinės plaučių



vėžio patikros programos, tačiau Lietuvoje, nepaisant įgyvendintos bandomosios programos, vis dar laukiama sprendimo dėl šios programos finansavimo.

Morfologinė diagnostika šiandien jau nebeįsivaizduojama be naujos kartos sekoskaitos tyrimo. Tai nebėra ateities technologija – tai šiuolaikinis standartas, leidžiantis skirti taikinių terapiją, kuri radikaliai prailgina gyvenimo trukmę net ir esant IV stadijai. Lietuvoje nuo 2025 m. vasario 1 d. patvirtintas ir Valstybinės ligonių kasos kompensuojamas deoksiribonukleorūgšties (DNR) naujos kartos sekoskaitos tyrimas, o nuo 2026 m. jis papildytas ribonukleino rūgšties (RNR) naujos kartos sekoskaitos tyrimais. Šiais tyrimais šiandien galima nustatyti platų molekulinių pažaidų spektrą, todėl jie tampa pagrindine individualizuotos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo planavimo dalimi.

Rekomendacijose pateikiami ir nauji neoadjuvantinio gydymo patologinio

veiksmingumo operacinėje medžiagoje kriterijai, kurie ypač svarbūs perioperacinės imunoterapijos eroje.

Vienas svarbesnių leidinio akcentų – perėjimas prie 9-osios TNM klasifikacijos. Ši klasifikacija leidžia dar tiksliau prognozuoti ligos eigą ir parinkti optimaliausią gydymą. Šiose rekomendacijose iš esmės atnaujinti visi gydymo algoritmai, ypač taikinių terapijos ir imunoterapijos srityse. Taip pat pateikti nauji plaučių vėžio chirurginio gydymo kriterijai. Iš esmės atnaujinta kompleksinio plaučių vėžio gydymo dalis.

Autoriai tikisi, kad atnaujintas leidinys

bus naudingas mūsų šalies gydytojams, kuriems tenka taikyti profesines žinias ir gebėjimus teikiant pagalbą šia grėsminga liga sergantiems pacientams.

2026 m. „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ yra esminis įrankis kiekvienam Lietuvos gydytojui. Jos ne tik suteikia naujausias mokslo žinias, bet ir apibrėžia aiškią atsakomybę už paciento kelią sveikatos priežiūros sistemoje. Pagrindinė žinutė bendruomenei – plaučių vėžys tampa valdoma liga, jei diagnozuojamas laiku ir gydomas pasitelkiant visą moderniosios medicinos arsenalą.

Periferinių plaučių navikų diagnostika: nuo ultragarso iki elektromagnetinės navigacijos bronchoskopijos

DIAGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG TUMORS: FROM ULTRASOUND TO ELECTROMAGNETIC NAVIGATION BRONCHOSCOPY

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS, MARIUS ŽEMAITIS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Periferiniai plaučių dariniai nevizualizuojami įprastos bronchoskopijos metu, todėl jų diagnostika yra ganėtinai sudėtinga ir dažnai prireikia pažangių papildomų radiologinių technologijų. Per kelis dešimtmečius bronchologiniai diagnostikos metodai reikšmingai pažengė – nuo pirmųjų transbronchinių biopsijų be papildomų vaizdinių tyrimų iki pažangių technologijų, tokių kaip radialinis endobronchinis ultragarsas, elektromagnetinė navigacija, kūginio srauto kompiuterinė tomografija. Didžiausia diagnostinė transbronchinės biopsijos vertė pasiekama derinant šiuos tyrimus, tačiau, nepaisant to, darinio vieta, paciento individualios savybės, krūtinės ląstos ekskursijos tyrimo metu, kreipiančiojo zondo padėtis turi nemažą įtaką bendram tyrimo rezultatui. Bronchologiniai tyrimo metodai pasižymi aukšta diagnostine verte diagnozuojant periferinius plaučių darinius, yra saugūs, susiję su nedidele komplikacijų rizika, todėl turėtų būti pasirenkami pirmiausia, palyginti su labiau invaziniais metodais, tokiais kaip transtorakalinė biopsija arba chirurginė verifikacija.

Reikšminiai žodžiai: EBUG-RD, periferinis plaučių darinys, diagnostika, elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija.

Summary. Peripheral lung lesions cannot be visualized during conventional bronchoscopy, making their diagnosis challenging and necessitating advanced ancillary radiological technologies. Over the past several decades, bronchoscopic diagnostic methods have evolved substantially, progressing from early transbronchial biopsies performed without supplemental imaging to sophisticated technologies such as radial endobronchial ultrasound, electromagnetic navigation bronchoscopy, and cone-beam computed tomography. While the highest diagnostic yield of transbronchial biopsy is achieved through a multimodal approach combining these modalities, the overall outcome remains influenced by factors such as lesion localization, patient habitus, respiratory excursions during the procedure, and the orientation of the guiding probe. Bronchoscopic diagnostic methods demonstrate high diagnostic accuracy for peripheral lung lesions and maintain a favorable safety profile with a low risk of complications; consequently, they should be prioritized as first-line interventions over more invasive methods, such as transthoracic needle biopsy or surgical verification.

Keywords: EBUS-RP, peripheral lung tumor, diagnostic, electromagnetic navigation bronchoscopy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1884>

IVADAS

Kasdienėje klinikinėje praktikoje, vis dažniau atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, gydytojai susiduria su didėjančiu periferinių plaučių darinių skaičiumi. Dažniausiai jie aptinkami atsitiktinai, tačiau juos nustačius būtina spręsti, ar pakanka stebėsenos, ar reikia morfologinio ištyrimo [1]. Periferinių plaučių darinių histologinė verifikacija ganėtinai sudėtinga, nes pakitimai nevizualizuojami paprastos bronchoskopijos metu, jų preciziškai diagnostikai reikalinga papildoma radiologinė technika – ultragarsas, rentgenoskopija, elektromagnetinė navigacija arba net kūginio srauto kompiuterinė tomografija [2].

Įprastu atveju lanksčioji bronchoskopija būna veiksminga tik diagnozuojant centrinius plaučių ir bronchų navikus, o siekiant atlikti biopsiją iš periferijoje

esančių darinių be papildomos radiologinių tyrimų kontrolės, jos diagnostinė vertė ženkliai sumažėja ir dažnai nesiekia 20–30 proc. [2]. Dėl šios priežasties intervencinės pulmonologijos srityje pradėti taikyti papildomi vaizdiniai tyrimo metodai, kurie reikšmingai pagerino pacientų ištyrimo ir diagnostikos galimybes, leido geriau pasiekti ir vizualizuoti periferinius plaučių darinius [1, 2].

Šiame straipsnyje aptariamos pagrindinės šiuolaikinės technologijos – endobronchinis ultragarsas su radialiniu davikliu (EBUG-RD) ir elektromagnetinė navigacija (EMN) [3, 4]. Šie metodai leidžia ne tik tiksliau paimti biopsiją iš sunkiai prieinamų periferinių plaučių darinių, bet ir padeda išvengti labiau invazinių tyrimų, tokių kaip transtorakalinė biopsija (TTB) arba chirurginė verifikacija [2, 4].

TRANSBRONCHINĖS BIOPSIJOS IŠTAKOS

Transbronchinės biopsijos (TBB) metodikos ištakos siekia praėjusio amžiaus vidurį. 1963 m. pulmonologas Howard Arne Andersen, naudodamas rigidinį bronchoskopą ir specialias biopsines žnyplės, pirmą kartą sėkmingai atliko ir aprašė intersticines plaučių ligas. Vis dėlto esminis šio metodo proveržis įvyko po keleto metų, septintojo dešimtmečio pabaigoje, kai krūtinės ląstos chirurgas Shigeto Ikedai sukūrė lankstųjį fibrooptinį bronchoskopą. Vėliau chirurgas sėkmingai pritaikė šį prietaisą TBB atlikti, todėl atsivėrė gerokai platesnės galimybės pasiekti periferinėse plaučių dalyse esančius pakitimus [5]. Nepaisant to, netgi pagerėjus bronchoskopo techninėms galimybėms, periferinių plaučių darinių biopsija ilgą laiką išliko sudėtinga, nes buvo dažnai atliekama be papildomos vaizdinės kontrolės arba remiantis tik dvimate rentgenoskopija. Nors aštuntajame dešimtmetyje rentgenoskopijos kontrolė atliekant TBB tapo rutininio metodu klinikinėje praktikoje, šio metodo diagnostinė vertė išliko gana nedidelė (14–40 proc.) ir labai priklausė nuo darinio dydžio bei vietos [2, 5]. Tuo pat metu sparčiai tobulėjanti TTB pasižymėjo gerokai aukštesne diagnostine verte, siekiančia 76–97 proc., tačiau tai buvo labiau invazinė procedūra, susijusi su didesne komplikacijų rizika, palyginti su TBB [5]. Dėl šių priežasčių atsirado poreikis ieškoti modernesnių, veiksmingesnių ir saugesnių periferinių plaučių darinių diagnostikos metodų, taip pat jų derinių, taikomų atliekant TBB.

EBUG-RD

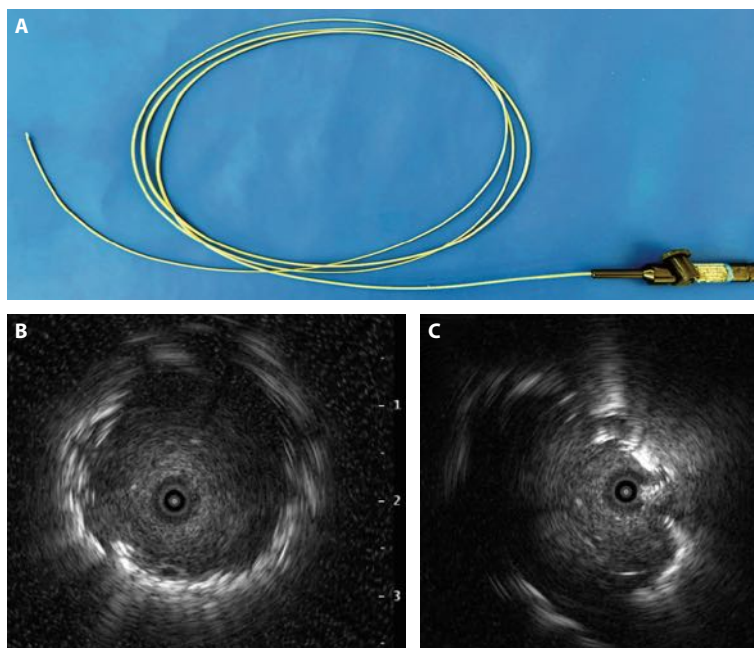
EBUG-RD intervencinės pulmonologijos srityje pradėtas taikyti apie 1990 m., kai pirmą kartą panaudotas apatinių kvėpavimo takų gleivinei, pogleiviui ir gilesnėms endobronchinėms struktūroms vizualizuoti. Šiuo metu tai miniatiūrinis, 1,4–2,6 mm skersmens, 20 MHz dažnio zondas, įstumiamas per standartinio bronchoskopo darbinį kanalą (1 pav. A). Jis leidžia 360° kampu įvertinti aplinkines plaučių struktūras iki maždaug 5 cm gylio [3]. Klinikinėje praktikoje EBUG-RD tapo svarbia priemone vizualizuojant periferinius plaučių darinius, kai tiesioginė endoskopinė vizualizacija yra neįmanoma. Be to, šis metodas leidžia atskirti navikinį audinį nuo kraujagyslių arba nepakitusios plaučių parenchimos, taip didinant procedūros saugumą ir tikslumą [2, 3].

Pagrindinė EBUG-RD paskirtis – padidinti TBB diagnostinę vertę. Taikant EBUG-RD kartu su rentgenoskopija, TBB diagnostinė vertė siekia apie 63–73 proc., tačiau esminę reikšmę turi zondo

padėtis darinio atžvilgiu. Kai zondas yra darinio centre (1 pav. B), diagnostinė vertė padidėja iki maždaug 81 proc., o esant ekscentrinei padėčiai (zondas greta darinio, 1 pav. C) – sumažėja iki 40–47 proc. [3, 6]

TBB diagnostinę vertę lemia ne tik EBUG-RD padėtis darinio atžvilgiu, bet ir periferinio darinio savybės – jo dydis, ryšys su bronchais ir kiti veiksniai. Nustatyta, kad tiriant didesnius nei 3 cm periferinius plaučių darinius diagnostinė vertė siekia apie 81 proc., o mažesnius nei 2 cm – sumažėja iki 53 proc. [3]. Diagnostinę TBB vertę lemia ir broncho takelio požymis kompiuterinės tomografijos vaizduose: jam esant, tikimybė pasiekti darinį yra beveik dvigubai didesnė, palyginti su atvejais, kai šio požymio nenustatoma (atitinkamai – 81 proc. ir 46 proc.) [2, 3]. Siekiant dar labiau pagerinti diagnostinius rezultatus, vis dažniau derinami keli metodai – EBUG-RD kartu su EMN leidžia pasiekti 74–88 proc. diagnostinę vertę [4, 7]. Be to, šis derinys užtikrina didesnę neigiamą prognostinę vertę (apie 76,9 proc.), palyginti su EBUG-RD taikymu kartu su rentgenoskopija (apie 33,3 proc.), o tai svarbu vertinant neinformatyvius histologinio tyrimo rezultatus [4].

Atliekant TBB iš periferinių darinių ir siekiant geresnių rezultatų, galima papildomai naudoti kreipiamąjį gaubtą, kuris leidžia išlaikyti darbinį kanalą tikslinėje padėtyje ir nukreipti instrumentus į tą pačią vietą, kur buvo lokalizuotas darinys naudojant EBUS-RD. Priešingu atveju, atliekant biopsiją be kreipiamojo gaubto, kyla rizika, kad žnyplės nukryps į kitą bronchų šakojimosi subsegmentą, todėl gali būti gauti klaidin-



1 pav. EBUG-RD: A – endobronchinis ultragarsinis radialinis daviklis; B – EBUG-RD centrinėje padėtyje darinio atžvilgiu; C – EBUG-RD ekscentrinėje padėtyje darinio atžvilgiu

EBUG-RD – endobronchinis ultragarsas su radialiniu davikliu.

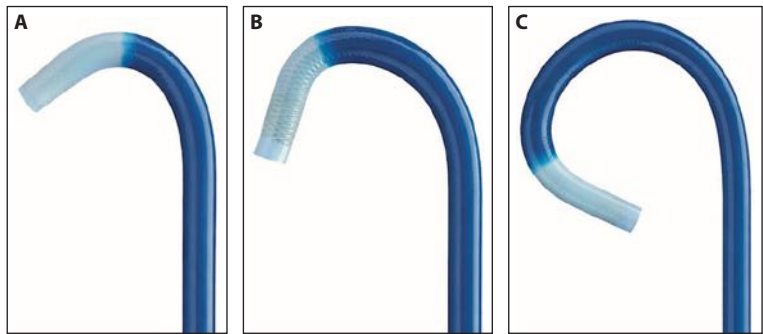
gai neigiami rezultatai. Nors sisteminės apžvalgos rodo, kad kreipiamojo gaubto naudojimas iš esmės nekeičia bendros diagnostinės vertės (apie 72 proc. su kreipiamuoju gaubtu ir 70 proc. be jo), pavieniai atsitiktinių imčių tyrimai nurodo statistiškai reikšmingą histologinių mėginių kokybės pagerėjimą – nuo 46,6 proc. iki 55,3 proc. [6]. Vis dėlto didesnė nei 80 proc. diagnostinė vertė dažniausiai siejama ne vien su kreipiamojo gaubto naudojimu, bet ir su tikslia EBUG-RD ir (arba) EMN daviklio padėtimi [4, 6]. Be to, esant broncho takelio požymiui KT tyrime, diagnostiniai rezultatai gali siekti apie 81 proc., nepriklausomai nuo to, ar naudojamas kreipiamasis gaubtas [3, 6]. Nepaisant šių apribojimų, kreipiamasis gaubtas išlieka svarbus pereinant nuo paprasto ultragarsinio vaizdinimo prie pažangesnių navigacinių technologijų. Pavyzdžiui, NAVIGATE tyrime taikytas išplėstinis darbinis kanalas atspindi tolesnę kreipiamojo gaubto koncepcijos raidą ir sudaro galimybę sudėtingesnių procedūrų metu išlaikyti stabilią prieigą prie periferinių plaučių darinių [4].

ELEKTROMAGNETINĖ NAVIGACINĖ BRONCHOSKOPIJA: TECHNOGINĖ KONCEPCIJA IR METODIKA

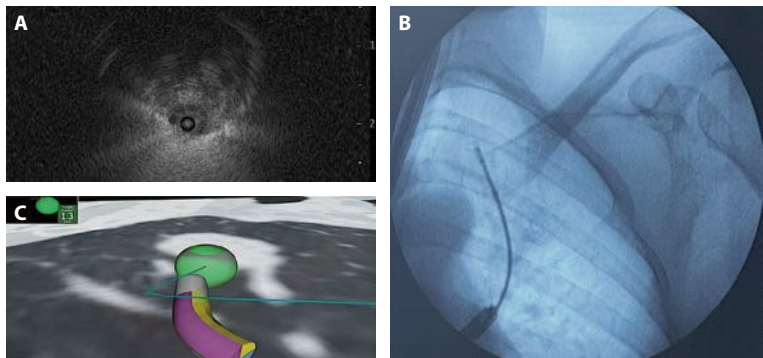
Elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija (ENB) žymi svarbų bronchologijos raidos etapą, pereinant nuo tradicinių metodų prie skaitmeniniu vaizdu valdomų intervencijų [2, 7]. Šis metodas dažniausiai taikomas periferinių plaučių darinių diagnostikai. Metodo veikimas pagrįstas silpno elektromagnetinio lauko generavimu, kuris leidžia susieti kompiuterinės tomografijos duomenis su paciento anatomija realiuoju laiku ir sudaryti virtualų maršrutą iki tiriamojo darinio [4, 7].

Sėkminga ENB procedūra prasideda nuo kruopštaus pasirengimo. Vienas svarbiausių etapų – aukštos raiškos kompiuterinės tomografijos vaizdų atlikimas pagal specialų elektromagnetinės navigacijos protokolą, siekiant gauti išsamius ir persidengiančius vaizdus (1,0–1,5 mm storio sluoksniais) [4]. Gauti skaitmeniniai aukštos rezoliucijos radiologiniai duomenys perkeliama į planavimo programinę įrangą, kurioje sudaroma trimatė bronchų medžio rekonstrukcija [7].

Planavimo etape pažymimas tiriamasis darinys ir parenkamas optimalus virtualus endobronchinis kelias iki jo. Taip pat įvertinamas broncho takelio požymis, laikomas svarbiu sėkmingos diagnostikos veiksmu [1, 2].



2 pav. Per elektromagnetinę navigacinę bronchoskopiją naudojami kateteriai: A – 45°; B – 90°; C – 180°



3 pav. Periferinio plaučių darinio biopsija EMN, kontroliuojant rentgenoskopija ir EBUG-RD: A – EBUG-RD ekscentrinėje padėtyje darinio atžvilgiu; B – rentgenoskopijos kontrolė, atliekant ENB; C – EMN simuliacija, atliekant biopsiją

EBUG-RD – endobronchinis ultragarsas su radialiniu davikliu; EMN – elektromagnetinė navigacija; ENB – elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija.

Intervencija atliekama taikant bendrąją nejautrą, pacientą intubavus ne mažesnio kaip 8,5 mm vidinio skersmens endotrachėjiniu vamzdeliu [4]. Tai leidžia sumažinti kvėpavimo judesių artefaktus ir užtikrinti stabilią dirbtinę plaučių ventilaciją, nes tyrimo metu bronchoskopas įstumiamas per šį intubacinį vamzdelį. Per procedūrą aplink krūtinės ląstą sukuriamas silpnas elektromagnetinis laukas, būtinas ENB veikti [7].

Be sudėtingos EMN sistemos, tyrimui atlikti naudojamas elektromagnetinis jutiklis, įstumiamas per išplėstinį darbinį kanalą. Atsižvelgiant į darinio vietą ir bronchų anatomiją, parenkami skirtingo išlinkio kateteriai (2 pav.): 180° kateteriai dažniau taikomi viršutinių skilčių segmentams, o 90° ir 45° – staigiau atsišakojantiems bronchams, ypač apatinėse arba vidurinėse skiltyse [7].

Pasiekus taikinį, elektromagnetinis jutiklis pašalinamas, o išplėstinis darbinis kanalas paliekamas stabilioje padėtyje ir naudojamas kaip prieigos kanalas papildomiems instrumentams (3 pav.) – EBUG-RD, žnyplėms, adatoms arba šepetėliams – įstumti [2, 4, 6].

Pirmą kartą šis tyrimas Baltijos šalyse atliktas 2021 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose, o 2025 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje atliktos 134 ENB procedūros, naudojant rentgenoskopijos ir EBUS-RD kontrolę.

LYGINAMOJI DIAGNOSTINIO VEIKSMINGUMO ANALIZĖ

Šiuolaikinis požiūris, grindžiamas EMN, EBUG-RD ir fluoroskopijos derinimu, išsamiausiai įvertintas iki šiol didžiausiame prospektyviajame NAVIGATE tyrime [4]. Jame analizuota kiek daugiau nei 1 200 kompleksinių TBB su EMN; rentgenoskopija naudota 91 proc., o EBUG-RD – 57,4 proc. atvejų. Taikant šį metodų derinį pasiekta apie 73 proc. diagnostinė vertė [4, 7]. Tyrimo duomenys taip pat parodė, kad šis derinys leidžia saugiai atlikti biopsiją iš nedidelių (mediana – 20 mm) periferinių plaučių darinių, o intervencijos dėl pneumotorakso prireikė tik 2,9 proc. atvejų [4]. Klinikinėje praktikoje šis metodų derinimas leidžia išnaudoti kiekvienos technologijos privalumus: ENB padeda pasiekti taikinį, EBUG-RD patvirtina zondo padėtį darinio atžvilgiu, o rentgenoskopija suteikia galimybę realiuoju laiku stebėti instrumentų judėjimą ir koreguoti biopsijos eigą [2, 7].

Remiantis mokslinių tyrimų rezultatais, svarbu atsižvelgti į jų metodologinius skirtumus, kurie lemia diagnostinės vertės svyravimus. Lyginant didžiausią prospektyvų daugiacentrį NAVIGATE tyrimą su naujesniu atsitiktinių imčių RELIANT tyrimu, matyti esminiai dizaino skirtumai: NAVIGATE atspindi kasdienę klinikinę praktiką, o RELIANT orientuotas į robotizuotos bronchoskopijos ir ENB palyginimą [4,8]. NAVIGATE tyrime nustatyta 73 proc. diagnostinė vertė, o RELIANT tyrime ENB grupėje ji buvo šiek tiek didesnė – 75,5 proc. [8]. Tikėtina, kad šis skirtumas gali būti susijęs su tuo, kad NAVIGATE analizėje vertinti visi TBB atvejai, įskaitant ir tuos, kai dėl techninių galimybių nebuvo pasiektas darinys, todėl gauti rezultatai geriau atspindi realios klinikinės praktikos sąlygas [4, 8].

Kai kuriuose moksliniuose tyrimuose pateikiami dar aukštesni diagnostiniai rodikliai – atliekant TBB, kartu taikant EMN ir EBUG-RD kontrolę, diagnostinė vertė gali viršyti 81 proc. [9]. Vis dėlto tokius tyrimų rezultatus reikėtų vertinti atsargiai dėl ribotos imties ir galimos atrankos paklaidos. Metaanalizė, kurioje išanalizuota daugiau kaip 6 000 TBB, rodo, kad atliekant biopsiją vien tik su EBUG-RD kontrole, diagnostinė vertė siekia apie 70 proc. [10]. Šiuo atveju rezultatams didelę įtaką daro ne tik tyrimo modifikacija, bet ir periferinio darinio ypatybės [3, 10]. Esant broncho takelio požymiui arba centrinei EBUG-RD padėčiai darinio atžvilgiu, diagnostinė vertė daugelyje tyrimų viršija 80 proc. Priešingai, ekscentrinė EBUG-RD padėtis darinio atžvilgiu siejama su gerokai prastesniais rezultatais – tokiu atveju diagnostinė vertė sumažėja iki maždaug 40–47 proc. [3, 6, 10].

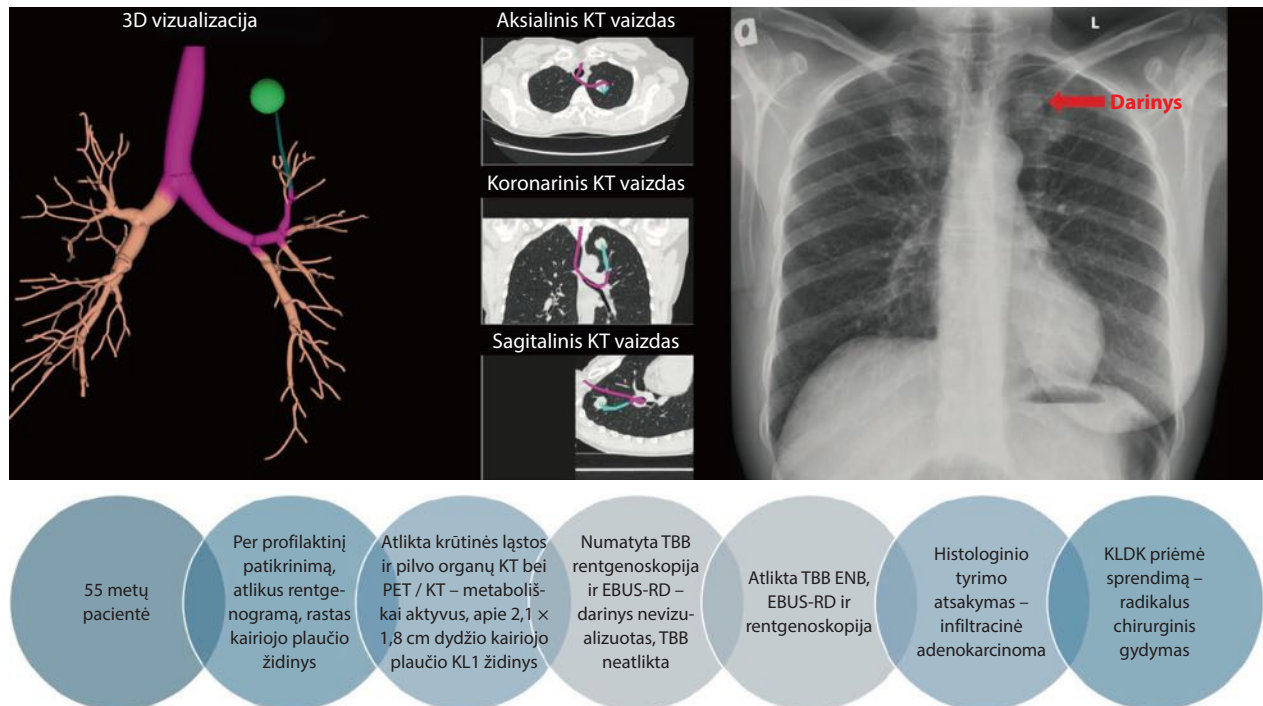
Pagrindinis navigacinių sistemų ribotumas – kompiuterinės tomografijos ir paciento kūno duomenų neatitikimas, išsamiai aptariamas RELIANT tyrime [8].

Tai skirtumas tarp prieš procedūrą atlikto kompiuterinės tomografijos tyrimo ir realios plaučių bei darinio padėties, dydžio ir tūrio pokyčio biopsijos metu, kuriuos veikia anestezija, atelektazės ir krūtinės ląstos judesiai kvėpavimo metu. Dėl to net tiksliai pasiekus virtualų taikinį reali instrumento padėtis gali nesutapti su tikrąja darinio lokalizacija [2, 8]. RELIANT tyrime nustatyta, kad robotizuota bronchoskopija pasižymi didesniu stabilumu ir pasiekia beveik 78 proc. diagnostinę vertę, tačiau statistškai reikšmingo skirtumo, palyginti su ENB, nenustatyta [8]. Remiantis šiais rezultatais, abi technologijos, dirbant patyrusiems operatoriams, pasižymi panašiu veiksmingumu.

Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus, galima teigti, kad TBB yra saugi procedūra, pasižyminti mažesniu komplikacijų dažniu nei alternatyvi intervencija – TTB [2]. Nors TTB pasižymi aukšta diagnostine verte, ji susijusi su žymiai didesne komplikacijų, tokių kaip pneumotoraksas, rizika – įvairių šaltinių duomenimis, ji siekia 15–25 proc., o apie 5–7 proc. atvejų prireikia pleuros ertmės drenavimo [1, 2]. Be to, po TTB dažniau prasideda kraujavimas į plaučių parenchimą bei kraujotakos sutrikimas. Navigacinės TBB procedūros pasižymi gerokai mažesne komplikacijų rizika: NAVIGATE tyrime pneumotoraksas, kai prireikė intervencijos, nustatytas tik 2,9 proc. atvejų, o, remiantis metaanalizės duomenimis, jis buvo dar mažesnis – vos 1 proc. [4, 10]. Tyrimo duomenys patvirtina, kad derinant EBUG-RD su kitais metodais pasiekama didesnė neigiama prognozinė vertė, nei naudojant vien rentgenoskopiją, todėl galima tiksliau interpretuoti neinformatyvius biopsijos rezultatus ir sumažinti pakartotinių, rizikingesnių intervencijų, tokių kaip TTB, poreikį [9].

APIBENDRINIMAS

Periferinių plaučių navikų diagnostika per pastaruosius dešimtmečius reikšmingai pažengė – nuo biopsijų be papildomos vaizdinės kontrolės iki tikslinių, vaizdiniais tyrimais valdomų intervencijų, leidusių sumažinti ilgai buvusią diagnostinę spragą. Šiuo metu didžiausias diagnostinis tikslumas pasiekiamas taikant kompleksines intervencijas, kai ENB derinama su EBUG-RD ir rentgenoskopija. Toks metodų derinys leidžia užtikrinti itin aukštą diagnostinę vertę net tiriant nedidelius periferinius darinius. Be to, šios intervencijos yra itin saugios ir gali sukelti ženkliai mažiau komplikacijų, palyginti su alternatyviu periferinių plaučių darinių diagnostikos metodu – TTB. Šiuolaikinė ENM daugelyje centrų jau laikoma ankstyvos ir minimaliai invazyvios periferinių plaučių darinių diagnostikos standartu, tačiau šių technologijų prieinamumą riboja ganėtinai didelė įrangos ir vienkartinų priemonių kaina. Diagnostinių rezultatų skirtumus lemia ne tik taikomos technologijos, bet ir tyrimų metodika, operatoriaus patirtis bei gebėjimas atsižvelgti į procedūros metu kintančią plaučių anatomiją.



4 pav. Klinikinis atvejis – Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos patirtis atliekant elektromagnetinę navigacinę bronchoskopiją

3D – trijų dimensijų; cm – centimetrai; EBUG-RD – endobronchinis ultragarsas su radialiniu davikliu; EMN – elektromagnetinė navigacija; ENB – elektromagnetinė navigacinė bronchoskopija; KLDK – krūtinės ląstos daugiadalykė komanda; KT – kompiuterinė tomografija; Kauno klinikos – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos; PET – pozitronų emisijos tomografija; TBB – transbronchinė biopsija; KL1 – kairiojo plaučio viršutinė skiltis.

LITERATŪRA

1. Mazzone PJ, Lam LVK. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review. *JAMA*. 2022;327(3):264–73.
2. DiBardino DM, Gonzalez AV. Electromagnetic navigation bronchoscopy and transthoracic Sampling of Peripheral Pulmonary Nodules: One Step Back, One Leap Forward for the evaluation of technology targeting the lung periphery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(8):827–8.
3. Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananeey D, Sethi J, Musani AI. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung lesions: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(3):443–53.
4. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Krinsky WS, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: one-year results of the prospective, multicenter AVIGATE study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):445–58.
5. Balasubramanian P, Abia-Trujillo D, Barrios-Ruiz A, Garza-Salas A, Koratala A, Chandra NC, et al. Diagnostic yield and safety of diagnostic techniques for pulmonary lesions: systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2024;18;33(173):240046.
6. Sainz Zuñiga PV, Vakil E, Molina S, Bassett RL Jr, Ost DE. Sensitivity of radial endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy for lung cancer in patients with peripheral pulmonary lesions: an updated meta-analysis. *Chest*. 2020;157(4):994–1011.
7. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, Gildea TR, Hood KL, Krinsky WS, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):59.
8. Paez R, Lentz RJ, Salmon C, Siemann JK, Low SW, Casey JD, et al. Robotic versus electromagnetic bronchoscopy for pulmonary lesion assessment: the RELIANT pragmatic randomized trial. *Res Sq [Preprint]*. 2023;rs.3.rs-3222369.
9. Fu Y, Yuan X, Pan W, Lu Y, Zeng D, Jiang J. Comparative analysis of the efficacy and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy combined with x-ray or radial endobronchial ultrasound biopsy in the diagnosis of small peripheral pulmonary nodules. *Thorac Cancer*. 2023;14(15):1348–54.
10. Tay JH, Irving L, Antippa P, Steinfort DP. Radial probe endobronchial ultrasound: factors influencing visualization yield of peripheral pulmonary lesions. *Respirology*. 2013;18(1):185–90.

Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo naujienos

NEW ADVANCEMENTS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nors diagnostikos ir gydymo srityje padaryta didelė pažanga, tuberkuliozė (TB) vis dar išlieka viena pavojingiausių infekcinių ligų pasaulyje. Straipsnyje apžvelgiamos naujausios TB diagnostikos ir gydymo tendencijos, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis bei klinikiniais tyrimais. Tradiciniai fenotipiniai diagnostikos metodai tebėra svarbūs, tačiau jų ribotumai skatina naujus, greitesnius ir tikslesnius diagnostikos metodus: molekulinis metodus, viso *Mycobacterium tuberculosis* genomo sekoskaitą, omikos technologijas arba dirbtinio intelekto taikymą analizuojant krūtinės ląstos rentgenogramas. TB gydymo srityje taip pat fiksuojami reikšmingi pokyčiai. Atnaujintose gydymo rekomendacijose pabrėžiami ne tik nauji gydymo režimai, bet ir socialinių bei skaitmeninių priemonių taikymas, siekiant pagerinti gydymo laikymąsi.

Reikšminiai žodžiai: tuberkuliozė, molekuliniai metodai, omika, CRISPR, viso genomo sekoskaita.

Summary. Despite the advances in diagnosis and treatment of tuberculosis (TB), it remains one of the most dangerous infectious diseases in the world. This article reviews the latest trends in TB diagnosis and treatment, based on the recommendations of the World Health Organization (WHO) and clinical trials. Although traditional phenotypic diagnostic methods remain important, to overcome the limitations of traditional diagnostics, new, faster, and more accurate methods are emerging, such as molecular methods, whole-genome sequencing of *M. tuberculosis*, “-omics” technologies, or artificial intelligence in the analysis of chest radiographs. Important developments have also occurred in the field of TB treatment. The updated treatment recommendations emphasize not only new treatment regimens, but also the use of social and digital tools to improve treatment adherence.

Keywords: tuberculosis, molecular methods, omics, CRISPR, whole genome sequencing.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1885>

IVADAS

Nors tuberkuliozės (TB) diagnostikos ir gydymo srityje vyksta teigiami pokyčiai, TB išlieka viena svarbiausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Pasibaigus koronaviruso ligos 2019 (COVID-19) pandemijai, TB vėl tapo dažniausia mirtina infekcine liga: 2023 m. pasaulyje ja susirgo 10,8 mln. žmonių, o nuo šios ligos mirė 1,25 mln. gyventojų [1]. Lietuvoje, nacionalinio TB registro duomenimis, sergamumas TB šiek tiek mažėja – 2024 m. buvo 22,52 atvejai 100 000 gyventojų, tačiau vis dar išlieka iššūkių dėl santykinai didelio vaistams atsparios TB paplitimo, palyginti su kitomis Europos regiono šalimis [2]. Šiame straipsnyje apžvelgiamos svarbiausios TB diagnostikos ir gydymo naujovės, remiantis naujausiomis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis ir klinikinių tyrimų rezultatais. Straipsnyje nenagrinėjamos latentinės TB infekcijos bei vaikų TB gydymo aktualijos.

NAUJOS TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS

Per pastarąjį dešimtmetį TB diagnostikos srityje įvyko reikšmingas technologinis šuolis, leidžiantis ne tik greičiau, bet ir tiksliau nustatyti ligą bei jos atsparumo

vaistams profilį. Šalia daugelį dešimtmečių taikomų fenotipinės diagnostikos metodų (mikroskopijos, pasėlio) klinikinėje praktikoje pradėti naudoti nauji molekuliniai metodai, transkriptominiai, proteominiai ir metabolominiai parašai, viso genomo sekoskaita, klasteriniais reguliariai išdėstytais trumpais palindrominiais pasikartojimais (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, CRISPR) pagrįstos technologijos, dirbtinio intelekto algoritmai, padedantys vertinti krūtinės ląstos rentgenogramas. Šios naujovės iš esmės keičia TB diagnostikos paradigmą – nuo vien diagnozės nustatymo pereinama prie daugiamatės informacijos analizės, leidžiančios greičiau pradėti tinkamą gydymą ir sumažinti ligos plitimą.

Fenotipiniai metodai išlieka svarbūs. Pasėlis vis dar laikomas TB diagnostikos aukso standartu [3], o skreplių tepinėlio mikroskopija daugelyje šalių, taip pat ir Lietuvoje, tebėra pagrindinis greitas tyrimas pacientams, kuriems pasireiškia TB simptomai. Vis tik skreplių mikroskopija yra gana neįtraukiamas metodas (aptikimo riba – 5 000–10 000 bakterijų viename skreplių mililitre), be to, mikroskopiškai neįmanoma atskirti vaistams jautrių ir atsparių padermių arba tuberkuliozės mikobakterijų (TM) nuo netuberkuliozinių miko-

bakterijų. Pasėlio metodas yra jautresnis, tačiau atsakymui gauti gali prireikti kelių savačių. Metodas gali būti prieinamas ne visose didelio TB paplitimo šalyse dėl didelių kaštų, laboratorinės infrastruktūros poreikio bei griežtų biologinio saugumo reikalavimų.

MOLEKULINIAI IR BIOŽYMENIMIS PAGRĮSTI METODAI

Siekiant supaprastinti ir pagreitinti TB diagnostiką, pastaraisiais dešimtmečiais pasauliniu mastu dedamos didelės pastangos kuriant laboratorinius ir programinius pajėgumus šioje srityje. Atsiradus vis daugiau įvairių diagnostikos priemonių, nuo 2020 m. PSO pradėjo taikyti klasėmis pagrįstą rekomendacijų metodą [4]: užuot vertinusi ir tvirtinusi atskirus produktus, organizacija šiuo metu rekomenduoja tam tikrą produktų klasę (1 lentelė). Tikimasi, kad šis pokytis padidins konkurencingumą kainos, kokybės ir paslaugų atžvilgiu [4].

PSO diagnostikos rekomendacijos buvo perorganizuotos siekiant aiškiai apibrėžti numatytą diagnostikos metodų paskirtį. Išskiriamos dvi pagrindinės naujų molekulinės diagnostikos metodų grupės: 1) pradiniai TB diagnostikos testai (su atsparumo vaistams nustatymu arba be jo); 2) tolesni diagnostiniai testai po TB patvirtinimo.

Pradiniai nauji TB diagnostikos testai – tai PSO patvirtinti greitieji tyrimai, kuriuose taikomi molekuliniai arba biožymenimis pagrįsti metodai. TM kompleksui ir atsparumui vaistams įvertinti naudojami testai: „Xpert MTB/RIF Ultra“ ir „Xpert MTB/RIF“ („Cepheid“, Saniveilis, JAV); „Truenat MTB“, „MTB Plus“ ir „MTB-RIF Dx“ („Molbio Diagnostics“, Goa, Indija); „TB-LAMP“ („Eiken Chemical“, Tokijas, Japonija); „Abbott RealTime MTB“ ir „MTB RIF/INH“ („Abbott Laboratories“, Abbott parkas, JAV), „BD MAX MDR-TB“ tyrimas („Becton, Dickinson and Company“, Franklino ežerai, JAV), „Hain FluoroType MTBDR“ („Bruker/Hain Lifescience“, Nehrenas, Vokietija); „Roche cobas MTB“ ir „MTB-RIF/INH“ tyrimai („Hoffmann-La Roche“, Bazelis, Šveicarija); biožymenimis pagrįstas lipoarabinomano tyrimas iš šlapimo (LF-LAM) („Alere Determine TB LAM Ag“, JAV) (naudojamas diagnozuoti TB žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) infekuotų pacientų grupėse).

Tolesni tyrimai, atliekami jau patvirtinus TB, apima molekulinis juostinius zondinius tyrimus (angl. *line probe assays*, LPA), skirtus nustatyti atsparumą rifampicinui ir izoniazidui („GenoType MTBDRplus“, „Bruker/Hain Lifescience“ (Nehrenas, Vokietija); „NTM+MDRTB Detection Kit“, „NIPRO Corporation“

1 lentelė. Naujos PSO rekomenduojamos TB diagnostikos technologijų klasės ir įvertinti produktai

Technologijų klasė	Vertinti klasės produktai
Vidutinio sudėtingumo automatizuotas nukleorūgščių amplifikacijos testas TB diagnozuoti ir atsparumui rifampicinui ir izoniazidui aptikti	„Abbott RealTime MTB“ ir „Abbott RealTime MTB RIF/INH“ („Abbott“) „BD MAX MDR-TB“ („Becton Dickinson“) „cobas MTB“ ir „cobas MTB-RIF/INH“ („Roche“) „FluoroType MTBDR“ ir „FluoroType MTB“ („Bruker“ / „Hain Lifescience“)
Mažo sudėtingumo automatizuotas nukleorūgščių amplifikacijos testas atsparumui izoniazidui ir antros eilės antituberkulioziniais medikamentais aptikti	„Xpert MTB/XDR“ („Cepheid“)
Didelio sudėtingumo atvirkštine hibridizacija paremtas nukleorūgščių amplifikacijos testas, skirtas nustatyti atsparumą pirazinamidui	„Genoscholar PZA-TB II“ („Nipro“)

TB – tuberkuliozė.

(Osaka, Japonija) bei atsparumą fluorochinolonams ir antros eilės injekciniams preparatams („GenoType MTBDRsl“, „Bruker/Hain Lifescience“ (Nehrenas, Vokietija). Į papildomų testų grupę įtrauktos dvi naujos tyrimų klasės. Pirmoji – mažo sudėtingumo automatiniai polimerazės grandinės reakcijos tyrimai, skirti nustatyti atsparumą izoniazidui, etionamidui ir amikacinui (pirmasis tokio tipo – „Xpert MTB/XDR“). Antroji – didelio sudėtingumo atvirkštine hibridizacija paremtas nukleorūgščių amplifikacijos testas, skirtas nustatyti atsparumą pirazinamidui („Genoscholar PZA-TB II“ („NIPRO Corporation“, Osaka, Japonija).

Molekuliniai TB diagnostikos metodai gali būti taikomi ne tik respiraciniams ėminiams tirti, pvz., vaikams, sergantiems TB, dažnai stebimas mažesnis TM bakterijų kiekis, todėl jie įprastai nėra epidemiologiškai pavojingi, tačiau yra sudėtingiau bakteriologiškai patvirtinti ligą [5]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad kasetiniai nukleorūgščių amplifikacijos testai gali būti naudojami siekiant nustatyti TM bakterijų deoksiribonukleorūgštį (DNR) vaikų išmatose [5]. Šių tyrimų jautrumas, priklausomai nuo pasirinkto testo, svyruoja nuo 50 ir 73 proc., o specifiškumas išlieka aukštas (98–99 proc.) [6]. Kituose tyrimuose taip pat vertinamos galimybės molekuliniam tyrimui (konkrečiai „Xpert MTB/RIF“) panaudoti medžiagą, surinktą iš pacientų nešiojamų veido kaukių [7] arba nuo liežuvių [8].

Kaip vieną iš pavyzdžių galima paminėti PSO rekomenduojamą testą „BD MAX MDR-TB“, kuris šiuo metu taikomas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (1 pav.). Šis tyrimas priskiriamas vidutinio sudėtingumo automatizuotiems nukleorūgščių amplifikacijos testams. Jis naudojamas TB diagnozuoti bei *Mycobacterium tuberculosis* atsparumo rifampicinui ir izoniazidui aptikti. *M. tubercu-*

Pulmonologija ir alergologija

losis aptikti naudojami daugiakopijiniai genominiai elementai IS6110 ir IS1081, taip pat vienos kopijos genomis taikiny. Atsparumas rifampicinui nustatomas pagal rpoB geno atsparumą rifampicinui lemiantį regioną, apimantį 507–533 kodonus, o atsparumas izoniazidui – pagal inhA promotoriaus regioną ir katG geno 315 kodoną [9]. „BD-MAX“ platformoje vienu metu galima tirti iki 24 mėginių; laikas nuo mėginio pristatymo į laboratoriją iki rezultatų pateikimo – apie 4,6 val. Sistema automatiškai pateikia išvadą, ar rasta *M. tuberculosis* DNR, taip pat atskirai apie rifampicino ir izoniazido aptikimo būseną (aptikta arba neaptikta). Jei mėginyje randamas tik labai mažas *M. tuberculosis* DNR kiekis, atsparumo nustatyti gali nepavykti. 2021 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo plaučių ir ekstrapulmoninėmis TB sergantys pacientai, *M. tuberculosis* nustatymo jautrumas „BD-MAX MDR-TB“ metodu plaučių ir ekstrapulmoniniuose mėginiuose atitinkamai – 90,6 proc., 82,5 proc., o specifiškumas – 98,5 proc. ir 98,9 proc. Mėginiuose, kuriuose mikroskopiškai rasta rūgščiai atsparių bakterijų (RAB), visų mėginių tyrimo jautrumas ir specifiškumas buvo 100 proc. Vis dėlto mėginiuose, kuriuose RAB nerasta, tyrimo jautrumas ir specifiškumas plaučių TB sergantiems pacientams buvo 82,3 proc., specifiškumas – 98,5 proc., o ekstrapulmoniniuose mėginiuose atitinkamai – 76,7 proc. ir 98,9 proc. Tyrimo jautrumas nustatant atsparumą izoniazidui buvo 71,4 proc., specifiškumas – 96,8 proc., o nustatant atsparumą rifampinui – 100 proc. ir 93,9 proc. [10].

OMIKA: TRANSKRIPTOMIKA, PROTEOMIKA, METABOLOMIKA

Šiuolaikinė TB diagnostika vis sparčiau persikelia į molekulinę technologijų sritį, kur vis daugiau dėmesio sulaukia vadinamosios omikos – transkriptomika, proteomika ir metabolomika. Šie tyrimų metodai leidžia įvertinti šeimininko ir sukėlėjo sąveiką įvairiais biologinės informacijos lygmenimis – nuo genų raiškos pokyčių (transkriptomika), per baltymų sudėties ir koncentracijų analizę (proteomika), iki metabolitų profilio nustatymo (metabolomika).

Transkriptomika

Pastaraisiais metais kraujo transkriptominiai parašai pradėti vertinti kaip perspektyvi alternatyva TB diagnozei ir progresavimui (perėjimo iš latentinės TB infekcijos į aktyvią ligą) vertinti [11]. Transkriptominis parašas – tai specifinis informacinės ribonukleorūgšties (RNR) genų raiškos komplektas, būdingas konkrečiai būklei kraujo ląstelėse. Transkriptomikos metodai grindžiami prielaida, kad organizmui kovojant su TM suaktyvėja tam tikros imuninės sistemos genų grupės. Tyrimo metu paimamas paciento periferinio kraujo mėginys, iš jo išskiriama RNR, tada nustatoma



1 pav. Greitasis tuberkuliozės diagnostikos testas „BD-MAX MDR-TB“, esantis Kauno klinikų laboratorijoje

šimtų arba tūkstančių genų raiška. Vėliau, atliekant bioinformacinę analizę, išskiriamas nedidelis genų rinkinys, kuris leidžia atskirti aktyvią TB nuo latentinės infekcijos, TB nuo kitų kvėpavimo takų infekcijų arba prognozuoti ligos progresavimą. Pavyzdžiui, 2014 m. Anderson ir kt., tirdami trijų Afrikos šalių vaikus, identifikavo 51 transkripto parašą, leidžiantį atskirti TB nuo kitų ligų [12]. Šio tyrimo metodo jautrumas siekė 82,9 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 68,6–94,3), o specifiškumas – 83,6 proc. (95 proc. PI – 74,6–92,7) [12]. 2022 m. PSO pripažino transkriptominių parašų diagnostikos potencialą kaip perspektyvų, tačiau dar nepakankamai standartizuotą metodą, todėl dėl didelių kaštų, įrangos prieinamumo ir standartizacijos poreikio šių tyrimų rutiniškai taikyti nerekomenduojama.

Proteomika

Proteomika – tai visų baltymų (proteomo) analizė tam tikrame mėginyje konkrečiu momentu. Skirtingai nei transkriptomika, proteomika vertina tiesioginius baltymus, kurių koncentracija ir struktūra kinta reaguojant į infekciją. TB atveju proteomikos metodai leidžia aptikti tiek *M. tuberculosis* baltymus (pvz., ESAT-6, CFP-10, lipoarabinomano), tiek šeimininko (paciento) atsako baltymus (C reaktyvų baltymą (CRB), citokinus, haptoglobliną ir kt.). Baltymams aptikti gali būti naudojamas fermentinis imunosorbentinis tyrimas (ELISA) arba masių spektrometrija.

Sun ir kt. tyrime pacientams, sergantiems plaučių TB, identifiкуotas 31 baltymas, kurių raiškos lygis reikšmingai skyrėsi nuo sveikų asmenų ir latentinę TB infekciją turinčių pacientų [13]. Remiantis šiais duomenimis, sukurtas diagnostinis modelis, sudarytas iš alfa-1 antichimotripsino, alfa-1 rūgšties glikoproteino 1 ir E-kadherino, kurių jautrumas, diferencijuojant plaučių TB nuo latentinės TB infekcijos, siekė 81,2 proc., o specifiškumas – 95,2 proc. [13]. Proteomika laikoma perspektyvia neinvazinės TB diagnostikos kryptimi, tačiau jos taikymas kasdienėje praktikoje kol

kas ribotas dėl didelių kaštų, infrastruktūros poreikio ir standartizacijos stygiaus [14].

Metabolomika

Metabolomika – tai visų mažos molekulinės masės metabolitų (cukrų, aminorūgščių, lipidų, nukleotidų, organinių rūgščių ir kt.) analizė biologiniame mėginyje. Metabolitai sudaro paskutinę molekulinės grandinės dalį: genai – RNR – baltymai – metabolitai. Jų koncentracija sparčiai kinta reaguojant į infekciją, uždegimą, mitybos pokyčius arba mikrobiomo sudėtį. Šis metodas remiasi prielaida, kad TM infekcija reikšmingai pakeičia paciento energijos apykaitą, imuninės sistemos metabolinius kelius bei kvėpavimo takų ir kraujo metabolitų profilį. Tokius pokyčius galima aptikti kraujyje, šlapime arba kitose biologinėse terpėse. 2018 m. Isa ir kt., tirdami plaučių TB sergančių pacientų šlapimą, nustatė, kad šlapime rasti diacetilspermino, neopterinio, sialo rūgšties ir N-acetilheksozamino kiekiai leidžia patikimai atskirti TB sergančius asmenis nuo sveikų kontrolinių asmenų ir pacientų, sergančių kitomis plaučių ligomis. Šie rodikliai gali būti laikomi potencialiais neinvaziniais aktyvios TB biologiniais žymenimis [15].

VISO GENOMO SEKOSKAITA

Palyginti su fenotipiniais TB diagnostikos metodais, viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita laikoma greitesniu ir potencialiai naudingesniu tikslios TB diagnozės metodu [16]. Šis metodas leidžia išanalizuoti visą bakterijos DNR seką nuo pradžios iki galo, analizuojant visas bakterijos DNR bazines. Tyrimo procesas prasideda nuo TM DNR išskyrimo iš paciento mėginio (pvz., skreplių arba kultūros), po to ši DNR fragmentuojama į smulkesnes dalis. Fragmentai sekvenuojami naudojant naujos kartos sekoskaitos technologijas. Gauti trumpi sekų fragmentai vėliau sudėliojami į pilną genomo vaizdą, naudojant bioinformatikos įrankius. Viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita ne tik patvirtina sukėlėjo rūšį, bet ir leidžia nustatyti atsparumą vaistams lemiančias mutacijas, įvertinti filogenetinius ryšius tarp atvejų bei sekti protrūkių plitimą. Tai sudaro prielaidas pereiti prie individualizuotos gydymo taktikos ir epidemiologinės kontrolės. Šiuo metu įvairiose šalyse viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaita plačiai taikoma tiriant TB pacientų populiacijas, analizuojant atsparumo mechanizmus, epidemiologiją ir transmisijos dinamiką [17–19].

CRISPR PAGRĮSTOS TECHNOLOGIJOS

Su CRISPR susiję baltymai (angl. *CRISPR associated protein*, Cas) yra natūrali bakterijų ir archėjų imuninės sistemos dalis. Moksliniuose tyrimuose pastebėta, kad šie baltymai gali būti naudojami genams redaguoti. Pastaraisiais metais unikali Cas fermentų

grupė, įskaitant Cas12, Cas13 ir Cas14, buvo pritaikyta virusinių patogenų, tokių kaip Zikos arba Dengės karštinės sukėlėjų, diagnostikai *in vitro* [20, 21], t. y. „molekulinės žirklys“, tiksliai atpažįstančios reikiamą DNR seką. Vis dažniau Cas baltymai imami taikyti ir TB diagnostikai. 2019 m. atliktame tyrime, vertinant naują CRISPR pagrįstą diagnostinį testą, skirtą plaučių ir ekstrapulmoninei TB nustatyti, įrodyta, kad šio metodo jautrumas gali būti didesnis nei pasėlio arba „Xpert“ testo, nenukenčiant specifiskumui [21].

DIRBTINIS INTELEKTAS RADIOLOGINĖJE TUBERKULIOZĖS DIAGNOSTIKOJE

Dirbtinis intelektas tampa vis svarbesniu įrankiu medicinoje, taip pat ir TB diagnostikoje. Vis dažniau kuriami produktai ir atliekami moksliniai tyrimai, vertinantys jo galimybes analizuoti krūtinės ląstos rentgenogramas. Algoritmai išmoksta automatiškai atpažinti TB būdingus požymius – infiltraciją, kavernas arba pleuros pokyčius. Tokie sprendimai gali būti ypač naudingi atrankiniam pacientų tikrinimui didelio sergamumo regionuose, kur stinga gydytojų radiologų. Dirbtinio intelekto sistemos gali veikti realiuoju laiku, būti integruotos į mobiliąsias rentgeno stotis (2 pav.), suteikdamos galimybę anksti nustatyti ligos atvejus ir veiksmingiau siųsti pacientus tolesnei diagnostikai atlikti bei gydyti.

Remiantis kai kuriais tyrimais, dirbtinio intelekto taikymas vertinant rentgenogramas ir diagnozuojant



2 pav. Mobilusis rentgeno aparatas „Minxray“

TB pasižymi itin dideliu jautrumu (100 proc.) ir specifiškumu (80 proc.) [22]. Vis dėlto kiti autoriai, pripažindami šio metodo potencialą, pabrėžia, kad būtini tolesni moksliniai tyrimai, siekiant įvertinti galimas rizikas ir apribojimus [23].

NAUJOS TUBERKULIOZĖS GYDYMO GALIMYBĖS

Pastaraisiais metais TB gydymo srityje įvyko reikšmingų pokyčių, siekiant sutrumpinti gydymo trukmę, sumažinti nepageidaujamų reakcijų riziką ir pagerinti išgydymo rodiklius, ypač daugeliui vaistų atsparios TB (DVA-TB) atvejais.

2025 m. PSO paskutinį kartą atnaujino TB gydymo rekomendacijas [24]. Jose daug dėmesio skirta ne tik naujiems gydymo režimams, bet ir socialiniams veiksniams ir į pacientą orientuotam gydymui. Į klinikinę praktiką vis labiau įtraukiamos skaitmeninės technologijos, padedančios užtikrinti gydymo režimo laikymąsi (nuo trumposiomis žinutėmis siunčiamų priminimų išgerti vaistus, vaizdo pokalbių iki išmaniųjų vaistų dėžučių ir kt.). Tai ypač aktualu regionuose, kur medicinos personalas negali tiesiogiai stebėti pacientų gydymo.

Pagrindinis vaistams jautrios TB gydymas daugelį metų išlieka nepakitęs – šešių mėnesių režimas, sudarytas iš keturių vaistų: izoniazido, rifampicino, etambutolio ir pirazinamido. Tiesa, jau atsisakyta prailginto gydymo režimo pacientams, sergantiems vaistams jautria TB, patyrusiems ligos atsinaujinimus, ir tais atvejais, kai po dviejų gydymo mėnesių skrepliuose išlieka RAB [25]. Visgi nuo 2022 m. aprašomas alternatyvus ir trumpesnis gydymo režimas pacientams, sergantiems vaistams jautria TB [25]. Jis trunka 4 mėn.: pirmus du mėnesius skiriamas izoniazidas, moksifloksacinas, pirazinamidas ir rifapentinas, o likusius du – izoniazidas, moksifloksacinas ir rifapentinas. Vis dėlto šis režimas nepatvirtintas ekstrapulmoninei TB gydyti, taip pat pacientams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, ŽIV infekuotiems asmenims, kurių CD4 limfocitų skaičius nesiekia 100/ml, taip pat nėščiosioms ar krūtimi maitinančioms moterims [25]. Be to, daugelyje šalių, tarp jų ir Lietuvoje, išlieka rifapentino tiekimo problemų, todėl šios schemos praktikoje taikyti neįmanoma.

Vaistams atsparios TB gydymo PSO rekomendacijos nesikeičia nuo 2020 m., kai pirmą kartą buvo pristatytos dvi naujos DVA-TB gydymo schemos, šalia jau daugelį metų naudojamo ilgo (18 mėn. ir ilgiau) DVA-TB gydymo režimo [26]. Vienas iš naujųjų režimų, taikomas ir Lietuvoje, trunka 9–12 mėn. ir gali būti skiriamas pacientams, kuriems nenustatyta atsparumo fluorochinolonams. Gydymas pradedamas bedakvilinu (6 mėn.), kuris derinamas su levofloksacinu arba moksifloksacinu, etionamidu, etambutoliu, izoniazidu, pirazinamidu ir klofaziminu 4 mėn. (jei po šio laikotar-

pio skreplių mikroskopijos rezultatas tebėra teigiamas, gydymas gali būti pratęsimas iki 6 mėn.); vėliau dar 5 mėn. vartojami levofloksacinas arba moksifloksacinas, klofaziminas, etambutolis ir pirazinamidas [26]. Nors režimas trumpesnis, jis įprastai reiškia šiek tiek didesnes kasdienes vaistų dozes ir mažesnę gydymo režimo lankstumą, jei pasireiškia nepageidaujamos reakcijos vienam iš skiriamų medikamentų.

Antroji rekomendacija – dar trumpesnis gydymo režimas, trunkantis tiek pat, kiek ir vaistams jautrios TB gydymas, ir sudarytas tik iš trijų vaistų. Pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti bedakvilinu ir linezolidu arba juos vartojo ne ilgiau kaip dvi savaites, gali būti taikomas 6–9 mėn. režimas, kurį sudaro bedakvilinas, pretomanidas ir linezolidas (literatūroje vadinamas BPaL režimu) [26]. 2023 m. TB-PRACTECAL tyrime šis režimas buvo vertintas ir modifikuotas, pridodant moksifloksaciną arba klofaziminą [27]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad BPaL režimas yra veiksmingesnis už ilgąjį DVA-TB gydymo režimą. Vis dėlto, nepaisant veiksmingumo ir trumpos trukmės, BPaL dar nėra prieinamas daugelyje šalių (įskaitant Lietuvą) dėl didelės skiriamo pretomanido kainos.

IŠVADOS

TB diagnostikos ir gydymo srityje per pastarąjį dešimtmetį stebimas spartus progresavimas – nuo pažangių molekulinų metodų, transkriptomikos, proteomikos, metabolomikos bei CRISPR pagrįstų testų iki viso *M. tuberculosis* genomo sekoskaitos ir dirbtinio intelekto taikymo krūtinės ląstos rentgenogramų analizei. Gydymo srityje atsiranda vis daugiau įrodymų, kad trumpesni geriamųjų vaistų gydymo režimai, tokie kaip BPaL, gali užtikrinti aukštą veiksmingumą ir kartu sumažinti ilgalaikio gydymo našą. Šios naujovės, diegiamos į klinikinę praktiką, suteikia galimybę priartėti prie PSO užsibrėžtų tikslų ir žymiai sumažinti TB našą visuomenei, tačiau jų sėkmė ateityje priklausys nuo šių metodų prieinamumo ir nuoseklaus visuomenės sveikatos strategijų įgyvendinimo.

LITERATŪRA

1. World tuberculosis day 2025. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/2025>. [cited 2025 Aug 7].
2. Matteelli A, Mkrtychyan Z, Masini T, Hovhannesian A, Kuchukhidze G, Ahmedov S, et al. TB prevention activities in the WHO European Region. *IJTL Open*. 2024;1(8):349–54.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1–33.
4. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>
5. Agarwal A, Mathur SB. Stool CBNAAT: alternative tool in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Indian J Tuberc*. 2023;70:S29–34.
6. Drane A, Molkenthin A, Gassama M, Pouzol S, Vanhems

- P, Hoffmann J. Non-sputum-based triage and confirmatory diagnostic tests for pediatric TB. *IJTLD Open*. 2025;2(3):153–9.
7. Williams CML, Cheah ESG, Malkin J, Patel H, Otu J, Mlaga K, et al. Face mask sampling for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in expelled aerosols. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104921.
8. Ealand CS, Sewcharran A, Peters JS, Gordhan BG, Kamariza M, Bertozzi CR, et al. The performance of tongue swabs for detection of pulmonary tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1186191.
9. A2.2 Information sheet: practical considerations for implementation of the BD MAX MDR-TB test | TB Knowledge Sharing [Internet]. [cited 2025 Aug 12]. Available from: <https://tbksp.who.int/en/node/1707>
10. Sağıroğlu P, Atalay MA. Evaluation of the performance of the BD MAX MDR-TB test in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* complex in extrapulmonary and pulmonary samples. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(12):1361–7.
11. Mulenga H, Zaichenberger CZ, Bunyasi EW, Mbandi SK, Mendelsohn SC, Kagina B, et al. Performance of diagnostic and predictive host blood transcriptomic signatures for Tuberculosis disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237574.
12. Anderson ST, Kaforou M, Brent AJ, Wright VJ, Banwell CM, Chagaluka G, et al. Diagnosis of childhood tuberculosis and host RNA expression in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1712–23.
13. Sun H, Pan L, Jia H, Zhang Z, Gao M, Huang M, et al. Label-free quantitative proteomics identifies novel plasma biomarkers for distinguishing pulmonary tuberculosis and latent infection. *Front Microbiol*. 2018;9:1267.
14. Guo J, Zhang X, Chen X, Cai Y. Proteomics in biomarker discovery for tuberculosis: current status and future perspectives. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 Apr 26 [cited 2025 Aug 12];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.845229/full>
15. Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, et al. Mass spectrometric identification of urinary biomarkers of pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine*. 2018;31:157–65.
16. Ghosh M, Lahiri M, Dalal A, Parida KK, Kalia NP. Advancements in tuberculosis diagnostics: an update. *Microb Pathog*. 2025;207:107843.
17. Ghodousi A, Cannas A, Tagliani E, Batignani V, Bisognin F, Borroni E, et al. Comprehensive whole genome sequencing dataset of *Mycobacterium tuberculosis* strains collected across Italy. *Sci Data*. 2025;12(1):624.
18. Liu D, Huang F, Zhang G, He W, Ou X, He P, et al. Whole-genome sequencing for surveillance of tuberculosis drug resistance and determination of resistance level in China. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(5):731.e9–15.
19. Edokimov K, Yamada Y, Dary C, Miow QH, Hsu LY, Ong RTH, et al. Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* from Cambodia. *Sci Rep*. 2022;12(1):7693.
20. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes-Web of Science Core Collection [Internet]. [cited 2025 Aug 13]. Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000450488500055>
21. Ai JW, Zhou X, Xu T, Yang M, Chen Y, He GQ, et al. CRISPR-based rapid and ultra-sensitive diagnostic test for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):1361–9.
22. Maka Shrestha R, Paudel RC, Adhikari P, Ghimire RH, Gurung K, Shrestha R. Diagnostic accuracy of artificial intelligence-based chest X-ray reading for screening of tuberculosis. *J Nepal Health Res Counc*. 2024;22(3):477–83.
23. Hansun S, Argha A, Liaw ST, Celler BG, Marks GB. Machine and deep learning for tuberculosis detection on chest X-rays: systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2023;25:e43154.
24. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: tuberculosis care and support [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053519>
25. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
26. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
27. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):117–28.

Imunosupresijos diagnostika ir korekcijos galimybės sergant pneumonija

IMMUNOSUPPRESSION: DIAGNOSIS AND OPTIONS FOR CORRECTION IN PNEUMONIA

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Visuomenėje įgyta pneumonija išlieka viena dažniausių infekcijų, lemiančių pacientų hospitalizaciją ir padidėjusį mirtingumą. Imunosupresija, nepriklausomai nuo priežasties (hematologinės ligos, organų transplantacija, žmogaus imunodeficitu viruso infekcija, ilgalaikis gliukokortikoidų arba biologinių vaistų vartojimas, įgimti imunodeficitai arba senėjimas), reikšmingai didina sergamumą, komplikuoja ligos eigą ir gali nulemti nepalankias baigtis. Straipsnyje aptariamos pagrindinės imuninės sistemos sutrikimų turinčios pacientų grupės, imuninės sistemos tyrimų svarba, gydymo bei imunokorekcijos priemonės (gliukokortikoidai, į veną leidžiamas imunoglobulinas (IVIG), vitaminas C ir kt.), taip pat galimos ilgalaikės pasekmės.

Reikšminiai žodžiai: imunosupresija, pneumonija, diagnostika, korekcijos galimybės, intraveniniai imunoglobulinai, papildoma terapija.

Summary. Community-acquired pneumonia remains one of the leading causes of hospitalization and mortality worldwide. Immunosuppression, whether due to hematological malignancies, organ transplantation, human immunodeficiency virus infection, long-term use of corticosteroids or biologics, primary immunodeficiencies, or aging, significantly increases susceptibility, risk of severe disease, and adverse outcomes. This article reviews major immunosuppressed patient groups, highlights the importance of timely immune system evaluation, and discusses diagnostic and therapeutic strategies, including adjunctive therapies such as corticosteroids, intravenous immunoglobulins, vitamin C, and micronutrients. Long-term sequelae are also addressed.

Keywords: immunosuppression, pneumonia, diagnostics, correction options, intravenous immunoglobulins, adjunctive therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1886>

IVADAS

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) yra viena dažniausių infekcinių ligų. Bendras sergamumas svyruoja nuo 1 iki 25 atvejų 1 000 gyventojų per metus, tačiau pastebimas didesnis šios ligos dažnis tarp vyrų, žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) užsikrėtusių pacientų bei asmenų, sergančių lėtinėmis ligomis [1]. Maždaug 40 proc. pacientų, sergančių VĮP, reikia hospitalizuoti, o 5 proc. jų gydomi intensyviosios terapijos skyriuje (ITS), daugiausia dėl ūminio respiracinio distreso sindromo, sepsio arba invazinės ar neinvazinės mechaninės ventiliacijos poreikio [2]. Mirštamumas labai priklauso nuo amžiaus ir gretutinių ligų: jaunesniems nei 60 metų pacientams jis siekia apie 2,8 proc., o vyresniems – daugiau kaip 25 proc. [1]. Be to, tarp visų hospitalizuotų dėl VĮP pacientų 20–30 proc. nustatomi imuninės sistemos sutrikimai [3].

IMUNOSUPRESIJA – VĮP RIZIKOS VEIKSNYS

Imunosupresija, nepriklausomai nuo priežasties, reikšmingai didina VĮP riziką, sunkios ligos eigą ir mirtingumą bei hospitalinės pneumonijos riziką. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad bendroje populiacijoje apie 6 proc. žmonių nustatomi imuninės sistemos sutrikimai, o tarp VĮP pacientų ši proporcija

gali siekti net 18–25 proc. [4]. Į šią grupę patenka pacientai, sergantys hematologinėmis ir onkologinėmis ligomis, po solidinių organų arba kamieninių ląstelių transplantacijos, vartojantys imunosupresinius vaistus (pvz., gliukokortikoidus, naviko nekrozės faktoriaus inhibitorius (anti-TNF), Janus kinazės (JAK) inhibitorius), sergantys ŽIV infekcija, pirminiais imunodeficitais, arba vyresnio amžiaus pacientai, kurių imuninė sistema silpsta dėl fiziologinio senėjimo (angl. *immunosenescence*). Nors imuninės sistemos sutrikimų turintys pacientai sudaro nemenką dalį visų VĮP atvejų, klinikiniuose tyrimuose vis dar skiriama nepakankamai dėmesio šiai pacientų grupei, todėl jų diagnostikos ir gydymo strategijos neretai remiasi ribotais įrodymais, o tai gali lemti pavėluotą tinkamo gydymo skyrimą ir blogesnes baigtis.

Pacientai, kuriems nustatyti imuninės sistemos sutrikimai, dažniau serga sunkesne pneumonijos forma, jiems gali pasireikšti nestandartiniai klinikiniai simptomai, didėja oportunistinių infekcijų rizika bei galimybė susirgti neįprastų sukėlėjų sukelta pneumonija. Dėl šių priežasčių labai svarbu laiku atpažinti imuninės sistemos sutrikimą, atlikti imuninės sistemos tyrimus ir pritaikyti individualizuotą gydymą bei imunokorekcijos strategijas. Laiku atliktas imuninės sistemos verti-

nimas gali padėti išvengti ne tik ūminių komplikacijų (pvz., ūminis respiracinio distreso sindromas, sepsis), bet ir ilgalaikių pasekmių (bronhektazės, lėtinis plaučių pažeidimas, padidėjęs mirtingumas ir kt.) [5, 6].

Sunkios VĮP diagnostikai plačiausiai naudojami Amerikos infekcinių ligų draugijos ir Amerikos krūtinės draugijos (angl. *Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society*, IDSA ir ATS) kriterijai (2007 m., 2019 m. atnaujinimas) [6]. Sunki pneumonija nustatoma, jei yra bent vienas iš dviejų didžiųjų kriterijų – invazinės mechaninės ventiliacijos poreikis arba septinis šokas, reikalaujantis vazopresorių. Diagnozė taip pat patvirtinama, jei nustatomi bent trys arba daugiau mažųjų kriterijų: padidėjęs kvėpavimo dažnis siekia arba viršija 30/min., arterinio kraujo deguonies dalinis slėgis (PaO₂)/ įkvėpiamo deguonies frakcija (FiO₂) neviršija 250, multilobarinė infiltracija, leukopenija, trombocitopenija, hipotermija, hipotenzija, reikalaujanti agresyvios skysčių infuzijos. Šių kriterijų taikymas padeda identifikuoti pacientus, kuriems būtina intensyvesnio gydymo strategija, įskaitant gydymą intensyviosios terapijos skyriuje (1 lentelė) [6, 7].

IMUNINĖS SISTEMOS SUTRIKIMŲ TURINČIOS PACIENTŲ GRUPĖS

Imuninės sistemos sutrikimai gali būti įgyti (hematologiniai arba onkologiniai navikai, ŽIV infekcija, organų transplantacija, imunosupresantų vartojimas) arba įgimti (pirminiai imunodeficitai). Imunosupresija didina tiek VĮP riziką, tiek jos komplikacijas, mirtinumą. Didžiausia VĮP rizika nustatoma pacientams, patyrusiems solidinių organų bei kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijas, infekuotiems ŽIV ir vartojantiems didelės sisteminio gliukokortikoidų dozės (2 lentelė) [4, 8].

1997 m. pradėjus taikyti antiretrovirusinį gydymą, ŽIV infekcija tapo lėtine liga: žymiai sumažėjo mirtingumas nuo oportunistinių infekcijų, pagerėjo išgyvenamumas [8]. Vis dėlto sunkios pneumonijos formos rizika vis tiek išlieka. ŽIV sergantys pacientai, ypač negaunantys tinkamo antiretrovirusinio gydymo, kai CD4 nesiekia 200/μl, išlieka viena labiausiai pažeidžiamų grupių, galinčių susirgti *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PJP). CD4 ląstelių skaičius yra svarbiausias išmatuojamas imuninės sistemos defektas, tačiau sergant ŽIV pažeidžiamos ir kitos imuninės sistemos dalys, pvz., sutrinka specifinis antikūnų formavimasis į inkapsuliuotas bakterijas, neutrofilų ir makrofagų funkcija, gali sumažėti jų kiekis [9]. Dėl šių priežasčių netgi pacientams,

gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, sergantiems gerai kontroliuojama ŽIV liga ir turintiems normalų CD4 ląstelių skaičių, išlieka padidėjusi bakterinių VĮP (ypač *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ir *Klebsiella pneumoniae*), tuberkuliozės (TB), grybelinių infekcijų (*Cryptococcus*, *Histoplasma*) rizika [8]. Pabrėžiama, kad nustačius oportunistinį sukėlėją be aiškos priežasties, būtina tiksliai ieškoti imuninės sistemos defekto (pirminio arba antrinio imunodeficito) [8].

Pacientams, sergantiems hematologinėmis arba onkologinėmis ligomis, gydomiems chemoterapija bei išgyvenusiems kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją, dažnai pasireiškia neutropenija, limfopenija ir hipogamaglobulinemija. Šiems pacientams didėja VĮP rizika, o susirgus retesnių sukėlėjų sukelta pneumonija, didėja ir mirties rizika [4]. Dažniausiai pasitai-

1 lentelė. Sunkios VĮP kriterijai (pagal IDSA ir ATS) [6]

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
- Reikalinga mechaninė ventiliacija - Septinis šokas, reikalaujantis vazopresorių	- Tachipnėja – $\geq 30/\text{min.}$ - PaO₂/FiO₂ – ≤ 250 - Multilobarinė infiltracija - Sąmonės sutrikimas - Uremija (BUN – $\geq 20 \text{ mg/dl}$) - Leukopenija – $< 4000/\text{mm}^3$ - Trombocitopenija – $< 100\,000/\text{mm}^3$ - Hipotermija – $< 36^\circ\text{C}$ - Hipotenzija, reikalaujanti skysčių

VĮP – visuomenėje įgyta pneumonija; IDSA/ATS – Amerikos infekcinių ligų draugija (angl. *Infectious Diseases Society of America*) / Amerikos krūtinės draugija (angl. *American Thoracic Society*).

2 lentelė. Imuninės sistemos sutrikimų turinčių pacientų grupės

Pacientų grupė	Imuninės sistemos sutrikimas	Būdingi patogenai
Hematologinės ligos, chemoterapija, kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija	Neutropenija, limfopenija, hipogamaglobulinemija	<i>Pseudomonas</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Solidinių organų transplantacija	Kompleksinė imunosupresija	Virusai (CMV, RSV, gripo, SARS-CoV-2), grybai (<i>Pneumocystis jirovecii</i>), oportunistinės bakterijos
ŽIV infekcija	T ląstelių (CD4) deficitas	Grybai (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp.), TB, kapsuliuoti patogenai
Biologinė terapija, JAK inhibitoriai	Limfopenija, neutropenija, tačiau gali būti T ir B ląstelių disfunkcijos požymių	TB reaktyvacija, grybai, atipiniai patogenai
Ilgalaikis kortikosteroidų vartojimas	Ląstelinio imuniteto slopinimas	Bakterinės VĮP, grybai (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)
Įgimti imunodeficitai	T ir V ląstelių, fagocitų, komplemento defektai	Kartotinės bakterinės pneumonijos, TB, grybai
Senyvas amžius	Fiziologinis senėjimas	Įprastos VĮP su sunkesne eiga, virusai (gripas, COVID-19)

CMV – citomegalo virusas; COVID-19 – koronaviruso liga 2019; JAK – Janus kinazė; RSV – respiracinis sincitinis virusas; TB – tuberkuliozė; VĮP – visuomenėje įgyta pneumonija.

Pulmonologija ir alergologija

kantys sukėlėjai: gramneigiamos bakterijos (įskaitant pseudomonas), oportunistiniai grybai (*Aspergillus*, *Candida*) bei virusai (gripas, respiracinis sincitinis virusas ir kt.) [3]. Pastebėta, kad VĮP rizika priklauso nuo naviko tipo: sergant plaučių vėžiu VĮP rizika padidėja 21 kartą, o sergant krūties vėžiu – 1,7 karto, palyginti su bendra populiacija. Dauguma pacientų, sergančių onkologinėmis ligomis ir gydomų tradicine chemoterapija, patiria trumpalaikius neutropenijos epizodus (iki 7 d.), o ūmine leukemija sergantys pacientai, kuriems taikyta kraujodaros ląstelių transplantacija, paprastai būdingi ilgiau nei 10 d. trunkantys neutropenijos epizodai, todėl jų pneumonijos rizika didesnė. Nauji onkologinių ligų gydymo metodai, paremti imuninės sistemos aktyvinimu, sukėlė naują jatrogeninių imuninės sistemos sutrikimų bangą. CAR-T ląstelių (T limfocitų su chimeriniu antigeno receptoriumi) terapija sukelia ilgalaikę hipogamaglobulinemiją, dėl to didėja sinopulmoninių infekcijų rizika, o į B ląsteles nukreiptas gydymas (pvz., rituksimabas) sukelia laikiną hipogamaglobulinemiją ir sutrikdo imunologinį atsaką į skiepus. Be to, dėl kaupiamojo mielosupresinio gydymo gali išlikti ilgalaikiai leukocitų sukelti defektai, o pneumonijos rizika dažnai išlieka padidėjusi ir dėl kitų veiksnių, tokių kaip epitelio barjero pažeidimas (pvz., mukozitas), prasta mityba arba struktūrinė plaučių pažaida.

Solidinių organų transplantacija (SOT) reikalauja ilgalaikės, dažniausiai visa gyvenimą trunkančios, kompleksinės imunosupresijos, slopinančios T ir B limfocitų proliferaciją bei jų funkcijas. Pneumonijos rizika po SOT yra kintanti ir priklauso nuo laiko, praėjusio po transplantacijos (iškart po transplantacijos dažniausiai nustatomos bakterinės infekcijos, po 1–6 mėn. – oportunistinės, o vėliau – visuomenėje įprasti sukėlėjai, tačiau ligos eiga būna sunkesnė). Rizika taip pat priklauso nuo bendros imunosupresijos būsenos, kurią lemia indukcinio ir palaikomojo gydymo pobūdis, gretutinės ligos bei epidemiologinė ekspozicija. SOT recipientams, vartojantiems kelis imunosupresinius vaistus vienu metu, būdinga didesnė pneumonijos rizika dėl oportunistinių patogenų; dėl reikšmingų ląstelinio imuniteto defektų jie taip pat yra linkę sirgti virusinėmis, grybelinėmis ir mikobakterinėmis plaučių infekcijomis. Plaučių transplantacijos recipientams nustatoma didžiausia pneumonijos rizika iš visų SOT recipientų, taip pat didesnis mirtingumas, ypač pirmaisiais metais po transplantacijos [8].

Lėtinis gliukokortikoidų vartojimas yra bene dažniausia jatrogeninės imunosupresijos priežastis. Gliukokortikoidai išlieka pirmos eilės gydymo būdu įvairioms autoimuninėms ligoms, uždegiminėms būklėms, onkologinių ligų, transplantato atmetimo reakcijai ir transplantato prieš šeiminingą ligą gydyti. Gliukokortikoidų imuniteto slopinimo mechanizmai

apima uždegimą skatinančių citokinų ir chemokinų kiekio sumažinimą, daugelio imuninių ląstelių, ypač makrofagų ir T ląstelių, funkcijos slopinimą [10]. Dėl imunosupresinio gliukokortikoidų poveikio pacientams padidėja daugelio infekcijų, įskaitant pneumocistinę pneumoniją, invazinę aspergiliozę, taip pat ir VĮP, rizika, tačiau, paminėtina, kad rizika priklauso nuo dozės. Padidėjusi rizika paprastai atsiranda tada, kai vartojama bent 20 mg prednizolono ekvivalento per parą ilgiau nei 2–4 sav. [11], tačiau ir mažesnės dozės (t. y. 10 mg/d.), vartojamos ilgą laiką, taip pat gali didinti bendrąją riziką [12].

Pacientams, vartojantiems naujus biologinius vaistus, gresia didesnė VĮP riziką dėl įvairių imuninės sistemos slopinimo mechanizmų, bet dažniausiai dėl B ir T ląstelių atsako į infekcijas sutrikimo. Naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α), reguliuojančio makrofagų ir T ląstelių atsaką į mikobakterijas bei granulomų formavimąsi, blokada didina TB bei grybelinių infekcijų riziką [13]. TNF α inhibitorių vartojimas sparčiai plečiasi dėl vis gausėjančių indikacijų, tačiau pastebėta, kad jų skyrimas susijęs su didesniu TB dažniu, ypač endeminėse zonose, netgi atlikus latentinės TB patikrą [14]. Interleukino-6 (IL-6) inhibitoriai ir tiksliniai mažų molekulių inhibitoriai (JAK inhibitoriai) taip pat siejami su didesne TB rizika, o anti-IL-12/IL-23, anti-IL-23 ir anti-IL-17 preparatai vaisto aprašuose turi įspėjimus dėl TB rizikos, tačiau klinikinėje praktikoje ir stebėsenos tyrimai tokios sąsajos nepatvirtino [15]. Papildoma rizika pasireiškia biologinius preparatus vartojantiems pacientams, turintiems kitų rizikos veiksnių, tokių kaip cukrinis diabetas, rūkymas, vyresnis amžius ar kartu vartojami kiti imunosupresantai.

Pirminiai imunodeficitai (PID) apima heterogeninę ligų grupę (daugiau nei 450 skirtingų genetiškai apibrėžtų ligų), kuriai priskiriami įgimti imuniteto sutrikimai (angl. *inborn errors of immunity*, IEI) arba specifinės genetinės mutacijos, didinančios jautrumą infekcijoms, autoimuninėms ligoms, alergijoms, kaulų čiulpų nepakankamumui ir piktybiniais navikams [16]. Svarbiausi PID, susiję su plaučių infekcijomis: B ląstelių ir antikūnų deficitas (pvz., įprastas kintamas imunodeficitas) – pakartotinės bakterinės pneumonijos; T ląstelių deficitas (pvz., sunkus kompleksinis imunodeficitas, DiGeorge sindromas) – oportunistinės infekcijos; fagocituojančių ląstelių nepakankamumas (pvz., lėtinė granulomatozinė liga) – bakterinės ir grybelinės infekcijos; komplemento defektai – meningokokinės infekcijos. Infekcijos šiuo atveju dažnai būna sunkios, atsinaujinančios ir neįprastos eigos, todėl būtini imunologiniai tyrimai. Prevencijai taikomi į veną leidžiami imunoglobulinai (IVIG) ir skiepijimas. Paminėtina, kad pacientai, sergantys PID, susijusiais su žymia hipogamaglobulinemija, nors ir gydomi nuolatinė pakaitine žmogaus normaliojo imunoglobulino (Ig)

terapija (poodine arba intravenine), vis tiek yra labiau linkę sirgti VĮP ir patirti komplikacijų.

Vyresni nei 65 metų pacientai yra ypač pažeidžiami dėl imuninės sistemos senėjimo ir lėtinio uždegimo. Dėl šių priežasčių jie dažniau serga VĮP, dažniau išsivysto sunki ligos forma, būdingas didesnis mirtingumas, dažnesnės komplikacijos – ūminis kvėpavimo nepakankamumas, sepsis – o pasveikus neretai išlieka ilgalaikis bendras silpnumas. Tyrimai rodo, kad imunosupresija vyresniems pacientams padidina 30 d. mirtingumą nuo VĮP (15,8 proc., palyginti su 5,1 proc.) [17]. Šiai populiacijai būtinas aktyvus imuninės sistemos vertinimas ir prevencinių priemonių taikymas.

DIAGNOSTIKA

Aiškių kriterijų, leidžiančių įtarti imunosupresiją pacientui, sergančiam VĮP, nėra. Aptartos pacientų grupės laikomos potencialiai turinčiomis imuninės sistemos sutrikimų, nors atliekant tyrimus ne visada nustatomi kiekybiniai arba funkciniai sutrikimai. Jei žinoma, kad pacientas serga anksčiau išvardytomis gretutinėmis ligomis arba kitomis būklėmis, rekomenduojama juos savaime priskirti pacientų, turinčių imuninės sistemos sutrikimų, grupei. Taip pat būtina atkreipti dėmesį į VĮP sukėlėją, ligos eigą, atsaką į empirinį arba specifinį antimikrobinį gydymą: jei nustatomi reti, neįprasti VĮP sukėlėjai (*Aspergillus* spp., TB arba netuberkuliozės mikobakterija, *Pneumocystis jirovecii*), atsiranda sunki VĮP forma, ūminis respiracinio distreso sindromas arba kitos komplikacijos (sepsis), nėra tinkamo atsako į skirtą gydymą arba reikia papildomo gydymo, tikslinga spręsti dėl imuninės sistemos tyrimų [4]. Reikia nepamiršti, kad pacientai, sergantys pirminiu arba antriniu imunodeficitu, gali neturėti būdingų klasikinių VĮP požymių, tokių kaip kosulys, karščiavimas, leukocitozė, oro stygius, pleurinis skausmas arba auskultaciniai požymiai,

todėl būtina radiologinė diagnostika. Beje, galimas ir atvirkštinis variantas, kai yra visi VĮP požymiai, tačiau krūtinės ląstos rentgenogramoje infiltratų nenustatoma. Tokiais atvejais rekomenduojama svarstyti dėl išsamesnių tyrimų atlikimo: krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos arba invazinių procedūrų (pvz., bronchoskopijos su bronchoalveoliniu lavažu).

Diagnostika apima infekcijos sukėlėjo nustatymą (polimerazės grandininė reakcija, antigenai, BAL, kraujo ir kiti pasėliai) ir imuninės sistemos vertinimą (bendrasis kraujo tyrimas, IgG, IgA, IgM, IgG poklasiai, imunograma, genetiniai tyrimai ir kt.) (3 lentelė). Laiku atlikti imuninės sistemos tyrimai leidžia greičiau nustatyti nediagnozuotus imuninės sistemos sutrikimus, išvengti komplikacijų (pvz., invazinių grybelinių infekcijų, ūminio respiracinio distreso sindromo) ir pradėti tinkamą imuninę sistemą koreguojančią terapiją [8].

IMUNINĖS SISTEMOS KOREKCIJOS GALIMYBĖS ARBA PAPILDOMAS GYDYMAS (angl. *ADJUNCTIVE THERAPY*)

Gliukokortikoidai

Sunkios VĮP atveju gali būti skiriamas papildomas gydymas, kuris nukreiptas į šeimininko imuninio atsako reguliavimą, o ne į mikroorganizmą. Gliukokortikoidai mažina uždegimą ir mirtingumą esant bakterinėms VĮP (33 proc. sumažėjimas sunkių VĮP atveju per 30 d. [18]). Vis dėlto ilgalaikis jų vartojimas didina superinfekcijų riziką. Prieš skiriant gliukokortikoidus būtina įvertinti galimą riziką, nes tam tikrais atvejais šie vaistai gali pabloginti paciento būklę ir padidinti mirtingumą [19]. Reikalingi papildomi tyrimai, kuriuose nagrinėjama gliukokortikoidų įtaka mirtingumui esant kitoms virusinėms infekcijoms (respiracinis sincitinis virusas, rinovirusas, adenovirusas ir kt.). Gliukokortikoidų veiksmingumas įrodytas gydant sunkią koronaviruso ligos 2019 (COVID-19) sukeltą

3 lentelė. Imuninės sistemos tyrimai (adaptuota pagal Cheng ir kt. [8])

Gynybos linija	Galimas defektas	Rekomenduojami tyrimai	Dažniausi patogenai
Igimtas imunitetas	Neutropenija ($\leq 0,5 \times 10^9/l$), NK stygius, komplemento defektas	BKT, ŽIV testas, imunograma Svarstyti: genetiniai tyrimai (identifikacinė paletė), antikūnai prieš citokinus, C3 ir kiti komplemento baltymai	Bakterijos (<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Nocardia</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Aspergillus</i> spp.
Ląstelinis imunitetas	T ląstelių nepakankamumas (CD4 limfopenija), funkcijos sutrikimas	BKT, imunograma, ŽIV testas, kraujo pasėlis, IgG, IgM, IgA, kaulų čiulpų biopsija (jei įtariama hematologinė arba onkologinė liga), imunosupresantų kiekis (jei vartoja)	Grybai (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Histoplasma caps.</i> , <i>Coccidioides</i> spp.), virusai (CMV, HSV, VZV ir kt.), bakterijos (TB, netuberkuliozės mikobakterija, <i>Legionella</i>), parazitai (<i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>)
Humoralinis imunitetas	Hipogamaglobulinemija, specifinių antikūnų trūkumas	BKT, IgG, IgA, IgM, IgG poklasiai, atsakas į skiepus, ŽIV testas, imunograma, autoantikūnai Svarstyti: genetiniai tyrimai (ID paletė)	Bakterijos (<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , rečiau – <i>N. meningitidis</i>), visuomenėje įgyti virusai, rečiau <i>Pneumocystis jirovecii</i>

BKV – bendrasis kraujo tyrimas; CMV – citomegalo virusas; HSV – *Herpes simplex* virusas; Ig – imunoglobulinas; NK – ląstelės žudikės; TB – tuberkuliozė; VZV – *Varicella zoster* virusas; ŽIV – žmogaus imunodeficitas tyrimas.

Pulmonologija ir alergologija

pneumoniją. Dažniausiai taikyti gliukokortikoidai gydant sunkią VĮP – prednizolonas (0,5 mg/kg 2 k./d. 5 d. [20]), hidrokortizonas (160–200 mg 5–10 d.). Mažos gliukokortikoidų dozės yra naudingos ŽIV infekuotiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, tačiau jų skyrimas netikslingas, jei nėra ŽIV infekcijos ar *P. jirovecii* pneumonijos [21].

Intraveniniai imunoglobulinai

IVIG – kraujo preparatas, sudarytas iš donorinės plazmos, išskiriant polikloninius IgG, nukreiptus į įvairius bakterinius, virusinius ir kitus patogenus. IVIG sudaro 97–98 proc. IgG. Daugiausia IVIG naudojamas kaip pakaitinė terapija pacientams, sergantiems pirminiais ir antriniais imunodeficitais, ir kaip imunomodulatorius pacientams, sergantiems tam tikromis uždegiminėmis ir autoimuninėmis ligomis (idiopatinė trombocitopeninė purpura, Kavasaki liga, Guillain-Barré sindromu ir kt.). Taip pat gali būti vartojami ir kiti imunoglobulinų preparatai: IgM praturtintas Ig (dažniausia sudėtis: 12 proc. IgM, 12 proc. IgA, 76 proc. IgG), specifinių antikūnų praturtintas imunoglobulinas – hIVIG (pvz., anti-CMV Ig), persirgusių pacientų plazma. Remiantis Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų sutarimu dėl antrinės hipogamaglobulinemijos gydymo pakaitine terapija žmogaus normaliuoju Ig, IVIG arba poodinis Ig skiriamas pacientams, kuriems pasireiškia sunkios, pasikartojančios arba nuolatinės infekcijos, nepaisant tinkamo gydymo nuo infekcijos, jei IgG nesiekia 4 g/l arba bandomoji imunizacija yra nesėkminga [22]. Pakaitinę terapiją reikia pradėti vienos sunkios infekcijos arba pasikartojančių, nuolatinių infekcijų metu arba po jų. Naujas 2025 m. tyrimas parodė, kad ankstyvas IVIG skyrimas (iki 48 val.) imunosupresuotiems pacientams dėl virusinių infekcijų sumažino hospitalizacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus gydymo trukmę [23]. Dažniausia skiriama dozė – 400 mg/kg, o nutukusiems pacientams ji apskaičiuojama pagal idealų kūno svorį. IgM praturtinti preparatai veiksmingesni pasireiškus sepsiui [24]. Pacientams, sergantiems sunkia VĮP

su aukštais uždegiminiais rodikliais (C reaktyvusis baltymas viršija 150 mg/l), IgM praturtintas imunoglobulinas sumažino mirtingumą ir prailgino dienų be dirbtinės plaučių ventiliacijos skaičių, palyginti su placebo grupe [25]. Dažniausia IgM praturtinto Ig dozė – 250 mg/kg/d. 3 d. iš eilės. Sergant COVID-19, hIVIG veiksmingumas ribotas [26].

IVIG veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Manoma, kad jis gali neutralizuoti patogenus (jungiasi prie Fab receptorių); blokuoja FcγR receptorius makrofagų bei natūraliųjų žudikių ląstelių paviršiuose ir taip mažina uždegimą; slopina komplemento komponentus, todėl sumažėja audinių pažeida; reguliuoja citokinų išsiskyrimą – mažina prouždegiminių citokinų (IL-1, IL-6, TNF-α) bei didina prieuždegiminių citokinų (IL-10, Treg) aktyvumą; skatina opsonizaciją ir taip pagerina fagocitozę. Kol kas papildoma IVIG terapija nėra įtraukta į gydymo gaires.

Kitas papildomas gydymas, galintis turėti imunomoduliacinį poveikį

Pneumonija sergantiems pacientams neretai nustatomas vitamino C nepakankamumas. Vitaminas C veikia kaip antioksidantas, palaiko epitelio barjerą, slopina branduolio faktorius κB (NF-κB), skatina neutrofilų migraciją [27]. Klinikiniai tyrimai rodo, jog skiriant intraveninę infuziją (6–24 g/d.) sumažėjo mirtingumas, hospitalizacijos trukmė ir ventiliacijos laikas sunkių kvėpavimo takų infekcijų metu [27]. Vitamino C stygius lemia didesnę sergamumą pneumonijomis, ypač senyviems pacientams, o 200 mg/d. arba didesnio kiekio nuolatinis vartojimas sutrumpina infekcijų trukmę (8 proc. suaugusiesiems, 14–18 proc. vaikams) [28].

Vitaminas D skatina antimikrobinių peptidų sintezę, cinkas svarbus neutrofilų ir natūraliųjų žudikių funkcijai, selenas – galingas antioksidantas, moduliuojantis uždegimą, omega-3 – bendras prieuždegiminis poveikis. Nustatčius minėtų vitaminų arba mikroelementų stygių, jų skyrimas gali pagerinti VĮP eigą [28].

Papildomos gydymo priemonės išsamiau aptariamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Papildomos gydymo priemonės

Priemonė	Indikacijos	Įrodymai	Pastabos
Gliukokortikoidai	Sunki VĮP, COVID-19, PJP esant ŽIV	Metaanalizės rodo mažesnę mirtingumą	Dozė ir trukmė turi būti kruopščiai parenkama
IVIG	Hipogamaglobulinemija, sunkios infekcijos (sepsis, sunki VĮP)	Riboti duomenys, kai kuriuose tyrimuose pagerina baigtis	Brangus gydymas, ne visada prieinamas
Vitaminas C	VĮP, sepsis, ūminis respiracinio distreso sindromas	Tyrimai rodo trumpesnę hospitalizacijos trukmę, mažesnę mirtingumą	Dažnas deficitas, galima leisti į veną arba vartoti per burną
Papildai (vitaminas D, cinkas, selenas, omega-3)	Profilaktika, imuniteto palaikymas	Epidemiologiniai duomenys, randomizuotų tyrimų duomenys prieštaringi	Naudinga kaip papildoma priemonė

COVID-19 – koronaviruso liga 2019; IVIG – į veną leidžiami imunoglobulinai; PJP – *Pneumocystis jirovecii* pneumonija; VĮP – visuomenėje įgyta pneumonija; ŽIV – žmogaus imunodeficitas virusas.

ILGALAIKĖS PASEKMĖS

Imuninės sistemos sutrikimų turintiems pacientams po persirgtos pneumonijos gresia didesnė ilgalaikių komplikacijų rizika. Dažniausiai pasireiškiančios ilgalaikės pasekmės: bronhektazės, plaučių fibrozė, pakartotinės pneumonijos; širdies ir kraujagyslių ligos (miokardo infarktas, kardiomiopatija), inkstų pažeidimas, trapumas; specifinės – kognityviniai sutrikimai (ŽIV), TB liekamieji reiškiniai [29].

APIBENDRINIMAS

VIP imunosupresuotiems pacientams būdinga sunkesnė ligos eiga, didesnis mirtingumas ir ilgalaikės pasekmės. Pacientams, kurie anksčiau nelaikyti turinčiais imunosupresijos požymių, imuninės sistemos sutrikimą reikia įtarti pasireiškus sunkiai VIP formai, jei VIP komplikavosi sepsiu, ūminiu respiraciniu distreso sindromu, per kelerius metus pasikartoja keli VIP epizodai, nustatomas retas arba oportunistinis sukėlėjas, nėra atsako į empirinį gydymą arba išsivystė bronhektazės. Tokiais atvejais tikslinga atlikti išsamius imuninės sistemos tyrimus. Laiku atliekami imuninės sistemos tyrimai ir individualizuota imunokorekcija (gliukokortikoidai, IVIG, vitaminai) gali pagerinti prognozę. Reikalingi prospektyvieji atsitiktinių imčių tyrimai minėtų terapijų veiksmingumui įvertinti. Ankstyvas imuninės sistemos įvertinimas turėtų būti integruotas į standartinį VIP diagnostikos algoritmą pacientams, turintiems rizikos veiksnių.

LITERATŪRA

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25.
2. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200735.
3. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest*. 2020;158(5):1896–911.
4. Reichel F, Tesch F, Berger S, Seifert M, Koschel D, Schmitt J, et al. Epidemiology and risk factors of community-acquired pneumonia in patients with different causes of immunosuppression. *Infection*. 2024;52(6):2475–86.
5. Salwen B, Mascarenhas E, Horne DJ, Crothers K, Zifodya JS. Sequelae of immunocompromised host pneumonia. *Clin Chest Med*. 2025;46(1):49–60.
6. 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.
7. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220123.
8. Cheng GS, Crothers K, Evans SE, Aliberti S, Bergeron A, Boeckh M, et al. Immunocompromised host pneumonia: definitions and diagnostic criteria an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(3):341–53.
9. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626.
10. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–47.
11. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):157–76, ix-x.
12. Ward D, Gøtz S, Ernst MT, Andersen NN, Kjær SK, Hallas J, et al. The effect of immunosuppressants on the prognosis of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2022;59(4):2100769.
13. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):S10–20.
14. Silvia Minozzi Stefanos Bonovas Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):11–34.
15. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20930116.
16. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–507.
17. Huang L, Weng B, Wang Y, Wang M, Mei Y, Chen W, et al. The effect of immunosuppression on outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Respir Res*. 2025;26(1):30.
18. Bergmann F, Pracher L, Sawodny R, Blaschke A, Gelbenegger G, Radtke C, et al. Efficacy and safety of corticosteroid therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis and meta-regression of randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77(12):1704–13.
19. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Emergencias*. 2021;33(6):466–7.
20. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677–86.
21. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, Tosh PK, Dierkhising RA, et al. Early corticosteroids for pneumocystis pneumonia in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest*. 2018;154(3):636–44.
22. Linauskienė K, Malinauskienė L, Gasiūnienė E, Černiauskas K, Staikūnienė-Kozonis J, Gradauskienė B, ir kt. Antrinės hipogammaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos. Vilnius: Vilnius University; 2023:46p.
23. Moughames E, Sakayan S, Prichett L, Runken MC, Borst D, Tversky J, et al. Outcomes of intravenous immunoglobulin treatment of immunocompromised patients with viral respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;134(1):85–90.e1.
24. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):765.
25. Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation – The CIGMA study. *Respir Med*. 2015;109(6):758–67.
26. Kimber C, Valk SJ, Chai KL, Piechotta V, Iannizzi C, Monsef I, et al. Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD015167.
27. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(12):3760.
28. Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, Spieldecker J, Eggersdorfer M. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: a narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:39–48.
29. Salwen B, Mascarenhas E, Horne DJ, Crothers K, Zifodya JS. Sequelae of immunocompromised host Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2025;46(1):49–60.

Padidintas jautrumas aspirinui ir išeminė širdies liga

ASPIRIN HYPERSENSITIVITY AND CORONARY ARTERY DISEASE

GUSTĖ TAMOŠUITYTĖ¹, VILIUS BAJORIŪNAS¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ²

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

Santrauka. Acetilsalicilo rūgštis (aspirinas) – trombocitų funkcijas slopinantis vaistas – svarbus vainikinių arterijų ligoms gydyti. Gydytas aspirinu reikalingas esant ūminiams vainikinių arterijų sindromams, po perkutaninių vainikinių arterijų intervencijų, stentų implantacijos. Asmenims, patyrusiems padidinto jautrumo reakcijas į aspiriną arba kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, toks gydymas gali kelti rūpesčių ir sunkumų. Šiame straipsnyje aptariami padidinto jautrumo aspirinui mechanizmai ir klasifikacija, praktiniai šių reakcijų diagnostikos aspektai, gydymo principai, atsižvelgiant į svarbų antitrombinės terapijos poreikį vainikinių arterijų ligai gydyti.

Reikšminiai žodžiai: padidintas jautrumas aspirinui, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, vainikinių arterijų liga, provokacija aspirinu, desensibilizacija.

Summary. Acetylsalicylic acid, an antiplatelet drug, is widely used in patients with coronary artery disease. Aspirin plays a crucial role in managing acute coronary syndrome after coronary interventions like stent implantation. The use of aspirin is problematic in subjects with a history of hypersensitivity reactions to it or with cross-reactions to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In this review, we discuss the current classification of aspirin hypersensitivity, practical diagnostic algorithms for these reactions, and treatment strategies, particularly in the context of aspirin's role in antiplatelet therapy for coronary artery disease.

Keywords: aspirin hypersensitivity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coronary artery disease, aspirin challenge, desensitisation.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1887>

IVADAS

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), pirmą kartą susintetinti XIX a. antroje pusėje, šiandien yra vieni plačiausiai vartojamų vaistų lėtinėms uždegiminėms ligoms gydyti, taip pat skausmui ir karščiavimui malšinti. Įrodžius mažų acetilsalicilo rūgšties (aspirino) dozių antitrombozinį poveikį, šis preparatas tapo vienu dažniausiai vartojamų vaistų pasaulyje tarp pacientų, sergančių vainikinių arterijų liga (VAL). Mažesnės nei uždegimui slopinti reikalingos aspirino dozės vartojamos esant ūminiams vainikinių arterijų sindromams (ŪVAS), taip pat skiriamos pacientams, kuriems atliekamos perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (PVAI) implantuojant stentus ir esant labai didelei miokardo infarkto rizikai.

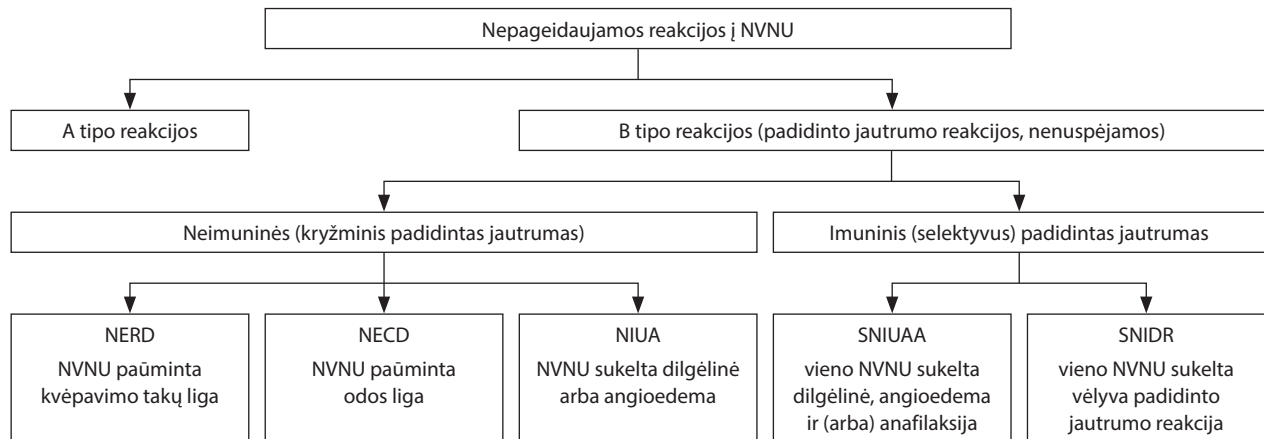
Didelis NVNU populiarumas ir vartojimo mastai lemia nemažą nepageidaujamų reakcijų skaičių, kurių spektras apima tiek lengvus, tiek sunkius ir pavojingus sveikatai reiškinius. Šių nepageidaujamų reakcijų diagnostiką apsunkina tai, kad NVNU sukeltos reakcijos glaudžiai susijusios su minėtų vaistų farmakologinėmis savybėmis, yra priklausomos nuo dozės ir gali pasireikšti dideliame pacientų skaičiui.

Įvairūs NVNU sukeliami simptomai ir jų atsiradimą sukeliantys imunologiniai bei ne imunologiniai me-

chanizmai – vienas didžiausių alergologijos iššūkių. Šiuo metu aišku, kad vien klinikinių požymių arba simptomų, susijusių su NVNU vartojimu, apibūdinimas ir jų eigos aprašymas nėra pakankami tiksliai diagnozei nustatyti. Labai svarbu atsižvelgti į numanomą ligos atsiradimo mechanizmą, nes tai leidžia parinkti tinkamus diagnostikos metodus. Tiksliai diagnozė yra gydymo sėkmės pagrindas.

PADIDINTO JAUTRUMO ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU APIBRĖŽIMAS, KLASIFIKACIJA BEI KLINIKINIAI POŽYMIAI

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) siūloma nepageidaujamų reakcijų į vaistus klasifikacija, padidinto jautrumo reakcijos aspirinui ir kitiems NVNU priskiriamos B tipo reakcijoms, kurios yra nenuspėjamos, pasireiškia jautriems asmenims, atsiranda vartojant įprastas gydomąsias dozes [1]. Jas būtina atskirti nuo A tipo reakcijų, kurios yra nuspėjamos, priklauso nuo vaisto dozės ir farmakologinio poveikio, todėl gali pasireikšti visiems šiuos vaistus vartojantiems pacientams. Pagal patofiziologinį mechanizmą aspirino ir kitų NVNU sukeltos padidinto jautrumo reakcijos klasifikuojamos į neimunines ir imunines [2]. Nepageidaujamų reakcijų į NVNU klasifikacija pateikiama 1 pav.



1 pav. Nepageidaujamų reakcijų į NVNU klasifikacija

NECD – NVNU paūminta odos liga; NERD – NVNU paūminta kvėpavimo takų liga; NIUA – NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; SNIDR – vieno NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija; SNIUAA – vieno NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija.

Dažniausiai išskiriami penki padidinto jautrumo į NVNU klinikiniai fenotipai: 1) aspirino arba kitų NVNU paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *aspirin/NSAID-exacerbated respiratory tract disease*, NERD); 2) aspirino arba kitų NVNU paūminta odos liga (angl. *aspirin/NSAID-exacerbated cutaneous disease*, NECD); 3) aspirino arba kitų NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema (angl. *aspirin/NSAID-induced urticaria/angioedema*, NIUA); 4) vieno aspirino arba kito NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija (angl. *selective aspirin/NSAID-induced urticaria, angioedema, and/or anaphylaxis*, SNIUAA); 5) vieno aspirino arba kito NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija (angl. *selective aspirin/NSAID-induced delayed type hypersensitivity reactions*, SNIDR). 1 lentelėje pateikiamos pagrindinės padidinto jautrumo į NVNU charakteristikos [3].

FARMAKOLOGINIS NVNU MECHANIZMAS

Farmakologinis aspirino ir kitų NVNU poveikis yra susijęs su fermentų ciklooksigenazių (COX), kurios dalyvauja prostanooidų (prostaglandinų (PG), prostaciklino (PGI₂) ir tromboksano (Tx) A₂) sintezėje iš arachidono rūgšties, slopinimu. Organizme yra dvi COX izoformos: COX₁ ir COX₂. Pirmoji forma yra aktyvesnė trombocituose, antroji – leukocituose; ją indukuoja citokinai, audimo veiksniai, išsiskiriantys uždegimo arba kitų patologinių procesų metu. Susidarę prostanooidai įvairiuose audiniuose ir sistemose veikia skirtingai: PGE₂, PGI₂ ir PGD₂ plečia kraujagysles ir slopina trombocitų sukibimą, o TxA₂ sutraukia kraujagysles ir aktyvina trombocitų sukibimą. Aspirinas slopina abi šias reakcijas, bet COX₁ aspirino poveikiui daug jautresnė. Trombocitai yra bebranduolės ląstelės, turinčios tik COX₁ fermento izoformą bei negalinčios

1 lentelė. Padidinto jautrumo aspirinui ir kitiems NVNU charakteristikos [3]

	Neimuninis mechanizmas (kryžminis jautrumas)			Imuninis mechanizmas (selektyvus jautrumas) medijuotas IgE arba T ląstelių	
	NERD	NECD	NIUA	SNIUAA	SNIDR
Susijusios būklės	Nosies polipozė, lėtinis rinosinusitas, astma	Lėtinė spontanišė (idiopatinė) dilgėlinė	Nėra	Nėra	Nežinoma
Simptomai	Dusulys, švokštymas, rinorėja, sutrikęs kvėpavimas per nosį, gerklų edema	Dilgėlinė, angioedema	Dilgėlinė, angioedema	Nuo lengvo niežulio, odos paraudimo ir dilgėlinės iki sunkios reakcijos (angioedema, gerklų edema) ir anafilaksija (švokštymas, dusulys, bronchų spazmas)	Nuo vėlyvos dilgėlinės ir egzemos iki sunkių reakcijų (DRESS, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)
Laikas (nuo ekspozicijos)	1–3 val.	1 val.	Iki 6 val.	Iki 1 val.	24–48 val.
Desensibilizacija aspirinu	Taip	Įprastai be atsako	Taip	Taip, išskyrus anafilaksiją	Nežinoma

DRESS – vaistų sukeltos reakcijos, pasireiškiančios eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS); NECD – NVNU paūminta odos liga; NERD – NVNU paūminta kvėpavimo takų liga; NIUA – NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; SNIDR – vieno NVNU sukelta vėlyva padidinto jautrumo reakcija; SNIUAA – vieno NVNU sukelta dilgėlinė, angioedema ir (arba) anafilaksija; IgE – imunoglobulinas E.

Pulmonologija ir alergologija

sintetinti naujų baltymų. Dėl šios priežasties aspirinas, slopindamas COX₁, taip pat slopina TxA₂ gamybą ir trombocitų agregaciją, o šis poveikis išlieka visą trombocito gyvenimo trukmę (apie 7 d.). Dėl PGE₂ poveikio atsiranda karščiavimas, skausmo pojūtis, taip pat hiperalgezija arba alodinija. PG poveikis uždegimui įvairus: PGI₂ jį skatina, o PGD₂ – slopina. PGE₂ uždegimą slopinantis arba skatinantis poveikis priklauso nuo jo poveikio skirtingiems prostanooidų receptoriams ir jų raiškos skirtinguose audiniuose [4]. Manoma, kad PGE₂ pasižymi apsauginiu mechanizmu sergant astma – atpalaiduodamas bronchų lygiuosius raumenis jis neutralizuoja leukotrienų (LT) sukeltą bronchų obstrukciją. PGE₂ sąveika su prostanooidų receptoriais siejama su poveikiu eozinofilų migracijai, putliųjų ląstelių degranuliacijai, histamino ir triptazės išskyrimu. Be to, PGE₂ slopina kitą arachido rūgšties metabolizme dalyvaujančią fermentą – 5-lipooksigenazę, todėl sumažėja cistenilo LT, svarbių alerginių reakcijų mediatorių, gamyba [5].

Neimuninės reakcijos – tai padidinto jautrumo reakcijos, pasireiškiančios dėl NVNU farmakologinio poveikio, t. y. COX₁ slopinimo. COX₂ slopinantys vaistai šių reakcijų paprastai nesukelia. Selektyvūs COX₂ inhibitoriai yra celekoksibas, etorikoksibas ir parekoksibas. Dėl COX₁ slopinimo mažėja PGE₂ kiekis ir jo poveikis. Arachido rūgšties metabolizmas, pasikeitęs ir nukreiptas lipooksigenazės veikimo keliu, jautriems asmenims sukelia padidintą LT E₄ ir D₄ išskyrimą, putliųjų ląstelių sužadinimą, histamino išskyrimą, astmai būdingą uždegimą [6]. Asmenims, kuriems aspirino sukeliami klinikiniai simptomai vystosi minėtu patofiziologiniu mechanizmu, padidintą jautrumą gali sukelti daugelis NVNU, slopinančių COX₁. Šis patofiziologinis mechanizmas būdingas NERD, NECD, NIUA. Reikia paminėti vieną padidinto jautrumo reakcijos į maistą tipą (įsijautrinimas nespecifiniams lipidus pernešantiems baltymams, nsLTP), kai NVNU veikia kaip papildomi veiksniai, sukeliantys arba paūminantys ligos simptomus [7].

Imuninės reakcijos susijusios su vaistui (aspirinui arba kitam NVNU) specifinių imunoglobulino E (IgE) klasės antikūnų arba specifinių T limfocitų susidarymu ir jų veikimu. Aspirinas arba kitas NVNU dažniausiai veikia kaip haptenas, sukeliantis specifinių IgE antikūnų gamybą įsijautrinimo laikotarpiu, todėl greita imuninė reakcija dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos ir histamino išskyrimo atsiranda esant vaistui specifinių antikūnų. Nors vėlyvų (lėto tipo) specifinių reakcijų į NVNU mechanizmai nėra tiksliai žinomi, manoma, kad šios reakcijos svarbiausia dalis – specifinių vaistui T limfocitų medijuotas atsakas [8]. Esant šiam reakcijos tipui, ligos simptomus sukelia vienas konkretus vaistas (aspirinas arba kitas NVNU, nebent priklausantis tai pačiai cheminei grupei), o kiti NVNU gali

2 lentelė. NVNU klasifikacija pagal cheminę struktūrą [9]

Cheminė grupė	Vaistas
Salicilo rūgšties derivatai	Acetilsalicilo rūgštis (aspirinas), salsalatas, sulfasalazinas, olsalazinas
Propiono rūgšties derivatai	Ibuprofenas, ketoprofenas, naproksenas, fenoprofenas, deksketoprofenas, oksaprozinas, deksibuprofenas
Paraaminofenoliai	Acetaminofenas (paracetamolis)
Indolo ir indeno acto rūgšties derivatai	Indometacinas, etololakas, sulindakas
Heteroarilo acto rūgštys	Diklofenakas, ketorolakas, tolmetinas
Enolinės rūgštys (oksikamai)	Piroksikamas, tenoksikamas, meloksikamas
Diarilo heterociklai (selektyvūs COX ₂ inhibitoriai, koksibai)	Celekoksibas, etorikoksibas

COX – ciklooksigenazė; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

būti toleruojami. NVNU klasifikacija pagal cheminę struktūrą pateikiama 2 lentelėje. Šis patofiziologinis mechanizmas būdingas SNIUAA, SNIDR.

KLINIKINIAI POŽYMAI

NERD – tai lėtinė kvėpavimo takų eozinofilinio uždegimo liga. Sergant astma arba lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze, simptomus paūmina aspirinas arba kiti NVNU. Ši būklė stebima beveik dešimtdaliui sergančiųjų astma, lėtiniu rinosinusitu arba nosies polipoze [5]. Epidemiologiniuose tyrimuose, atliktuose Europos šalyse, nurodoma, kad respiraciniai simptomai po NVNU suvartojimo pasireiškia 1,8 proc. sveikų asmenų ir 10–20 proc. sergančiųjų astma. Paplitimas dar didesnis, kai diagnozė nustatoma atlikus provokuojamuosius mėginius. Sergant sunkia astma, NERD diagnozuojama 14,9 proc. pacientų, o net 24 proc. pacientų, gydytų intensyviosios terapijos skyriuje dėl astmos paūmėjimo, taip pat nustatomas šis sindromas [10]. Klinikiniai simptomai, suvartojus įprastą aspirino arba kito NVNU dozę, per 30–180 min. pasireiškia viršutinių arba apatinių kvėpavimo takų simptomais. Reakcija paprastai prasideda rinorėja arba nosies užburkimu, vėliau atsiranda švokštimas, kosulys, dusulys. Sergant nekontroliuojama astma, simptomai paprastai yra labiau išreikšti – vystosi greičiau ir gali progresuoti iki sunkios bronchų spazmo būklės, pavojingos gyvybei. Kai kuriems pacientams, sergantiems NERD, gali pasireikšti dilgėlinė, virškinimo trakto simptomai. Jie priklauso nuo NVNU dozės. Daugeliui pacientų reakcijas sukelia apie 60 mg aspirino suvartojimas per burną, tačiau reakcijos gali atsirasti vartojant įvairias dozes – nuo 10 iki 300 mg. Patofiziologinis mechanizmas susijęs su farmakologinėmis vaisto savybėmis, COX₁ slopinimu. Arachido rūgštis metabolizuojama lipooksigenazės keliu: sumažėja PG apsauginis poveikis bronchų spindžio susiaurėjimui, uždegiminių medi-

atorių išsiskyrimui, o padidėjusi LT gamyba skatina bronchų obstrukciją ir kvėpavimo takų uždegimą.

NECD sukeltas padidintas jautrumas aspirinui ir kitiems NVNU pasireiškia odos pažeidimais pacientams, kurie serga lėtine spontanine (idiopatine) dilgėline (LSD). Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad NECD pasireiškia 15–20 proc. sergančiųjų LSD. Simptomai ant odos, dilgėlinė arba angioedema atsiranda praėjus 30–60 min. po aspirino arba kito NVNU suvartojimo. Mokslinėje literatūroje aprašytos ir labai greitai (per 15 min.) atsirandančios, ir uždelstos (lėtinės) reakcijos, kurios pasireiškia per keletą valandų. Odos pažeidimai dažnesni veido arba rankų ir kojų srityje, retais atvejais išsivysto gerklų edema. Simptomai paprastai trunka kelias valandas, rečiau – kelias paras. Simptomų intensyvumas priklauso nuo pagrindinės ligos (LSD) aktyvumo ir suvartotos aspirino arba kito NVNU dozės. Jei LSD yra lengvos eigos ar remisijoje, NVNU sukeltų simptomų pasireiškimas būna žymiai retesnis ir silpnesnis. Sergant NECD, simptomus gali paūminti kiti dirgikliai, tokie kaip infekcija, stresas, antibiotikų vartojimas. Ši liga yra neimuninio arba kryžminio padidinto jautrumo NVNU pavyzdys, todėl sergantieji NECD dažniausiai reaguoja į visus COX₁ inhibitorius, o dauguma COX₂ inhibitorių yra toleruojami. Pastebėta, kad desensibilizacijos terapija retai būna veiksminga, priešingai – galimas ligos paūmėjimas [11].

Aspirinas arba kiti NVNU sukelia odos pažeidimus, dilgėlinę ir (arba) angioedemą sveikiems asmenims, nesergantiems LSD. Kaip ir NECD atveju, tai yra neimuninis ir kryžminis padidinto jautrumo reakcijos mechanizmas, todėl sergant NIUA simptomus sukelia daugelis NVNU (COX₁ inhibitoriai) [12].

Vieno nesteroidinio vaisto nuo uždegimo sukelta padidinto jautrumo reakcija (dilgėlinė, angioedema, anafilaksija) – tai klasikinė IgE medijuota alerginė reakcija, kuri pasireiškia pavartojus vieną konkretų vaistą (aspiriną arba kitą NVNU, kartais – kelis tos pačios cheminės grupės preparatus). Pacientai paprastai gerai toleruoja kitos cheminės struktūros NVNU bei aspiriną. Reakcijos spektras platus – nuo lengvos dilgėlinės arba angioedemos iki anafilaksijos. Simptomai dažniausiai pasireiškia per 1 val. nuo NVNU pavartojimo, kartais dar greičiau – per kelias minutes ar net sekundes (pvz., po metamizolio intraveninės injekcijos). Reakcijos eiga gali būti audringa ir pavojinga gyvybei. Šio tipo reakcijai nebūdingas kryžminis jautrumas kitos cheminės struktūros NVNU. Pacientų anamnezėje įprastai neminima astma arba LSD. Pastebėtas geras desensibilizacijos terapijos veiksmingumas [13].

Vieno nesteroidinio vaisto nuo uždegimo sukeltos vėlyvos padidinto jautrumo reakcijos pasireiškia praėjus daugiau nei 24–48 val. po aspirino arba kito NVNU suvartojimo ir atspindi vėlyvas (lėto tipo)

padidinto jautrumo specifinių T limfocitų medijuotas imunines reakcijas. Vėlyvos reakcijos pasireiškia makulopapuliniu išbėrimu ant odos, fiksuota eritrodermija, fotoalerginiu odos pažeidimu, vėlyva dilgėline, kontaktiniu dermatitu. Sunkios padidinto jautrumo reakcijos: aspirino arba kitų NVNU sukelta generalizuota egzanteminė putuliozė, kitų organų pažeidimas (pneumonitas arba nefritas), eozinofilija ir sisteminiai simptomai (DRESS), Stivenso–Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė. Ligos patofiziologinis mechanizmas nėra tiksliai žinomas, tačiau manoma, kad reikšmingiausia – vaistams specifinių CD4⁺ ir CD8⁺ limfocitų veikla. Aspirino vartojimas yra reta tokių klinikinių simptomų priežastis, palyginti su kitais NVNU (tarp jų – COX₂ inhibitoriais). Šiam reakcijų tipui nebūdingas kryžminis jautrumas [14].

PRAKTINIS NVNU SUKELTO PADIDINTO JAUTRUMO DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

Aspirino arba kitų NVNU sukeliamas padidintas jautrumas diagnozuojamas pagal anamnezės duomenis, fizinės apžiūros, tyrimų rezultatus, jei yra įmanoma, testus *in vitro* ir *in vivo*. Auksinis standartas – provokacinis mėginys. Svarbu tiksliai identifikuoti simptomus, juos sukėlusį preparatą (arba kelis), simptomų chronologiją ir jų rezoliuciją. Žymus padidinto jautrumo NVNU tyrėjas, lenkų mokslininkas Kowalski yra pasiūlęs praktinį diagnostikos algoritmą [15]:

- įvertinti, ar yra nuspėjama (A tipas), ar nenuspėjama (B tipas) nepageidaujama reakcija į vaistą;
- nustatyti reakcijos pradžios laiką, skaičiuojant nuo vaisto suvartojimo;
- įvertinti NVNU sukeltų simptomų pobūdį, greutines ligas;
- išsiaiškinti, ar pacientas toleruoja kitus NVNU;
- patvirtinti arba paneigti kryžmines reakcijas į kitus NVNU, atliekant provokacinius mėginius;
- apsvarstyti odos mėginių arba laboratorinių tyrimų poreikį, jei simptomus sukėlė vienas konkretus NVNU;
- įvertinti provokacinio mėginio būtinumą diagnozei patvirtinti.

PROVOKACINIS MĖGINYS

Provokacinis mėginys su įtariamu ligą sukeliančiu vaistu yra laikomas auksiniu diagnostikos metodu. Jis įprastai atliekamas esant neaiškiems anamnezės duomenims arba siekiant nustatyti tikslią diagnozę. Provokacinis mėginys gali būti atliekamas: 1) su reakciją sukėlusiu vaistu, siekiant patvirtinti įsijautrinimą; 2) su kitu NVNU, stipriu COX₁ inhibitoriumi (aspirinu), siekiant patvirtinti arba paneigti kryžminį jautrumą; 3) parinkti toleruojamą ir saugų alternatyvų vaistą arba jo dozę (selektyvų COX₂ inhibitorių arba silpną COX₁ inhibitorių, pvz., paracetamolį).

PADIDINTO JAUTRUMO ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU GYDYMAS

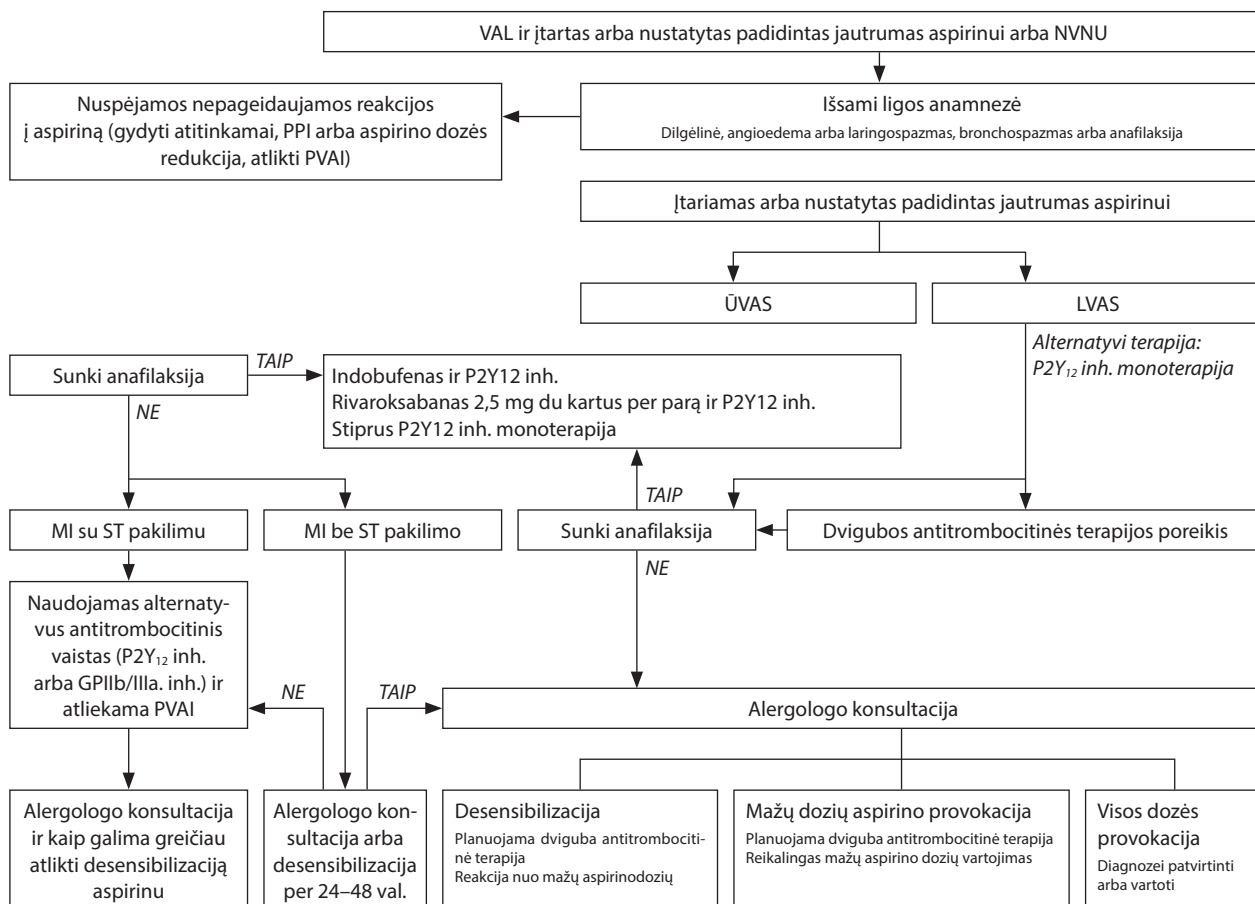
Rekomenduojama vengti vaisto, sukėlusio reakciją, ir tos pačios cheminės grupės NVNU, jei ligos patofiziologinis mechanizmas yra imuninis arba selektyvus. Nustačius kryžminį jautrumą, kai ligos mechanizmas yra neimuninis, rekomenduojama nevartoti ne tik reakciją sukėlusio preparato, bet ir kitų kryžmiškai reaguojančių NVNU. Tokiais atvejais svarbu parinkti alternatyvų ir saugų vartoti NVNU, gydyti lydinčias ligas (astmą, lėtinį rinosinuitą, polipozę, LSD) pagal atitinkamas gydymo gaires. Šiuo metu vienintelis specifinis gydymo metodas yra desensibilizacija (dažniausiai taikoma aspirino atveju).

SERGANČIŲJŲ IŠEMINE ŠIRDIES LIGA GYDYMAS, ESANT PADIDINTAM JAUTRUMUI ASPIRINUI IR KITIEMS NVNU

Esant neimuniniam padidintam jautrumui aspirinui arba kitam NVNU ir sergant VAL, rekomenduojama mažų dozių aspirino provokacija (bendra dozė – 110 mg), siekiant įvertinti toleranciją, prireikus atliekama desensibilizacija tolerancijai sukelti. Provokacija rekomenduojama tik esant stabiliai širdies ligai. Sergant

ŪVAS, tokia procedūra negalima, todėl pasirenkama desensibilizacija. Desensibilizacija neatliekama buvus sunkiai anafilaksijai, rekomenduojama rinktis kitus trombocitų sukibimą mažinančius medikamentus, pvz., indobufeną ir P2Y₁₂ receptorių inhibitorių, rivaroksabaną (2,5 mg 2 k./d.) ir P2Y₁₂ receptorių inhibitorių, arba stiprią P2Y₁₂ inhibitoriaus monoterapiją. Tyrimo ir gydymo algoritmas, taikomas pacientams, sergantiems išemine širdies liga ir padidintu jautrumu aspirinui, pateikiamas 2 pav. [16].

Provokacinis mėginys atliekamas pradedant nuo mažos dozės, didinant ją kas 30–120 min., kol pasiekama suplanuota (reikalinga) suminė aspirino dozė. Galima vienos arba kelių dienų trukmės provokacija pro burną. Testas laikomas teigiamu ir yra stabdomas, jei pasireiškia odos simptomai (paraudimas, dilgėlinė, angioedema), respiraciniai simptomai (rinorėja, nosies užburkimas, čiaudulys, kosulys, dusulys su forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimu daugiau nei 20 proc., palyginti su pradiniu) ir hipotenzija su (be) virškinimo trakto simptomais. Pacientai aktyviai stebimi keletą valandų po paskutinės vaisto dozės suvartojimo, o vėliau jie patys 48–72 val. fiksuoja simptomus.



2 pav. Tyrimo ir gydymo algoritmas esant išeminei širdies ligai ir padidintam jautrumui aspirinui [16]

MI – miokardo infarktas; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; VAL – vainikinių arterijų liga; ŪVAS – ūminiai vainikinių arterijų sindromai; LVAS – lėtiniai vainikinių arterijų sindromai.

DESENSIBILIZACIJA ASPIRINU

Desensibilizacija – tai gydymo metodas, kurio metu sukeliamas laikina tolerancija vaistui (šiuo aptariamu atveju – aspirinui), kuris pacientui sukėlė padidinto jautrumo reakciją. Procedūra atliekama skiriant aspiriną mažomis dozėmis ir jas palaipsniui didinant, kol pasiekiamas bendra kumuliacinė terapinė dozė, kuri yra toleruojama. Sergant VAL, dažnai reikalinga 100 mg arba didesnė aspirino dozė [17]. Tyrėjai, apžvelgę ir įvertinę desensibilizacijos aspirinu rezultatus (atlikus pagal labai įvairius protokolus), nustatė, kad šis metodas pasižymi net 100 proc. veiksmingumu [18]. Desensibilizacijai gali būti taikomi skirtingi, dažnai individualizuoti protokolai – bendro sutarimo nėra. Tolerancijai palaikyti būtinas tęstinis vaisto vartojimas, nes nutraukus gydymą padidintas jautrumas vėl atsinaujina.

APIBENDRINIMAS

Padidintas jautrumas aspirinui arba kitiems NVNU apsunkina sergančiųjų VAL gydymą. Nors nepageidaujamos reakcijos į šiuos vaistus pasireiškia nemažai daliai pacientų, tikrasis ligos paplitimas bendroje populiacijoje nėra didelis. Padidintą jautrumą galima nustatyti kruopščiai surinkus anamnezę ir atlikus provokacinius mėginius. Pacientams, sergantiems išemine širdies liga, įtariamas padidintas jautrumas aspirinui turėtų būti patvirtintas. Provokacinis mėginys dažniausiai yra informatyvus ir saugus, leidžiantis parinkti tinkamiausią gydymo taktiką. Esant teigiamam provokacijos aspirinu mėginiui, kai nustatomas padidintas jautrumas mažai (100 mg) aspirino dozei arba pacientui sergant ŪVAS ir anamezėje nebuvo sunkios anafilaksijos į aspiriną arba kitą NVNU, rekomenduojama desensibilizacija. Jei desensibilizacija nesėkminga, reikėtų rinktis alternatyvius gydymo metodus, mažinančius trombocitų sukibimą.

LITERATŪRA

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972;498:1–25. PMID: 462554. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/40968> (Accessed 2025 Aug 1).
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818–29.
3. Cappannoli L, Colantuono S, Animati FM, Fracassi F, Galli M, Aurigemma C, et al. Aspirin hypersensitivity in patients with coronary artery disease: an updated review and practical recommendations. *Biomolecules*. 2024;14(10):1329.
4. Praškevičius A, Ivanovienė L, Gailys R, Sadauskienė I, Banienė R, Lukoševičius L, et al. Dažniausiai vartojamų biomedicinos terminų ir sąvokų aiškinamasis žinynas (medikams). Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai; 2014.
5. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD): an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39.
6. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma*. 2013;50(9):922–31.
7. Romano A, Gaeta F, Caruso C, Fiocchi A, Valluzzi RL. Evaluation and updated classification of acute hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-exacerbated or -induced food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1843–53.e1.
8. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469–80.
9. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020;75(3):561–75.
10. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2LEN) survey. *Allergy*. 2016;71(11):1603–11.
11. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29:698–701.
12. Tay SH, Santosa A, Goh ECH, Xu CX, Wu LH, Bigliardi-Qi M, et al. Distinct transcriptomic and metabolomic profiles characterize NSAID-induced urticaria/angioedema patients undergoing aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1486–97.
13. Gómez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. IgE mediated reaction to dipyrone. Value of the basophil activation test in the evaluation of patients. *Allergy*. 2009;64:1217–24.
14. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:80–90.
15. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAID hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312–20.
16. Galli M, Cortellini G, Occhipinti G, Rossini R, Romano A, Angiolillo DJ. Aspirin hypersensitivity in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(18):1748–66.
17. Cortellini G, Raiteri A, Galli M, Lotrionte M, Piscaglia F, Romano A. Acetylsalicylic acid challenge or desensitization in sensitive patients with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(4):762–9.
18. Grimaldi S, Migliorini P, Puxeddu I, Rossini R, De Caterina R. Aspirin hypersensitivity: a practical guide for cardiologists. *Eur Heart J*. 2024;45(19):1716–26.

Oscilometrijos klinikinis taikymas

CLINICAL APPLICATIONS OF OSCILLOMETRY

SABINA GASPEROVIČ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių funkcijos tyrimai yra svarbi kvėpavimo takų ligų diagnostikos ir gydymo veiksmingumo vertinimo dalis. Nors spirometrija laikoma auksiniu standartu vertinant ventiliacinę plaučių funkciją, šis metodas turi nemažai apribojimų. Spirometrijos atlikimas reikalauja aktyvaus paciento bendradarbiavimo, didžiausių pastangų ir tikslų, forsuočių kvėpavimo manevrų, todėl tyrimą gali būti sudėtinga atlikti vaikams, senyvo amžiaus asmenims arba pacientams, kurių bendra būklė yra sunki. Oscilometrija (angl. *forced oscillation technique*, FOT; *impulse oscillometry*, IOS) yra neinvazinis, nuo tiriamojo pastangų nepriklausantis plaučių funkcijos tyrimo metodas, leidžiantis įvertinti kvėpavimo takų mechanines savybes ramiai kvėpuojant. Nors oscilometrijos taikymą riboja tam tikri veiksniai, pirmiausia standartizuotų norminių verčių ir aiškių interpretavimo gairių stygius, klinikinėje praktikoje šis metodas tampa vis svarbesne papildoma plaučių funkcijos vertinimo priemone. Šiame straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai oscilometrijos principai, svarbiausi vertinami parametrai ir jų klinikinė interpretacija. Taip pat aptariamos pagrindinės šio metodo taikymo sritys klinikinėje praktikoje, įskaitant astmą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą ir intersticines plaučių ligas.

Reikšminiai žodžiai: oscilometrija, plaučių funkcijos tyrimai, astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Summary. Pulmonary function tests play an important role in the diagnosis of respiratory diseases and in the evaluation of treatment effectiveness. Although spirometry is considered the gold standard for assessing respiratory function, this method has several limitations. Spirometry requires active patient cooperation, maximal effort, and precise forced-breathing maneuvers; therefore, the test may be difficult to perform in children, the elderly, or patients in poor general condition. Oscillometry (*forced oscillation technique*, FOT; *impulse oscillometry*, IOS) is a non-invasive, effort-independent lung function test that assesses the mechanical properties of the respiratory system during quiet tidal breathing. Although oscillometry has certain limitations related to the lack of standardized reference values and clear interpretation guidelines, it is becoming an increasingly important complementary tool for pulmonary function assessment in clinical practice. This article reviews the basic principles of oscillometry, the main parameters used in its assessment, and their clinical interpretation. In addition, the principal clinical applications of this method are discussed, including its use in asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and interstitial lung diseases.

Keywords: oscillometry, pulmonary function tests, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1888>

IVADAS

Kasdienėje klinikinėje praktikoje taikoma daug plaučių funkcijos tyrimų, įskaitant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, kūno pletizmografiją, bronchų plėtimą ir provokacinius mėginius bei kitus metodus. Šie tyrimai yra itin svarbūs diagnozuojant tokias ligas kaip astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), intersticinės plaučių ligos ir kitus plaučių funkcijos sutrikimus. Spirometrija yra dažniausiai taikomas plaučių funkcijos tyrimas, laikomas auksiniu standartu diagnozuojant obstrukcines kvėpavimo takų ligas [1]. Nepaisant plataus šio metodo taikymo, klinikinėje praktikoje susiduriama su tam tikrais apribojimais. Viena pagrindinių problemų yra tyrimo atlikimas, susijęs su gana sudėtinga atlikimo technika. Spirometrijai atlikti būtinas aktyvus paciento bendradarbiavimas, didžiausios pastangos ir tikslūs forsuito įkvėpimo bei iškvėpimo manevrai, todėl tyrimą gali būti sudėtinga atlikti mažiems vaikams, senyvo amžiaus asmenims

arba pacientams, kurių bendra būklė yra sunki [2, 3]. Be to, spirometrija daugiausia rodo stambiųjų kvėpavimo takų funkciją ir yra mažiau jautri ankstyviems smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčiams nustatyti [4]. Siekiant išvengti šių apribojimų, vis plačiau taikoma oscilometrija (angl. *forced oscillation technique*, FOT; *impulse oscillometry*, IOS) – nuo tiriamojo pastangų nepriklausantis, neinvazinis tyrimas, leidžiantis įvertinti kvėpavimo takų pasipriešinimą oro srautui naudojant slėgio svyravimus ramiai kvėpuojant. Šis tyrimas suteikia galimybę atskirai vertinti centrinių ir periferinių kvėpavimo takų funkciją bei anksti aptikti smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikimus [5].

OSCILOMETRIJOS ISTORIJA

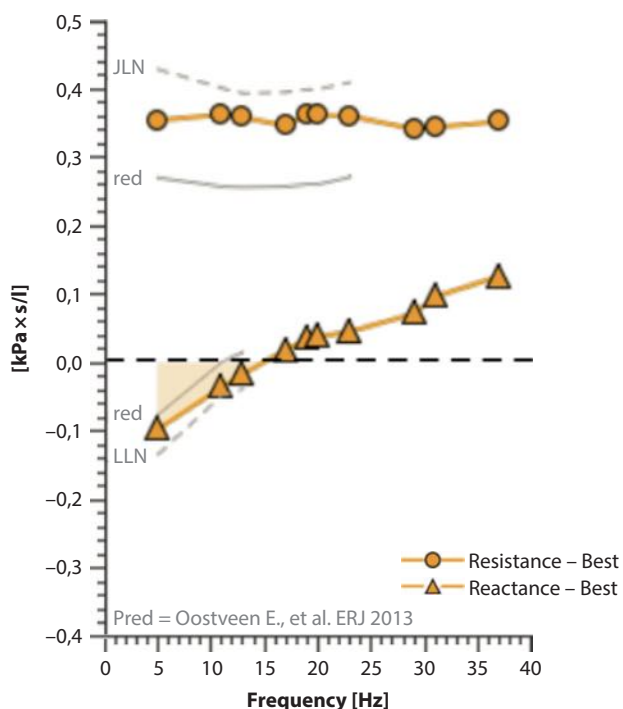
Oscilometrija pirmą kartą aprašyta 1956 m., o pirmieji komerciniai oscilometrai sukurti XX a. aštuntajame dešimtmetyje [6]. Iš pradžių šis metodas taikytas tik atliekant mokslinius tyrimus, tačiau per pastaruosius

du dešimtmečius, sukaupus pakankamai įrodymų apie jo patikimumą ir klinikinę reikšmę, susidomėjimas oscilometrija reikšmingai išaugo.

2003 m. paskelbtos pirmosios Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) oscilometrijos metodologijos gairės, kurios 2020 m. atnaujintos [7]. Šių gairių paskelbimas paskatino platesnį oscilometrijos taikymą klinikinėje praktikoje ir jos įtraukimą į kasdienį plaučių funkcijos vertinimą.

OSCILOMETRIJOS PRINCIPAI IR PAGRINDINIAI PARAMETRAI

Oscilometrijos veikimo principas grindžiamas dviem pagrindinėmis sąvokomis – osciliacija (angl. *oscillation*, liet. svyravimas) ir impedansu (angl. *impedance*). Osciliacija – tai prietaiso generuojami nedidelės amplitudės slėgio svyravimai, perduodami į kvėpavimo takus ramiai kvėpuojant. Šių svyravimų analizė leidžia įvertinti kvėpavimo sistemos mechanines savybes. Kvėpavimo sistemos impedansas apibūdina bendrą kvėpavimo takų ir plaučių audinio mechaninę atsaką į slėgio svyravimus. Jį sudaro du pagrindiniai komponentai: kvėpavimo takų pasipriešinimas (angl. *resistance*) ir reaktyvumas (angl. *reactance*), apibūdi-



		Pred	Pre	% Pred	Z-Score
RS	[kPa x s/l]	0,27	0,36	131 %	1,0
XS	[kPa x s/l]	-0,08	-0,10	128 %	-0,6
R20	[kPa x s/l]	0,26	0,36	139 %	1,3
R5-20	[kPa x s/l]	0,01	-0,01	-	-0,5
AXS	[kPa/l]	0,17	0,46	274 %	1,4
BF	[1/min.]	-	18	-	
VT	[l]	-	0,87	-	

1 pav. Oscilogramos pavyzdys (iš Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo)

nantis plaučių elastines bei inertines savybes [8]. Oscilometrijos tyrimo ataskaitoje dažniausiai pateikiami šie rodikliai: R5 – bendras kvėpavimo takų pasipriešinimas; R20 – centrinių kvėpavimo takų pasipriešinimas; R5-20 – rodiklis, apibūdinantis smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją; X5 (reaktyvumas) – periferinių kvėpavimo takų elastines savybes apibūdinantis parametras; AX (reaktyvumo plotas) – bendrą reaktyvumo pokytį apibūdinantis rodiklis, susijęs su plaučių elastinėmis savybėmis (1 pav.) [9].

OSCILOMETRIJOS ATLIKIMAS

Atliekant oscilometrijos tyrimą, tiriamasis turi kvėpuoti ramiai ir tolygiai. Tyrimas atliekamas tiriamajam sėdint vertikalioje padėtyje, nuleidus pečius ir laikant galvą neutralioje padėtyje, šiek tiek pakėlus smakrą (2 pav.). Pėdos turi būti prispaustos prie grindų. Tiriamasis turi būti užsidėjęs nosies spaustuką, sandariai apžioti kandiklį, liežuvį laikyti po kandikliu, o skruostus prilaikyti delnais, taip siekiant sumažinti viršutinių kvėpavimo takų įtaką matavimams. Prieš tyrimą svarbu paaiškinti ir prirėikus pademonstruoti tyrimo atlikimo techniką arba pateikti vaizdinę medžiagą. Oscilometrijos rezultatams įtakos gali turėti įvairūs artefaktai, tokie kaip rijimas, kosulys, balso stygų virpesiai, netaisyklinga liežuvio padėtis arba lūpų nesandarumas. Vieno matavimo trukmė turėtų būti ne trumpesnė kaip 30 sek., o tyrimo metu rekomenduojama-



2 pav. Oscilometrijos atlikimas (nuotrauka iš Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos archyvo)

Pulmonologija ir alergologija

ma atlikti ne mažiau kaip tris pakartotinius matavimus. Oscilometrijos tyrimas turėtų būti atliekamas prieš kitus plaučių funkcijos tyrimus, nes forsuoti kvėpavimo manevrai gali iškreipti tyrimo rezultatus [7].

OSCILOMETRIJOS TAIKYMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Mokslinėje literatūroje plačiai nagrinėjami oscilometrinių rodiklių pokyčiai sergant įvairiomis plaučių ligomis, tačiau pagrindinės oscilometrijos klinikinio taikymo sritys yra astma, LOPL ir intersticinės plaučių ligos. Vis dėlto šiuo metu oscilometrija nėra laikoma savarankišku diagnostikos metodu, o veikiau plaučių funkcijos tyrimu, papildančiu standartinius metodus ir suteikiančiu daugiau informacijos apie apatinių kvėpavimo takų funkciją.

ASTMA

Oscilometrija, taikoma kaip atskiras astmos diagnostikos metodas, pasižymi ribotu specifiskumu, tačiau derinama su kitais plaučių funkcijos tyrimais gali padidinti diagnostinį tikslumą. Tyrimų duomenimis, palyginti su spirometrija, šis metodas gali būti jautresnis nustatant smulkiųjų kvėpavimo takų pakitimus. Dėl to oscilometrija vis dažniau vertinama kaip reikšmingas metodas šiai disfunkcijai nustatyti, nes ji siejama su astmos simptomais ir didesne paūmėjimų rizika [10]. Oscilometrija gali būti ypač naudinga diagnozuojant astmą pacientams, kurių spirometrijos rodikliai yra normalūs arba dar nėra aiškių klinikinių ligos požymių. Nustatyta, kad oscilometrijos rodikliai koreliuoja su astmos simptomais, vaizdinių tyrimų duomenimis, spirometrijos rezultatais ir atsaku į gydymą. Dėl to jie gali būti taikomi vertinant bronchų obstrukcijos laipsnį, ligos kontrolę bei stebint gydymo veiksmingumą [11–13].

2020 m. Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) paskelbtoje oscilometrijos metodikoje apibendrinti bronchų plėtimo mėginių vertinimo tyrimų duomenys. Remiantis šiomis rekomendacijomis, bronchų plėtimo mėginys laikomas teigiamu, kai nustatomas R5 rodiklio sumažėjimas viršija 40 proc., X5 rodiklio padidėjimas viršija 50 proc. ir AX rodiklio sumažėjimas viršija 80 proc. Taip pat pažymima, kad ateityje bronchų plėtimo mėginiams vertinti rekomenduojama plačiau taikyti standartizuotas Z reikšmes [7].

Oscilometrija taip pat gali būti taikoma atliekant bronchų provokacinius mėginius ir laikoma alternatyva spirometrijai [14]. Vis dėlto ERS gairėse nėra aiškiai apibrėžtų šių mėginių vertinimo ribų, nes tyrimų rezultatai išlieka nevienareikšmiai. Nustatyta, kad R5 rodiklio padidėjimas gali svyruoti nuo 20 iki 50 proc., o X5 rodiklio sumažėjimas – nuo 20 iki 80 proc. Atsižvelgiant į šią variaciją, rekomenduojama vertinti

pokyčius individualiai, priklausomai nuo populiacijos savitumų ir pasirinkto tyrimo instrumento [7]. Vienas pagrindinių oscilometrijos privalumų atliekant bronchų provokacinius mėginius yra didesnis jautrumas, leidžiantis greičiau nustatyti kvėpavimo takų reakciją. Be to, taikant šį metodą sutrumpėja tyrimo trukmė ir įkvepiama mažesnė bendra metacholino dozė.

LOPL

Oscilometrija gali būti naudinga nustatant rūkymo sukeltą kvėpavimo takų pažeidimą dar iki klinikinės LOPL diagnozės. Tyrimų duomenimis, rūkantiesiems, kurių spirometrijos rodikliai išlieka normalūs, gali būti nustatomi oscilometrinių parametrų pokyčiai, rodantys ankstyvą kvėpavimo takų funkcijos sutrikimą [15]. Vertinant oscilometrijos rodiklius, LOPL sergantiems pacientams būdingas padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas ir labiau neigiamos reaktyvumo reikšmės, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Oscilometrinių rodiklių pokyčių laipsnis koreliuoja su bronchų obstrukcijos sunkumu, simptomų intensyvumu ir paūmėjimų rizika [16]. Oscilometrija leidžia identifikuoti pacientus, kuriems yra padidėjusi paūmėjimų rizika, o gauti duomenys gali būti naudojami ligos prognozei ir gydymo sprendimams pagrįsti [17].

INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS

Oscilometrija gali būti taikoma vertinant plaučių mechaninių savybių pokyčius, susijusius su restrikcinėmis plaučių ligomis, ypač fibrozinėmis intersticinėmis plaučių ligomis. Nustatyta, kad plaučių fibrozės apimtis koreliuoja su oscilometrijos rodiklių pokyčiais, o tai rodo šio metodo potencialą vertinant struktūrinių pokyčių įtaką plaučių funkcijai [18].

Vis dėlto oscilometrinių parametrų pokyčiai nėra būdingi vien intersticinėms plaučių ligoms – jų gali būti nustatoma ir esant kitoms restrikcinėms būklėms, pvz., nutukimui, sisteminėms jungiamojo audinio arba nervų ir raumenų ligoms. Atliekant oscilometriją nustatyta, kad smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija pasireiškia maždaug trečdaliui pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ir sistetine skleroze, net kai nėra radiologinių plaučių pažeidimo požymių [19, 20]. Sarkoidoze sergantiems pacientams nustatomas kvėpavimo takų pasipriešinimo rodiklių padidėjimas ir reaktyvumo rodiklių sumažėjimas, rodantys kvėpavimo sistemos mechaninių savybių pokyčius [21].

ILGALAIKĖ STEBĖSENA

Pakartotiniai oscilometrijos matavimai gali suteikti reikšmingos informacijos apie ligos eigą ir gydymo poveikį. Ilgalais oscilometrinių rodiklių vertinimas leidžia stebėti plaučių funkcijos pokyčius ir įvertinti taikomo gydymo veiksmingumą [22]. Šis metodas gali padėti anksti nustatyti plaučių funkcijos blogėjimą arba

nepakankamą gydymo atsaką. Be to, oscilometrija leidžia aptikti subtilius plaučių funkcijos pokyčius, kurie gali būti nepastebimi vertinant klinikinius simptomus arba atliekant spirometriją. Gauti duomenys gali būti svarbūs laiku koreguojant gydymą ir siekiant sumažinti ligos paūmėjimų bei komplikacijų riziką.

TYRIMO RIBOTUMAI

Nepaisant didėjančio susidomėjimo oscilometrija, šio metodo taikymas klinikinėje praktikoje išlieka ribotas. Tai lemia išsamių duomenų apie oscilometrijos taikymą kasdienėje praktikoje, taip pat sistemingų mokomųjų priemonių, aiškių interpretavimo gairių ir praktinių pavyzdžių stygius. Oscilometrijos metodikos įsisavinimas reikalauja papildomų žinių ir įgūdžių, o rezultatų interpretacija dažnai yra sudėtingesnė nei įprastų plaučių funkcijos tyrimų. Klinikinį šio metodo taikymą taip pat riboja standartizuotų protokolų ir norminių dydžių stygius. Daugelis skirtingų plaučių ligų gali sukelti panašius oscilometrinių rodiklių pokyčius, todėl vien remiantis šio tyrimo rezultatais ne visada įmanoma tiksliai diferencijuoti patologiją.

APIBENDRINIMAS

Oscilometrija yra lengvai taikomas, nuo tiriamojo pastangų nepriklausantis, alternatyvus plaučių funkcijos tyrimas, galintis suteikti papildomos informacijos apie apatinių kvėpavimo takų funkciją. Šis metodas ypač naudingas anksti nustatant obstrukcines plaučių ligas ir vertinant smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją. Siekiant tiksliau apibrėžti oscilometrijos reikšmę klinikinėje praktikoje, reikalingi tolesni ilgalaikiai, didelės imties moksliniai tyrimai. Šiuo metu oscilometrija turėtų būti vertinama kaip papildomas diagnostikos metodas, kurio rezultatai turi būti interpretuojami kartu su kitais klinikiniais ir plaučių funkcijos tyrimų duomenimis.

LITERATŪRA

1. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official ATS/ERS technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–88.
2. Lee E, Song JH, Chung EH, Jung S, Rhee EH, Suh DI, et al. Influence of age on effort required to complete spirometry in children and adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(6):752–9.
3. Melo SMD, Oliveira LA, Wanderley JLF, Rocha RDA. Evaluating the extremely elderly at a pulmonary function clinic for the diagnosis of respiratory disease: frequency and technical quality of spirometry. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20180232.
4. Toumpanakis D, Kim Y, Usmani OS. Small airways disease in patients with COPD: a question-and-answer approach for everyday clinical practice. *Chest*. 2026;169(3):641–51.
5. Menzella F, Antonicelli L, Cottini M, Imeri G, Corsi L, Di Marco F. Oscillometry in severe asthma: the state of the art and future perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(7):563–75.
6. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8:587–94.
7. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley PMA, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753.
8. Sarkar S, Jadhav U, Ghewade B, Sarkar S, Wagh P. Oscillometry in lung function assessment: a comprehensive review of current insights and challenges. *Cureus*. 2023;15(10):e47935.
9. 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.
10. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Prevalence and features of IOS-defined small airway disease across asthma severities. *Respir Med*. 2021;176:106243.
11. Chung LP, Thompson B, King G, Usmani OS, Siddiqui S, Dandurand RJ, et al. Interpreting respiratory oscillometry in adults with asthma or COPD: findings of an international Delphi study. *ERJ Open Res*. 2025;11(6):00398–2025.
12. 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.
13. Gasperović S, Malakauskas K. Impulsinės oscilometrijos rodiklių ir FEV1 palyginimas atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius. *Pulmonologija ir alergologija*. 2025;9(1):67–72.
14. Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, Calzetta L, Marchi L, Bertorelli G, et al. Detection of small airway dysfunction in asymptomatic smokers with preserved spirometry: the value of the impulse oscillometry system. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2585–90.
15. Lu L, Peng J, Wu F, Yang H, Zheng Y, Deng Z, et al. Clinical characteristics of airway impairment assessed by impulse oscillometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease: findings from the ECOPD study in China. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):52.
16. Peng J, Li X, Zhou H, Wang T, Li X, Chen L, et al. Clinical value of impulse oscillometry in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*. 2025;104(2):100–9.
17. Fujii M, Shirai T, Mori K, Mikamo M, Shishido Y, Akita T, et al. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;207:22–7.
18. Singh R, Krishnamurthy P, Deepak D, Sharma B, Prasad A. Small airway disease and its predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Respir Investig*. 2022;60(3):379–84.
19. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Pomponio G, Seletti V, Bonini M, et al. Increased prevalence of small airways dysfunction in patients with systemic sclerosis as determined by impulse oscillometry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):641–9.
20. Bade G, Akhtar N, Trivedi A, Madan K, Guleria R, Talwar A. Impulse oscillometry as a measure of airway dysfunction in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(3):e2021037.
21. Simpson SJ, Irvin CG, King GG, et al. Oscillometry: clinical significance and applications. In: Dellacà R, Aliverti A, editors. *Respiratory physiology: new knowledge, better diagnosis (ERS monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2025. p. 100–18.

Kontaktinė alergija akrilatams ir alerginis kontaktinis dermatitas

CONTACT ALLERGY TO ACRYLATES AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

DOMINYKA URBAITYTĖ¹, IEVA BAJORIŪNIENĖ²

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

Santrauka. Akrilatai dažnai naudojami medicinos, odontologijos ir kosmetologijos srityse, todėl pastarąjį dešimtmetį daugėja kontaktinės alergijos jiems bei jų sukulto alerginio kontaktinio dermatito atvejų. Straipsnyje pateikiama informacija apie dažniausiai įsijautrinimą sukeliančius akrilatus, įsijautrinimo paplitimą, rizikos veiksnius, patogenezės ypatumus, klinikinius požymius, ligos nustatymo bei gydymo principus. Dažniausiai nustatomas įsijautrinimas 2-hidroksietilmetakrilatui, o neretai dėl kryžminių reakcijų – ir kitiems akrilatams. Kontakcinė alergija akrilatams didžiausią riziką kelia odontologams, jų komandos nariams ir pacientams, taip pat asmenims, turintiems sąlytį su medicininių prietaisų cheminėmis medžiagomis, bei nagų priežiūros specialistams. Alerginio kontaktinio dermatito, sukulto akrilatų, mechanizmas atitinka IV tipo padidėjusio jautrumo reakciją, todėl, esant plaštakų arba kitos vietos kontaktiniam dermatitui, stomatitui arba onichodistrofijai, diagnozę padeda patvirtinti odos lopo mėginiai. Tikslus alergeno identifikavimas ir jo vengimas yra gydymo sėkmės pagrindas.

Reikšminiai žodžiai: akrilatai, metakrilatai, alerginis kontaktinis dermatitas, kontakcinė alergija.

Summary. Acrylates are widely used in medicine, dentistry, and cosmetology; therefore, over the past decade, we have observed an increasing number of cases of contact allergy to acrylates and allergic contact dermatitis. This article provides information on the acrylates most commonly causing sensitization, the prevalence of sensitization, risk factors, features of pathogenesis, clinical manifestations, and the principles of diagnosis and treatment. Sensitization most frequently occurs to 2-hydroxyethyl methacrylate and, not infrequently, due to cross-reactions, to other acrylates. In cases of contact allergy to acrylates, the highest risk of allergic disease is faced by dentists, members of their teams, and patients, as well as individuals exposed to chemical substances in medical devices and nail care professionals. The mechanism of acrylate-induced allergic contact dermatitis corresponds to a type IV hypersensitivity reaction; therefore, in cases of contact dermatitis of the hands or other sites, or stomatitis and onychodystrophy, patch tests help establish the diagnosis. Accurate identification of the allergen and its avoidance is the cornerstone of successful treatment.

Keywords: acrylates, methacrylates, allergic contact dermatitis, contact allergy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1889>

ĮVADAS

Akrilatai ir metakrilatai – organiniai junginiai, akrilo rūgšties darinių esteriai, pasižymintys atsparumu smūgiams, lūžiams ir karščiui, taip pat skaidrumu ir elastingumu. Dėl šių savybių jie plačiai naudojami odontologijos, biomedicinos priemonių, veido, nagų, plaukų kosmetikos, įvairių kitų gaminių, tirpiklių, klijų, termoplastiko bei kontaktinių lęšių gamyboje [1]. Daugėjant akrilatų naudojimo sričių ir galimybių, kartu atsiranda ir su tuo susijusių sveikatos sutrikimų. Šie junginiai, veikiami ultravioletinių (UV) spindulių arba spontaniškai, lengvai formuoja polimerines struktūras. Nors akrilatų polimerai alerginių reakcijų paprastai nesukelia, jų monomerinės ir dimerinės formos pasižymi stipriu jautrinamuoju poveikiu ir gali sukelti kontakcinę alergiją bei alerginį kontaktinį dermatitą (AKD) [2]. Tai dažniausiai aprašoma akrilatų sukeliamą alerginę ligą, diagnozuojama atliekant odos lopo mėginius (OLM). AKD yra dažniausia profesinė

odos liga ir sudaro apie 95 proc. visų profesinių odos ligų atvejų visame pasaulyje [3]. Įvairių šaltinių duomenimis, kontakcinė alergija akrilatams arba jų sukeltas AKD nustatomas 1–5 proc. asmenų, tirtų dėl kontaktinio dermatito požymių. Straipsnio tikslas – apžvelgti akrilatų sukeltą alergines ligas, aptariant dažniausius alergenų, įsijautrinimo paplitimą, rizikos veiksnius, patogenezės mechanizmus ir klinikines išraiškas.

ĮSIJAUTRINIMĄ SUKELIANTYS AKRILATAI

Europos cheminių medžiagų agentūros (angl. *European chemicals agency*, ECHA) registre aprašomi tūkstančiai akrilatų ir jų derinių; daliai jų būdingos odą ir (arba) akis dirginančios bei įjautrinimą sukeliančios savybės [4]. Siekiant palengvinti klinikinę diagnostiką, šie junginiai įtraukti į tikslines OLM serijas (pvz., odontologinę ir nagų priežiūros produktų) [5]. Europos aplinkos kontaktinio dermatito tyrimų grupės (angl. *European environmental contact dermatitis rese-*

arch group, EECDRG) daugiacentris tyrimas parodė, kad nagų priežiūros priemonių sukeltu AKD sergantys asmenys dažniausiai yra įsijautrinę dviem arba daugiau alergenų (haptenu). Dažniausiai nustatoma reakcija į 2-hidroksietilmetakrilatą (HEMA), o taip pat 2-hidroksipropilmetakrilatą, etilenglikolio dimetakrilatą (EGMA) ir etilo cianoakrilatą [6]. Kryžminės reakcijos tarp skirtingų akrilatų yra dažnos, todėl svarbu testuoti ne vieną, o platesnį susijusių monomerų spektrą [7].

PAPLITIMAS

Lietuvoje duomenų apie akrilatų sukeltas kontaktines alergijas daugėja, tačiau ši sritis dar nėra išsamiai ištirta. Momentiniame tyrime, atliktame 34 dantų priežiūros klinikose Kaune, keliems dantų technikams nustatytos teigiamos OLM reakcijos į kelis akrilatus (įskaitant metilmetakrilatą (MMA), EGMA ir HEMA) [8]. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninėje atliktas retrospektyvusis (2019–2021 m.) tyrimas, kurio rezultatai parodė, kad kontaktinė alergija akrilatams nustatyta 6,8 proc. tirtų asmenų, o 96,9 proc. iš jų – teigiami HEMA [9]. Portugalijos daugiacentriame retrospektyviame tyrime ($n = 230$) nagų priežiūros priemonių sukeltas AKD siejamas su kontaktine alergija HEMA, 2-hidroksipropilmetakrilatu ir EGMA [10]. Nyderlanduose atliktas aštuonerių metų retrospektyvusis tyrimas parodė, kad kontaktinė alergija HEMA tarp nagų priežiūros specialistų ir vartotojų nustatyta 96,0 proc. atvejų [11].

RIZIKOS GRUPĖS IR EKSPOZICIJOS ŠALTINIAI

AKD, sukulto akrilatų, riziką lemia ekspozicijos intensyvumas, dažnis ir nepakankama monomerų polimerizacija [12]. Įsijautrinimas akrilatams dažnai siejamas su profesine veikla. Odontologijoje metakrilatų monomerai naudojami dantų atkuriamosiose medžiagose, todėl įsijautrinimas dažnesnis tarp odontologų, dantų technikų, kitų komandos narių ir pacientų. Simptomai įprastai pasireiškia plaštakose, o pacientams – burnos gleivinėje [13]. Kosmetologijoje, ilgalaikio lakavimo, nagų priauginimo ir kitų procedūrų plitimas didina profesinio kontaktinio dermatito riziką tiek specialistams, tiek vartotojams. Tai ypač aktualu asmenims, naudojančiams gelinių nagų rinkinius ir mažos galios UV spindulių šviesą (naudojant LED, angl. *light emitting diodes*) diodus) skleidžiančias lempas nagų lakui kietinti [14]. Dar viena akrilatų naudojimo sritis – medicininiai prietaisai, skirti cukriniu diabetu sergančių asmenų gliukozės kiekiui kraujyje stebėti, pvz., prie odos tvirtinami nuolatiniai gliukozės jutikliai ir insulino pompos [15]. Sergantiesiems cukriniu diabetu nepageidaujamos odos reakcijos dažniausiai pasireiškia jutiklio tvirtinimo vietoje dėl klajuose esančių akrilatų monomerų, tokių kaip izobornilo akrilatas arba N,N-dimetilakrilamidas [16]. Be minėtų sričių, akrilatai aptinkami pramoniniuose

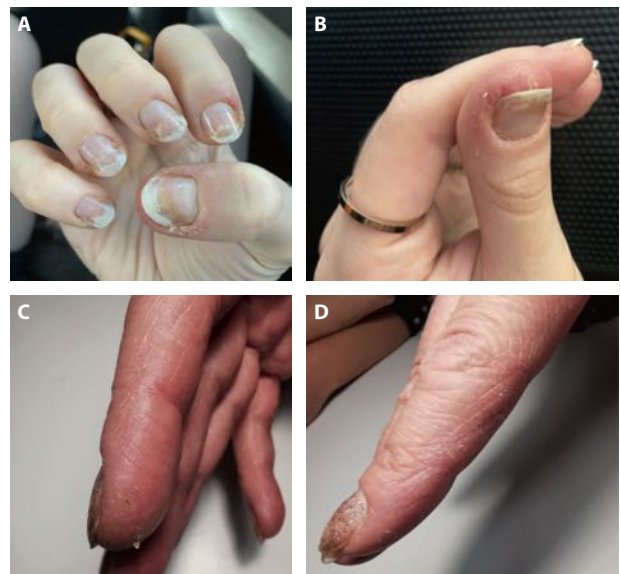
klajuose, sandarikliuose, spausdinimo dažuose ir kituose produktuose, todėl ekspozicija galima ir mechanikos arba gamybos sektoriuose.

PATOGENEZĖ IR KRYŽMINĖS REAKCIJOS

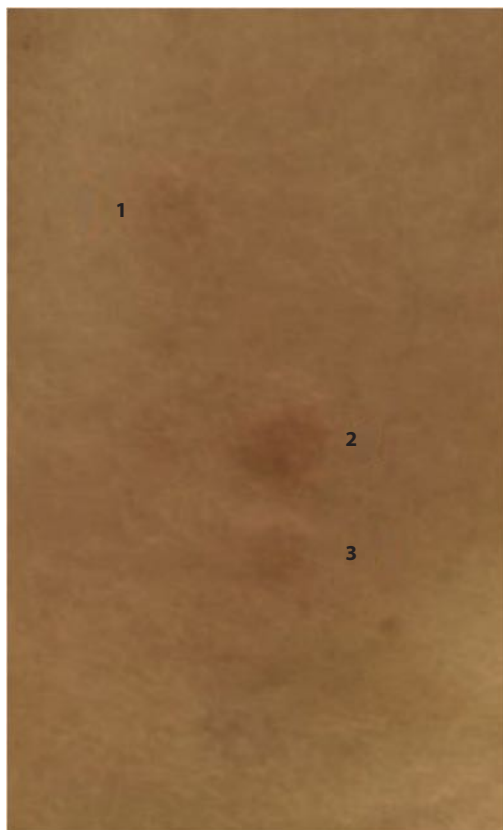
Akrilatų sukeltas AKD yra lėto tipo (IV tipo pagal 1963 m. Gell ir Coombs paskelbtą klasifikaciją) padidėjusio jautrumo reakcija. Pirminės ekspozicijos metu alergeną (haptenu) antigeną pateikiančios ląstelės perduoda naiviems T limfocitams, susiformuoja specifiniai pirmo tipo T limfocitai pagalbininkai, atminties ląstelės. Šioje įsijautrinimo fazėje klinikinių požymių paprastai nebūna. Ji gali trukti nuo kelių dienų arba savaičių iki metų. Pasikartojus alergenų ekspozicijai, prasideda efektorinė fazė: T atminties limfocitai migruoja į sąlyčio vietą, aktyvinami citotoksiniai T limfocitai ir jų išskiriami citokinai, sukeliantys uždegiminę reakciją. Klinikiniai požymiai dažniausiai išryškėja per 48–96 val. po pakartotinio sąlyčio su alergenais. Esant kontaktinei alergijai vienam akrilatui (metakrilatui), dėl kryžminių reakcijų jautrumas gali pasireikšti ne vienam šios grupės elementui. Kryžminės reakcijos yra aiškinamos organizmo imuninės sistemos jautrumu akrilatų cheminei struktūrai, kuri lemia imuninės sistemos atsaką į giminingus junginius. Taigi, pirmas sąlytis su metakrilatais gali sukelti kryžminę reakciją ir jautrumą tiek į metakrilatus, tiek į akrilatus [17].

KLINIKINIAI POŽYMAI

Akrilatų sukeltas AKD dažniausiai pasireiškia toje kūno vietoje, kuri tiesiogiai lietėsi su alergenais (haptenu). Dažniausia lokalizacija – plaštakos (1 pav.): būdinga niežtinti eritema, egzema, nago plokštelės



1 pav. Alergija akrilatams: A ir B – nagų priežiūros priemonių sukelta onichodistrofija; C ir D – lėtinis alerginis kontaktinis dermatitas (nustatyta alergija įvairiems akrilatams: trietilenglikolio dimetakrilatui, 1,6-heksanodio diakrilatui, tetrahidrofurfurilo metakrilatui)



2 pav. Teigiami odos lopo mėginiai akrilatams (96 val. nuo testo pradžios): 1 – trietilenglikolio dimetakrilatas 2,0 proc. vazeline (silpnai teigiama reakcija, 1+); 2 – 1,6-heksanodio diakrilatas 0,1 proc. vazeline (stipriai teigiama reakcija, 3+); 3 – tetrahidrofurfurilo metakrilatas 2,0 proc. vazeline (vidutiniškai teigiama reakcija, 2+)

distrofija. Gali pasireikšti onicholizė (nago plokštelės atsiskyrimas nuo nago guolio) arba paronichija (pūlingas nago volelio uždegimas, kuriam būdingos pūslelės), primenantį nagų grybelį [18, 19]. Akrilatų dalelės lengvai pasklinda ore, galimas ir oru plintantis AKD, dažniausiai veido arba akių vokų srityje, rečiau – išplitęs viso kūno išbėrimas. Aprašyti ir kvėpavimo takų alerginių ligų atvejai, tokie kaip rinitas, rinokonjunktyvitas arba astma [20, 21]. Sąlytis su odontologinėmis medžiagomis, esant įsijautrinimui akrilatams, gali sukelti alerginį kontaktinį stomatitą [22]. AKD priešaisčiai nustatyti atliekami OLM su įtariamomis arba standartinėmis cheminėmis medžiagomis. Teigiamos reakcijos į akrilatus ir metakrilatus pavaizduotos 2 pav.

APIBENDRINIMAS

Akrilatai yra reikšminga profesinių ir buityje atsirandančių kontaktinių alergijų priežastis, o dažniausia klinikinė išraiška – AKD. Dažniausiai nustatomas įsijautrinimas 2-hidroksietilmetakrilatui, tačiau dėl kryžminių reakcijų neretai pasireiškia daugialypis įsijautrinimas ir kitiems akrilatams, metakrilatams bei jų deriniams. Didžiausia kontaktinės alergijos rizika kyla nagų priežiūros specialistams ir vartotojams, odontologams, jų komandos nariams bei asmenims,

naudojantiems prie odos tvirtinamus medicininius prietaisus (pvz., sergantiesiems cukriniu diabetu skirtus įrenginius). Ligos mechanizmas atitinka lėto tipo (IV tipo pagal Gell ir Coombs klasifikaciją) padidėjusio jautrumo reakciją, o klinikinė išraiška gali būti įvairi – nuo lokalizuoto, dažniausiai plaštakas pažeidžiančio dermatito iki išplitusio odos pažeidimo, rečiau nustatomas burnos gleivinės pažeidimas. Jei išbėrimas išlieka ilgiau nei 3 mėn., svarbiausia laiku įtarti sąlytį su cheminėmis medžiagomis, ypač akrilatais. Diagnostikai rekomenduojama taikyti tinkamai parinktus OLM (bazinę ir tikslines (met)akrilatų serijas), o pacientus ir vartotojus informuoti apie galimą šių medžiagų poveikį bei sąlyčio su alergenais mažinimo galimybes, įskaitant darbo saugos priemonių naudojimą.

LITERATŪRA

1. Ajekwene KK. Properties and applications of acrylates. In: Serrano-Aroca Á, Deb S, editors. *Acrylate Polymers for Advanced Applications*. London: IntechOpen; 2020 p. 35–46.
2. Kucharczyk M, Słowik-Rylska M, Cyran-Stemplewska S, Gieroń M, Nowak-Starz G, Kręcis B. Acrylates as a significant cause of allergic contact dermatitis: new sources of exposure. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(4):555–60.
3. Lampel HP, Powell HB. Occupational and hand dermatitis: a practical approach. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):60–71.
4. European Chemical Agency. Search for chemicals. Available at: <https://echa.europa.eu/lt/search-for-chemicals>. Accessed: Jan. 23, 2026.
5. Chemotechnique Diagnostics. (Meth) Acrylate series – adhesives, dental, printing & other MA-1000. Available at: <https://www.chemotechnique.se/products/series/meth-acrylateseries--adhesives-dental-printing-amp-other/>. Accessed: Jan. 21, 2026.
6. Gonçalo M, Pinho A, Agner T, Andersen KE, Bruze M, Diepgen T, et al. Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):254–60.
7. de Groot AC, Rustemeyer T. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): a clinical review of contact allergy and allergic contact dermatitis. Part 2. Cross- and co-sensitization, other skin reactions to HEMA, position of HEMA among (meth)acrylates, sensitivity as screening agent, presence of HEMA in commercial products and practical information on patch test procedures. *Contact Dermatitis*. 2024;90(1):1–16.
8. Adamonytė G. Rankų egzemos paplitimas tarp dantų priežiūros specialistų – momentinis paplitimo tyrimas [baigiamasis magistras darbas]. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2018.
9. Levinaitė Ž. Alerginio kontaktnio dermatito, sukkelto akrilatų, atvejų analizė, sąsaja su paciento profesija ir kitais ekspozicijos akrilatams šaltiniais [baigiamasis magistras darbas]. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2021.
10. Raposo I, Lobo I, Amaro C, Lobo ML, Melo H, Parente J, et al. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians - a 5-year study. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):356–9.
11. Steunebrink IM, de Groot A, Rustemeyer T. Contact allergy to acrylate-containing nail cosmetics: a retrospective 8-year study. *Contact Dermatitis*. 2024;90(3):262–5.
12. Opalińska S, Opalińska M, Rudnicka L, Czuwara J. Contact eczema induced by hybrid manicure. The role of acrylates as a causative factor. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):768–74.
13. Jaber M, Prasad P. Self-reported allergic occupational contact dermatitis among dental healthcare professionals in United Arab Emirates - a cross sectional study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(1):513–8.
14. Guenther J, Norman T, Wee CP, Adler BL. A Survey of skin reactions associated with acrylic nail cosmetics, with a focus on homeKits: is there a need for regulation? *Dermatitis*. 2024;35(1):49–54.

15. Svedman C, Bruze M, Antelmi A, Hamnerius N, Hauksson I, Ulriksdotter J, et al. Continuous glucose monitoring systems give contact dermatitis in children and adults despite efforts of providing less 'allergy-prone' devices: investigation and advice hampered by insufficient material for optimized patch test investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):730–7.
16. Cichoń M, Trzeciak M, Sokołowska-Wojdyło M, Nowicki RJ. Contact dermatitis to diabetes medical devices. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10697.
17. Malinauskienė L, Chomičienė A, Černiauskas K, Kvedariene V, Blažienė A, Dubakienė R, ir kt. Alergologija ir klinikinė imunologija. Vadovėlis. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2023.
18. Nanda S. Nail salon safety: from nail dystrophy to acrylate contact allergies. *Cutis*. 2022;110(1):32–3.
19. Alcántara-Nicolás FA, Pastor-Nieto MA, Sánchez-Herreros C, Pérez-Mesonero R, MelgarMolero V, Ballano A, et al. Allergic contact dermatitis from acrylic nails in a flamenco guitarist. *Occup Med (Lond)*. 2016;66(9):751–3.
20. Kolar I, Hadžavdić S. Allergic contact dermatitis, allergic airborne dermatitis, and occupational asthma caused by (meth)acrylates in artificial nails. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2022;30(3):166–9.
21. Lyngstadaas AV, Holm JØ, Krogvold L, Måløy AK, Ingvaldsen CA. A toddler with systemic contact dermatitis caused by diabetes devices. *Skin Health Dis*. 2023;3(4):234.
22. Nakagawa M, Hanada M, Amano H. Allergic contact stomatitis caused by (meth)acrylates following sensitization by artificial nails, 20 years previously. *Eur J Dermatol*. 2022;32(3):413–5.

Alfa-gal sindromas: nuo erkės įkandimo iki klinikinių alergijos požymių

ALPHA-GAL SYNDROME: FROM TICK BITE TO CLINICAL MANIFESTATIONS OF ALLERGY

JUSTINA NORVALAITIENĖ, JUSTINA ŠEMATONYTĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Alfa-gal sindromas – tai reta imunoglobulino E (IgE) nulemta alerginė reakcija, kai organizmas yra įsijautrinęs angliavandeniui galaktozei- α -1,3-galaktozei (alfa-gal), esančiai žinduolių mėsoje (pvz., jautienoje, kiaulienoje, avienoje). Dažniausiai šis sindromas išsivysto po erkės įkandimo, kuris sužadina imuninį atsaką ir skatina specifinių IgE antikūnų susidarymą. Skirtingai nuo daugelio kitų maisto alergijų, simptomai pasireiškia uždelstai, dažniausiai praėjus 3–6 val. po raudonos mėsos vartojimo. Klinikiniai požymiai gali būti įvairūs – nuo dilgėlinės, niežulio ir virškinimo trakto simptomų iki anafilaksijos. Diagnozė grindžiama klinicine anamneze ir specifinių IgE prieš alfa-gal nustatymu, o svarbiausias gydymo principas – provokuojančių produktų vengimas ir pasirengimas laiku atpažinti bei valdyti ūmines alergines reakcijas.

Reikšminai žodžiai: galaktozė- α -1,3-galaktozė, žinduolių mėsa, erkės įkandimas, alfa-gal sindromas.

Summary. Alpha-gal syndrome is a rare immunoglobulin E (IgE) mediated allergic condition in which the body becomes sensitized to the carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal), found in mammalian (e.g., beef, pork, lamb) meat. This syndrome most commonly develops after a tick bite, which triggers an immune response and the production of specific IgE antibodies. Unlike most food allergies, symptoms occur as delayed reactions—typically within 3–6 hours after consuming red meat—and may include urticaria, pruritus, gastrointestinal symptoms, or even anaphylaxis. Diagnosis is based on anamnesis and detection of specific IgE to alpha-gal, while the mainstay of management is strict avoidance of triggering foods and preparation to manage acute allergic reactions.

Keywords: galactose- α -1,3-galactose; mammalian meat; tick bite; alpha-gal syndrome.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1890>

IVADAS

Galaktozė- α -1,3-galaktozė (alfa-gal) yra disacharidas, kuris sudarytas iš dviejų galaktozės molekulių, sujungtų α -1,3-glikozidiniu ryšiu. Dažniausiai šis junginys randamas ne primatų kilmės žinduolių ląstelių membranose [1]. Primatų, įskaitant žmogų, organizmuose šio angliavandens nėra, nes evoliucijos metu buvo prarastas GGTA1 genas, atsakingas už α -1,3-galaktoziltransferazės (α 1,3GT) sintezę [2]. Žmonės neturi GGTA1 geno, todėl jų imuninė sistema alfa-gal atpažįsta kaip svetimą antigeną. Dar 1986 m. Galili ir kt. nurodė, kad dėl mikrobiotos įtakos antialfa-gal antikūnai yra vieni gausiausių natūraliai žmogaus organizme susidarantių antikūnų ir sudaro apie 1 proc. visų kraujyje cirkuliuojančių imunoglobulinų [3]. Nors daugelyje vėlesnių tyrimų nustatyta, kad antialfa-gal, ypač imunoglobulino G (IgG) ir imunoglobulino M (IgM) poklasiai, sveikų žmonių kraujyje nuolat aptinkami dideliais kiekiais, išskirtiniais atvejais žmogaus organizme gali gamintis imunoglobulino E (IgE) poklasio antialfa-gal [4]. Būtent ši neįprasta IgE gamyba siejama su alfa-gal sindromui (AGS) būdinga vėlyva alergine reakcija į

žinduolių mėsą (dažniausiai jautieną, kiaulieną arba avieną) [5].

ALFA-GAL SINDROMO PATOGENEZĖ

AGS patogenezėje svarbiausias veiksnys – pasikartojantys erkių įkandimai [5, 6]. Nors ilgą laiką pagrindiniu AGS sukėlėju laikyta Šiaurės Amerikoje paplitusi *Amblyomma americanum* (angl. Lone Star), pastaruoju metu daugėja mokslinių įrodymų, siejančių šį sindromą ir su kitomis erkėmis, paplitusiomis kituose regionuose. Europoje vis dažniau pabrėžiama *Ixodes ricinus*, dažniausiai aptinkamos erkės, reikšmė, o Azijoje išryškėja *Haemaphysalis longicornis* svarba [6, 7].

Vis dar diskutuojama, kodėl būtent erkių įkandimai gali lemti AGS pasireiškimą. Hamsten ir kt., aptikę alfa-gal molekules *Ixodes ricinus* virškinimo trakte, iškėlė klausimą, ar šios molekulės buvo susintetintos pačios erkės, ar pateko į jos organizmą maitinimosi metu [8]. Kiek vėliau Fischer ir kt. nustatė, kad alfa-gal aptinkama ne tik *I. ricinus* patelių hemolimfoje, bet ir seilių liaukose, nepriklausomai nuo maitinimosi, o tai leidžia manyti, kad alfa-gal gali būti sintetinamas pačių erkių [9]. Vėlesniuose tyrimuose Cabezas-Cruz ir kt., nagri-

nėję *Ixodes scapularis* rūšies erkių genetiką, nustatė net tris skirtingus genus, atsakingus už alfa-gal sintezę [10]. Crispell ir kt., tyrę *A. americanum* erkes, jų seilėse taip pat aptiko alfa-gal, nors šios erkės maitinasi tik žmogaus krauju, kuriame alfa-gal natūraliai nėra [11]. Vis dėlto vis daugiau tyrimų rodo, kad būtent erkių seilėse esančio alfa-gal kiekis yra pakankamas inicijuoti specifinių IgE gamybą prieš alfa-gal žmogaus organizme [12].

Daugelis mokslininkų vis dar nesutaria dėl tikslų AGS patogenezės mechanizmų, tačiau sutariama, kad erkių seilėse alfa-gal dažniausiai aptinkamas glikoproteinų ir glikolipidų junginiuose [13]. Nustatyta, kad imuninė sistema atpažįsta abu šiuos alfa-gal turinčius junginius, tačiau manoma, kad su glikoproteinais susijęs alfa-gal sukelia stipresnį imuninį atsaką [14]. Glikoproteinų sudėtyje esanti alfa-gal pirmiausia atpažįsta atminties B limfocitai, o glikolipidų – NK ląstelės, kurios inicijuoja interleukino-4 (IL-4) išsiskyrimą. B limfocitai, apdoroję glikoproteinus, pateikia jų peptidus naiviesiems T ląstelėms. IL-4 veikiamos T ląstelės skatina B limfocitų klasės rekombinaciją, dėl kurios pradedami gaminti IgE antikūnai prieš alfa-gal; jie prisijungia prie bazofilų ir mastocitų ląstelių paviršiaus [13]. Eksperimentinis Hils ir Hoffard tyrimas, atliktas su GGTA1 geno neturinčiomis pelėmis, pirmą kartą parodė, kad IL-4 yra esminis sensibilizacijos veiksnys ne tik alfa-gal, bet ir kitiems angliavandenių kilmės alergenams [15].

Kaip rodo daugelio aprašytų ligos atvejų analizės, skirtingai nei įprastoms maisto alergijoms, AGS būdingas uždelstas imuninis atsakas, dažniausiai pasireiškiantis praėjus 3–6 val. po žinduolių kilmės mėsos vartojimo (1 pav.) [16]. Vis dar diskutuojama, kodėl ši alerginė reakcija yra uždelsto tipo, tačiau manoma, kad tai gali būti susiję su riebalų virškinimu [17]. Įsijautrinusiems asmenims suvalgius ne primatų kilmės mėsos arba kitų produktų, kurių sudėtyje yra su lipidais susijusio alfa-gal, šie glikolipidai įtraukiami į riebalų arba baltymų makrokompleksus (chilomikronus, lipoproteinus) ir pernešami į limfą [18]. Patekę į sisteminę kraujotaką ir organizmo audinius, alfa-gal sąveikauja su IgE antikūnais, kurie jungiasi prie mastocitų ir bazofilų ląstelių paviršiaus, ir sukelia šių ląstelių degranuliaciją [13]. Manoma, kad ši patofiziologija lemia alerginę reakciją, kuri gali pasireikšti įvairaus intensyvumo simptomais – nuo dilgėlinės arba virškinimo trakto sutrikimų iki gyvybei pavojingos anafilaksijos (1 pav.) [16].

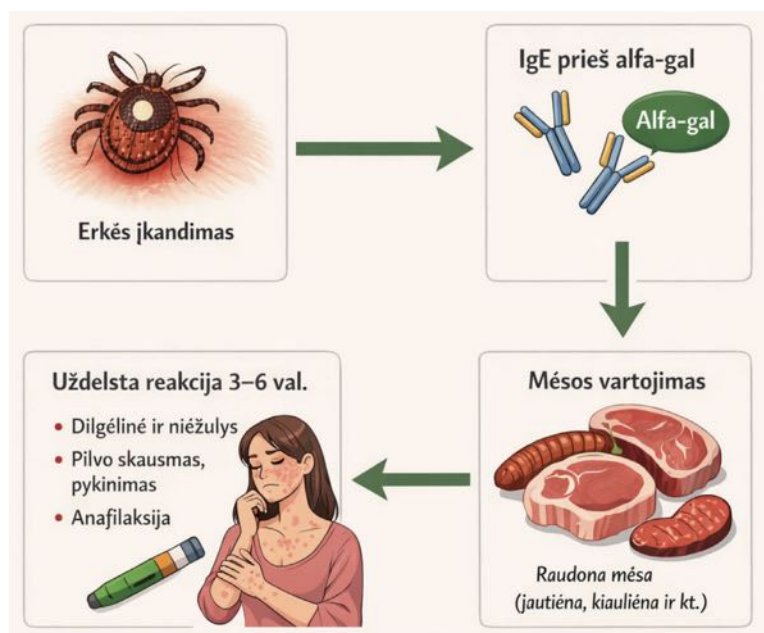
ALFA-GAL SINDROMO KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Dažniausi klinikiniai AGS požymiai, remiantis Commins ir kt. atlikta apžvalga,

kurioje analizuoti 2 500 pacientų klinikiniai atvejai:

- simptomai dažniausiai pasireiškia vyresniame amžiuje, nors iki tol alerginių reakcijų į gyvulinės kilmės produktus nebūdavo;
- alerginių reakcijų simptomai varijuoja nuo niežulio, angioedemos, pykinimo, vėmimo arba lokalsios dilgėlinės iki sunkių anafilaksinių reakcijų;
- skirtingai nei kitų maisto alergijų atveju, reakcija į alfa-gal yra uždelsta ir prasideda praėjus maždaug 3–6 val. po žinduolių mėsos arba jos produktų (pvz., pieno, želatinos) vartojimo;
- klinikinis pagerėjimas pastebimas taikant eliminuojamąją dietą ir vengiant raudonos mėsos produktų;
- anamnezėje dažnai nurodomos intensyvios vietinės reakcijos po erkių įkandimų [16, 19].

AGS diagnostika išlieka sudėtinga dėl neįprasto simptomų pobūdžio ir uždelstos reakcijos pradžios. Ankstyvieji klinikiniai tyrimai parodė, kad odos dūrio mėginiai (ODM) su standartiniais mėsos alergenų ekstraktais yra nepakankamai jautrūs ir dažnai pateikia klaidingai neigiamus rezultatus, t. y. susidaro mažesnės nei 2–4 mm papulės, todėl šis metodas nelaikomas patikimu vertinant galimą jautrumą alfa-gal [16, 19]. Tikslėnių rezultatų galima gauti atliekant įodinius mėginius (ID) su jautienos arba kiaulienos alergenais [16]. Vis dėlto, nustačius teigiamą reakciją tik į jautienos alergeną, reikėtų atmesti galimą alergiją karvės pienui, nes įsijautrinimas karvės pienui gali lemti reakciją į jautienos ekstraktą [20]. Nepaisant to, visi šie tyrimai kartu su maisto alergijų diagnostikoje auksiniu standartu laikomu provokaciniu mėginiu



1 pav. Alfa-gal sindromo ciklas (sudaryta straipsnio autorių, pasitelkiant dirbtinio intelekto priemones)

IgE – imunoglobulinas E.

Pulmonologija ir alergologija

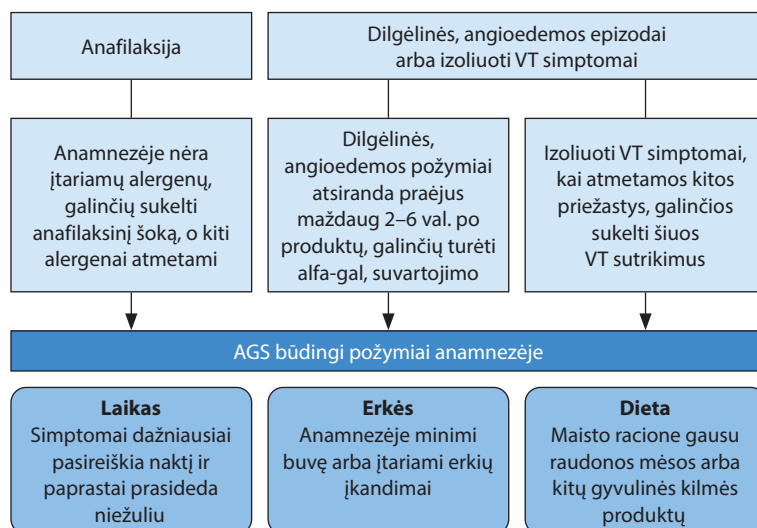
AGS diagnostikoje dažnai netaikomi, nes netgi mažiausi alergenų kiekiai gali sukelti anafilaksiją [21, 22].

Daugelis tyrėjų sutinka, kad vienas vertingiausių tyrimų AGS diagnostikoje – specifinių IgE antikūnų kiekio prieš alfa-gal nustatymas [23]. Nors šiuo metu nenustatytos tikslios IgE titro ribos AGS diagnozuoti, daugelio ekspertų nuomone, reikšmingu laikomas didesnis nei 0,1 IU/ml alfa-gal specifinių IgE kiekio padidėjimas [24, 25]. Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad daugeliui pacientų alfa-gal specifiniai IgE sudaro bent 1 proc. viso IgE kiekio, tačiau šio rodiklio dydis ne visada rodo alergijos sunkumą [26]. Nors šis metodas, derinamas kartu su klinikine anamneze, pasižymi aukštu jautrumu ir specifiskumu, dalis rezultatų vis dėlto gali būti klaidingai teigiami [16]. Pavyzdžiui, Fischer ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 300 medžiotojų, daugiau nei pusei tiriamųjų nustatytas padidėjęs alfa-gal IgE (daugiau nei 0,1 IU/ml), tačiau AGS simptomai pasireiškė tik penkiems asmenims [27]. Pagal naujausius duomenis, AGS diagnostikoje gali būti svarstomas bazofilų aktyvacijos testo naudojimas, kuris gali padėti atskirti išsijautrinimą alfa-gal nuo tikrojo AGS [28, 29]. Vis dėlto šie *in vitro* metodai, paremti CD63 žymens raiška bazofilų arba mastocitų degranuliacijos metu, ne visada prieinami ir reikalauja specializuotos laboratorinės įrangos [16, 29]. Klinikinėje AGS diagnostikoje svarstomi ir kiti naujos kartos metodai, tokie kaip histamino kiekio nustatymas, omikos technologijos, netgi dirbtinio intelekto taikymas. Visgi šie tyrimai nėra rutininiai, be to, iki šiol stinga vieningos nuomonės dėl jų reikšmės diagnozuojant AGS [30–32].

Apibendrinant galima teigti, kad AGS diagnostikos sunkumų kelia ne tik neįprastai uždelsta reakcija į alfa-gal, bet ir standartizuotų tyrimų galimybės ir jų prieinamumas klinikinėje praktikoje. Dažniausiai pasitaikantys diagnostikos sunkumai – pacientų kraujyje nustatomi alfa-gal specifiniai IgE, tačiau nėra aiškios klinikinės AGS anamnezės, arba, priešingai, simptomai būdingi AGS, tačiau kraujyje alfa-gal specifinių IgE nėra [16, 27]. Mokslininkų nutarimu, tiksliau diagnozuoti AGS padeda kompleksinis požiūris, apimantis išsamią klinikinę anamnezę, specifinių IgE prieš alfa-gal tyrimą ir, prireikus, papildomus tyrimus (2 pav.) [16, 18, 19].

ALFA-GAL SINDROMO GYDYMO PRINCIPAI

Kaip ir bet kurios kitos maisto alergijos atveju, pagrindinis AGS gydymo principas yra alergenų vengimas. Pirmiausia svarbi paciento edukacija ir griežtas



2 pav. Rekomenduojamas alfa-gal sindromo diagnostikos algoritmas (parengta pagal Commins ir kt.) [16]

AGS – alfa-gal sindromas; VT – virškinimo traktas.

raudonos mėsos ir jos produktų eliminavimas iš mitybos raciono [18]. Skirtingai nei daugelio kitų maisto alergijų atveju, AGS simptomai dažnai pasireiškia ne iš karto, o tik praėjus kelioms valandoms po raudonos mėsos arba jos produktų suvartojimo [2, 13]. Manoma, kad AGS patogenezėje uždelstos reakcijos pasireiškimui didelę įtaką daro lipidai; netgi gyvulinės kilmės riebalai (pvz., taukai, riebus pieno produktai arba tam tikros perdirbtos mėsos formos) gali sukelti sunkią alerginės reakcijos formą [13, 39]. AGS atveju pacientai turi vengti net ir termiškai apdorotų raudonos mėsos produktų, nes alfa-gal nėra baltyminės kilmės, todėl denatūracija šiuo atveju neturi reikšmės [33]. Svarbu, kad ne tik pacientai, bet ir gydytojai žinotų, jog alfa-gal gali būti aptinkama ne tik žinduolių mėsoje ar jos produktuose, bet ir vaistiniuose preparatuose ar gyvulinės kilmės protezuose (1 lentelė) [16, 39]. Pavyzdžiui, keliuose aprašytuose AGS klinikiniuose atvejuose nurodytos sunkios alerginės reakcijos į hepariną, natūraliai išgaunamą iš kiaulių žarnyno, arba kardiochirurgijoje naudojamus biologinius vožtuvų implantus [34, 35, 39]. Ilgainiui alfa-gal IgE kiekis gali kisti, todėl daugelis mokslininkų sutinka, kad pakartotinių erkų įkandimų vengimas reikšmingai mažina pacientų išsijautrinimą alfa-gal ir yra svarbus AGS kontrolės veiksnys [36, 37].

Standartizuoto medikamentinio AGS gydymo nėra. Kai kurie moksliniai šaltiniai nurodo, kad, pasireiškus AGS simptomams, gali būti skiriami antihistamininiai vaistai arba gliukokortikoidai, o sunkios alerginės reakcijos, t. y. anafilaksijos, atveju būtinas adrenalino automatinis švirkštiklis [16, 37]. Patvirtinus AGS diagnozę, pacientui rekomenduojama nuolat su savimi turėti adrenalino automatinį švirkštiklį, ypač jei anksčiau buvo pasireiškusi anafilaksija [36]. Duomenų apie

alergenų specifinės imunoterapijos (ASIT) taikymą AGS simptomų kontrolėje kol kas nepakanka. Nors Ūnal ir kt. tyrime pacientams taikyta ASIT, o rezultatai parodė, kad visiems tirtiems pacientams alfa-gal IgE kiekis reikšmingai sumažėjo, vis dar stinga tyrimų, kurie pagrįstų šio metodo veiksmingumą klinikinėje praktikoje [38].

Taigi, AGS gydymas grindžiamas pacientų edukacija, alergenų atpažinimu, eliminuojamąja dieta ir pakartotinių erkių įkandimų prevencija. Šiuo metu vis dar nėra standartizuoto, gairėmis abiprėžto medikamentinio gydymo protokolo.

IŠVADOS

Neseniai aprašytas alfa-gal sindromas yra unikali ir iššūkius kelianti būklė ne tik pacientams, bet ir gydytojams. Šio sindromo patogenezės veiksnys – pakartotiniai erkių įkandimai, dėl kurių pasireiškia alerginė reakcija į žinduolių kilmės raudonos mėsos produktus. Šio sindromo diagnostika dažniausiai grindžiama IgE antikūnų prieš alfa-gal nustatymu ir klinikinių simptomų vertinimu, tačiau diagnostiniai tyrimai ne visada prieinami. Dėl to uždelstas (praėjus 3–6 val.) alerginės reakcijos pasireiškimas, suvalgius raudonos mėsos produktų, laikomas vienu būdingiausių šios ligos požymių. Pagrindiniai AGS gydymo principai – eliminuojamoji dieta, alergenų vengimas ir erkių įkandimų prevencija, kuri, kaip nurodoma, ilgai gali reikšmingai sumažinti IgE antikūnų prieš alfa-gal kiekį pacientų kraujyje. Alergenų specifinė imunoterapija minima kaip galimas gydymo metodas ateityje, tačiau šiuo metu vis dar stinga tyrimų, patvirtinančių šio metodo saugumą ir veiksmingumą kasdieninėje klinikinėje praktikoje.

LITERATŪRA

1. Santra G, Pantazis DA. Conformational profile of galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) and structural basis of its immunological response. *Chem Eur J*. 2025;31:e202500050.
2. Hilger C, Fischer J, Wölbing F, Biedermann T. Role and mechanism of galactose- α -1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(1):3.
3. Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti- α -galactosyl specificity. *J Exp Med*. 1984;160(5):1519–31.
4. Lee EJ, Lee H, Park EM, Kang HJ, Kim SJ, Park CG. Immunoglobulin M and immunoglobulin G subclass distribution of anti-galactose- α -1,3-galactose and anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies in healthy Korean adults. *Transplant Proc*. 2021;53(5):1762–70.
5. Kersh GJ, Salzer J, Jones ES, Binder AM, Armstrong PA, Choudhary SK, et al. Tick bite as a risk factor for α -gal-specific immunoglobulin E antibodies and development

1 lentelė. Maisto produktų, vaistinių preparatų ir medicinos priemonių, galinčių sukelti reakcijas sergant alfa-gal sindromu, klasifikacija pagal santykinę riziką [37]

Kategorija	Tipas	Šaltinis
Pirminė rizika (didelė rizika)	Maistas	Raudona mėsa (jautiena, kiauliena, aviena, elniena)
		Vidaus organai (kiaulių inkstai, kepenys, širdis, žarnos)
		Kiaulienos žarnų apvalkalai (pvz., dešros)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Cetuksimabas
Antrinė rizika (galima tolerancija, tačiau būtinas atsargumas)	Maistas	Pieno produktai (pienas, sūris, jogurtas, sviestas)
		Želatina (zefyrai, želė saldainiai ir kt.)
		Kolagenas (pvz., jautienos kolageno apvalkalai)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Kiaulės taukai
		Želatinos turinčios vakcinos (pvz.: MMR*, geltonojo drugio)
		Galvijų ir kiaulių širdies vožtuvai
		Kasos fermentų pakaitinė terapija
		Polivalentinis imuninės Fab preparatas
	Nepakankami duomenys (neaiški rizika)	Konservuotas tunas (galima kontaminacija žinduolių audiniais)
		Vištiena arba žuvis, kepta ant grilio, ant kurio prieš tai kepta raudona mėsa
		Želatina (kapsulės, hemostatinės medžiagos ir kt.)
		Heparinas
		Stearino rūgštis arba magnio stearatas (daugelio tablečių sudėtis)
	Vaistiniai preparatai, medicinos priemonės	Glicerolis (suspensijos, pvz., paracetamolio sirupas)
		Laktozė ir jos dariniai (pvz., aspirinas, kai kurie injekciniai vaistiniai preparatai)

* MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina. Pirminė rizika → rekomenduojama vengti; antrinė → kai kurie pacientai toleruoja; nepakankami duomenys → vertinti individualiai kiekvienam pacientui.

of α -gal syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(4):472–8.

6. Young I, Prematunge C, Pussegoda K, Corrin T, Waddell L. Tick exposures and α -gal syndrome: a systematic review of the evidence. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021;12(3):101674.
7. Apostolovic D, Mihailovic J, Commings SP, Wijnveld M, Kazimirova M, Starkhammar M, et al. Allergenomics of the tick *Ixodes ricinus* reveals important α -Gal-carrying IgE-binding proteins in red meat allergy. *Allergy*. 2020;75(1):217–20.
8. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy*. 2013;68(4):549–52.
9. Fischer J, Riel S, Fehrenbacher B, Frank A, Schaller M, Biedermann T, et al. Spatial distribution of α -gal in *Ixodes ricinus*: a histological study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(5):101506.
10. Cabezas-Cruz A, Espinosa PJ, Alberdi P, Šimo L, Valdés JJ, Mateos-Hernández L, et al. Tick galactosyltransferases are involved in α -Gal synthesis and play a role during *Anaplasma phagocytophilum* infection and *Ixodes scapularis* tick vector development. *Sci Rep*. 2018;8(1):14664.
11. Crispell G, Commings SP, Archer-Hartman SA, Choudhary S, Dharmarajan G, Azadi P, et al. Discovery of α -gal-containing antigens in North American tick species believed to induce red meat allergy. *Front Immunol*. 2019;10:1056.

12. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, Santos LCB, McKay CS, Sanhueza CA, et al. Amblyomma sculptum tick saliva: α -Gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil. *Int J Parasitol.* 2016;46(3):213–20.
13. Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodžić A, de la Fuente J, Swoboda I. The α -gal syndrome and potential mechanisms. *Front Allergy.* 2021;2:783279.
14. Chakrapani N, Fischer J, Swiontek K, Codreanu-Morel F, Hannachi F, Morisset M, et al. α -Gal present on both glycolipids and glycoproteins contributes to immune response in meat-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(2):396–405.e11.
15. Hils M, Hoffard N, Iuliano C, Kreft L, Chakrapani N, Swiontek K, et al. IgE and anaphylaxis specific to the carbohydrate α -gal depend on IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(4):1050–1062.e6.
16. Commins SP. Diagnosis and management of α -gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):667–676.
17. Wilson JM, Platts-Mills TAE. The oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose and the α -Gal syndrome: insights from an epitope that is causal in immunoglobulin E-mediated immediate and delayed anaphylaxis. *EMJ Allergy Immunol.* 2018;3(1):89–98.
18. Vaz-Rodrigues R, Mazuecos L, de la Fuente J. Current and future strategies for the diagnosis and treatment of the α -gal syndrome (AGS). *J Asthma Allergy.* 2022;15:957–69.
19. Platts-Mills TAE, Li R, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -Gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):15–23.e1.
20. Zaky Ghobrial EM, El-Deeb MT, Awad YMM, Radwan NM. The frequency of beef allergy in children with cow milk allergy. *QJM.* 2024;117(2):hcae175.767.
21. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(3):155–64.
22. de la Fuente J, Cabezas-Cruz A, Pacheco I. α -gal syndrome: challenges to understanding sensitization and clinical reactions to α -gal. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(9):905–11.
23. Jappe U, Minge S, Kreft B, Ludwig A, Przybilla B, Walker A, et al. Meat allergy associated with galactosyl- α -(1,3)-galactose (α -Gal): closing diagnostic gaps by anti- α -Gal IgE immune profiling. *Allergy.* 2018;73(1):93–105.
24. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J, et al. Investigation into the α -gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2348–58.e4.
25. Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, Commins SP, Iweala OI, Platts-Mills TAE, et al. Galactose α -1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):598–602.
26. Apostolovic D, Grundström J, Perusko M, Kiewiet MBG, Hamsten C, Starkhammar M, et al. Course of IgE to α -Gal in a Swedish population of α -Gal syndrome patients. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(10):e12087.
27. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS, et al. Prevalence of type I sensitization to α -gal in forest service employees and hunters. *Allergy.* 2017;72(10):1540–7.
28. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, et al. The basophil activation test differentiates between patients with α -gal syndrome and asymptomatic α -gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):182–9.
29. Passanisi S, Lombardo F, Crisafulli G, Salzano G, Aversa T, Pajno GB. Novel diagnostic techniques and therapeutic strategies for IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(2):124–30.
30. Richens JG, Lee CM, Johri S. Improving the accuracy of medical diagnosis with causal machine learning. *Nat Commun.* 2020;11(1):3923.
31. Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, Mateos-Hernández L, Duscher GG, Sinha DK, et al. Environmental and molecular drivers of the α -Gal syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1210.
32. Larsen LF, Juel-Berg N, Hansen KS, Clare Mills EN, van Ree R, Poulsen LK, et al. A comparative study on basophil activation test, histamine release assay, and passive sensitization histamine release assay in the diagnosis of peanut allergy. *Allergy.* 2018;73(1):137–44.
33. Apostolovic D, Tran TAT, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, Van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy.* 2014;69(10):1308–15.
34. Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, Platts-Mills TAE, Commins SP. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):637–8.
35. Zvara J, Smith AL, Mazzeffi MA, Kleiman AM, Tanaka K, Smith AR, et al. α -gal syndrome and cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(11):2805–11.
36. Patel C, Iweala OI. “Doc, will I ever eat steak again?”: diagnosis and management of α -gal syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(6):816–24.
37. Platts-Mills TAE, Li R, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and management of patients with the α -gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2020;8(1):15–23.
38. Ünal D, Eyice-Karabacak D, Kutlu A, Demir S, Tüzer C, Arslan AF, et al. Oral immunotherapy in α -gal red meat allergy: could specific IgE be a potential biomarker in monitoring management? *Allergy.* 2023;78(12):3241–51.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų PD-L1 raiškos, naviko mikroaplinkos ir genetinio profilio tyrimas

PD-L1 EXPRESSION, TUMOUR IMMUNE MICROENVIRONMENT
AND COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING IN PATIENTS WITH
NON-SMALL CELL LUNG CANCER

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. 2025 m. rugsėjo 18 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Giedrė Gurevičienė sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų PD-L1 raiškos, naviko mikroaplinkos ir genetinio profilio tyrimas“. Disertacija rengta 2018–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

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

Disertacijos gynimo taryba:

prof. Rasa Ugenskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Arschang Valipour (Karlo Landšteinerio plaučių tyrimų ir onkologinių plaučių ligų institutas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

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

doc. dr. Dainius Jančiauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

dr. Erika Korobeinikova (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Summary. Giedrė Gurevičienė successfully defended a doctoral dissertation “PD-L1 expression, tumour immune microenvironment and comprehensive genomic profiling in patients with non-small cell lung cancer” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on September 23, 2024. The dissertation has been prepared at the Department of Pulmonology at the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2018–2024 year. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

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

The Defense Council:

Prof. Rasa Ugenskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Arschang Valipour (Karl-Landsteiner-Institute for Lung Research and Pulmonary Oncology, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

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

Doc. Dr. Dainius Jančiauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dr. Erika Korobeinikova (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1891>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena dažniausių onkologinių ligų ir pagrindine mirtingumo nuo vėžio priežastimi [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro iki 80 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Tai heterogeniška ir mutageniška liga, pasižyminti onkogeni-

nėmis mutacijomis ir sudėtingais imuninės sistemos išvengimo mechanizmais.

Imuninės sistemos kontrolės taškų – programuotos ląstelių žūties receptoriaus 1 (PD-1) ir programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) – atradimas bei imunoterapijos (anti-PD-1, anti-PD-L1) taikymas

reikšmingai pagerino pacientų, sergančių NSLPV, gydymo rezultatus, tačiau atsakas stebimas tik daliai pacientų [2, 3]. PD-L1 inhibitorių veikimo mechanizmas grindžiamas PD-L1 ir PD-1 sąveikos blokavimu T ląstelėse, atkuriant antinavikinį imuninį atsaką [4]. Nors PD-L1 raiška yra vienintelis kliniškai patvirtintas žymuo, taikomas atrenkant NSLPV sergančius pacientus imunoterapijai, jo prognostinė ir predikcinė vertė yra ribota: atsakas į gydymą galimas ir esant neigiamai PD-L1 raiškai, o kai kuriais atvejais gydymas būna neveiksmingas net esant aukštai raiškai [5, 6]. Nustatyta, kad imuninės ląstelės, pasižyminčios PD-L1 raiška, prisideda prie T ląstelių antinavikinio atsako slopinimo ir padeda navikinėms ląstelėms išvengti imuninės sistemos kontrolės. Šių procesų mechanizmai neviseiškai aiškūs, o dauguma tyrimų atlikta metastazavusio NSLPV atveju [5–7]. Klinikinėje praktikoje stebima, kad ankstyvosioms NSLPV stadijoms būdinga mažesnė PD-L1 raiška nei vėlyvosioms, todėl galima daryti prielaidą, kad naviko PD-L1 raiškos ryšiai su naviko mikroaplinka gali skirtis priklausomai nuo ligos stadijos, tačiau duomenys išlieka fragmentiški [3, 8, 9]. Be to, nustatyta, kad naviko vystymuisi ir augimui svarbus ne tik imuninių ląstelių buvimas, bet ir jų erdvinis pasiskirstymas naviko audinyje [10].

Naudojant naujos kartos sekoskaitos metodus, atlikus įvairių vėžio tipų genetinio profilio analizę, nustatyta, kad tam tikri genetiniai pokyčiai ir TMB gali būti susiję su pacientų atsaku į gydymą ir prognoze, tačiau rezultatai išlieka prieštaringi [11–14]. Taip pat nustatytas ryšys tarp tam tikrų genetinių pokyčių, PD-L1 raiškos ir TMB lygio [15]. Kai kurios genetinės mutacijos siejamos su atsparumu gydymui ir greitu ligos progresavimu [1, 16].

Remiantis šiais duomenimis, PD-L1 raiškos, naviko mikroaplinkos, genetinių pokyčių ir TMB tarpusavio ryšių analizė gali padėti geriau suprasti mechanizmus, kuriais navikas geba išvengti imuninės sistemos priežiūros, ir prisidėti prie naujų prognostinių bei predikcinių žymenų, svarbių gydant NSLPV, nustatymo.

Tyrimo tikslas – įvertinti pacientų, sergančių ankstyvosios stadijos ir išplitusiu NSLPV, PD-L1 raišką, naviko mikroaplinką ir genetinį profilį.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti ankstyvosios stadijos NSLPV sergančių pacientų, kuriems taikytas chirurginis gydymas, navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raišką bei nustatyti jų ryšį su klinikiniais pacientų duomenimis, morfologinėmis naviko savybėmis ir naviką infiltruojančiomis imuninėmis ląstelėmis.
2. Nustatyti ryšį tarp navikinių ir imuninių ląstelių, pasižyminčių PD-L1 raiška, pasiskirstymo naviko mikroaplinkoje ir naviko imuninių fenotipų

pacientams, kuriems dėl ankstyvosios stadijos NSLPV atliktas chirurginis gydymas.

3. Įvertinti metastazavusiu NSLPV sergančių pacientų navikinių ląstelių PD-L1 raišką ir naviko genominį profilį.
4. Įvertinti išplitusiu NSLPV sergančių pacientų navikinių ląstelių PD-L1 raiškos ryšius su klinikiniais duomenimis, morfologinėmis naviko savybėmis, genetiniais pokyčiais ir TMB.
5. Įvertinti navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos, naviko imuninės mikroaplinkos ir genomio profilio prognostinę ir predikcinę reikšmę pacientams, sergantiems ankstyvosios stadijos ir metastazavusiu NSLPV.

Tyrimo naujumas

Imunoterapija žengia į naują etapą – nuo išplitusio ir metastazavusio NSLPV gydymo pereinama prie ankstyvųjų ligos stadijų gydymo, siekiant prailginti pacientų išgyvenamumą ir atitolinti ligos atsinaujinimą [3, 8, 9, 17–19]. Vis dėlto, kaip ir metastazavusio NSLPV atveju, šios terapijos veiksmingumas ankstyvosioms ligos stadijoms išlieka ribotas. Imunoterapija, taikant anti-PD-1 / anti-PD-L1 preparatus, pagrįsta T limfocitų reaktyvacija po antikūnų prisijungimo prie PD-1 / PD-L1 receptorių, kurie dažniausiai ekspresuojami naviko ląstelėse [4]. Tolesni tyrimai atskleidė netradicinę PD-1 / PD-L1 kelio funkcinę ašį, pabrėžiančią naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, ypač limfocitų ir makrofagų, reikšmę naviko mikroaplinkoje [20]. Vis dėlto mokslinių duomenų apie PD-L1 raišką ir jos ryšius su naviko mikroaplinka ankstyvųjų stadijų NSLPV atvejais stinga. Kiek žinoma, tai yra pirmasis tyrimas, kuriame atlikta išsami PD-L1 raiškos ryšių su naviko mikroaplinka analizė. Tyrimas apima platų naviką infiltruojančių imuninių ląstelių spektrą, taip pat vertinamas ryšys tarp jų pasiskirstymo naviko parenchimoje ir stromoje su navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška. Atsižvelgiant į imuninių ląstelių pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje, nustatomi skirtingi imuniniai fenotipai ir jų ryšys su navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška.

Be to, ribotas imunoterapijos (anti-PD-1 / anti-PD-L1) veiksmingumas, sergant NSLPV, dažnai siejamas su pirminiu atsparumu ir greitu ligos progresavimu [16, 21]. Naujos kartos sekoskaita padeda identifikuoti su šiais procesais susijusius genetinius pokyčius, todėl šiame tyrime papildomai atlikta PD-L1 raiškos ir genetinio profilio analizė, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kuriems nustatytas greitas ligos progresavimas.

METODAI IR TYRIMO EIGA

Į tyrimą įtraukti 122 pacientai, kuriems nustatytas NSLPV. Tyrimą sudarė retrospektyvioji ir perspektyvioji dalys (1 pav.). Jis atliktas 2018–2025 m. Kauno

klinikų Pulmonologijos ir Patologijos klinikose. Tyrimo protokolą patvirtino Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (protokolo Nr. BE-2-44). Visi dalyviai pasirašė informuoto sutikimo formą, išskyrus retrospektyviosios dalies pacientus, mirusius iki tyrimo pradžios.

Į tyrimą įtraukti 18–99 metų pacientai (vyrai ir moterys), kuriems histologiškai patvirtintas NSLPV, gautas pakankamas histologinės medžiagos kiekis imunohistocheminiam tyrimui ir naujos kartos sekoskaitai atlikti, nenustatyta EGFR geno mutacija (metastazavusio plaučių vėžio atveju) ir gautas informuoto asmens sutikimas.

Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems per pastaruosius penkerius metus nustatyta kita onkologinė liga, diagnozuota jungiamojo audinio liga, nustatyta nestabili sisteminė būklė (pvz., aktyvi infekcija, LOPL paūmėjimas ir kt.), pasireiškusį per mėnesį iki operacijos arba biopsijos, taikytas gydymas antibiotikais arba gliukokortikosteroidais tuo pačiu laikotarpiu, taip pat nėščios ar žindančios moterys bei socialiai pažeidžiami asmenys.

Klinikiniai ir morfologiniai duomenys surinkti iš medicininių dokumentacijų. Pacientai, per gyvenimą surūkę daugiau nei 100 cigarečių, laikyti rūkaliais (dabartiniais arba buvusiais), kitu atveju – nerūkančiais žmonėmis. Rūkymo intensyvumas vertintas pakmečiais: per dieną surūkytų cigarečių pakelių skaičius dauginamas iš rūkymo metų skaičiaus.

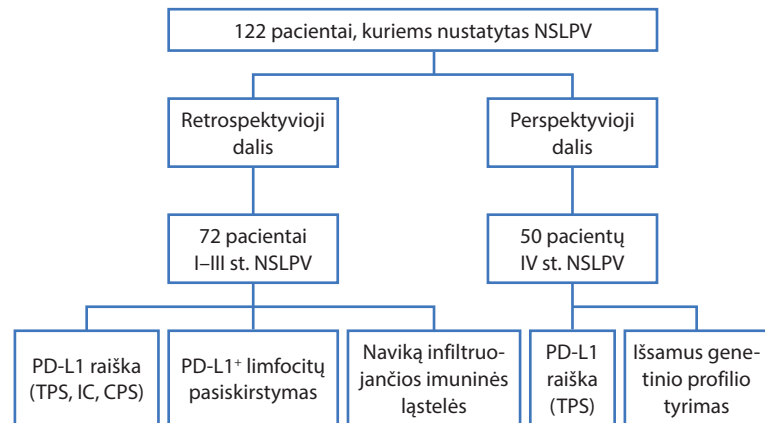
Imunohistocheminis (IHC) dažymas atliktas naudojant formalinę fiksuotą ir parafinę įlietą (FFPE) NSLPV pacientų chirurginę ir biopsinę medžiagą, automatizuotu „Roche Ventana Benchmark XT“ aparatu. PD-L1 dažyti naudotas pelių monokloninis anti-PD-L1 antikūnas („22C3 pharmDx Agilent / Dako“), o vertinimas atliktas šviesiniu mikroskopu („Olympus BX50“) dviejų tyrėjų. Abejotini atvejai peržiūrėti pakartotinai, kol pasiektas bendras sutarimas.

Atliekant PD-L1 raiškos analizę patikrinta dažymo kokybė ir kontroliniai audiniai – placenta bei tonzilė. Analizuotas visas pjūvyje esantis navikinis audinys, išskyrus suirusias ląsteles ir normalų plaučių audinį [22, 23]. Navikinės ląstelės laikytos PD-L1 teigiamosiomis, kai nustatytas bet kokio intensyvumo membranos dažymasis, o imuninės ląstelės – kai dažymasis nustatytas membranoje arba citoplazmoje [24].

Ankstvyosios stadijos NSLPV atveju PD-L1 raiškos vertinimas atliktas naudojant tris vertinimo metodus:

- Naviko proporcijos balą

$$TPS = \frac{\text{PD-L1 teigiamosios navikinės ląstelės}}{\text{visos navikinės ląstelės}} \times 100$$



1 pav. Tyrimo struktūra

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; PD-L1+ limfocitas – PD-L1 teigiamieji limfocitai; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; TPS – naviko proporcijos balas; IC – imuninių ląstelių balas; CPS – sudėtinis proporcijų balas.

- Imuninių ląstelių balą

$$IC = \frac{\text{PD-L1 teigiamosios navikinės ląstelės (limfocitai ir makrofagai)}}{\text{užimamas naviko plotas}}$$

- Sudėtinį proporcijos balą

$$CPS = \frac{\text{PD-L1 teigiamosios navikinės ląstelės} + \text{PD-L1 teigiamosios imuninės ląstelės}}{\text{visos navikinės ląstelės}} \times 100$$

Metastazavusio NSLPV atveju taikytas TPS metodas. Remiantis ankstesniais tyrimais, navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (TPS, IC ir CPS) laikyta teigima, jei siekė arba viršijo 1 proc. Pagal navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raišką pacientai suskirstyti į tris grupes: taikant TPS – neigiama (iki 1 proc.), maža (1–49 proc.) ir didelė (50 proc. ir daugiau); taikant IC ir CPS – neigiama (iki 1 proc.), maža (1–9 proc.) ir didelė (10 proc. ir daugiau).

Atsižvelgiant į ankstesniuose tyrimuose nustatytas reikšmingas PD-L1 raiškos ir naviko imuninio fenotipo sąsajas, šiame tyrime, įvertinus naviką infiltruojančių imuninių ląstelių pasiskirstymą pagal medianas, išskirti trys naviko imuniniai fenotipai: dykumos – maža imuninių ląstelių infiltracija stromoje ir parenchimoje; atribotasis – maža infiltracija parenchimoje, bet didelė stromoje; uždegiminis – didelė imuninių ląstelių infiltracija parenchimoje.

PD-L1 raiška naviką infiltruojančiuose limfocituose vertinta 10 reprezentatyviausių audinio pjūvio mikroskopinių laukų (HPFs, $\times 400$ didinimas). PD-L1+ limfocitai kiekybiškai įvertinti atskirai naviko parenchimoje ir stromoje, remiantis ankstesniais klinikiniais tyrimais, kurie atskleidė, kad imuninių ląstelių pasiskirstymas skirtingose naviko srityse susijęs su skirtinga pacientų prognoze [10]. Pagal medianą atvejai suskirstyti į mažos ir didelės PD-L1+ limfocitų raiškos grupes.

Disertacijos

CD4⁺ T ląstelių, CD8⁺ T ląstelių, Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių, IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių bei M1 ir M2 makrofagų infiltracija įvertinta ir publikuota ankstesniuose tyrimuose [10, 25, 26].

Naviko genetinis profilis tirtas taikant „FoundationOne CDx“ platformą – kompiuterinę *in vitro* diagnostikos testą, pagrįstą naujos kartos sekoskaitos technologija, kuri leidžia išsamiai nustatyti genetinius pokyčius 324 vėžiui reikšminguose genuose ir TMB. „FoundationOne“ tyrimas atliktas Vokietijoje, naudojant DNR, išskirtą iš nedažytų FFPE NSLPV mėginių, pagal prieinamumo programą. Remiantis ankstesnių klinikinių tyrimų duomenimis, didelis TMB apibrėžtas kaip viršijantis 10 mut./Mb [27].

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą „IBM SPSS Statistics“ (25 versija).

REZULTATAI

Navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (TPS, IC ir CPS) ir PD-L1⁺ limfocitų pasiskirstymas naviko mikroaplinkoje vertinti analizuojant 72 pacientų, sergančių I–III stadijų NSLPV ir gydytų chirurginiu būdu, navikinį audinį.

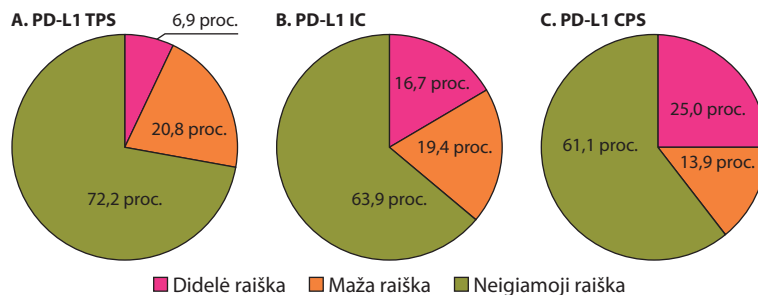
Navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS) ir genomis profilis tirti 50 IV stadijos NSLPV sergančių pacientų. Pagal standartinę klinikinę protokolą EGFR mutacijos nustatytos PGR metodu, o teigiami atvejai neįtraukti. Dauguma biopsijų (iki dviejų trečdalių) paimtos iš pirminių plaučių navikų, likusios – iš limfmazgių arba tolimųjų metastazių.

Sergant I–III stadijų NSLPV, teigiamoji navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS) nustatyta 27,8 proc., imuninių ląstelių (IC) – 36,1 proc. (n = 26) ir bendra navikinių ir imuninių (CPS) – 38,9 proc. (n = 28) – atvejų (2 pav.).

Atliekant trijų PD-L1 raiškos vertinimo metodų tarpusavio palyginimą, nustatyti statistškai reikšmingi ryšiai: PD-L1 TPS susijęs su PD-L1 IC ($r = 0,585$, $p = 0,001$) bei su PD-L1 CPS ($r = 0,759$, $p = 0,001$). Pagal PD-L1 raiškos grupes (neigiamoji ir teigiamoji) atitikimas buvo vidutinis tarp TPS ir IC ($\kappa = 0,556$), reikšmingas tarp TPS ir CPS ($\kappa = 0,63$) ir labai didelis tarp CPS ir IC ($\kappa = 0,941$) vertinimo metodų.

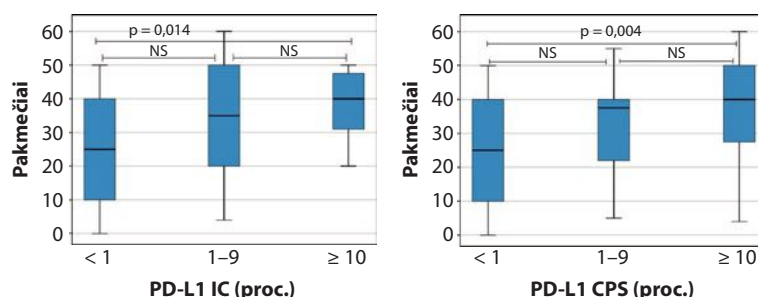
Esant teigiamajai navikinių ląstelių PD-L1 raiškai (TPS), dažniau nustatyta plokščiųjų ląstelių karcinoma nei adenokarcinoma (atitinkamai – 43,3 proc. ir 19,4 proc., $p < 0,05$). Be to, nustatytas teigiamasis ryšys tarp rūkymo intensyvumo ir imuninių bei bendros navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos (IC ir CPS) (3 pav.).

Teigiamoji imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC)



2 pav. PD-L1 raiška I–III stadijų NSLPV: A – PD-L1 TPS; B – PD-L1 IC; C – PD-L1 CPS

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas; IC – imuninių ląstelių balas; CPS – sudėtinis proporcijos balas.



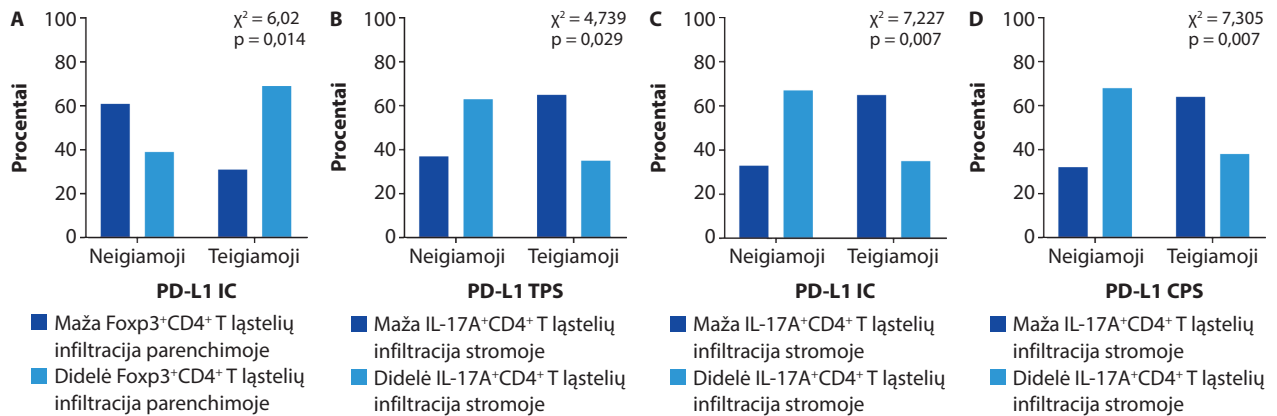
3 pav. Ryšys tarp navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos ir rūkymo intensyvumo, išreikšto pakmečiais, esant ankstyvosios stadijos NSLPV: A – PD-L1 IC ir rūkymo intensyvumas; B – PD-L1 CPS ir rūkymo intensyvumas

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; IC – imuninių ląstelių balas; CPS – sudėtinis proporcijos balas.

dažniau nustatyta pacientams, kurių naviko audinyje buvo didelė CD4⁺ T ląstelių infiltracija, palyginti su pacientais, kurių navikų infiltracija CD4⁺ T ląstelėmis buvo maža (atitinkamai – 50 proc. ir 23,7 proc., $p = 0,02$). O teigiamoji bendra navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (CPS) dažniau nustatyta pacientams, kurių navikiniame audinyje buvo didelė ne tik CD4⁺, bet ir CD8⁺ T ląstelių infiltracija, palyginti su pacientais, kurių naviko audinio infiltracija CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelėmis buvo maža (atitinkamai – 52,9 proc. ir 26,3 proc., $p = 0,021$ ir 52,9 proc. ir 26,3 proc., $p = 0,048$). Navikuose, turinčiuose didelę navikinių ląstelių PD-L1 raišką (TPS), stebėta didesnė M2 makrofagų infiltracija, palyginti su maža navikinių ląstelių PD-L1 raiška (mediana atitinkamai – 168 ir 104, $p < 0,05$).

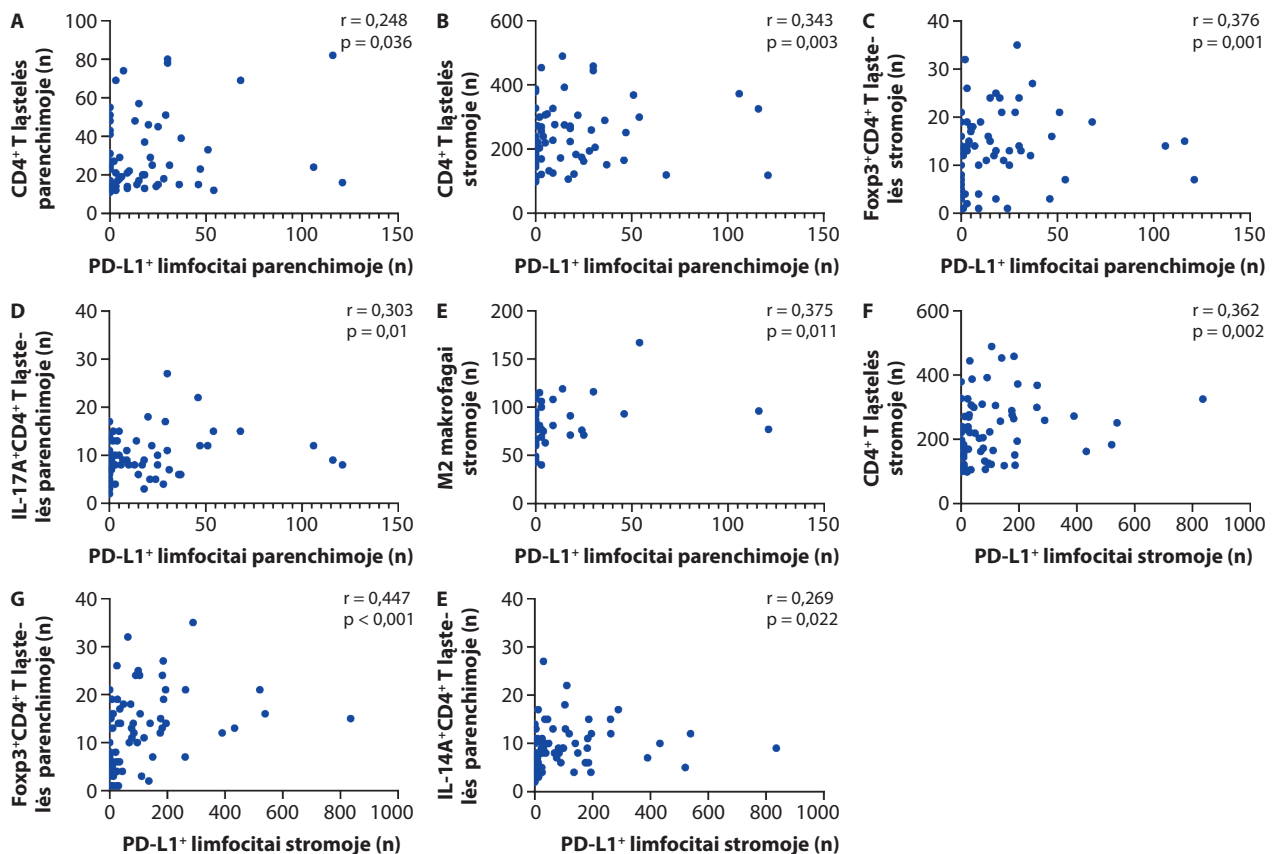
Vertinant PD-L1 raišką TPS, IC ir CPS metodais, neatsižvelgiama į PD-L1 teigiamųjų ląstelių erdvinį pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje, todėl papildomai atliktas PD-L1⁺ limfocitų pasiskirstymo naviko parenchimoje ir stromoje vertinimas visiems 72 ankstyvosios NSLPV stadijos pacientams (įskaitant PD-L1 iki 1 proc. atvejus).

Didesnė PD-L1⁺ limfocitų infiltracija stebėta naviko stromoje, palyginti su parenchima (mediana atitinkamai – 36,5 ir 5, $p = 0,01$). Vyraujanti PD-L1⁺ limfocitų infiltracija naviko parenchimoje dažniau nustatyta vyresnio amžiaus pacientams, palyginti su jaunesniaisiais (mediana atitinkamai – 14 ir 2, $p = 0,036$). O didesnė



4 pav. Ryšys tarp navikinių bei imuninių ląstelių PD-L1 ir naviką infiltruojančių imuninių ląstelių, atsižvelgiant į jų pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje, esant ankstyvosios stadijos NSLPV: A – PD-L1 IC ir Fcpx3⁺CD4⁺ T ląstelės parenchimoje; B – PD-L1 TPS ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelės stromoje; C – PD-L1 IC ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelės stromoje; D – PD-L1 CPS ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelės stromoje

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas; IC – imuninių ląstelių balas, CPS – sudėtinis proporcijos balas.

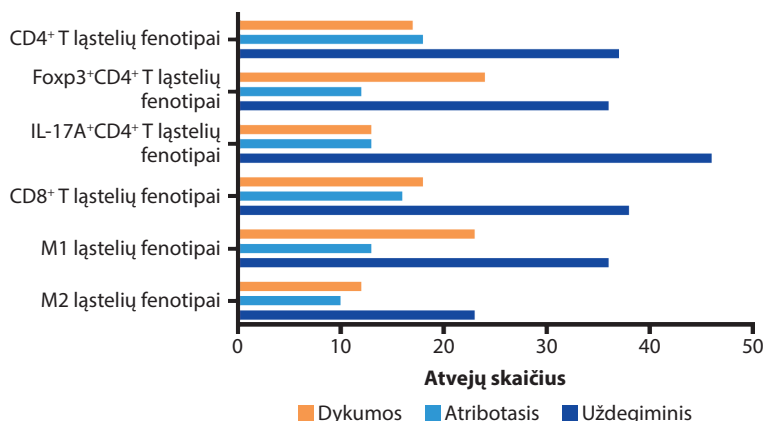


5 pav. Ryšys tarp naviką infiltruojančių PD-L1⁺ limfocitų ir imuninių ląstelių, atsižvelgiant į jų pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje, esant ankstyvosios stadijos NSLPV: A – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų parenchimoje ir CD4⁺ T ląstelių toje pačioje srityje; B – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų parenchimoje ir CD4⁺ T ląstelių stromoje; C – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų parenchimoje ir Fcpx3⁺CD4⁺ T ląstelių toje pačioje srityje; D – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų parenchimoje ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių toje pačioje srityje; E – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų parenchimoje ir M2 makrofagų stromoje; F – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų stromoje ir CD4⁺ T ląstelių toje pačioje srityje; G – vidutinio stiprumo teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų stromoje ir Fcpx3⁺CD4⁺ T ląstelių parenchimoje; H – silpnas teigiamasis ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų stromoje ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių parenchimoje

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; PD-L1⁺ limfocitai – PD-L1 teigiamieji limfocitai.

PD-L1⁺ limfocitų infiltracija stromoje stebėta tarp rūkalių, palyginti su nerūkiančiais (mediana atitinkamai – 44 ir 8, $p = 0,043$). Nustatytas teigiamasis ryšys tarp rūkymo intensyvumo, išreikšto pakmečiais, ir PD-

L1⁺ limfocitų infiltracijos dydžio, nepriklausomai nuo jų pasiskirstymo naviko mikroaplinkoje: parenchimoje ($r = 0,294$; $p = 0,016$), stromoje ($r = 0,284$; $p = 0,021$) ir visame naviko audinyje ($r = 0,276$; $p = 0,025$).



6 pav. Naviko imuniniai fenotipai, atsižvelgiant į naviką infiltruojančių imuninių ląstelių pasiskirstymą, esant ankstyvosios stadijos NSCLP

1 lentelė. Ryšys tarp PD-L1⁺ limfocitų, pasiskirsčiusių naviko audinyje, bei naviko imuninių fenotipų, esant ankstyvosios stadijos NSCLP

Fenotipai		PD-L1 ⁺ limfocitų infiltracija parenchimoje			PD-L1 ⁺ limfocitų infiltracija stromoje		
		Maža	Didelė	p	Maža	Didelė	p
CD8 ⁺ , n (proc.)	Dykumos	9 (50)	9 (50)	0,15	7 (38,9)	11 (61,1)	0,075
	Atribotasis	11 (68,8)	5 (31,3)		12 (75)	4 (25)	
	Uždegiminis	15 (39,5)	23 (60,5)		17 (44,7)	21 (55,3)	
CD4 ⁺ , n (proc.)	Dykumos	11 (64,7)	6 (35,3)	0,147	12 (70,6)	5 (29,4)	0,066
	Atribotasis	10 (55,6)	8 (44,4)		10 (55,6)	8 (44,4)	
	Uždegiminis	14 (37,8)	23 (62,2)		14 (37,8)	23 (62,2)	
Foxp3 ⁺ CD4 ⁺ , n (proc.)	Dykumos	17 (70,8)	7 (29,2)	0,017	17 (70,8)	7 (29,2)	0,013
	Atribotasis	6 (50)	6 (50)		7 (58,3)	5 (41,7)	
	Uždegiminis	12 (33,3)	24 (66,7)		12 (33,3)	24 (66,7)	
IL-17A ⁺ CD4 ⁺ , n (proc.)	Dykumos	7 (53,8)	6 (46,2)	0,043	6 (45,2)	7 (53,8)	0,022
	Atribotasis	10 (76,9)	3 (23,1)		11 (84,6)	2 (15,4)	
	Uždegiminis	18 (39,1)	28 (60,9)		19 (41,3)	27 (58,7)	

Navikai suskirstyti į tris fenotipus: dykumos, atribotąjį ir uždegiminį, atsižvelgiant į juos infiltruojančių imuninių ląstelių pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje.

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; PD-L1⁺ limfocitai – PD-L1 teigiamieji limfocitai.

Navikuose, kuriems nustatyta teigiamoji navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (TPS, IC, CPS), stebėta mažesnė IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių infiltracija naviko stromoje, o tik teigiamoji imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC) buvo susijusi su didesne Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių infiltracija naviko parenchimoje (4 pav.).

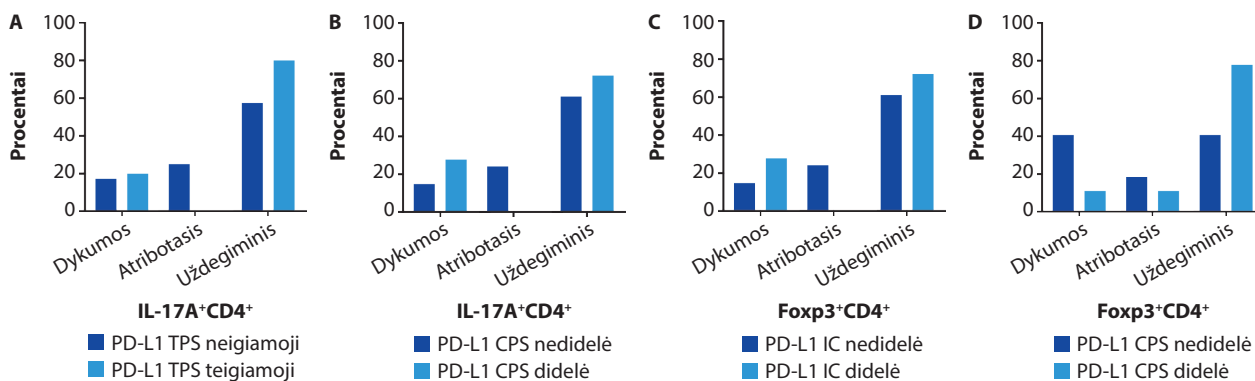
Tolimesnė duomenų analizė patvirtino ryšį tarp PD-L1⁺ limfocitų ir CD4⁺ T ląstelių, įskaitant jų pogrupius (IL-17A⁺CD4⁺ T ląsteles, Foxp3⁺CD4⁺ T ląsteles), ir M2 makrofagų, atsižvelgiant į pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje (5 pav. A–H).

Remiantis naviką infiltruojančių imuninių ląstelių pasiskirstymu naviko mikroaplinkoje, navikai suskirstyti į tris imuninius fenotipus: dykumos, atribotąjį ir uždegiminį (6 pav.).

Nustatyti reikšmingi ryšiai tarp navikinių ir imuninių ląstelių, kurioms būdinga PD-L1 raiška, bei imuninių naviko fenotipų, atsižvelgiant į IL-17A⁺CD4⁺ bei Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje (7 pav.).

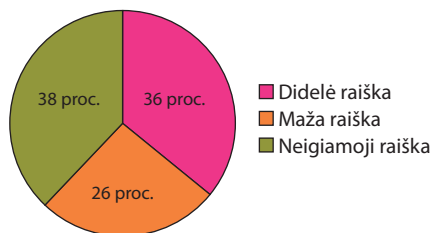
Didžiausia PD-L1⁺ limfocitų infiltracija stebėta uždegiminiame Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipe, o mažiausia – atribotajame IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipe (1 lentelė).

Esant metastatazavusiam NSCLP, PD-L1 raiškos vertinimas navikinėse ląstelėse (TPS) atliktas tiriant 50 pacientų navikinį audinį. Teigiamoji PD-L1 raiška nustatyta 62 proc. atvejų (8 pav.). Šių pacientų TMB mediana siekė 7 mut./Mb, o didelis TMB (10 muts./Mb arba daugiau) nustatytas 33,3 proc. atvejų.



7 pav. Naviko imuninių fenotipų dažnis, atsižvelgiant į navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos lygį, esant ankstyvosios stadijos NSCLP: A – IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipai, atsižvelgiant į neigiamą ir teigiamą PD-L1 TPS; B – IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipai, atsižvelgiant į nedidelę ir didelę PD-L1 CPS; C – Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipai, atsižvelgiant į nedidelę ir didelę PD-L1 IC; D – Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių fenotipai, atsižvelgiant į nedidelę ir didelę PD-L1 CPS

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas; IC – imuninių ląstelių balas; CPS – sudėtinis proporcijos balas.



8 pav. Navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS), esant metastazavusiam NSCLP

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas.

Didesnis TMB nustatytas 65 metų arba vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais (atitinkamai mediana – 9 ir 6, $p = 0,047$), vyrams, palyginti su moterimis (atitinkamai mediana – 9 ir 5, $p = 0,014$), rūkaliams, palyginti su nerūkančiais (atitinkamai mediana – 8 ir 4, $p = 0,018$), bei pacientams, kuriems diagnozuota LOPL, palyginti su tais, kuriems LOPL nenustatyta (atitinkamai mediana – 13,5 ir 6, $p = 0,035$).

Atlikus 50 pacientų, kuriems nustatytas IV stadijos NSCLP, navikinės medžiagos genetinio profiliavimo tyrimą, 111 genų nustatyta 311 genetinių pokyčių. Mutacijos, kurioms esant galimas taikinių terapijos skyrimas, nustatytos trečdaliui atvejų, įskaitant šiuos pokyčius: KRAS G12C (13,7 proc.), ALK (3,9 proc.), BRAF (3,9 proc.), ROS1 (3,9 proc.), EGFR (2 proc.), MET (14 egzome) (2 proc.) ir RET (2 proc.). Visi aktyvinantys genetiniai pokyčiai nustatyti tik adenokarcinomos histologinio tipo NSCLP navikuose. Kiti dažniausiai nustatyti pokyčiai buvo TP53 mutacija, nustatyta daugiau nei pusei visų atvejų (56 proc.), CDKN2A/B geno pokyčiai nustatyti 48 proc., MTAP mutacija – 30 proc., KRAS mutacija (išskyrus G12C) – 20 proc., ir STK11 mutacija – 22 proc. atvejų.

STK11 mutacija dažniau nustatyta navikuose, kuriems būdinga mažesnė navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS), palyginti su navikais, kuriems būdinga

didesnė PD-L1 raiška (atitinkamai mediana – 0 ir 17,5, $p = 0,019$). TP53 mutacija, priešingai, dažniau nustatyta esant didesnei navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS), palyginti su mažesne (atitinkamai mediana – 45 ir 0, $p = 0,005$). Be to, navikuose, kuriems būdingas didesnis TMB, dažniau nustatytos tiek STK11 ($p = 0,047$), tiek TP53 mutacijos ($p = 0,008$) (9 pav.).

KRAS/STK11 ir STK11/KEAP1 mutacijų deriniai dažniau nustatyti esant neigiamajai navikinių ląstelių PD-L1 raiškai (TPS), palyginti su teigiamąja (atitinkamai – $p = 0,005$ ir $p = 0,049$).

Vertinant PD-L1 raiškos kaip prognostinio veiksnio reikšmę, visais atvejais iš analizės pašalinti pacientai, kuriems netaikytas gydymas pagal klinikines indikacijas, bei išplitusio NSCLP atveju – gydyti taikinių terapija. I–III stadijų NSCLP atveju į analizę įtraukti 55 pacientai (vidutinė stebėsenos trukmė – 108 mėn.), o IV stadijos NSCLP atveju – 36 pacientai (vidutinė stebėsenos trukmė – 17 mėn.).

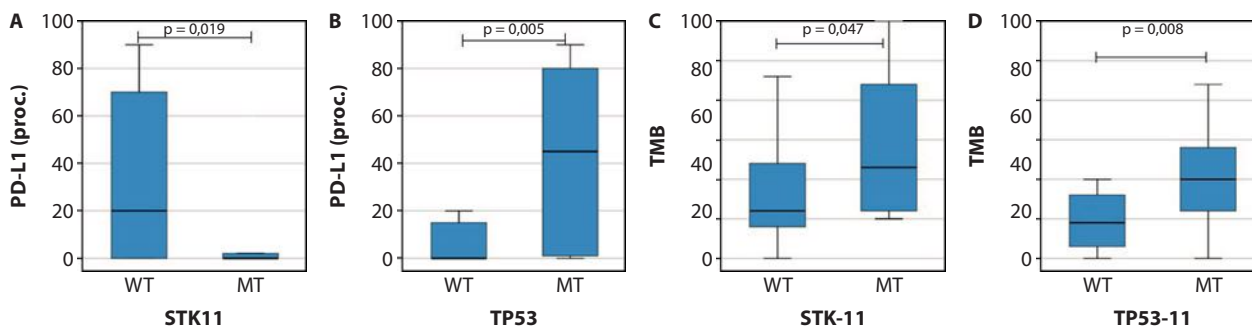
Pastebėta tendencija, kad teigiamoji imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC) ir bendra navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (CPS) yra susijusi su ilgesniu išgyvenamumu, be ligos atsinaujinimo, palyginti su atvejais, kai PD-L1 raiška, vertinta minėtais metodais, buvo neigiamoji (2 lentelė).

Vertinant radiologinį atsaką metastazavusio NSCLP atveju, dalinis atsakas nustatytas 27,8 proc., stabili

2 lentelė. Navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos ryšys su išgyvenamumu be ligos ir bendruoju išgyvenamumu, esant ankstyvosios stadijos NSCLP

		Išgyvenamumo be ligos mediana (mėn.)	p	Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėn.)	p
PD-L1 TPS	neigiamoji	116	0,106	55	0,209
	teigiamoji	NR		NR	
PD-L1 IC	neigiamoji	115	0,073	37	0,641
	teigiamoji	NR		NR	
PD-L1 CPS	neigiamoji	55	0,056	36	0,333
	teigiamoji	NR		NR	

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas; IC – imuninių ląstelių balas; CPS – sudėtinis proporcijos balas.



9 pav. Ryšiai tarp PD-L1 TPS, TMB ir genetinių pokyčių, esant metastazavusiam NSCLP: A – PD-L1 TPS ir STK11; B – PD-L1 TPS ir TP53; C – TMB ir STK11; D – TMB ir TP53

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties ligandas 1; TPS – naviko proporcijos balas, TMB – naviko proporcijos balas.

Disertacijos

liga – 47,2 proc., o progresuojanti – 25 proc. pacientų. Nustačius KEAP1 mutaciją ligos progresavimo tikimybė buvo 13 kartų didesnė nei navikuose su nemutavusiu KEAP1 genu (santykinė rizika (SR) – 13; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 1,143–147,819; $p = 0,041$). Taip pat stebėta dažnesnė dalinio atsako tendencija navikams su teigiamąja navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS), palyginti su tais, kurių PD-L1 raiška buvo neigiamoji (atitinkamai – 41 proc. ir 7 proc., $p = 0,082$).

Greitas ligos progresavimas per 3 mėn. nuo gydymo pradžios, buvo nustatytas 22 proc. pacientų, kuriems skirtas metastazavusio NSLPV gydymas imunoterapija arba chemoimunoterapija. KEAP1 mutacija buvo susijusi su 16 kartų didesne greito ligos progresavimo tikimybe ($p = 0,028$), o esant ERBB2 pokyčiams stebėta panaši tendencija ($p = 0,067$).

IŠVADOS

1. Ankstyvosios stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kuriems taikytas chirurginis gydymas, teigiamoji navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (≥ 1 proc.), kai vertinimas atliktas TPS, IC ir CPS metodais, nustatyta atitinkamai 28 proc., 36 proc. ir 39 proc., o didelė PD-L1 raiška (TPS ≥ 50 proc., IC ≥ 10 proc., CPS ≥ 10 proc.) – atitinkamai 7 proc., 17 proc. ir 25 proc. Tarp visų trijų vertinimo metodų nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys. Nustatytas teigiamasis ryšys tarp navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškos (TPS, IC ir CPS) ir rūkymo intensyvumo. Nustatyta teigiamoji (≥ 1 proc.) arba didelė (≥ 10 proc.) imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC) arba bendra navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (CPS) buvo susijusi su didesne CD8⁺ T ląstelių, CD4⁺ T ląstelių ir Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių infiltracija, o didelė navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS ≥ 50 proc.) – su didesne M2 makrofagų infiltracija naviko mikroaplinkoje.
2. Ankstyvosios stadijos NSLPV sergančių pacientų, kuriems taikytas chirurginis gydymas, limfocitai, turintys PD-L1 raišką (PD-L1⁺ limfocitai), vyravo naviko stromoje, palyginti su parenchima. Nustatyti ryšiai tarp PD-L1 raiškos ir klinikinių paciento bei morfologinių naviko požymių:
 - Teigiamoji navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (TPS, IC ≥ 1 proc.) buvo susijusi su mažesne IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių infiltracija naviko stromoje. Tik teigiamoji imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC) buvo susijusi su didesne Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių infiltracija naviko salelėse.
 - Didesnis PD-L1⁺ limfocitų kiekis naviko parenchimoje dažniau nustatytas vyresniems

žmonėms (≥ 65 metų), o stromoje – rūkaliams. Didesnė PD-L1⁺ limfocitų infiltracija buvo susijusi su didesne CD4⁺ T ląstelių, Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių, IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių, M2 makrofagų infiltracija ir mažesne M1 makrofagų infiltracija.

Suskirsčius navikus į tris imuninius fenotipus, atsižvelgiant į imuninių ląstelių pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje uždegiminis fenotipas nustatytas dažniausiai ir sudarė apie pusę visų atvejų, o atribotasis ir dykumos fenotipai buvo retesni. Imuninių ląstelių PD-L1 raiška (IC) ir bendra navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiška (CPS) buvo reikšmingai susijusi su imuniniais fenotipais, atsižvelgiant į Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių ir IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių pasiskirstymą naviko mikroaplinkoje. Didelė PD-L1⁺ limfocitų infiltracija dažniau nustatyta uždegiminių fenotipui (pagal Foxp3⁺CD4⁺ T ląsteles), o maža – atribotajam fenotipui (pagal IL-17A⁺CD4⁺ T ląsteles), palyginti su kitais fenotipais.

3. Teigiamoji navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS ≥ 1 proc.) nustatyta 62 proc. metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, o didelė raiška (TPS ≥ 50 proc.) – 36 proc. atvejų. Mutacijos, kurioms esant galima skirti taikinių terapiją, nustatytos 33 proc. atvejų: KRAS G12C (13,7 proc.), ALK (3,9 proc.), BRAF (3,9 proc.), ROS1 (3,9 proc.), EGFR (2 proc.), MET (14 egzone) (2 proc.) ir RET (2 proc.) pokyčiai. Vertinant kitas mutacijas, dažniausiai nustatytos TP53 (56 proc.), CDKN2A/B (48 proc.), MTAP (30 proc.), STK11 (22 proc.) ir KRAS (kitos nei G12C) (20 proc.). Didelis TMB (≥ 10 muts./Mb) buvo 37 proc. pacientų.
4. Metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams didesnis TMB buvo nustatomas vyresnio amžiaus pacientams, vyrams, rūkaliams bei pacientams, kuriems diagnozuota LOPL. Nustatytas teigiamasis ryšys tarp TMB ir rūkymo intensyvumo. TP53 mutacija buvo dažniau nustatoma navikuose, turinčiuose didesnę navikinių ląstelių PD-L1 raišką (TPS) ir didesnę TMB, o STK11 – navikuose, turinčiuose mažesnę navikinių ląstelių PD-L1 raišką (TPS), bet didesnę TMB. Pacientams, kurių navikams nenustatyta navikinių ląstelių PD-L1 raiška (TPS), dažniau nustatyti KRAS / STK11 ir STK11 / KEAP1 mutacijų deriniai.
5. Pacientams, sergantiems ankstyvosios stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, pastebėta tendencija – esant teigiamajai imuninių ląstelių PD-L1 raiškai (IC ≥ 1 proc.) ir bendrai navikinių ir imuninių ląstelių PD-L1 raiškai (CPS ≥ 1 proc.),

išgyvenamumas, be ligos atsinaujinimo, buvo ilgesnis.

Metastazavusio NSLPV atveju liga progresavo dažniau, jei naviko audinyje nustatyta KEAP1 mutacija.

Greitas ligos progresavimas stebėtas 22,2 proc. metastazavusio NSLPV atvejų, neatsižvelgiant į tai, ar gydyti taikyta tik imunoterapija, ar imunoterapija kartu su chemoterapija. Tarp pacientų, kuriems nustatytas greitas ligos progresavimas, dažniausios nustatytos mutacijos – TP53 (87,5 proc.), STK11 (37,5 proc.) ir KEAP1 (37,5 proc.); KEAP1 mutacija išliko reikšmingai susijusi su blogesne prognoze; panaši greito ligos progresavimo tendencija nustatyta ir esant ERBB2 pokyčiams.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Nustatytas suderinamumas tarp trijų PD-L1 raiškos vertinimo metodų (TPS, IC ir CPS) ir statistiškai reikšmingas ryšys tarp navikinių bei imuninių ląstelių PD-L1 raiškos ir naviką infiltruojančių imuninių ląstelių. Atsižvelgiant į šį suderinamumą, PD-L1 raiška vertinama ne tik naviko ląstelėse, bet ir imuninėse ląstelėse (limfocituose ir makrofaguose) pagal imuninių ląstelių balą (IC) arba sudėtinę proporcijos balą (CPS), galėtų būti toliau tiriama siekiant įvertinti prognostinę ir predikcinę PD-L1 raiškos vertę, sprendžiant dėl imunoterapijos skyrimo NSLPV sergantiems pacientams.
2. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp navikinių bei imuninių ląstelių turinčių teigiamą PD-L1 raišką ir naviką infiltruojančių CD4⁺ T ląstelių, Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių, CD8⁺ T ląstelių bei M2 makrofagų, taip pat tarp limfocitų, turinčių teigiamą PD-L1 raišką (PD-L1⁺ limfocitų) naviko parenchimoje bei stromoje, ir naviką infiltruojančių Foxp3⁺CD4⁺ T ląstelių, IL-17A⁺CD4⁺ T ląstelių, M1 ir M2 makrofagų, pasiskirsčiusių naviko audinyje, patvirtina naviką infiltruojančių imuninių ląstelių svarbą PD-1 / PD-L1 veikimo mechanizmui ir pabrėžia tolesnių tyrimų svarbą.
3. Ryšys tarp TMB ir pacientų, sergančių metastazavusiu NSLPV, išgyvenamumo nenustatytas. Šis žymuo laikomas nepatikimu metastazavusiu NSLPV sergančių žmonių prognozei vertinti ir nerekomenduojamas naudoti klinikinėje praktikoje.
4. Nustatyti tam tikri genominiai profiliai galėtų veikti kaip papildomi prognostiniai žymenys, padedantys identifikuoti pacientus, kuriems būdingas greitas ligos progresavimas. Tokiais atvejais gali būti tikslinga taikyti intensyvesnę stebėsenos planą arba agresyvesnes gydymo strategijas, pvz.,

chemoimunoterapiją vietoje vien imunoterapijos.

5. Reikšmingai dažniau liga progresavo pacientams, kurių navikuose nustatyta KEAP1 mutacija, todėl KEAP1 mutacija gali būti laikoma papildomu prognostiniu žymeniu, padedančiu prognozuoti gydymo atsaką NSLPV sergantiems pacientams, kai taikomas imunoterapinis gydymas (vienas arba kartu su chemoterapija).

STRAIPSNAI, KURIUOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. Gurevičienė G, Matulionė J, Poškienė L, Miliauskas S, Žemaitis M. PD-L1 Expression and tumour microenvironment patterns in resected non-small-cell lung cancer. *Medicina*. 2024; 60(3):482.
2. Gurevičienė G, Matulionė J, Poškienė L, Miliauskas S, Žemaitis M. PD-L1+ Lymphocytes are associated with CD4⁺, Foxp3⁺CD4⁺, IL17⁺CD4⁺ T cells and subtypes of macrophages in resected early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(19):10827.
3. Gurevičienė G, Poškienė L, Miliauskas S, Žemaitis M. PD-L1 expression and comprehensive genomic profiling in advanced NSCLC: a single-centre experience. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(13):6348.

LITERATŪRA

1. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung cancer—epidemiology, pathogenesis, treatment and molecular aspect (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2025; 26(5):2049.
2. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC. *Ann Oncol*. 2019; 30:v915.
3. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(10):1274–86.
4. Wu J, Lin Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(23):15056.
5. Kanwal B, Biswas S, Seminara RS, Jeet C. Immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients: ushering chemotherapy through the checkpoint inhibitors? *Cureus*. 2018; 10(9):e3254.
6. Dang TO, Ogunniyi A, Barbee MS, Drilon A. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016; 16(1):13–20.
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22):2078–92.
8. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023; 34(10):907–19.
9. Saw SP, Ang MK, Tan DS. Adjuvant immunotherapy in patients with early-stage non-small cell lung cancer and future directions. *Curr Treat Options in Oncol*. 2022; 23(12):1721–31.
10. Jackutė J, Žemaitis M, Pranys D, Šitkauskienė B, Miliauskas S, Bajoriūnas V, et al. Distribution of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking. *Medicina*. 2015; 51(5):263–71.

11. Biton J, Mansuet-Lupo A, Pécuchet N, Alifano M, Ouakrim H, Arrondeau J, et al. *TP53*, *STK11*, and *EGFR* mutations predict tumor immune profile and the response to anti-PD-1 in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(22):5710–23.
12. De Giglio A, De Biase D, Favorito V, Maloberti T, Di Federico A, Zacchini F, et al. *STK11* mutations correlate with poor prognosis for advanced NSCLC treated with first-line immunotherapy or chemo-immunotherapy according to *KRAS*, *TP53*, *KEAP1*, and *SMARCA4* status. *Lung Cancer*. 2025; 199:108058.
13. Catalano M, Iannone LF, Nesi G, Nobili S, Mini E, Roviello G. Immunotherapy-related biomarkers: Confirmations and uncertainties. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023; 192:104135.
14. Di Federico A, De Giglio A, Gelsomino F, Sperandi F, Melotti B, Ardizzoni A. Predictors of survival to immunotherapy and chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2023; 115(1):29–42.
15. Wallen ZD, Nesline MK, Tierno M, Roos A, Schnettler E, Husain H, et al. Genomic profiling of NSCLC tumors with the TruSight oncology 500 assay provides broad coverage of clinically actionable genomic alterations and detection of known and novel associations between genomic alterations, TMB, and PD-L1. *Front Oncol*. 2024; 14:1473327.
16. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Comparison of fast-progression, hyperprogressive disease, and early deaths in advanced non-small-cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or chemotherapy. *JCO Precis Oncol*. 2020; (4):829–40.
17. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11):1413–22.
18. Rojas F, Parra ER, Wistuba II, Haymaker C, Solis Soto LM. Pathological response and immune biomarker assessment in non-small-cell lung carcinoma receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitors. *Cancers*. 2022; 14(11):2775.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(20):1919–29.
20. Long Y, Yu X, Chen R, Tong Y, Gong L. Noncanonical PD-1/PD-L1 axis in relation to the efficacy of anti-PD therapy. *Front Immunol*. 2022; 13:910704.
21. Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, Mazieres J, Gadgeel S, Morris S, et al. Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(3):e001882.
22. Marletta S, Fusco N, Munari E, Luchini C, Cimdamore A, Brunelli M, et al. Atlas of PD-L1 for pathologists: indications, scores, diagnostic platforms and reporting systems. *JPM*. 2022; 12(7):1073.
23. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR. The IASLC atlas of PD-L1 testing in lung cancer [Internet]. 2017.
24. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(4):499–519.
25. Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskienė B, Miliauskas S, Bajoriunas V, et al. The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3+CD4+, CD4+ and CD8+ T cells in resected non-small cell lung cancer. *J Inflamm*. 2015; 12(1):63.
26. Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskienė B, Miliauskas S, Bajoriunas V, et al. The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3+CD4+, CD4+ and CD8+ T cells in resected non-small cell lung cancer. *J Inflamm*. 2015; 12(1):63.
27. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, et al. FDA Approval summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(17):4685–9.

Chirurginių metodų veiksmingumas gydant užkrūčio liaukos navikus: minimaliai invazinė vaizdo torakoskopinė ir atvira timektomija

EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF THYMIC TUMORS: MINIMALLY INVASIVE VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC AND OPEN THYMECTOMY

ELŽĖ KEBURYTĖ¹, LINA MARTYNA STANKEVIČIŪTĖ², VYTIS BAJORIŪNAS³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Medicinos fakultetas, ³LSMU MA Širdies centras

Santrauka. Torakoskopinių metodų diegimas gydant užkrūčio liaukos navikus yra lėtas, susijęs su šios lokalizacijos navikų ypatumais ir techniniais iššūkiais operuojant anatomicškai ribotoje tarpuplaučio srityje, kurioje gausu gyvybiškai svarbių struktūrų. Duomenų apie minimaliai invazinę vaizdo torakoskopinę (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS) timektomijos rezultatus Lietuvos klinikiniuose centruose vis dar stinga. Šiame darbe pateikiama Kauno klinikų Širdies centro 2010–2025 m. atliktų timektomijų duomenų analizė. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti chirurginių metodų veiksmingumą gydant užkrūčio liaukos navikus, palyginant minimaliai invazinę vaizdo torakoskopinę ir atvirą timektomiją. **Metodika.** Atlikta retrospektyvioji 92 asmenų, kuriems 2010–2025 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Širdies centro Krūtinės chirurgijos skyriuje taikytas chirurginis užkrūčio liaukos patologijos gydymas, duomenų analizė. **Rezultatai.** Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 56,8 ± 14,6 metų, lyties pasiskirstymas tolygus (po 50,0 proc. vyrų ir moterų). Timektomija taikant VATS atlikta 41 (44,5 proc.) asmeniui, torakotomija – 40 (43,5 proc.) ir sternotomija – 11 (12,0 proc.) asmenų. Dažniausia histologinė diagnozė – timinė karcinoma (33,3 proc.) ir AB tipo timoma (14,4 proc.). Statistiškai reikšmingo ryšio tarp pasirinkto operacijos metodo ir histologinės diagnozės nenustatyta ($p = 0,383$). Vertinant operacijos trukmę ir intraoperacinį kraujo netekimą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp chirurginių metodų taip pat nenustatyta ($p > 0,05$). VATS timektomijos grupėje pooperacinio gydymo stacionare trukmė buvo statistiškai reikšmingai trumpesnė nei torakotomijos grupėje: mediana – 7,0 d., palyginti su 10,5 d. ($p = 0,004$); medianų skirtumas siekė 3,5 d. Pleuros drenavimo trukmė po VATS operacijų buvo reikšmingai trumpesnė nei po atviros torakotomijos: mediana – 5,0 d., palyginti su 8,0 d. ($p = 0,0021$); medianų skirtumas siekė 3 d. **Išvados.** VATS metodas, taikomas užkrūčio liaukos navikams šalinti, siejamas su statistiškai reikšmingai trumpesne pleuros drenavimo bei gydymo stacionare trukme, palyginti su atvira torakotomija. Šie rodikliai leidžia manyti, kad VATS gali būti susijusi su mažesne chirurgine trauma ir greitesniu pacientų pooperaciniu sveikimu. Operacijos trukmė ir intraoperacinis kraujo netekimas tarp skirtingų chirurginių metodų statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Reikšminiai žodžiai: timoma, timektomija, minimaliai invazinė vaizdo torakoskopinė timektomija, torakotomija, pooperaciniai rezultatai.

Summary. The adoption of thoracoscopic methods for the treatment of thymic tumors has been slow, due to the unique characteristics of tumors in this location and the technical challenges of operating within the anatomically confined mediastinal space, which contains numerous vital structures. Data on the outcomes of minimally invasive video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in Lithuanian clinical centers are scarce. Here, we present an analysis of thymectomy cases performed at the Heart Centre of the Lithuanian University of Health Sciences between 2010 and 2025. **Objective.** To evaluate the effectiveness of surgical approaches in the treatment of thymic tumors by comparing minimally invasive video-assisted thoracoscopic (VATS) thymectomy with open thymectomy. **Methods.** A retrospective analysis was conducted on 92 patients treated for thymoma or other thymic pathologies at the Department of Thoracic Surgery, Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno Clinics, between 2010 and 2025. **Results.** The mean age of the patients was 56.8 ± 14.6 years, with an equal distribution of males and females (50.0% each). VATS thymectomy was performed in 41 (44.5%) patients, thoracotomy in 40 (43.5%), and sternotomy in 11 (12.0%) patients. The most common histological diagnoses were thymic carcinoma (33.3%) and type AB thymoma (14.4%). No statistically significant association was found between the surgical approach and histological diagnosis ($p = 0.383$), nor between surgical methods when comparing operative time and intraoperative blood loss ($p > 0.05$). In the VATS group, postoperative hospital stay was significantly shorter compared to the thoracotomy group (median 7.0 vs 10.5 days, $p = 0.004$), with a median difference of 3.5 days. The duration of pleural drainage was also significantly shorter after VATS compared to open thoracotomy (median 5.0 vs 8.0 days, $p = 0.0021$), with

Moksliniai darbai ir apžvalgos

a median difference of 3 days. **Conclusions.** VATS for the treatment of thymic tumors is associated with a significantly shorter duration of pleural drainage and postoperative hospital stay compared to open thoracotomy. These findings suggest faster postoperative recovery and reduced surgical trauma. In contrast, operative time and intraoperative blood loss did not differ significantly between the surgical approaches.

Keywords: thymoma, thymectomy, video-assisted thoracoscopic thymectomy, thoracotomy, postoperative outcomes.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1892>

IVADAS

Užkrūčio liaukos epiteliniai navikai yra dažniausiai diagnozuojami priekinio tarpuplaučio dariniai suaugusiesiems [1]. Didžiausią jų dalį sudaro timomos, tačiau priekiniame tarpuplaučyje taip pat gali būti nustatoma užkrūčio liaukos hiperplazija ir timinė karcinoma [2–4]. Klinikinė šių navikų eiga yra įvairi: nuo gerybinių arba mažo agresyvumo darinių iki invazinių piktybinių navikų [5, 6]. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikaciją timomos skirstomos į A, AB, B1, B2 ir B3 tipus, atsižvelgiant į epitelinių ląstelių morfologiją ir limfocitų kiekį navike [3]. Vis dėlto, nepaisant pažangos tiriant šių navikų molekulinę biologiją ir klasifikaciją, ligos stadija yra svarbiausias ligos eigos prognostinis veiksnys [5].

Pagrindinis užkrūčio liaukos patologijų gydymo metodas yra chirurginis užkrūčio liaukos pašalinimas, kai galima atlikti visišką naviko rezekciją. Chirurginės intervencijos apimtis ir pobūdis parenkami atsižvelgiant į ligos stadiją ir naviko išplitimą [6]. Ilgą laiką standartinė chirurginė prieiga buvo medianinė sternotomija. Atliekant šią operaciją daromas vertikalus pjūvis per krūtinkaulį, kad būtų užtikrinta tiesioginė prieiga prie priekinio tarpuplaučio anatominių struktūrų. Tai leidžia gerai matyti chirurginį lauką ir atlikti radikalią naviko pašalinimą. Kitas standartinis užkrūčio liaukos patologijų gydymo metodas – torakotomija. Atliekant šią intervenciją pjūvis daromas tarp šonkaulių, todėl užtikrinama gera prieiga prie krūtinės ertmės anatominių struktūrų. Vis dėlto šios prieigos susijusios su didesne chirurgine trauma, ilgesne gydymo stacionare trukme ir lėtesniu pacientų pooperaciniu sveikimu [7, 8]. Tobulėjant minimaliai invazinei chirurgijai, vis plačiau pradėta taikyti vaizdo torakoskopinė chirurgija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS). Minimaliai invazinė timomektomija leidžia sumažinti chirurginę traumą, kraujo netekimą ir pooperacinio gydymo trukmę, kartu išlaikant adekvačius chirurginio gydymo rezultatus [8]. Nepaisant augančio šio metodo taikymo pasaulyje, skirtingų centrų klinikinių rezultatų analizė išlieka svarbi vertinant metodo saugumą ir veiksmingumą. Duomenų apie VATS timomektomijos rezultatus Lietuvos klinikiniuose centruose vis dar stinga, todėl aktualu įvertinti vieno centro patirtį. Šio tyrimo tikslas – įvertinti pacientų, kuriems 2010–2025 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Širdies centro

Krūtinės chirurgijos skyriuje atlikta timektomija, anksčiau pooperacinius rezultatus ir palyginti VATS bei atviros chirurginės prieigos būdų veiksmingumą gydant užkrūčio liaukos navikus.

TYRIMO METODAI

Atlikta retrospektyvioji pacientų, gydytų dėl užkrūčio liaukos navikų VATS arba atviru chirurginiu būdu, Kauno klinikų Širdies centro Krūtinės chirurgijos skyriuje nuo 2010 m. sausio 1 d. iki 2025 m. gruodžio 31 d., duomenų analizė. Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. BE-2-12/2026).

Rinkti, analizuoti ir aptarti pacientų demografiniai duomenys (amžius, lytis), histologinė naviko diagnozė, operacijos tipas, operacijos trukmė, intraoperacinis kraujo netekimas, drenavimo trukmė, paciento gydymo stacionare trukmė. Tyrimo dalyviai suskirstyti į tris grupes pagal taikytą chirurginio gydymo metodą: pacientai, kuriems atlikta atvira timektomija torakotomijos būdu; pacientai, kurie operuoti sternotomijos būdu; pacientai, kuriems atlikta VATS timektomija. Operacijos metodą parinko gydytojų komanda, atsižvelgdama į individualias paciento klinikoines savybes (naviko dydį, lokalizaciją, invazijos į aplinkinius audinius laipsnį, bendrą paciento sveikatos būklę ir galimus rizikos veiksnius).

Duomenys rinkti, analizuoti ir apdoroti naudojantis „Microsoft Excel“ ir „SPSS Statistics 31.0“ programomis. Kokybiniai kintamieji pateikti absoliučiais skaičiais ir procentais (n, proc.), o kiekybiniai – medianomis ir interkvartiliniais intervalais (Q1–Q3). Duomenys neatitiko normaliojo skirstinio (Šapiro-Vilko testas, $p < 0,05$), kiekybiniais kintamiesiems palyginti tarp kelių nepriklausomų grupių taikytas neparametrinis Kruskalio-Voliso testas. Skirtumai laikyti statistškai reikšmingais, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Išanalizuoti 92 pacientų ligos istorijų duomenys. Vidutinis pacientų amžius buvo $56,8 \pm 14,6$ metų (amžiaus diapazonas – 18–83 m.). Lyties pasiskirstymas buvo tolygus – 46 vyrai (50,0 proc.) ir 46 moterys (50,0 proc.). Operacijos trukmė tarp skirtingų chirurginio gydymo metodų grupių buvo panaši. Torakotomijos grupėje operacijos trukmės mediana

siekė 120 min., VATS grupėje – 120 min., o sternotomijos grupėje – 180 min. Nors ilgiausia operacijos trukmė nustatyta sternotomijos grupėje, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta (Kruskalio-Voliso testo statistika, atspindinti tiriamų grupių rangų skirtumų dydį (H) = 1,331; laisvės laipsniai (df) = 2; p = 0,514). Vidutinė gydymo stacionare trukmės mediana buvo 9 d. (intervalas 3–20 d.). Intraoperacinio kraujo netekimo mediana siekė 400 ml (Q1–Q3: 200–700 ml), mažiausias nustatytas kraujo netekimas buvo 100 ml, o didžiausias – 2 000 ml. Pleuros drenavimo trukmės mediana buvo 6,5 d. (intervalas – 3–17 d.). VATS timektomija atlikta 41 pacientui (44,5 proc.), torakotomija – 40 (43,5 proc.), o sternotomija – 11 asmenų (12,0 proc.). Histologinė diagnozė nustatyta 90 pacientų. Dažniausiai nustatyta timinė karcinoma – 30 atvejų (33,3 proc.). Rečiau nustatyta AB tipo timoma – 13 atvejų (14,4 proc.), užkrūčio liaukos hiperplazija – 12 atvejų (13,3 proc.), A ir B2 tipo timomos – po 11 atvejų (12,2 proc.), B1 tipo timoma – 9 atvejai (10,0 proc.), B3 tipo timoma – 4 atvejai (4,4 proc.).

Analizuojant chirurginio metodo pasirinkimą pagal histologinę diagnozę, nustatyta, kad skirtingiems histologiniams tipams taikyti skirtingi chirurginiai metodai, tačiau statistiškai reikšmingo ryšio tarp chirurginio metodo pasirinkimo ir histologinės diagnozės nenustatyta (χ^2 = 12,804; df = 12; p = 0,383).

Vertinant skirtingų chirurginio gydymo metodų reikšmę klinikiniams rodikliams, duomenims neatitinkant normaliojo skirstinio, taikytas neparametrinis Kruskalio-Voliso testas. Skirtingų chirurginio gydymo metodų klinikinių rodiklių palyginimas pateikiamas 1 lentelėje. Nustatyta, kad pacientų amžius tarp skirtingų operacijos metodų statistiškai reikšmingai nesiskyrė (H = 0,053; df = 2, p = 0,974). Vertinant operacijos trukmę (H = 0,331; df = 2, p = 0,514) ir intraoperacinį kraujo netekimą (H = 1,672; df = 2, p = 0,433), statistiškai reikšmingų skirtumų tarp chirurginio gydymo metodų taip pat nenustatyta.

Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas vertinant gydymo stacionare trukmę (H = 11,167; df = 2, p = 0,004) ir pleuros drenavimo trukmę (H = 7,760; df = 2; p = 0,021) tarp skirtingų operacijos metodų.

Atlikus porinius palyginimus, taikant Bonferoni korekciją, nustatyta, kad gydymo stacionare trukmė (2 lentelė) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė torakotomijos grupėje nei VATS grupėje (p = 0,006); medianų

1 lentelė. Klinikinių rodiklių palyginimas skirtingose pacientų grupėse, sudarytose pagal pasirinktą chirurginio gydymo metodą

Klinikiniai rodikliai	Vaizdo torakoskopinė chirurgija (n = 41)	Torakotomija (n = 40)	Sternotomija (n = 11)	p reikšmė
Operacijos trukmė (min.) (mediana (Q1–Q3))	120 (90–120)	120 (67,5–120)	180 (60–180)	0,514
Intraoperacinis kraujo netekimas (ml) (mediana (Q1–Q3))	300 (200–450)	1 100 (200–2 000)	400 (300–700)	0,433
Gydymo stacionare trukmė (d.) (mediana (Q1–Q3))	7 (5,50–9)	10,5 (7–14,75)	9 (7,75–12,5)	0,004
Pleuros drenavimo trukmė (d.) (mediana (Q1–Q3))	5 (4–7)	8,0 (5–14,25)	6,5 (5–13,25)	0,021

* Duomenys pateikiami kaip mediana (Q1–Q3), p reikšmės apskaičiuotos taikant Kruskalio-Voliso testą.

Q1–Q3 – interkvartilinis intervalas tarp pirmo ir trečio kvartilių.

2 lentelė. Porinių palyginimų (angl. *post-hoc*) analizės rezultatai tarp chirurginio gydymo metodų

	Grupių palyginimas	p reikšmė (Bonferoni)	Medianų skirtumas (d)
Gydymo stacionare trukmė	VATS, palyginti su torakotomija	0,006	3,5
	VATS, palyginti su sternotomija	0,088	–
	Torakotomija, palyginti su sternotomija	1,000	–
Pleuros drenavimas	VATS, palyginti su torakotomija	0,018	3,0
	VATS, palyginti su sternotomija	> 0,05	–
	Torakotomija, palyginti su sternotomija	> 0,05	–

* VATS – vaizdo torakoskopinė chirurgija.

p – statistinio reikšmingumo reikšmė; medianų skirtumas (d) – grupių medianų skirtumas; statistiškai reikšminga, kai p < 0,05.

skirtumas siekė 3,5 d. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp VATS ir sternotomijos bei tarp torakotomijos ir sternotomijos grupių nenustatyta (atitinkamai – p = 0,088 ir p = 1,000).

Taip pat atlikus porinius palyginimus, taikant Bonferoni korekciją, nustatyta, kad pleuros drenavimo trukmė (2 lentelė) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė torakotomijos grupėje nei VATS grupėje (p = 0,018); medianų skirtumas siekė 3 d. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp kitų grupių nenustatyta (p > 0,05).

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp sternotomijos grupės ir kitų chirurginio gydymo metodų grupių nenustatyta (p > 0,05). Vertinant pacientų amžių, operacijos trukmę ir intraoperacinį kraujo netekimą, reikšmingų skirtumų tarp grupių taip pat nenustatyta (p > 0,05).

REZULTATŲ APITARIMAS

Šio retrospektyviojo tyrimo rezultatai rodo, kad VATS timektomija, taikoma užkrūčio liaukos navikams šalinti, pasižymi panašiais perioperaciniais rezultatais kaip atviros chirurginės prieigos operacijos, tačiau turi tam tikrą ankstyvojo pooperacinio laikotarpio privalu-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

mų. Nustatyta, kad pacientams, kuriems atlikta VATS timektomija, gydymo stacionare ir pleuros drenavimo trukmė buvo reikšmingai trumpesnė nei torakotomijos būdu operuotiems pacientams. Šie rezultatai leidžia manyti, kad minimaliai invazinė chirurgija gali būti susijusi su mažesne chirurgine trauma ir greitesniu pacientų sveikimu.

Tyrimo rezultatai sutampa su kitų autorių tyrimų duomenimis, rodančiais, kad po atviros timektomijos gydymo stacionare trukmė yra ilgesnė (9,8 d.), palyginti su VATS pacientų grupe (7,0 d.), o gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė tarp dviejų grupių reikšmingai nesiskiria – 1,4 d. VATS grupėje ir 1,5 d. po atviros timektomijos [8]. Jungtinės Karalystės nacionalinės vėžio duomenų bazės analizė parodė, kad minimaliai invazinė timektomija gydymo stacionare trukmę sutrumpina viena diena, nedidindama teigiamų rezekcijos kraštų, pakartotinių hospitalizacijų arba mirtingumo dažnio [9].

Panašias tendencijas atskleidžia ir sisteminė minimaliai invazinės bei atviros timektomijos literatūros analizė, kurioje nustatyta, kad minimaliai invazinių operacijų metu kraujotekimas buvo mažesnis (apie 130 ml), palyginti su atvira chirurgija (apie 340 ml), o pleuros drenavimo trukmė taip pat buvo trumpesnė [10]. Šie duomenys patvirtina minimaliai invazinės chirurgijos pranašumus, siejamus su mažesniu krūtinės sienos pažeidimu ir mažesniu audinių pažeidimu operacijos metu.

Literatūroje dažnai lyginama transsternalinės ir VATS timektomijos trukmė pacientams, sergantiems timoma. Nors didelių skirtumų nenustatyta, atvira timektomija dažniausiai truko trumpiau – vidutiniškai $151,7 \pm 63,3$ min., palyginti su $177,1 \pm 70,2$ min. VATS grupėje [11]. Panašūs rezultatai pateikiami ir kituose tyrimuose, kuriuose lyginta minimaliai invazinės ir atviros timektomijos trukmė gydant pacientus, sergančius sunkiąja miastenija. Nustatyta, kad VATS timektomija truko vidutiniškai 29,21 min. ilgiau nei atvira operacija, o pacientų, kuriems nustatyta ne timoma, grupėje VATS timektomija truko net 37,39 min. ilgiau [12]. Straipsnyje aprašomame tyrime statistiškai reikšmingų skirtumų tarp chirurginių metodų vertinant operacijos trukmę, intraoperacinį kraujotekimą arba pacientų amžių nenustatyta. Literatūroje intraoperacinis kraujotekimas dažnai vertinamas kaip vienas svarbiausių kriterijų renkantis chirurginio gydymo metodą. Daugelio tyrimų duomenimis, VATS timektomija siejama su mažesniu kraujotekimu operacijos metu. Vienoje sisteminėje analizėje nurodoma, kad VATS grupėje vidutinis kraujotekimas siekė 131,8 ml, o atviros chirurgijos grupėje – apie 340,5 ml [8].

Gauti tyrimo rezultatai dera ir su daugiacentrio tyrimo duomenimis, kai analizuoti daugiau nei tūkstan-

čio pacientų, kuriems atlikta timektomija, rezultatai. Šiame tyrime VATS metodas buvo susijęs su didesniu visišką naviko rezekcijos dažniu ir panašiu penkerių metų bendruoju išgyvenamumu, palyginti su atvira chirurgija, tačiau nustatytas mažesnis ligos atkryčio dažnis ir ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo [13]. Be to, atliktame tyrime statistiškai reikšmingo ryšio tarp chirurginio metodo pasirinkimo ir histologinio naviko tipo nenustatyta. Panaši tendencija nustatyta ir Tarptautinės timinių navikų interesų grupės registro (angl. *International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) database*) analizėje. Joje parodyta, kad minimaliai invazinės ir atviros chirurgijos metodai pasižymi panašiais visišką (R0) rezekcijos rodikliais, lyginant tos pačios ligos stadijos pacientus [14].

Vis dėlto šis tyrimas turi tam tikrų apribojimų. Tyrimas buvo retrospektyvusis, atliktas viename centre, todėl gauti rezultatai gali neviseiškai atspindėti kitų klinikinių centrų patirtį arba platesnės pacientų populiacijos ypatumus. Be to, pacientų imtis buvo santykinai nedidelė, todėl kai kurie galimi skirtumai tarp chirurginių metodų galėjo nepasiekti statistinio reikšmingumo.

Apibendrinant galima teigti, kad esant galimybei reikėtų atlikti visišką (R0) naviko rezekciją, VATS timektomija gali užtikrinti panašius rezultatus, kaip ir atvira chirurgija, kartu mažindama chirurginę traumą ir trumpindama pacientų sveikimo laikotarpį.

IŠVADOS

VATS, taikoma užkrūčio liaukos navikams šalinti, yra statistiškai reikšmingai susijusi su trumpesne pleuros drenavimo ir gydymo stacionare trukme, palyginti su atvira torakotomija. Nors operacijos trukmė ir intraoperacinis kraujotekimas tarp grupių nesiskyrė, VATS gali būti siejama su greitesniu pacientų pooperaciniu sveikimu ir mažesne chirurgine trauma.

Gauta 2026 03 24

Priimta 2026 04 14

LITERATŪRA

1. Cabezon-Gutiérrez L, Pacheco-Barcia V, Carrasco-Valero E, Palka-Kotłowska M, Custodio-Cabello S, Khosravi-Shahi P. Update on thymic epithelial tumors: a narrative review. *Mediastinum*. 2024;8:33.
2. Alqaidy D. Thymoma: An Overview. *Diagnostics*. 2023; 13:2982.
3. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus and mediastinum: what is new in thymic epithelial, germ cell, and mesenchymal tumors? *J Thorac Oncol*. 2022; 17:200–13.
4. Dias E Silva D, Miyamura BV, Mambetsariev I, Fricke J, Arias-Romero J, Kulkarni AA, et al. Current clinical paradigm and therapeutic advancements in thymic malignancies: a narrative review. *Cancers (Basel)*. 2025;17:3622.
5. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:332–50.
6. Gerber TS, Porubsky S. Benign lesions of the mediastinum. *Histopathology*. 2024;84: 183–95.

7. **Mayer N, Kestenholz P, Minervini F.** Surgical access to the mediastinum – all roads lead to Rome: a literature review. *Mediastinum*. 2024;8:28.
8. **Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD.** Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015; 4:495–508.
9. **Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, et al.** Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45:e123–30.
10. **Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, Khondker A, McKechnie T, Samarasinghe N, et al.** The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37:3321–39.
11. **Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, et al.** A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:555–67.e15.
12. **Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD.** Minimally invasive versus open thymectomy: A systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016 5:1–9.
13. **Wang H, Gu Z, Ding J, Tan L, Fu J, Shen Y, et al.** Perioperative outcomes and long-term survival in clinically early-stage thymic malignancies: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus open approaches. *J Thorac Dis*. 2016;8:673–9.
14. **Venuta F, Poggi C, Diso D, Rendina EA, Mantovani S, Pecoraro Y, et al.** Minimally invasive or open surgery: is this the question? *Mediastinum*. 2018;2:31.

Mokslinės tezės

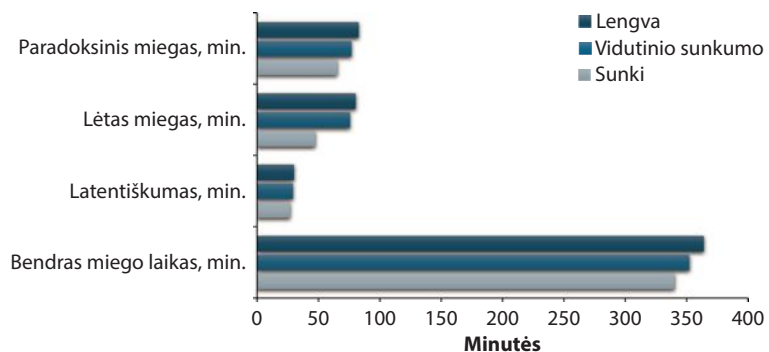
2019–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje tirtų pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota obstrukcinė miego apnėja, klinikinių, antropometrinių ir polisomnografijos duomenų analizė

ANALYSIS OF CLINICAL, ANTHROPOMETRIC, AND POLYSOMNOGRAPHIC DATA OF PATIENTS NEWLY DIAGNOSED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AT THE HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS, FROM 2019 TO 2024

GRETA GRAUŽINYTĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Tikslas. Įvertinti ir palyginti vyrų bei moterų, sergančių obstrukcine miego apnėja (OMA), antropometrinius, klinikinius ir polisomnografijos duomenis. **Metodika.** Retrospektyviai analizuoti 1 595 pacientų, tirtų 2019–2024 m., duomenys. Tiriamieji suskirstyti pagal lytį ir OMA sunkumą: lengva OMA – apnėjų ir hipopnėjų indeksas (AHI) siekia 5–14,9/val., vidutinio sunkumo OMA – AHI siekia 15–29,9/val., sunki OMA – AHI siekia daugiau nei 30/val.

Rezultatai. 2019–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje OMA nustatyta 1 595 pacientams. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 19 iki 91 metų (vidurkis – 54,78 m.). Didėjant OMA sunkumui, didėjo ir vidutinis tiriamųjų amžius (50,02 m., 55,24 m., 56,6 m., $p < 0,001$). 72 proc. tiriamųjų grupės sudarė vyrai, 28 proc. – moterys. Didėjant OMA sunkumui, didėjo mieguistumo įverčiai pagal Epvorto mieguistumo skalę – nuo 7,98 lengvos OMA grupėje iki 10,07 sunkios OMA grupėje ($p < 0,001$), tačiau mieguistumo sunkumas arba trukmė tarp lyčių nesiskyrė ($p > 0,05$). Simptomų trukmė iki diagnozės buvo $8,2 \pm 6,99$ m., o tarp OMA sunkumo grupių nesiskyrė ($p = 0,21$). Vyrai dažniau sirgo sunkia OMA nei moterys (58,5 proc. ir 41,7 proc., $p < 0,001$), o moterims dažniau nustatyta lengva (20,6 proc. vyrų ir 29,4 proc. moterų) bei vidutinio sunkumo OMA (20,9 proc. vyrų ir 28,8 proc. moterų, $p < 0,001$). Vidutinis tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) buvo $35,27 \pm 7,8$ kg/m². Didėjant KMI, dažniau nustatyta sunkesnė OMA ($p < 0,001$). Didėjant OMA sunkumui, trumpėjo bendras miego laikas (nuo 363,9 min. lengvos OMA grupėje iki 340,1 min. sunkios OMA grupėje, $p < 0,001$), lėto miego trukmė (nuo 80,3 iki 47,1 min., $p < 0,001$), paradoksinio (REM) miego trukmė (nuo 82,8 iki 65,4 min., $p < 0,001$) ir miego veiksmingumas (nuo 78,0 iki 72,5 proc., $p < 0,001$). Moterims nustatytas ilgesnis miego latentinis laikas (32,1 min. ir 26,6 min., $p < 0,05$) bei didesnė lėto miego trukmė (77,3 min. ir 55,2 min., $p < 0,001$). **Išvados.** Vyresnis amžius ir didesnis KMI susiję su sunkesne OMA. Didėjant OMA sunkumui, didėjo mieguistumas, tačiau jo trukmė nesiskyrė. Vyrai dažniau sirgo sunkia OMA, o moterys – lengva ir vidutinio sunkumo OMA. Sunkėjant OMA, trumpėjo lėto, paradoksinio ir bendro miego laikas, prastėjo miego veiksmingumas. Moterims būdingas ilgesnis miego latentinis laikas ir didesnė lėto miego trukmė.



1 pav. Miego struktūros rodikliai pagal OMA sunkumą

Time-Dependent Cytokine Responses Reflect Clinical Heterogeneity in Community-Acquired Pneumonia

LAIKUI BĖGANT KINTANTIS CITOKINŲ ATSAKAS, RODANTIS BENDRUOMENĖJE ĮGYTOS PNEUMONIJOS KLINIKINĮ HETEROGENIŠKUMĄ

OLIVIA CHIDIUKWU ORIOHA¹, RŪTA NUTAUTIENĖ², IEVA JANULAITYTĖ²

¹LSMU Medicine Academy, Faculty of Medicine, ²LSMU Medicine Academy, Faculty of Medicine, Department of Laboratory Medicine

Introduction. Community-acquired pneumonia (CAP) remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. The host inflammatory response, mediated by cytokines, plays a key role in disease progression and outcomes. However, cytokine dynamics may vary depending on disease severity, patient-related factors, and etiology. **Aim.** To evaluate early and late serum cytokine responses in CAP patients and assess their association with clinical and etiological factors. **Methods.** A total of 79 patients with CAP were included. Peripheral blood samples were collected on days 1 and 7. Serum concentrations of IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, and TNF- α were measured using ProcartaPlex multiplex immunoassay on a Luminex platform. Patients were stratified by age (< 65 vs $\geq$ 65 years), treatment setting (outpatient vs inpatient), comorbidities, smoking status, and etiology. Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results.** IL-6 concentrations were significantly higher on day 1 compared to day 7 across all subgroups ($p < 0.05$). IL-2 levels were lower on day 1 than on day 7 in hospitalized patients and were higher in outpatients compared to inpatients ($p < 0.05$). IL-10 concentrations were lower in inpatients than outpatients on both days ($p < 0.05$). IL-6 and IL-1 β were elevated on day 1 compared to day 7, regardless of age ($p < 0.05$), while IL-1 β levels were higher in patients with comorbidities ($p < 0.05$). Patients with bacterial and unknown etiology showed higher IL-6 levels on day 1 ($p < 0.05$). IFN- γ and IL-12p70 were elevated in unknown etiology cases, while IL-1 α was higher in bacterial CAP ($p < 0.05$). Among smokers, IL-6 and IL-17A were higher on day 1, whereas IL-12p70, TNF- α , and IFN- γ were lower ($p < 0.05$). IL-1 α was higher in smokers, while TNF- α was higher in non-smokers ($p < 0.05$). **Conclusions.** CAP is characterized by dynamic and heterogeneous cytokine responses influenced by clinical and etiological factors. Early elevation of proinflammatory cytokines, particularly IL-6 and IL-1 family members, reflects acute disease activity and may serve as potential biomarkers for disease monitoring and risk stratification.

Naujų monokloninių antikūnų pritaikymas žuvų alergenų kryžminio reaktyvumo tyrimams

APPLICATION OF NEW MONOCLONAL ANTIBODIES TO FISH ALLERGEN CROSS-REACTIVITY STUDIES

AISTĖ SLIŽIENĖ, KAROLINA BIELSKĖ, GINTAUTAS ŽVIRBLIS, AURELIJA ŽVIRBLIENĖ
VU Gyvybės mokslų centro Biotechnologijos institutas

Įvadas. Žuvyje gausu vertingų maistinių medžiagų, todėl ji laikoma svarbiu maisto produktu ir vis dažniau įtraukiama į mitybos racioną. Didėjant žuvies vartojimui pasaulyje, stebimas ir didėjantis alergijos žuviai atvejų skaičius. Pacientai gali būti įsijautrinę vienai arba kelioms žuvų rūšims, o alergines reakcijas gali sukelti žuvų raumenyse aptinkami alergenai (pvz., β parvalbuminas, β enolazė). **Tikslas.** Siekiant išsamiau apibūdinti šiuos alergenų, nuspręsta sukurti naujus monokloninius antikūnus prieš žuvų alergenų, skirtus žuvų β parvalbuminams ir β enolazėms nustatyti skirtingų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

žuvų rūšių alergenų ekstraktuose. **Metodai.** *Escherichia coli* bakterijose susintetinta ir išgryninta 14 rekombinantinių alergenų, sulietų su maltozę surišančiu baltymu: 11 skirtingų žuvų rūšių β parvalbuminų, paprastojo karpio β enolazė, Kaliforninio šakadandžio ryklės α parvalbuminas ir vištos α parvalbuminas. Monokloniniai antikūnai (MAk) prieš pasirinktus žuvies alergenų sukurti taikant hibridomų technologiją. MAk sąveika su rekombinantiniais alergenais ir skirtingais žuvų rūšių alergenų ekstraktais įvertinta taikant įvairius imunocheminius metodus. **Rezultatai.** Taikant hibridomų technologiją sukurtos septynios hibridomų linijos, sekretuojančios aukšto giminingumo IgG klasės MAk prieš rekombinantinį paprastojo karpio β parvalbuminą, rekombinantinę β enolazę ir natūralų atlantinės menkės β parvalbuminą. Nustatyta, kad sukurti MAk pasižymi plačiu kryžminių reaktyvumu – atpažįsta tiek rekombinantinius, tiek natūralius įvairių žuvų rūšių raumenų ekstraktuose esančius tikslius alergenų. MAk 6E4, sukurtas prieš karpio β enolazę, *E. coli* ir *Saccharomyces cerevisiae* mėginiuose aptiko šių mikroorganizmų enolazes. **Išvados.** Apibendrinus gautus rezultatus, galima teigti, kad MAk prieš žuvų alergenų atpažįsta konservatyvius tikslių baltymų epitopus ir gali būti pritaikyti alergenams nustatyti įvairių žuvų ir kitų organizmų ekstraktuose.

Daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės demografiniai požymiai Lietuvoje 2015–2025 m.

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN LITHUANIA IN 2015–2025

ŽYDRŪNĖ TAUTKIENĖ, GRETA MUSTEIKIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Lietuva išlieka tarp Europos šalių, kuriose sergamumas tuberkulioze (TB) yra didžiausias. **Tikslas.** Nustatyti ir įvertinti 2015–2025 m. daugeliui vaistų atsparia TB (DVA-TB) sirgusių pacientų demografinius požymius vienoje iš dviejų didžiausių Lietuvos ligoninių. **Metodai.** Duomenys surinkti iš pacientų, kuriems DVA-TB diagnozuota naujai arba pakartotinai, medicininių įrašų. **Rezultatai.** Iš viso įvertintas 481 DVA-TB atvejis. Vyrai sudarė 80,7 proc. tiriamųjų. Pacientų amžiaus vidurkis buvo 47 metai. Nauji atvejai sudarė 64,9 proc. visų atvejų. Vertinant rizikos veiksnius, mažas kūno masės indeksas (KMI) (iki 18,5 kg/m²) nustatytas 13,5 proc. pacientų, onkologinė liga – 7,7 proc., cukrinis diabetas (CD) – 3,3 proc., žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV) infekcija – 4,2 proc., lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – 8,3 proc. tiriamųjų. Alkoholiu piktnaudžiavo 39,9 proc., rūkė 60,1 proc. pacientų. Socialiai pažeidžiami pacientai sudarė 70,4 proc.; didesnė jų dalis buvo gydyti pakartotinai. Lyginant naujus ir pakartotino gydymo atvejus, statistiškai reikšmingo skirtumo pagal lytį, KMI, gyvenamąją vietą ir rizikos veiksnius – ŽIV infekciją, onkologinę ligą ir CD – nenustatyta ($p > 0,05$). Vis dėlto pakartotinio gydymo grupėje buvo daugiau LOPL atvejų (5,9 proc. ir 13,6 proc.), alkoholiu piktnaudžiavusių pacientų (35,9 proc. ir 50,6 proc.) bei rūkančiųjų (55,3 proc. ir 74,1 proc.). Išplitę abipusiai TB pokyčiai plaučiuose dažniau nustatyti pacientams, kurių KMI buvo mažas (7,7 proc. ir 17,6 proc.), piktnaudžiavusiems alkoholiu (32,4 proc. ir 46,4 proc.) bei rūkusiems pacientams (52,5 proc. ir 67,5 proc., $p < 0,05$). TB gydymo laikotarpiu mirė 14,7 proc. pacientų; iš jų 47,9 proc. atvejų mirtis buvo susijusi su TB. Nepalankios gydymo baigtys dažniau nustatytos alkoholiu piktnaudžiavusiems pacientams (74,1 proc. ir 25,9 proc.), rūkusiems pacientams (70,4 proc. ir 29,6 proc.) ir tiems, kuriems diagnozės nustatymo metu rasti abipusiai TB pokyčiai plaučiuose (79,4 proc. ir 29,4 proc., $p < 0,001$). **Išvados.** DVA-TB dažniausiai sirgo vidutinio amžiaus vyrai, kurie rūkė ir nesaikingai vartojo alkoholį. Pakartotino TB gydymo atvejais nustatyta daugiau gretutinių ligų pacientams, piktnaudžiavusiems alkoholiu, ir esant abipusiam plaučių pažeidimui. Mažas KMI, rūkymas ir nesaikingas alkoholio vartojimas susiję su didesniais plaučių pažeidimais ir nepalankiomis baigtimis, o tai rodo ne tik medicininių, bet ir socialinių intervencijų poreikį šalyje.

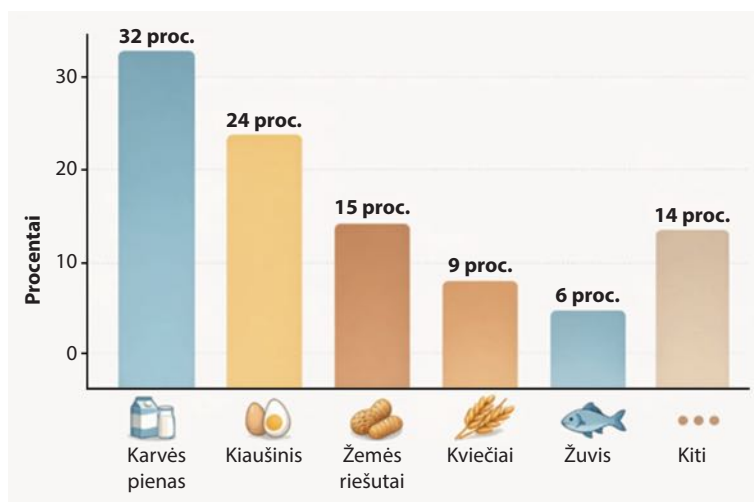
Maisto alergijų paplitimas ir klinikiniai požymiai Lietuvos vaikų populiacijoje

PREVALENCE AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF FOOD ALLERGY IN LITHUANIAN CHILDREN

DANIELĖ RAMONAITĖ
UAB „Ekinta“, Lietuva

Įvadas. Maisto alergijos – viena sparčiausiai plintančių lėtinių ligų vaikų populiacijoje, turinti įtakos sveikatai ir gyvenimo kokybei. Europoje stebimas alerginių ligų paplitimo augimas, ypač tarp vaikų. Alergijų pasireiškimui įtakos turi genetiniai ir aplinkos veiksniai, įskaitant mitybą, žarnyno mikrobiotos pokyčius ir urbanizaciją. Lietuvoje sisteminių epidemiologinių tyrimų stinga, todėl šiame tyrime siekta įvertinti maisto alergijų paplitimą ir klinikinius požymius skirtingose vaikų amžiaus grupėse. **Tikslas.** Įvertinti maisto alergijų paplitimą Lietuvos vaikų populiacijoje, nustatyti dažniausius alergenų ir jų klinikinius požymius bei išanalizuoti simptomų pasireiškimo skirtumus skirtingose amžiaus grupėse. **Metodai.**

2019–2024 m. trijuose Lietuvos alergologijos ir klinikinės imunologijos centruose atlikta retrospektyvioji 0–17 metų vaikų medicininių įrašų analizė. Įtraukti pacientai, kuriems alergija maistui įtarta arba patvirtinta remiantis klinikiniais simptomais ir tyrimais (specifinių IgE nustatymu, odos dūrio arba provokaciniais mėginiais). Duomenys analizuoti pagal amžiaus grupes. Klinikiniai požymiai suskirstyti į odos, virškinimo trakto, kvėpavimo ir sisteminės reakcijas. Statistinė analizė atlikta naudojant aprašomąją statistiką ir χ^2 kriterijų ($p < 0,05$), taikant IBM SPSS programą. **Rezultatai.** Tyrime dalyvavo 3 482 vaikai, iš kurių 411 (11,8 proc.) diagnozuota alergija maistui. Dažniausi alergenai pagal amžiaus grupes: karvės pienas (32 proc.), kiaušiniai (24 proc.), žemės riešutai (15 proc.), kviečiai (9 proc.) ir žuvis (6 proc.). Klinikiniai požymiai pasireiškė taip: atopinis dermatitas nustatytas 41 proc., ūminė dilgėlinė – 28 proc., virškinimo trakto simptomai – 23 proc., o anafilaksija – 8 proc. atvejų. IgE mediacija nustatyta 67 proc. pacientų, o 12 proc. vaikų prirėkė skubiosios medicinos pagalbos. **Išvados.** Alergijos maistui Lietuvos vaikų populiacijoje yra dažnos ir pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais. Dažniausi alergenai atitinka Europoje nustatytas tendencijas, tačiau didesnis pieno ir kiaušinių alergijos paplitimas mažų vaikų populiacijoje pabrėžia ankstyvos diagnostikos svarbą. Siekiant gerinti pacientų priežiūrą, rekomenduojama standartizuoti provokacinius testus, aktyvinti tėvų edukaciją bei vykdyti tolesnius tyrimus Lietuvoje.



1 pav. Dažniausi Lietuvos vaikams pasireiškiantys maisto alergenai (proc.)

Eozinofilų potipių užląstelinių spąstų formavimosi skirtumai sergant astma

DIFFERENCES IN EXTRACELLULAR TRAP FORMATION AMONG EOSINOPHIL SUBTYPES IN ASTHMA

RYTĖ JURKUTĖ¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ VASYLĖ¹,
AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ²,
VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija,

²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Astma yra heterogeniška lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingas bronchų hiperreaktyvumas ir nuolatinis uždegimas. Viena svarbiausių astmos patogenezės grandžių yra eozinofilai. Eozinofilų potipiai ir jų gebėjimas formuoti užląstelinius spąstus gali atskleisti naujus ligos mechanizmus. Eozinofilų užląsteliniai spąstai (EUS) yra dviejų tipų: mitochondriniai arba branduoliniai. EUS gali prisidėti prie audinių pažeidimo ir gleivių tirštėjimo, todėl jų tyrimas yra svarbus siekiant geriau suprasti astmos eigą, nustatyti galimus biožymenis ir prisidėti prie individualizuoto gydymo kūrimo. **Tikslas.** Ištirti EUS formavimosi skirtumus tarp eozinofilų potipių sergant astma. **Metodai.** Į tyrimą įtraukta 11 tiriamųjų: šeši astma sergantys pacientai ir penki sveiki asmenys. Iš periferinio kraujo, taikant hipotoninę lizę ir magnetinę separaciją, išskirti eozinofilų potipiai: uždegiminiai eozinofilai (uEOS) ir plaučių rezidentiniai eozinofilai (rEOS). Fluorescencija matuota TECAN mikroplokštelių skaitytuvu. **Rezultatai.** Vertinant katapultinį EUS formavimąsi, astma sergančiųjų grupėje rEOS pasižymėjo didesniu mitochondrinės DNR išskyrimu nei uEOS ($p < 0,05$). Sveikų asmenų grupėje skirtumo tarp rEOS ir uEOS nenustatyta. Lyginant eozinofilų potipius tarp astma sergančiųjų ir sveikų asmenų, be GM-CSF poveikio reikšmingų skirtumų nenustatyta nei tarp uEOS, nei tarp rEOS. Po GM-CSF poveikio astma sergančiųjų grupėje rEOS išskyrė daugiau mitochondrinės DNR nei uEOS ($p < 0,05$), o abiejų šių potipių mitochondrinės DNR išskyrimas buvo didesnis nei sveikų asmenų atitinkamų eozinofilų potipių ($p < 0,05$). Vertinant branduolinės DNR išskyrimą, statistškai reikšmingų skirtumų tarp astma sergančiųjų ir sveikų asmenų EOS potipių nenustatyta. uEOS palyginimas tarp grupių reikšmingo skirtumo neparodė, tačiau sveikų asmenų rEOS branduolinės DNR išskyrimas buvo didesnis nei astma sergančiųjų rEOS ($p < 0,05$). **Išvados.** Astma sergančių pacientų eozinofilų potipiai skiriasi gebėjimu formuoti užląstelinius spąstus, o ryškiausi skirtumai nustatyti vertinant katapultinį EUS formavimąsi: rEOS išskyrė daugiau mitochondrinės DNR nei uEOS. GM-CSF stimuliacija dar labiau išryškino skirtumus tarp astma sergančių pacientų ir sveikų asmenų, o branduolinės DNR išskyrimo skirtumai nustatyti tik rEOS populiacijoje.

Sisteminio ir lokalaus 2 tipo uždegimo atsako vertinimas skirtinguose lėtinio rinosinusito fenotipuose

ASSESSMENT OF SYSTEMIC AND LOCAL TYPE 2 INFLAMMATORY RESPONSE IN DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

GINTARĖ KAZAKEVIČIŪTĖ¹, ŽYGIMANTAS VAITKUS², IEVA JANULAITYTĖ³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika,

³LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Įvadas. Lėtinis rinosinusitas (LRS) – tai lėtinė nosies takų ir prienosinių sinusų uždegiminė liga, trunkanti 12 sav. arba ilgiau ir paveikianti 5–12 proc. pasaulio gyventojų. LRS klasifikuojamas pagal polipų buvimą – su nosies polipoze (LRSsuNP) ir be nosies polipozės (LRSbeNP), toliau skirstomas į tris pagrindinius uždegimo tipus. IL-4, IL-5 ir IL-13 yra pagrindiniai 2 tipo uždegimo mediatoriai, skatinantys eozinofilinį uždegimą, gleivių perteklių, nosies polipų susidarymą ir susiję su didesniu ligos sunkumu, atsparumu gydymui. **Tikslas.** Nustatyti IL-4, IL-5 ir IL-13 kiekių skirtumus kraujo plazmoje bei šių genų raišką LRS sergantiems asmenims. **Metodai.** Ištirti 79 pacientai: 40 sergančiųjų LRSbeNP, 23 sergantieji LRSsuNP ir 16 sveikų asmenų. IL-4, IL-5 ir IL-13 kiekiai kraujo plazmoje vertinti ELISA metodu. Genų raiškos tyrimai atlikti naudojant pooperacinę medžiagą ir tikrojo laiko PGR metodą. Statistinė analizė atlikta taikant neparametrinius testus; skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. **Rezultatai.** LRSbeNP tiriamųjų grupėje IL-5 kiekis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, o IL-13 kiekis – statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$). LRSsuNP tiriamųjų grupėje IL-5 ir IL-13 kiekiai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės rodiklių. IL-4 ir IL-5 genų raiška LRSsuNP ir LRSbeNP grupėse buvo reikšmingai didesnė nei kontrolinėje grupėje ($p < 0,05$). **Išvados.** Nustatyta, kad LRSbeNP fenotipui būdingas pakitęs sisteminis 2 tipo uždegimo profilis, pasireiškiantis mažesniu IL-5 ir didesniu IL-13 kiekiu kraujo plazmoje, o LRSsuNP grupėje reikšmingų pokyčių nenustatyta. Abiejose LRS grupėse nustatyta padidėjusi IL-4 ir IL-5 genų raiška audinyje, rodanti aktyvesnį lokalų uždegiminį atsaką. Tyrimo duomenys rodo, kad sisteminis ir lokalus uždegiminis atsakas sergant LRS gali skirtis, todėl vien fenotipinis skirstymas nėra pakankamas. Tai pagrindžia endotipų vertinimo svarbą, siekiant tiksliau apibūdinti ligos sunkumą ir patogenetinius procesus.

Skirtingas audinių remodeliacijos aktyvumas lėtinio rinosinusito fenotipuose: pooperacinės medžiagos genų raiškos tyrimas

DIFFERENTIAL TISSUE REMODELING ACTIVITY IN CHRONIC RHINOSINUSITIS PHENOTYPES: A GENE EXPRESSION STUDY OF POSTOPERATIVE MATERIAL

AUGUSTĖ JUŠKYTĖ¹, ŽYGIMANTAS VAITKUS², IEVA JANULAITYTĖ³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika,

³LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Įvadas. Lėtinis rinosinusitas (LRS) – tai ilgiau nei 12 sav. trunkantis nosies ir prienosių ančių gleivinės uždegimas, skirstomas į LRS su nosies polipoze (LRSsuNP) ir be nosies polipozės (LRSbeNP). Audinių remodeliacija yra vienas pagrindinių patogenezės mechanizmų, tačiau užląstelinio užpildo (UU) baltymų, matrikso metaloproteinazių (MMP) ir jų inhibitorių (TIMP) svarba skirtinguose fenotipuose nėra pakankamai ištirta. **Tikslas.** Įvertinti ir palyginti UU baltymų, MMP ir TIMP genų raišką LRSsuNP ir LRSbeNP pacientų pooperacinėje medžiagoje. **Metodai.** Tyrime

Moksliniai darbai ir apžvalgos

dalyvavo 40 asmenų: 15 LRSsuNP, 15 LRSbeNP ir 10 kontrolinės grupės tiriamųjų. Tyrimui atlikti gautas RBTEK leidimas (Nr. BE-2-10). Iš pooperacinių audinių išskirta suminė RNR, atlikta tikrojo laiko PGR analizė ir įvertinta genų raiška. Genų raiška vertinta $\Delta\Delta Ct$ metodu, normalizuojant pagal 18S etaloninį geną ir kontrolinės grupės duomenis. Analizuoti genai: kolagenas I ir III, fibronektinas, vimentinas, periostinas, tenaskinas C, elastinas, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ir TIMP-2. Duomenų normalumas vertintas Šapiro-Vilko testu, grupių skirtumai – Vitnio U testu. Genų raiškų skirtumai tarp tiriamųjų grupių ir sveikų asmenų vertinti naudojant Vilkoksono rangų testą. Statistiškai reikšmingais laikyti skirtumai, kai $p < 0,05$. **Rezultatai.** LRSbeNP grupėje nustatyta reikšmingai padidėjusi kolageno I ir III, fibronektino, vimentino, periostino ir tenaskino C genų raiška, bei sumažėjusi elastino, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ir TIMP-2 raiška, o LRSsuNP grupėje nustatyta reikšmingai padidėjusi kolageno I ir III, vimentino, periostino ir tenaskino C bei sumažėjusi elastino genų raiška, palyginti su kontroline grupe ($p < 0,05$). Lyginant tarpusavyje, periostino ir tenaskino C raiška – reikšmingai didesnė LRSbeNP grupėje ($p < 0,05$), o MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ir TIMP-2 raiška buvo reikšmingai mažesnė, palyginti su LRSsuNP grupe ($p < 0,05$). **Išvados.** Skirtingi LRS fenotipai pasižymi nevienodu audinių remodeliacijos aktyvumu. LRSbeNP būdinga reikšmingai padidėjusi ekstraląstelinio matricos baltymų, MMP ir TIMP genų raiška, rodanti aktyvų audinių persitvarkymo procesą. LRSsuNP grupėje šie pokyčiai yra mažiau išreikšti, o tai gali rodyti mažesnę remodeliacijos aktyvumą.

Inovatyvių skaitmeninių technologijų taikymas kvėpavimo sistemos ligomis sergančių pacientų edukacijai

APPLICATION OF INNOVATIVE DIGITAL TECHNOLOGIES IN THE EDUCATION OF PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES

DAIVA RIMKŪNIENĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Chirurgijos klinika

Įvadas. Lėtinės kvėpavimo sistemos ligos, tokios kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma, sudaro iki 30–40 proc. hospitalizacijų dėl lėtinių ligų Europoje. Nepakankamos pacientų žinios ir netinkamas vaistų vartojimas lemia iki 50 proc. gydymo nesėkmių. Skaitmeninės technologijos suteikia galimybes gerinti pacientų edukaciją ir savarankišką ligos valdymą. **Tikslas.** Įvertinti skaitmeninėmis technologijomis grįstų edukacinių intervencijų poveikį pacientų savarankiškam ligos valdymui, gydymo laikymuisi ir klinikiniams rezultatams. **Metodai.** Atlikta sisteminė literatūros analizė, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Web of Science“ duomenų bazines. Iš viso identifikuoti 477 straipsniai, iš kurių atrinktos 23 publikacijos: atsitiktinės atrankos kontroliuojamieji tyrimai ($n = 12$), sisteminės apžvalgos ($n = 6$) ir empiriniai tyrimai ($n = 5$). Analizuotuose tyrimuose dalyvavo vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys LOPL arba astma. Bendras pacientų skaičius nebuvo apskaičiuotas dėl įtrauktų tyrimų imčių ir dizaino heterogeniškumo. **Rezultatai.** Skaitmeninės edukacijos priemonės pacientų žinių lygį padidino 20–35 proc. ($p < 0,05$). Išmanieji inhaliatoriai vaistų vartojimo klaidų dažnį sumažino iki 30 proc. Nuotolinės stebėsenos sistemos hospitalizacijų dažnį sumažino 10–25 proc. Interaktyvios technologijos (pvz., mobiliosios programėlės) pacientų įsitraukimą ir motyvaciją padidino iki 40 proc. **Išvados.** Skaitmeninės edukacinės intervencijos reikšmingai gerina pacientų žinias, gydymo laikymąsi ir veikia pacientų įsitraukimą, motyvaciją. Didžiausias veiksmingumas nustatytas taikant išmaniuosius inhaliatorius, nuotolinės stebėsenos sistemas ir kitas praktikoje lengvai pritaikomas technologijas.

***Helicobacter pylori* infekcija sergant lėtine dilgėline: retrospektyvusis tyrimas**

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA:
A RETROSPECTIVE STUDY

JUSTINA NORVALAITIENĖ, BRIGITA GRADAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Lėtinė dilgėlinė (LD) – tai liga, pasireiškianti pūklėmis ir (arba) angioedemos epizodais, trunkančiais ilgiau nei 6 sav. Ši liga laikoma reikšminga visuomenės sveikatos problema, nes simptomai reikšmingai blogina pacientų gyvenimo kokybę, o ligos atsiradimo priežastis dažnai išlieka nežinoma. Daugėja duomenų apie infekciją, ypač *Helicobacter pylori*, ryšį su LD. **Tikslas.** Įvertinti *H. pylori* infekciją LD sergantiems pacientams. **Metodika.** Gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (Nr. BE-2-63), Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje atlikta retrospektyvioji pacientų, kuriems diagnozuota LD, duomenų analizė. Įtraukti asmenys, kurie tirti nuo 2020 m. sausio 1 d. iki 2025 m. rugpjūčio 31 d. ir kuriems diagnozuota LD bei atliktas serologinis *H. pylori* tyrimas. Teigiamu tyrimo rezultatu laikytas IgG prieš *H. pylori* titras, viršijantis 22 U/ml, o eozinofilų kiekis kraujyje vertintas standartiniais metodais. Statistinė analizė atlikta naudojant IBM SPSS programą, statistiškai reikšmingu laikytas $p < 0,05$. **Rezultatai.** Iš viso į tyrimą įtraukti ir išanalizuoti 2 642 pacientų duomenys, iš jų 73,6 proc. ($n = 1\,945$) sudarė moterys, o 26,4 proc. ($n = 697$) – vyrai. Serologinis *H. pylori* IgG tyrimas atliktas 671 (25,4 proc.) pacientui, iš kurių 365 (54,4 proc.) nustatytas teigiamas rezultatas, o 306 (45,6 proc.) – neigiamas. Tarp pacientų, kuriems nustatyta LD ir teigiamas *H. pylori* IgG titras, 69,9 proc. sudarė moterys, o 30,1 proc. – vyrai. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vyrų ir moterų *H. pylori* infekcijos paplitimo nenustatyta ($\chi^2 = 0,93$, $p = 0,336$). Pacientai, kuriems nustatytas teigiamas *H. pylori* IgG titras, statistiškai reikšmingai vyresni nei pacientai, kuriems tyrimo rezultatas buvo neigiamas ($p < 0,05$), o koreliacinė analizė parodė silpną teigiamą ryšį tarp IgG titro ir amžiaus. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp *H. pylori* IgG titro ir eozinofilų procentinės išraiškos kraujyje nenustatyta ($r = -0,035$; $p = 0,524$). **Išvados.** Daugiau nei pusei tiriamųjų (54,4 proc.), sergančių LD, nustatytas teigiamas IgG klasės prieš *H. pylori* titras. Nustatytas ryšys tarp IgG titro ir pacientų amžiaus rodo galimą *H. pylori* infekcijos reikšmę LD patogenezėje.

Pavienių ląstelių transkriptomikos analizė, rodanti specifinių kraujo eozinofilų klasterių pokyčius sergant alergine astma

SINGLE-CELL PROFILING REVEALS DISTINCT CLUSTER-SPECIFIC UPREGULATION
OF BLOOD EOSINOPHILS IN ALLERGIC ASTHMA PATIENTS

DOMINYKAS REMEIKAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVICIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, EGLĖ VASYLĖ¹,
VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ², JOLITA PALAČIONYTĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}
¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Pavienių ląstelių transkriptomikos analizė, paremta diferenciniu genų raiškos profiliavimu, leidžia identifikuoti ląstelių populiacijas ir patologinius genus. Astmos atveju šis metodas atskleidžia eozinofilų heterogeniškumą – tai esminis žingsnis kuriant individualizuotos medicinos strategijas, pagrįstas specifiniais ląstelių potipiais. **Tikslas.** Nustatyti kraujo eozinofilų raiškos klasterius, vertinant jų genų raišką pavienių ląstelių lygmeniu, sergant alergine astma (AA). **Metodai.** Tyrime dalyvavo keturi alergine astma (AA) sergantys pacientai, kuriems netaikytas steroidinis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

gydymas, ir keturi kontrolinės grupės asmenys (HS). Periferinio kraujo eozinofilai izoliuoti taikant gradientinį Ficoll-Paque centrifugavimą ir magnetinį atskyrimą. Vienos ląstelės transkriptomikos bibliotekos ruoštos naudojant „HIVE scRNAseq Solution“ rinkinį. Sekvenavimas atliktas „Illumina NovaSeq™ X“ sistema (400 milijonų skaitinių, 100 ciklų). Bioinformacinė analizė vykdyta „Terra“ ir „R-Studio“ platformose. **Rezultatai.** AA ir HS grupių palyginimas atskleidė reikšmingus, specifiskus genų profilius devyniuose klasteriuose. Pirmame klasteryje nustatyta padidėjusi genų ACTB ir CAP1 raiška. Trečiame klasteryje dominavo mediatoriai TXNIP, NAMPT, NEAT1 ir SAT1. Ketvirtam klasteriui būdingi žymenys S100A8, S100A9, LYZ ir LTF, o penktam – signaliniai keliai ISG15, RSAD2 ir IFIT3. Mažesniuose klasteriuose (2, 6–9) nustatyti papildomi aktyvacijos žymenys. Nė vienas klasteris nepasižymėjo HS grupei būdingais žymenimis pagal $< 0,05$ klaidingų atradimų dažnį. **Išvados.** Tyrimas atskleidė klasteriams specifinius kraujo eozinofilų genų aktyvacijos skirtumus sergant AA. Šie skirtumai gali padėti nustatyti naujus taikinius, svarbius kuriant į ląstelių potipius orientuotas astmos gydymo strategijas.

KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo pacientų, perioperaciniu laikotarpiu gydytų pembrolizumabu, klinikinės charakteristikos ir chirurginės baigtys

CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURGICAL OUTCOMES OF PATIENTS RECEIVING PERIOPERATIVE PEMBROLIZUMAB IN KEYNOTE-671

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje pateikiami naujausi trečios fazės KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo duomenys apie pembrolizumabo taikymą perioperaciniu laikotarpiu gydant rezektabilų II-IIIb (N2) stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Šiame tyrime vertinta, ar neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau taikant chirurginį ir adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, pagerino išgyvenamumą be įvykių (laiką nuo atrankos ir atsitiktinio paskyrimo į tyrimo šaką (randomizacijos) iki pirmojo lokalaus ligos progresavimo, dėl kurio nebuvo galima taikyti chirurginio gydymo, nerezektabilaus naviko, ligos progresavimo, atkryčio pagal RECIST 1.1 versiją (tyrėjo vertinimu), mirties dėl bet kokios priežasties) bei bendrąjį išgyvenamumą (laiką nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties), palyginti tik su skirta neoadjuvantine chemoterapija ir chirurginiu gydymu. Po randomizacijos santykiu 1:1 skirta neoadjuvantinė chemoterapija su pembrolizumabu (200 mg) arba placebo bei chirurginis gydymas, o po operacijos – 13 kursų adjuvantinio gydymo pembrolizumabu arba placebo. Operacija atlikta 20 sav. arba greičiau nuo pirmos vaisto dozės paskyrimo (jeigu skirti keturi neoadjuvantinio gydymo kursai) arba praėjus 4–8 sav. po paskutinės neoadjuvantinio vaisto dozės (jeigu skirti 1–3 gydymo kursai); jei chirurginė operacija atlikta vėliau, tai buvo laikoma chirurginiu vėlavimu (operacijos atidėjimu). Adjuvantinis gydymas pradėtas praėjus 4–12 sav. po operacijos. Išgyvenamumas be įvykių vertintas tik operuotų pacientų atveju. Iš 397 dalyvių, kuriems skirtas pembrolizumabas, ir 400 dalyvių, gydytų placebo, chirurginis gydymas buvo atitinkamai taikytas 325 (82,1 proc.) ir 317 (79,4 proc.). Baigus rinkti duomenis 2023 m. liepos 10 d., nustatyta, kad operacija atidėta 4,9 proc. pembrolizumabo grupės ir 7,6 proc. placebo grupės pacientų; taip pat atitinkamai 38,9 proc. ir 28,4 proc. atvejų nustatyta mažesnė limfmazgių pažeidimo stadija; 78,8 proc. ir 75,1 proc. atvejų atlikta lobektomija, o 92,0 proc. ir 84,2 proc. atvejų – R0 rezekcija. Pembrolizumabas pagerino išgyvenamumą be įvykių nepriklausomai nuo ligos stadijos, limfmazgių pažeidimo būklės ir operacijos tipo, palyginti tik su adjuvantine chemoterapija, taip pat pagerino bendrąjį išgyvenamumą. Aštuoni pacientai (šeši gydyti su pembrolizumabu, du – placebo) mirė per 30 d. po operacijos dėl su chirurginiu gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrinant, neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas nepablogino chirurginio gydymo baigčių ir buvo susijęs su didesniu R0 rezekcijų skaičiumi. KEYNOTE-671 klinikinis tyrimas parodė, kad neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau taikant chirurginį ir adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, reikšmingai pagerino išgyvenamumą be įvykių bei bendrą išgyvenamumą gydant ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, perioperacinis gydymas, adjuvantinis gydymas.

Summary. This article presents the most recent data from the phase 3 KEYNOTE-671 study. Patients with treatment naïve, resectable, stage II-IIIb (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomized 1:1 to neoadjuvant pembrolizumab 200 mg or placebo plus cisplatin-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles. After that, surgery and adjuvant pembrolizumab or placebo for 13 cycles were prescribed. Surgery was performed ≤20 weeks after the first neoadjuvant dose (if 4 cycles of neoadjuvant therapy) or 4–8 weeks after the last neoadjuvant dose (1–3 cycles). Surgical treatment beyond this period was considered a surgical delay. Adjuvant therapy began 4–12 weeks after surgery. Event-free survival was assessed in the surgical population. Of 397 participants randomized to pembrolizumab and 400 to placebo, 325 (82.1%) and 317 (79.4%), respectively, underwent surgery. At July 10, 2023 (data cutoff), 4.9% (pembrolizumab) and 7.6% (placebo) of participants experienced surgical delay; 38.9% and 28.4%, respectively, experienced nodal downstaging; 78.8% and 75.1% underwent lobectomy; and 92.0% and 84.2% had R0 resections. Pembrolizumab improved EFS despite disease stage, nodal status, and type of surgery compared with the placebo arm. Eight participants (two in pembrolizumab, six in the placebo group) died ≤30 days after surgery from surgery-related adverse events. In conclusion, neoadjuvant pembrolizumab did not adversely affect surgical outcomes and was also

associated with numerically higher R0 resections. The KEYNOTE-671 clinical trial showed that neoadjuvant treatment with pembrolizumab in combination with cisplatin-based chemotherapy, followed by surgery and adjuvant pembrolizumab therapy, significantly improved event-free survival and overall survival in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, perioperative treatment, adjuvant treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1893>

IVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių vėžinių ligų ir pagrindinė su onkologinėmis ligomis susijusio mirtingumo priežastis [1, 2]. Apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų sudaro nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NLPV). Nustatyta, kad blogiausia prognozė būna, kai vėžys jau yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs [3]. Tokiais atvejais taikomas sisteminis gydymas: chemoterapija, taikinių terapija ir imunoterapija. Prieš pradedant gydymą būtina įvertinti prognostinius ir predikcinius veiksnius: histologinį tipą, molekulinį pokyčius, paciento amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas [4]. Imunoterapija laikoma vienu veiksmingiausių sisteminio gydymo metodų, nes aktyvina imuninės sistemos ląsteles, kurios geba atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse, taikant rekombinantinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) technologiją. 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), o vėliau ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino pembrolizumabo skyrimą lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam NLPV gydyti, kai liga progresuoja po platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma programuotos ląstelės žūties baltymo ligando (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) raiška. Nuo 2016 m. pembrolizumabas yra pirmasis patvirtintas PD-1 inhibitorius, skiriamas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam NLPV gydyti, kai nustatoma didelė PD-L1 raiška, viršijanti 50 proc., ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacijos. Šiuo metu patvirtintos pembrolizumabo skyrimo indikacijos rodo, kad gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistais preparatais reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginti su vien chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam NLPV. Taip pat nustatyta, kad pembrolizumabo derinys su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu

reikšmingai pagerina gydymo rezultatus sergant metastazavusiu plokščialąstelinio NLPV. Abi gydymo schemas yra saugios ir gerai toleruojamos [5–9]. Šie deriniai laikomi šiuolaikiniu metastazavusio NLPV pirmos eilės gydymo standartu [10, 11].

Maždaug 25–30 proc. sergančiųjų NLPV diagnozuojama ankstyvos stadijos (potencialiai operabilus arba rezektabilus) [15, 16]. Per pastaruosius tris dešimtmečius nei neoadjuvantinis, nei perioperacinis gydymas reikšmingai nepagerino šių pacientų bendro išgyvenamumo. Svarbu ne tik jį prailginti, bet ir išsaugoti gerą gyvenimo kokybę. Neseniai įrodyta, kad imunoterapija yra naudinga ir neišplitusio NLPV atvejais bei gali būti taikoma perioperaciniu laikotarpiu [12–14]. Remiantis reikšmingais III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, tiek PD-1, tiek ir PD-L1 inhibitoriai patvirtinti kaip svarbi neoadjuvantinio gydymo (derinant su chemoterapija platinos pagrindu) arba adjuvantinio gydymo (po rezekcijos ir chemoterapijos) dalis pacientams, sergantiems rezektabiliu NLPV [17–19]. Į PEARLS / KEYNOTE-091 klinikinį tyrimą įtraukti 1 955 tiriamieji, sirgę visiškai rezekuotu, histologiškai patvirtintu IB (navikas, kurio skersmuo siekia arba viršija 4 cm), II arba IIIA stadijos (pagal 7-ąją TNM klasifikaciją) bet kurios histologijos arba PD-L1 raiškos NLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, liet. Rytų jungtinės onkologijos grupė) yra 0 arba 1. Adjuvantinė chemoterapija siūlyta IB stadijos atveju ir griežtai rekomenduojama II ir IIIA stadijos ligai pagal nacionalines ir vietines rekomendacijas. Pacientams atsitiktinės atrankos metu skirtas pembrolizumabas (n = 590, įtraukiant 168 atvejus, kai PD-L1 raiška viršijo 50 proc.) arba placebo (n = 587, įtraukiant 165, kai PD-L1 raiška viršijo 50 proc.). Pembrolizumabas reikšmingai pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su placebo, ir nebuvo susijęs su naujais neigiamais saugumo požymiais sergantiesiems visiškai rezekuotu IB–IIIA stadijos NLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką. Vertinant šio tyrimo rezultatus paaiškėjo, kad pembrolizumabas – potencialiai nauja gydymo galimybė IB–IIIA stadijų NLPV po visiškos rezekcijos gydyti, taikant adjuvantinę chemoterapiją, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos [19].

KLINIKINIS TYRIMAS KEYNOTE-671

Placebu kontroliuojamame, trečios fazės KEYNOTE-671 tyrime vertinta, ar perioperacinis neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas kartu su chemo-

terapija cisplatinos pagrindu, po kurios atliekama operacija ir skiriamas pembrolizumabas, pagerina gydymo veiksmingumą, palyginti su vien neoadjuvantine chemoterapija cisplatinos pagrindu ir operacija pacientams, sergantiems rezektabiliu II arba III stadijos NLPV [20, 21]. Tai buvo tarptautinis trečios fazės tyrimas, atliktas 189 medicinos centruose. Į tyrimą įtraukti sergantieji rezektabiliu II, IIIA arba IIIB (N2) stadijos NLPV, atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) paskirti į neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu grupes su pembrolizumabu (200 mg) arba placebo, skiriant į veną keturis ciklus kas 3 sav., ir adjuvantinio gydymo pembrolizumabu (200 mg) arba placebo, skiriant į veną kas 3 sav. (iš viso 13 ciklų). Atsitiktinė atranka atlikta centralizuotai, stratifikavus pagal ligos stadiją, PD-L1 raišką, histologiją ir geografinį regioną. Pirminiai tyrimo vertinimo tikslai: išgyvenamumas be įvykių (angl. *event free survival*, laikas nuo atrankos iki pirmo lokalaus progresavimo, dėl kurio nebuvo galima taikyti chirurginio gydymo; nerezektabilus naviko; ligos progresavimo; atkryčio pagal RECIST 1.1 versiją (tyrėjo vertinimu); mirties dėl bet kokios priežasties) bei bendras išgyvenamumas (laikas nuo įtraukimo į atsitiktinių imčių tyrimo grupę iki mirties dėl bet kokios priežasties). Taip pat atlikta papildoma analizė siekiant įvertinti chirurginių procedūrų pasirinkimą, jų apimtį, limfmazgių būklę ir chirurginių veiksmų įtaką išgyvenamumui be įvykių [22].

KEYNOTE-671 TYRIMO REZULTATAI

Nuo 2018 m. balandžio iki 2021 m. gruodžio iš viso atrinkti 1 364 pacientai, iš kurių 797 atsitiktinai paskirti į dvi gydymo grupes. Iš jų 397 pacientai gydyti pembrolizumabo grupėje, o 400 – placebo grupėje. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos abiejose grupėse buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Iš 797

1 lentelė. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos

Charakteristika	Pembrolizumabo grupė (n = 397)	Placebo grupė (n = 400)
Amžius		
Mediana (intervalas), m.	63 (26–83)	64 (35–81)
≥ 65 m., n. (proc.)	176 (44,3)	186 (46,5)
Vyriška lytis, n. (proc.)	279 (70,3)	284 (71,0)
Rasė arba etninį grupę, n. (proc.)		
Amerikos indėnai ir Aliaskos vietiniai gyventojai	1 (0,3)	0
Azijiečiai	124 (31,2)	125 (31,2)
Juodaodžiai	6 (1,5)	10 (2,5)
Mišri rasė	3 (0,8)	10 (2,5)
Baltieji	250 (63,0)	239 (59,8)
Stinga duomenų	13 (3,3)	16 (4,0)

1 lentelės tęsinys

Charakteristika	Pembrolizumabo grupė (n = 397)	Placebo grupė (n = 400)
Geografinis regionas, n. (proc.)		
Rytų Azija	123 (31,0)	121 (30,2)
Kita	274 (69,0)	279 (69,8)
ECOG funkcinė būklė, n. (proc.)		
0	253 (63,7)	246 (61,5)
1	144 (36,3)	154 (38,5)
Rūkymo statusas, n. (proc.)		
Rūko	96 (24,2)	103 (25,8)
Buvęs rūkorus	247 (62,2)	250 (62,5)
Niekada nerūkęs	54 (13,6)	47 (11,8)
Patologinė stadija pradiniu vertinimo metu, n. (proc.)		
II	118 (29,7)	121 (30,2)
III	279 (70,3)	279 (69,8)
IIIA	217 (54,7)	225 (56,2)
IIIB	62 (15,6)	54 (13,5)
Naviko stadija, n. (proc.)		
T1	55 (13,9)	61 (15,2)
T2	106 (26,7)	126 (31,5)
T3	121 (30,5)	109 (27,2)
T4	115 (29,0)	104 (26,0)
Limfmazgių stadija, n. (proc.)		
N0	148 (37,3)	142 (35,5)
N1	81 (20,4)	71 (17,8)
N2	168 (42,3)	187 (46,8)
Histologija, n. (proc.)		
Neplokščiuųjų ląstelių	226 (56,9)	227 (56,8)
Plokščiuųjų ląstelių	171 (43,1)	173 (43,2)
PD-L1 raiška naviko ląstelėse, n. (proc.)		
≥ 50 proc.	132 (33,2)	134 (33,5)
< 50 proc.	265 (66,8)	266 (66,5)
1–49 proc.	127 (32,0)	115 (28,8)
< 1 proc.	138 (34,8)	151 (37,8)
EGFR mutacijos statusas, n. (proc.)		
Ne	111 (28,0)	127 (31,8)
Taip	14 (3,5)	19 (4,8)
Nežinoma	272 (68,5)	254 (63,5)
ALK geno translokacijos statusas, n. (proc.)		
Ne	104 (26,2)	133 (33,2)
Taip	12 (3,0)	9 (2,2)
Nežinoma	281 (70,8)	258 (64,5)

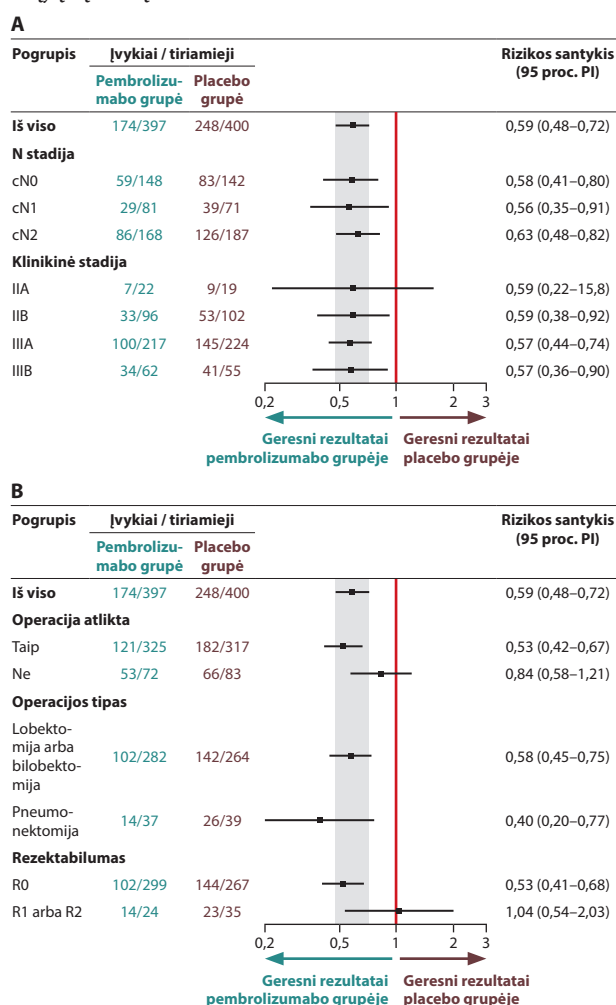
ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

dalyvių 435 (55 proc.) buvo jaunesni nei 65 metų, 563 (71 proc.) buvo vyrai, 244 (31 proc.) – iš Rytų Azijos, 696 (87 proc.) – rūkantys arba buvę rūkoriai, 344 (43 proc.) atvejais diagnozuotas plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys, 558 (70 proc.) nustatyta III ligos stadija, o 355 (45 proc.) atvejais nustatytas N2 limfmazgių pažeidimas. Pirmosios suplanuotos tarpinės analizės metu [20] vidutinis laikas nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų surinkimo pabaigos buvo 25,2 mėn. (intervalas – nuo 7,5 iki 50,6). Pembrolizumabo grupėje 396 dalyviai gavo bent vieną neoadjuvantinio pembrolizumabo ir chemoterapijos dozę (mediana – keturi ciklai); iš jų 325 (82,1 proc.) buvo operuoti, o 290 (73,2 proc.) gavo bent vieną adjuvantinio pembrolizumabo dozę. Placebo grupėje 399 dalyviai gavo bent vieną neoadjuvantinio placebo ir chemoterapijos dozę (mediana – keturi ciklai); iš jų 317 (79,4 proc.) buvo operuoti, o 267 (66,9 proc.) gavo bent vieną adjuvantinio placebo dozę.

Dažniausiai atlikta chirurginė operacija – lobektomija. Tarp dalyvių, kurie buvo operuoti, visiškai (R0) rezekcija atlikta 92,0 proc. pembrolizumabo grupės ir 84,2 proc. placebo grupės tiriamųjų, R1 rezekcija atlikta atitinkamai 5,2 proc. ir 9,8 proc., o R2 rezekcija – 1,2 proc. ir 1,3 proc. tiriamųjų. Nerezektabilūs navikai nustatyti atitinkamai 1,5 proc. ir 4,7 proc. atvejų. Vidutinė hospitalizacijos trukmė po operacijos buvo 8 d. (intervalas – 1–50) pembrolizumabo grupėje ir 7,5 dienos (intervalas – 1–65) placebo grupėje. Iš viso 344 dalyviams (43,2 proc.) registruotas bent vienas įvykis arba mirtis; dauguma įvykių buvo ligos progresavimas arba atkrytis. Išgyvenamumo be įvykių kreivės išsiskyrė jau po 4 mėn. ir parodė pembrolizumabo grupės pranašumą; ligos progresavimo, atkryčio arba mirties rizikos santykis buvo 0,58 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,46–0,72, $p < 0,001$). Po 24 mėn. išgyvenamumo be įvykių dažnis pembrolizumabo grupėje buvo 62,4 proc., o placebo grupėje – 40,6 proc. Vidutinė išgyvenamumo be įvykių trukmė pembrolizumabo grupėje nebuvo pasiekta (95 proc. PI – nuo 34,1 mėn. iki nepasiektos), o placebo grupėje siekė 17,0 mėn. (95 proc. PI – 14,3–22,0). Apskaičiuotas rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, RS) ligos progresavimui, atkryčiui arba mirčiai buvo 0,58 (95 proc. PI – 0,46–0,72, $p < 0,001$). Iš viso mirė 177 tiriamieji (22,2 proc.).

Po 24 mėn. gyvi liko 80,9 proc. (95 proc. PI – 76,2–84,7) pembrolizumabo grupės ir 77,6 proc. (95 proc. PI – 72,5–81,9) placebo grupės pacientų. Vidutinė bendrojo išgyvenamumo trukmė ir 95 proc. PI ribos pembrolizumabo grupėje nebuvo pasiektos. Placebo grupėje vidutinė bendroji išgyvenamumo trukmė buvo 45,5 mėn. (95 proc. PI – 42,0 iki nepasiektos). Didelis patologinis atsakas nustatytas 120 pembrolizumabo grupės dalyvių (30,2 proc., 95 proc. PI – 25,7–35,0) ir 44 placebo grupės dalyviams (11,0 proc., 95 proc. – PI 8,1–14,5; skirtumas – 19,2 procentinio punkto; 95 proc.

PI – 13,9–24,7, $p < 0,0001$; riba $p = 0,0001$). Visiškai patologinis atsakas nustatytas 72 atvejais (18,1 proc.; 95 proc. PI – 14,5–22,3) pembrolizumabo grupėje ir 16 atvejų (4,0 proc.; 95 proc. PI – 2,3–6,4) placebo grupėje (skirtumas – 14,2 procentinio punkto; 95 proc. PI – 10,1–18,7, $p < 0,0001$; riba $p = 0,0001$). Dalyvių, pasiekusių didelį patologinį atsaką, dalis pembrolizumabo grupėje buvo beveik tris kartus didesnė nei placebo grupėje (30,2 proc., palyginti su 11,0 proc.), o pasiekusių visišką patologinį atsaką – keturis kartus didesnė (18,1 proc., palyginti su 4,0 proc.). Papildoma analizė parodė, kad išgyvenamumo be įvykių trukmės pranašumas pembrolizumabo grupėje išliko, nepriklausomai nuo to, ar dalyviai pasiekė didelį arba visišką patologinį atsaką (1 ir 2 pav.). Tai rodo, kad adjuvantinė gydymo dalis gali teikti papildomą naudą, palyginti su vien neoadjuvantiniu gydymu ir chirurgija. Išgyvenamumo be įvykių nauda buvo panaši visuose tirtuose pogrupiuose. Pembrolizumabo poveikis buvo panašus tiek pacientams, sergantiems plokščiųjų, tiek neplokščiųjų ląstelių NLPV.

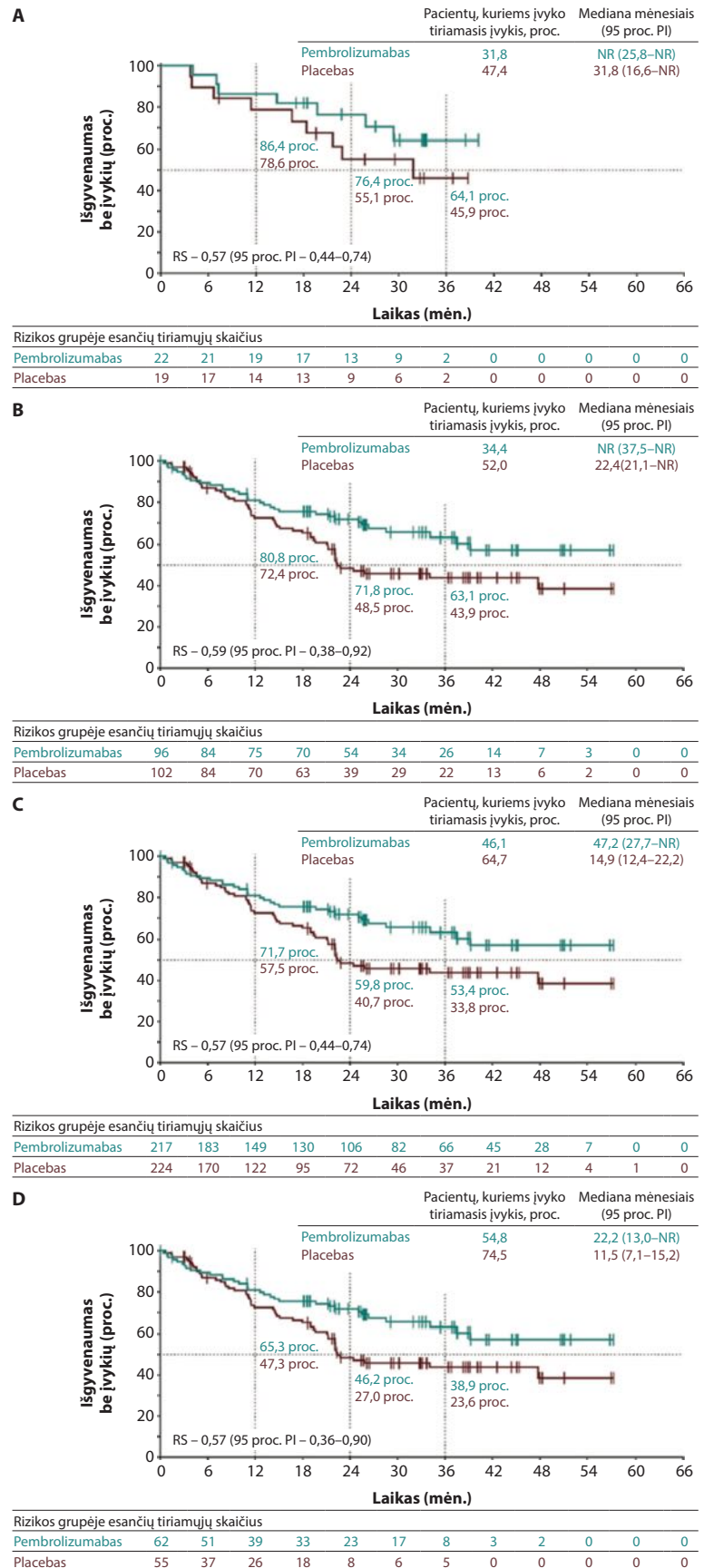


1 pav. Išgyvenamumo be įvykių trukmės analizė chirurginiu požiūriu reikšminguose chirurginės populiacijos pogrupiuose: A – pagal pradinį požymius; B – po atliktos atrankos

PI – pasikliautinis intervalas.

Esant trejų metų vidutinei stebėsenos trukmei [21], toliau matyti, kad neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su cisplatinos pagrindu sudaryta chemoterapija, po kurios taikomas adjuvantinis gydymas pembrolizumabu, reikšmingai pagerino bendrą išgyvenamumą, palyginti su vien neoadjuvantine chemoterapija, sergant rezektabiliu ankstyvos stadijos NLPV, kai $RS = 0,72$ (95 proc. $PI = 0,56-0,93$; vienas $p = 0,0052$). Bendro išgyvenamumo kreivės (3 pav.) pembrolizumabo naudai išsiskyrė ir tokios išliko maždaug nuo 16 mėn., o išgyvenamumo rodikliai pembrolizumabo grupėje 36 mėn. buvo didesni 7 procentiniais punktais. Išgyvenamumo be įvykių (4 pav.) pranašumas, nustatytas atlikus pirmą analizę, išliko, o 36 mėn. šis rodiklis pembrolizumabo grupėje buvo didesnis 19 procentinių punktų. Vėlesnis gydymas placebo grupėje buvo toks, kokio tikėtasi, ir atitiko pasaulinius lokalaus atkryčio ir tolimųjų metastazių gydymo standartus. Neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas neturėjo įtakos neoadjuvantinės chemoterapijos veiksmingumui, chirurginės technikos pasirinkimui, nepablogino galimybės atlikti operaciją ir nelėmė didesnio chirurginių komplikacijų dažnio.

Visuose gydymo etapuose su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 96,7 proc. iš 396 pembrolizumabo grupės dalyvių ir 95,0 proc. iš 399 placebo grupės dalyvių. Iš viso 44,9 proc. dalyvių pembrolizumabo grupėje ir 37,3 proc. placebo grupėje pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, o atitinkamai 17,7 proc. ir 14,3 proc. – sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios gydymo sukeltos nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo pykinimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius ir mažakraujystė (2 lentelė). Dažniausios trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija, mažakraujystė, sumažėjęs leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje. Derinant pembrolizumabą su chemoterapija, vėliau taikant chirurginį gydymą ir skiriant adjuvantinį pembrolizumabą, naujų saugumo problemų nenustatyta. Gydymo saugumo profilis buvo panašus į atskirų preparatų profilius, naujų saugumo signalų nenustatyta.



2 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be įvykių trukmės įverčiai pagal pradinę klinikinę stadiją: A – II A stadija; B – II B stadija; C – III A stadija; D – III B stadija

PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis; NR – nepasiekta

2 lentelė. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija	Pembrolizumabo grupė (n = 396)		Placebo grupė (n = 399)	
	Bet kuris laipsnis	3 arba 4 laipsnis	Bet kuris laipsnis	3 arba 4 laipsnis
	Pacientų skaičius (proc.)			
Pykinimas	215 (54,3)	8 (2,0)	204 (51,1)	6 (1,5)
Neutrofilų kiekio sumažėjimas	167 (42,2)	82 (20,7)	167 (41,9)	78 (19,5)
Mažakraujystė	143 (36,1)	29 (7,3)	135 (33,8)	22 (5,5)
Leukocitų kiekio sumažėjimas	111 (28,0)	21 (5,3)	98 (24,6)	22 (5,5)
Nuovargis	108 (27,3)	6 (1,5)	94 (23,6)	3 (0,8)
Vidurių užkietėjimas	106 (26,8)	3 (0,8)	100 (25,1)	0
Sumažėjęs apetitas	91 (23,0)	6 (1,5)	88 (22,1)	0
Vėmimas	75 (18,9)	4 (1,0)	58 (14,5)	1 (0,3)
Trombocitų kiekio sumažėjimas	74 (18,7)	20 (5,1)	74 (18,5)	24 (6,0)
Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	56 (14,1)	3 (0,8)	48 (12,0)	0
Viduriavimas	52 (13,1)	6 (1,5)	56 (14,0)	3 (0,8)
Alanininės aminotransferazės padidėjimas	51 (12,9)	7 (1,8)	31 (7,8)	4 (1,0)
Astenija	45 (11,4)	4 (1,0)	55 (13,8)	2 (0,5)
Išbėrimai	45 (11,4)	3 (0,8)	26 (6,5)	0
Alopecija	40 (10,1)	0	40 (10,0)	1 (0,3)

APIBENDRINIMAS

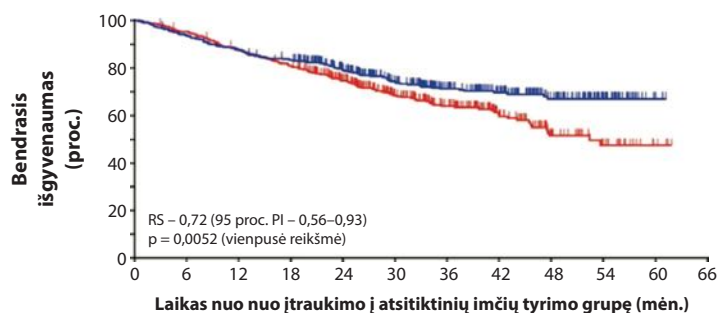
KEYNOTE-671 tyrimas parodė, kad pembrolizumabo skyrimas kartu su neoadjuvantine chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau atliekant chirurginę rezekciją ir taikant adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, reikšmingai pagerino išgyvenamumą be įvykių, didelio pataloginio atsako ir visiško pataloginio atsako dažnį sergant rezektabilium II, IIIA arba IIIB (N2) stadijos NLPV. Neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas neturėjo neigiamos įtakos chirurginio gydymo rezultatams ir buvo susijęs su didesniu R0 rezekcijų skaičiumi.

Šiuo metu Lietuvoje pembrolizumabas jau yra patvirtintas operabiliam NLPV, kai yra didelė vėžio atkryčio rizika, neoadjuvantiniam gydymui kartu su platinos pagrindo chemoterapija ne daugiau kaip keturiems gydymo ciklams. Vėliau adjuvantiniam gydymui jis skiriamas kaip monoterapija ne daugiau kaip 13 gydymo ciklų.

LT-KEY-00552

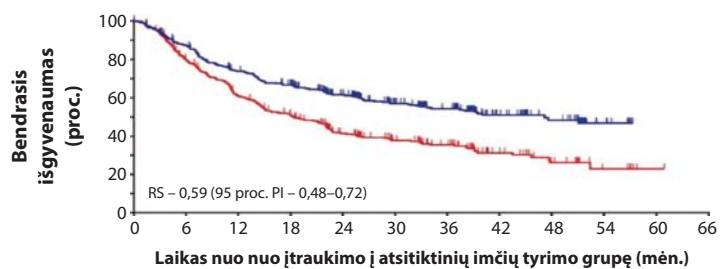
LITERATŪRA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1824–32.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.



Rizikos grupėje esančių tiriamųjų skaičius (cenzūruotų atvejų skaičius)	397 (0)	371 (1)	347 (1)	327 (4)	277 (38)	205 (95)	148 (145)	108 (182)	69 (218)	32 (255)	4 (283)	0 (287)
Pembrolizumabo grupė	397 (0)	371 (1)	347 (1)	327 (4)	277 (38)	205 (95)	148 (145)	108 (182)	69 (218)	32 (255)	4 (283)	0 (287)
Placebo grupė	400 (0)	379 (2)	347 (4)	319 (5)	256 (45)	176 (106)	125 (147)	77 (190)	39 (219)	20 (236)	4 (252)	0 (256)

3 pav. Visos išgyvenamumo populiacijos Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė



Rizikos grupėje esančių tiriamųjų skaičius (cenzūruotų atvejų skaičius)	397 (0)	339 (8)	282 (13)	250 (18)	196 (54)	142 (95)	102 (129)	62 (164)	37 (187)	10 (213)	0 (223)	0 (223)
Pembrolizumabo grupė	397 (0)	339 (8)	282 (13)	250 (18)	196 (54)	142 (95)	102 (129)	62 (164)	37 (187)	10 (213)	0 (223)	0 (223)
Placebo grupė	400 (0)	308 (13)	232 (16)	189 (22)	128 (50)	87 (81)	66 (97)	34 (123)	18 (135)	6 (146)	1 (151)	0 (152)

4 pav. Išgyvenamumas be įvykių tiriamųjų populiacijoje

4. Bajoriūnas V, Basevičius A, Burkauskas P, Česas A, Dobrovolksienė L, Jaruševičius L ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: UAB „Medicinos spaudos namai“, 2022.
5. Borghaei H, Langer CJ, Gadgil S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin

- with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):124–9.
6. **Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SE, et al.** Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
 7. **Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, et al.** Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505–17.
 8. **Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazieres J, et al.** A Randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with meta-static squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657–69.
 9. **Garon EB, Aerts J, Kim JS, Muehlenbein CE, Peterson P, Rizzo MT, et al.** Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous nonsmall cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer.* 2021;155:53–60.
 10. **Russano M, La Cava G, Cortellini A, Citarella F, Galletti A, Di Fazio GR, et al.** Immunotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: therapeutic advances and biomarkers. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2366–87.
 11. **Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al.** The Effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–9.
 12. **Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felip E, et al.** Neoadjuvant and adjuvant Treatments for early stage resectable NSCLC: consensus recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(10):1373–414.
 13. **Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al.** Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1756–69.
 14. **Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al.** Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1672–84.
 15. **Le Chevalier T.** Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21(7):vii 196–8.
 16. **National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al.** Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395–409.
 17. **Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al.** Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–85.
 18. **Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al.** Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344–57.
 19. **O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al.** Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1274–86.
 20. **Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al.** Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389:491–503.
 21. **Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al.** Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1240–52.
 22. **Liberman M, Jones DR, Wakelee H, Gao S, Halmos B, Nadal E, et al.** Clinical characteristics and surgical outcomes of patients receiving perioperative pembrolizumab in KEYNOTE-671. *Ann Thorac Surg.* 2026;121(2):281–9.

Galutiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo ir atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys gydant anksčiau negydytą išplitusį ALK teigiamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį: ALEX tyrimo rezultatai

FINAL PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND UPDATED OVERALL SURVIVAL DATA FOR TREATMENT-NAIVE ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: ALEX STUDY RESULTS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija iš esmės pakeitė anaplastinės limfomos kinazei (ALK) teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo standartą, o pirmos eilės gydymo pagrindą sudaro tirozino kinazės inhibitoriai (TKI). Daugiacentrio III fazės ALEX tyrimo duomenys, gauti po 48,2 mėn. stebėsenos medianos, patvirtino statistiškai reikšmingą alektinibo pranašumą, palyginti su pirmosios kartos TKI krizotinibu. Galutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. Be sisteminio veiksmingumo, alektinibas pasižymi reikšmingu intrakranijiniu aktyvumu. Realios klinikinės praktikos duomenys rodo didelį veiksmingumą kontroliuojant tiek simptomus sukeliančias, tiek nesukeliančias centrinės nervų sistemos (CNS) metastazes. Šie duomenys patvirtina, kad alektinibas yra vienas palankiausių pirmos eilės gydymo pasirinkimų ALK teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, nes užtikrina ilgalaikę ligos kontrolę ir geresnes išgyvenamumo baigtis.

Reikšminiai žodžiai: alektinibas, ALK, ALEX klinikinis tyrimas, bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Summary. Targeted therapy has fundamentally transformed the treatment paradigm of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), establishing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as the standard of care in the first-line setting. Data from the multicentric, phase III ALEX trial, with a median follow-up of 48.2 months, demonstrated a statistically significant superiority of alectinib over the first-generation TKI crizotinib. The median progression-free survival was 34.8 months in the alectinib group compared with 10.9 months in the crizotinib group. In addition to its systemic efficacy, alectinib exhibits substantial intracranial activity. Real-world evidence indicates high effectiveness in controlling both asymptomatic and symptomatic central nervous system (CNS) metastases. These findings support alectinib as one of the optimal first-line treatment options for ALK-positive NSCLC, ensuring durable disease control and improved survival outcomes.

Keywords: alectinib, ALK, ALEX clinical trial, overall survival, progression-free survival, non-small cell lung cancer.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1894>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka vienu svarbiausių pasaulinės onkologijos iššūkių ir pagrindine su vėžiu susijusio mirtingumo priežastimi pasaulyje. Remiantis prognozėmis, iki 2035 m. metinis mirtingumas nuo šios ligos gali siekti 3 mln. atvejų. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) yra vyraujanti ligos forma, sudaranti apie 85 proc. visų diagnozuojamų plaučių vėžio atvejų [1]. Nors istoriškai išgyvenamumo rodikliai ilgą laiką

buvo nepalankūs, per pastarąjį dešimtmetį NSLPV gydymo strategija iš esmės pasikeitė: nuo standartizuotos chemoterapijos pereita prie tikslinės (taikinių) terapijos.

Molekulinės genetikos pažanga leido identifikuoti specifines onkogenines aberacijas, tarp kurių viena kliniškai reikšmingiausių – anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacija. Ji nustatoma maždaug 5 proc. NSLPV sergančių pacientų. Ši genetinė

aberracija dažniausiai aptinkama adenokarcinomos histologinio varianto atveju ir tik apie 3 proc. pacientų, sergančių plokščiųjų ląstelių karcinoma. ALK translokacijos identifikavimas tapo reikšmingu šiuolaikinės onkologijos pokyčiu, sudariusiu prielaidas taikyti selektyvų tikslinį gydymą ir pagerinti pacientų išgyvenamumo rodiklius [2].

Taikinių terapija iš esmės pakeitė ALK teigiamo NSPLV gydymo principus. Nustačius ALK geno translokaciją, pirmos eilės gydymas – tirozino kinazės inhibitoriai (TKI), selektyviai slopinantys ALK aktyvumą ir trikdančys onkogeninį signalų perdavimą ląstelėje. Pirmosios kartos TKI krizotinibas buvo pirmasis šios grupės preparatas, taikytas kaip pirmos eilės gydymo standartas [3]. Jo pranašumas, palyginti su standartinė chemoterapija platinos ir pemetreksedo deriniu, įrodytas III fazės klinikiniame tyrime PROFILE 1014. Šiame tyrime krizotinibu gydytiems pacientams nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) mediana – 10,9 mėn., palyginti su 7,0 mėn. chemoterapijos grupėje [4]. Vis dėlto, nepaisant krizotinibo veiksmingumo, daugumai pacientų liga ilgainiui progresuoja dėl įgytų atsparumo mechanizmų arba nepakankamo vaisto prasiskverbimo per hematoencefalinį barjerą.

Šiame straipsnyje apžvelgiami galutiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo ir atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys gydant anksčiau negydytą išplitusį ALK teigiamą NSPLV, remiantis ALEX klinikinio tyrimo rezultatais [5].

KLINIKINIO TYRIMO ALEX KONCEPCIJA, PAGRINDINIAI TIKSLAI IR REZULTATAI

Klinikinis tyrimas ALEX – tai randomizuotas daugiacentris III fazės tyrimas, kuriuo siekta palyginti antrosios kartos TKI alektinibo ir pirmosios kartos standarto krizotinibo veiksmingumą bei saugumą gydant anksčiau negydytus pacientus, sergančius išplitusiu ALK teigiamu NSPLV. Tyrime dalyvavo 303 pacientai, kuriems ALK translokacija navikiniame audinyje patvirtinta standartizuotu imunohistocheminiu tyrimu. Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į alektinibo (600 mg du kartus per parą) arba krizotinibo (250 mg du kartus per parą) grupes santykiu 1:1. Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti IBLP, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį (OAD), intrakranijinį veiksmingumą ir bendrąjį išgyvenamumą (BI). Galutiniai šio tyrimo duomenys parodė reikšmingą alektinibo pranašumą: IBLP mediana siekė 34,8 mėn., palyginti su 10,9 mėn. krizotinibo grupėje, o penkerių metų pa-

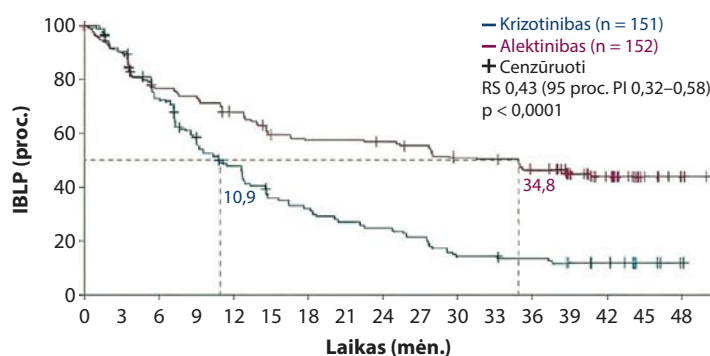
cientų BI buvo 62,5 proc. Be to, alektinibas reikšmingai mažino metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS) riziką, todėl tapo pirmos eilės gydymo standartu šioje pacientų grupėje.

GALUTINIAI IŠGYVENAMUMO BE LIGOS PROGRESAVIMO DUOMENYS

Galutiniai IBLP rezultatai pateikiami remiantis 2018 m. lapkričio 30 d. duomenų analize. Tyrėjų vertinto IBLP stebėsenos trukmės mediana (laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki paskutinio stebėsenos vizito) alektinibo grupėje siekė 37,8 mėn. (svyravimo ribos – 0,5–50,7 mėn.), o krizotinibo grupėje – 23,0 mėn. (svyravimo ribos – 0,3–49,8 mėn.). Iš viso užregistruoti 203 ligos progresavimo (LP) arba mirties atvejai: 81 iš 152 pacientų (53,3 proc.) alektinibo grupėje ir 122 iš 151 (80,8 proc.) krizotinibo grupėje. Remiantis tyrėjų vertinimu, alektinibu gydytų pacientų IBLP buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis, palyginti su krizotinibo grupe (stratifikuotas rizikos santykis (RS) – 0,43; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,32–0,58) (1 pav.). IBLP mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn. (95 proc. PI – 17,7–neįvertinama (NĮ)), o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. (95 proc. PI – 9,1–12,9).

Alektinibo nauda IBLP atžvilgiu išliko nepriklausomai nuo to, ar tyrimo pradžioje buvo CNS metastazių. Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje patvirtintos CNS metastazės, IBLP mediana alektinibo grupėje (n = 64) buvo 25,4 mėn. (95 proc. PI – 9,2–NĮ), o krizotinibo grupėje (n = 58) – vos 7,4 mėn. (95 proc. PI – 6,6–9,6; RS – 0,37; 95 proc. PI – 0,23–0,58). Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje CNS metastazių nenustatyta, IBLP mediana alektinibo grupėje (n = 88) siekė net 38,6 mėn. (95 proc. PI – 22,4–NĮ), palyginti su 14,8 mėn. (95 proc. PI – 10,8–20,3) krizotinibo grupėje (n = 93; RS – 0,46; 95 proc. PI – 0,31–0,68).

Ketinamos gydyti populiacijos analizė parodė, kad



Rizikos grupės pacientų skaičius

Alektinibas	152	135	113	109	88	64	81	81	79	76	68	69	61	49	39	14	3
Krizotinibas	151	132	104	83	65	48	43	36	29	29	19	19	17	13	11	6	NE

1 pav. Kaplan-Meierio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės

IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; n – pacientų skaičius; NĮ – neįvertinama; PI – pasikliautinis intervalas; p – statistinio patikimumo lygmuo; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

1–4 metų IBLP rodikliai alektinibo grupėje buvo nuosekliai aukštesni: po ketverių metų net 43,7 proc. alektinibu gydytų pacientų liga nebuvo progresavusi. Be to, šis išgyvenamumo pranašumas alektinibo grupėje stebėtas nepriklausomai nuo pradinių CNS metastazių būklės (2 pav.).

ATNAUJINTI BENDROJO IŠGYVENAMUMO DUOMENYS

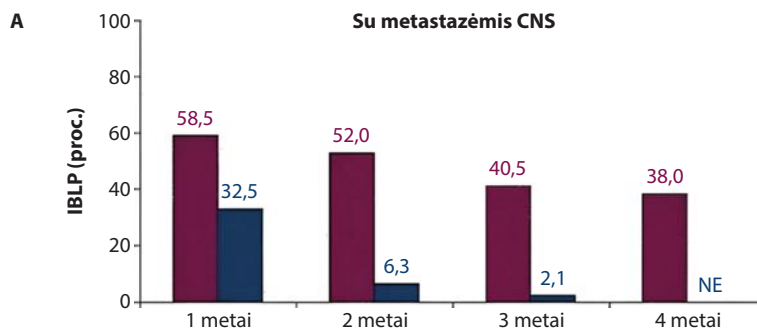
Atnaujinti BI rezultatai pateikiami remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, kuri apima papildomą 12 mėn. stebėsenos laikotarpį po galutinės IBLP duomenų analizės. BI stebėsenos trukmės mediana alektinibo grupėje siekė 48,2 mėn. (svyravimo ribos – 0,5–62,7 mėn.), o krizotinibo grupėje – 23,3 mėn. (svyravimo ribos – 0,3–60,6 mėn.). Iš viso per šį laikotarpį mirė 113 pacientų: 51 iš 152 (33,6 proc.) alektinibo grupėje ir 62 iš 151 (41,1 proc.) krizotinibo grupėje.

Nors BI duomenys vis dar nelaikomi galutiniais (užregistruota 37 proc. reikalingų įvykių), stebimas akivaizdus alektinibo pranašumas (stratifikuotas RS – 0,67; 95 proc. PI – 0,46–0,98). BI mediana alektinibo grupėje dar nebuvo pasiekta (NP), o krizotinibo grupėje siekė 57,4 mėn. (95 proc. PI – 34,6–NP). Penkerių metų BI rodiklis alektinibo grupėje sudarė net 62,5 proc. (95 proc. PI – 54,3–70,8 proc.), palyginti su 45,5 proc. (95 proc. PI – 33,6–57,4 proc.) krizotinibo grupėje (3 pav.). Atliekant duomenų analizę, pradiniu tyrimo gydymu vis dar buvo gydomi 53 pacientai (34,9 proc.) alektinibo grupėje ir 13 pacientų (8,6 proc.) krizotinibo grupėje.

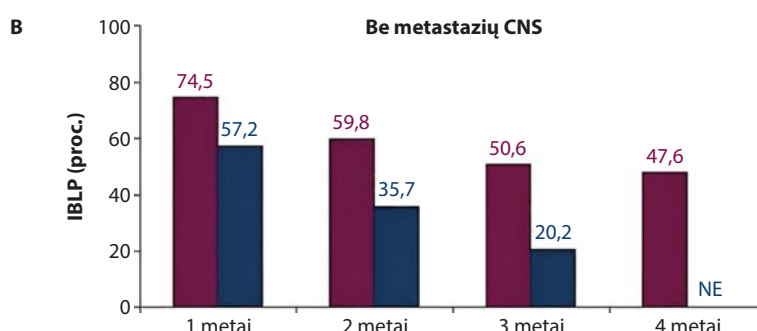
Alektinibo teikiama BI nauda stebėta įvairiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant tuos, kuriems tyrimo pradžioje nustatytos CNS metastazės (RS – 0,58; 95 proc. PI – 0,34–1,00; 50,0 proc. įvykių), ir pacientus be CNS metastazių (RS – 0,76; 95 proc. PI – 0,45–1,26; 35,5 proc. įvykių).

VĖLESNIS GYDYMAS ESANT LIGOS PROGRESAVIMUI

Iš viso 21 pacientas mirė nepasireiškus ligos progresavimui ir neskyrus jokio vėlesnio gydymo. Remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, ligos progresavimą (įskaitant simptominių pablogėjimą) patyrė 84 pacientai alektinibo grupėje ir 114 pacientų krizotinibo grupėje. Vėlesnis gydymas skirtas atitinkamai 51 iš 84 (60,7 proc.) ir 72 iš 114 (63,2 proc.) šių pacientų. Verti-



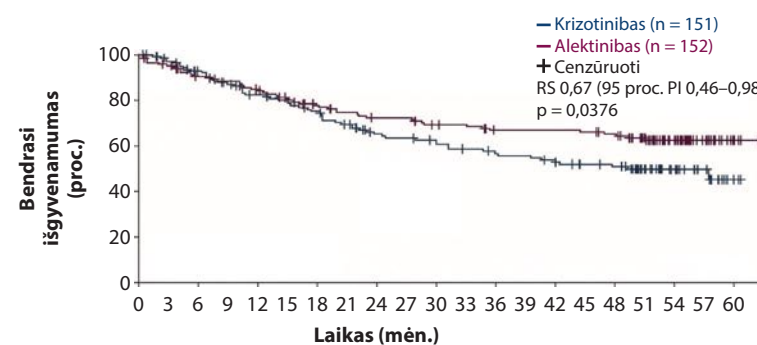
Rizikos grupės pacientų skaičius				
Alektinibas	36	32	24	1
Krizotinibas	17	3	1	NE



Rizikos grupės pacientų skaičius				
Alektinibas	62	47	37	2
Krizotinibas	48	30	16	NE

2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal CNS metastazes: A – su metastazėmis CNS; B – be metastazių CNS

CNS – centrinė nervų sistema; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; proc. – procentai.



Rizikos grupės pacientų skaičius																					
Alektinibas	152	142	131	127	120	111	103	98	94	94	88	67	81	81	81	80	77	62	46	23	8
Krizotinibas	151	141	128	116	104	100	93	84	73	71	67	63	60	59	55	51	48	35	18	12	3

3 pav. Kaplano-Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivės

n – pacientų skaičius; NJ – neįvertinama; p – statistinio patikimumo lygmuo; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

nant tolesnės eilės tikslinę terapiją, naujos kartos ALK TKI paskirti 32 iš 84 pacientų (38,1 proc.), kuriems liga progresavo po gydymo alektinibu, ir 61 iš 114 pacientų (53,5 proc.), kuriems liga progresavo po gydymo krizotinibu:

- Alektinibo grupėje pacientams dažniausiai skirti šie tolesnės eilės ALK TKI: krizotinibas (13,1 proc.), lorlatinibas (13,1 proc.), brigatinibas (9,5 proc.) ir ceritinibas (8,3 proc.).

- Krizotinibo grupėje dažniausiai skirti preparatai buvo ceritinibas (21,1 proc.), alektinibas (21,1 proc.), brigatinibas (9,6 proc.) ir lorlatinibas (8,8 proc.).

Chemoterapija pemetreksedu po ligos progresavimo nustatymo taikyta atitinkamai 22 iš 84 (26,2 proc.) alektinibo grupės ir 13 iš 114 (11,4 proc.) krizotinibo grupės pacientų. Svarbu pažymėti, kad tyrime nerinkta išsami informacija apie tai, ar pemetreksedas skirtas kaip platinos dupletu, ar kaip palaikomojo gydymo dalis, taip pat ar kartu tęstas gydymas TKI. Iš pacientų, kuriems po ligos progresavimo skirtas vėlesnis priešvėžinis gydymas, daugiau nei vieną papildomą gydymo eilę gavo 15,7 proc. (iš 51) alektinibo grupės ir 11,1 proc. (iš 72) krizotinibo grupės tiriamųjų.

Analizuojant pacientų, kurie mirė (51 alektinibo grupėje ir 62 krizotinibo grupėje), duomenis, tolesnis gydymas skirtas atitinkamai 31 iš 51 (60,8 proc.) ir 31 iš 62 (50,0 proc.) pacientų (2 lentelė). Naujos kartos ALK TKI gavo 18 iš 51 (35,3 proc.) mirusio alektinibo grupės paciento ir 23 iš 62 (37,1 proc.) mirusių krizotinibo grupės pacientų:

- Mirusiems alektinibo grupės pacientams dažniausiai skirtas krizotinibas (15,7 proc.), lorlatinibas (13,7 proc.), ceritinibas (11,8 proc.) ir brigatinibas (5,9 proc.).
- Mirusiems krizotinibo grupės pacientams dažniausiai skirtas ceritinibas (22,6 proc.), alektinibas (9,7 proc.), brigatinibas (9,7 proc.) ir lorlatinibas (8,1 proc.).

Vėlesnis gydymas pemetreksedu mirusių pacientų populiacijoje skirtas atitinkamai 19 iš 51 (37,3 proc.) alektinibo grupės tiriamųjų ir 8 iš 62 (12,9 proc.) krizotinibo grupės tiriamųjų.

SAUGUMAS

Remiantis 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų analize, gydymo trukmės mediana alektinibo grupėje siekė 28,1 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,8 mėn. Abiejose tiriamųjų grupėse užregistruota panaši dalis pacientų, patyrusių 3–5 laipsnio nepageidaujamas reakcijas (NR) (atitinkamai – 52,0 proc. ir 56,3 proc.). Reikšmingai nesiskyrė ir NR, dėl kurių reikėjo mažinti vaisto dozę (20,4 proc. alektinibo ir 19,9 proc. krizotinibo grupėse), laikinai nutraukti vaisto vartojimą (26,3 proc. ir 26,5 proc.) arba visiškai nutraukti gydymą (14,5 proc. ir 14,6 proc.). Vertinant sunkius (trečio arba aukštesnio laipsnio) NR, alektinibo grupėje dažniausiai nustatyta anemija (5,9 proc.), padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas (5,3 proc.), padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) (4,6 proc.) aktyvumas ir pneumonija (4,6 proc.). Krizotinibo grupėje dažniausiai nustatytas padidėjęs ALT (15,9 proc.) ir AST (10,6 proc.) aktyvumas, neutropenija (5,3 proc.) ir padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas kraujyje (4,0 proc.) (1 lentelė).

1 lentelė. Trečio ir aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos

Pacientai, kuriems pasireiškė NR, n (proc.)	Alektinibas (n = 152)	Krizotinibas (n = 151)
Bendras pacientų, kuriems pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio NR, skaičius	79 (52,0)	85 (56,3)
Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis	7 (4,6)	24 (15,9)
Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis	8 (5,3)	16 (10,6)
Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje	5 (3,3)	6 (4,0)
Anemija	9 (5,9)	1 (0,7)
Pneumonija	7 (4,6)	3 (2,0)
Neutropenija	0	8 (5,3)
Plaučių embolija	2 (1,3)	5 (3,3)
Šlapimo takų infekcija	6 (3,9)	1 (0,7)
Hiponatremija	3 (2,0)	4 (2,6)
Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas	1 (0,7)	5 (3,3)
Pykinimas	1 (0,7)	5 (3,3)
Hipokalemija	4 (2,6)	1 (0,7)
Vėmimas	0	5 (3,3)
Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	4 (2,6)	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	0	4 (2,6)
Viduriavimas	1 (0,7)	3 (2,0)
Ūminis inkstų pažeidimas	4 (2,6)	0
Pneumonitas	0	3 (2,0)
Išbėrimas	3 (2,0)	0
Giliųjų venų trombozė	0	3 (2,0)
Nugaros skausmas	3 (2,0)	0

N – bendras pacientų skaičius grupėje; n – pacientų, kuriems pasireiškė konkreči nepageidaujama reakcija, skaičius; NR – nepageidaujamos reakcijos; proc. – procentai.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima teigti, kad alektinibas suteikia reikšmingą ir ilgalaikę klinikinę naudą pacientams, sergantiems išplitusiu ALK teigiamu NSLPV. Galutiniai ALEX tyrimo rezultatai, kai stebėsenos mediana siekė 48,2 mėn., parodė aiškų alektinibo pranašumą, palyginti su krizotinibu: IBLP mediana buvo 34,8 mėn., o krizotinibo grupėje – 10,9 mėn. Šis pranašumas atsispindėjo ir BI rodikliuose – penkerių metų išgyvenamumas atitinkamai siekė 62,5 proc. ir 45,5 proc. Alektinibo grupėje taip pat nustatyta reikšmingai ilgesnė gydymo trukmės mediana (28,1 mėn., palyginti su 10,8 mėn.), rodanti patikimesnę ligos kontrolę.

Svarbus alektinibo pranašumas – išskirtinis intrakranijinis aktyvumas. Realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad veiksmingas atsakas pasiekiamas tiek esant simptomus sukeliančioms, tiek nesukeliančioms CNS metastazėms. Šie rezultatai patvirtina,

Farmakoterapija

kad alektinibas yra saugus ir itin veiksmingas pirmos eilės gydymo standartas, reikšmingai keičiantis ALK teigiamo NSLPV eigą ir gerinantis ilgalaikę pacientų prognozę.

M-LT-00001672

LITERATŪRA

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. **Golding B, Luu A, Jones R, Vilorio-Petit AM.** The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer.* 2018;17(1):52.
3. **Spagnuolo A, Maione P, Gridelli C.** Evolution in the treatment landscape of non-small cell lung cancer with ALK gene alterations: from the first- to third-generation of ALK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018;23(3):231–41.
4. **Noonan SA, Camidge DR.** PROFILE 1014: lessons for the new era of lung cancer clinical research. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 ;4(5):642–8..
5. **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.

Amivantamabo ir lazertinibo derinys – pirmos eilės terapija pažengusiam, EGFR geno mutacijomis pasižyminčiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti

COMBINATION OF AMIVANTAMAB AND LAZERTINIB FOR FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED EGFR-MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) reikšmingai pagerino nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančių pacientų, kuriems nustatyta aktyvinanti epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) geno mutacija, išgyvenamumą bei gyvenimo kokybę. Vis dėlto dažnu atveju pacientams, gydomiems TKI, pasireiškia su antrinėmis EGFR mutacijomis arba MET amplifikacija susijęs atsparumas gydymui. Amivantamabas kartu su lazertinibu parodė kliniškai reikšmingą ir ilgalaikį priešnavikinį poveikį pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, amivantamabas, lazertinibas, bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Summary. Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved survival and quality of life in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations. However, in many cases, patients treated with TKI develop resistance to treatment associated with secondary EGFR mutations or MET amplification. The combination of amivantamab and lazertinib has demonstrated clinically meaningful and durable antitumor activity in patients with EGFR-mutated NSCLC.

Keywords: non-small-cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, amivantamab, lazertinib, overall survival, progression-free survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1895>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena pagrindinių su vėžiu susijusių mirčių priežasčių visame pasaulyje [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. plaučių vėžio atvejų ir pasižymi heterogeniškumu bei mutageninėmis savybėmis [2]. Vienos dažniausiai nustatomų aktyvuojančių mutacijų pacientams, sergantiems pažengusiu neplokščiuoju ląstelių NSLPV, yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) geno mutacijos, nustatomos maždaug 15–50 proc. atvejų [3]. Iš šių EGFR geno mutacijų 85–90 proc. sudaro 19 egzono delecijos arba 21 egzono kodono p.Leu858Arg (L858R) mutacijos [4, 5]. Šiuo metu pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPV, kuriam būdinga EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija, kaip pirmos eilės gydymas skiriami trečiosios kartos EGFR tirozinkinazės inhibitoriai (TKI), pvz., osimertinibas. Jo veiksmingumas patvirtintas klinikiniame III fazės FLAURA tyrime [6, 7]. Vis dėlto beveik visiems pacientams ilgainiui pasireiškia atspa-

rumas, kurio mechanizmai susiję su antriniais EGFR signalinio kelio pokyčiais ir MET signalinio kelio aktyvacija. Netgi pusės pacientų atsparumo osimertinibui mechanizmas lieka nenustatytas, todėl parinkti tinkamiausią antros eilės gydymą šiems pacientams yra sudėtinga [8].

Amivantamabas – EGFR–MET bispecifinis antikūnas, pasižymintis imunines ląsteles nukreipiančiu aktyvumu [9]. Jo veikimo mechanizmai yra unikalūs ir apima ligandų blokavimą, receptorių degradaciją bei efektorinių imuninių ląstelių, tokių kaip makrofagai, monocitai ir natūraliosios žudikės, įtraukimą per optimizuotą Fc domeną [10–12]. Amivantamabo ir chemoterapijos derinys tirtas kaip pirmos eilės, o amivantamabo monoterapija – kaip antros eilės gydymas pacientams, kuriems nustatytas NSLPV su EGFR 20 egzono insercija [13]. Taip pat nustatyta, kad amivantamabo ir chemoterapijos derinys, palyginti su vien chemoterapija, reikšmingai pagerina išgyvenamumą be ligos progresavimo pacientams, sergan-

tiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, kai liga progresavo po gydymo trečiosios kartos TKI osimertinibu [14].

Lazertinibas – selektyvus trečiosios kartos EGFR-TKI, prasiskverbiantis į centrinę nervų sistemą (CNS). Jo veiksmingumas įrodytas tiek esant aktyvuojančioms EGFR geno mutacijoms, tiek T790M mutacijai [15, 16]. III fazės LASER301 tyrimo duomenimis, lazertinibas skiriamas kaip pirmos eilės gydymas pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su pirmosios kartos TKI gefitinibu [17, 18].

Taip pat atliktas III fazės tarptautinis atsitiktinių imčių MARIPOSA tyrimas, kuriame vertintas amivantamabo ir lazertinibo derinio veiksmingumas bei saugumas, palyginti su vien osimertinibu, taikant pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV. Trečiojo šio tyrimo grupėje pacientams skirta lazertinibo monoterapija, siekiant įvertinti atskirų komponentų poveikį kompleksinio gydymo veiksmingumui. Be to, atlikti papildomi klinikiniai tyrimai, skirti šio derinio taikymui optimizuoti: PALOMA programoje vertintas poodinio amivantamabo skyrimas, o COCOON tyrime – profilaktinių priemonių poveikis dermatologinių nepageidaujamų reakcijų dažniui.

AMIVANTAMABO IR LAZERTINIBO VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS – MARIPOSA KLINIKINIS TYRIMAS

Tyrimo dizainas

Nuo 2020 m. lapkričio iki 2022 m. gegužės į III fazės atsitiktinių imčių MARIPOSA klinikinį tyrimą buvo atrinkti 1 375 pacientai. Iš jų 1 074 atsitiktine tvarka, santykiu 2:2:1, paskirstyti į amivantamabo ir lazertinibo derinio, osimertinibo monoterapijos arba lazertinibo monoterapijos grupes. Tyrimo dizainas pateikiamas 1 pav. [19].

Į veną leidžiamas amivantamabas pirmąsias 4 sav., t. y. vieną ciklą, buvo skiriamas kas savaitę po 1 050 mg arba 1 400 mg pacientams, kurių kūno svoris viršijo 80 kg. Pirmoji infuzija padalyta į dvi dienas: 350 mg skirta pirmo ciklo pirmą dieną, o likusi dozė – pirmo ciklo antrą dieną. Nuo antro ciklo ta pati amivantamabo dozė skirta kas 2 sav. Osimertinibas (80 mg) ir lazertinibas (240 mg) vartoti per burną kasdien. Aklo tyrimo dizaino taikymas amivantamabo ir lazertinibo grupėje nebuvo įmanomas dėl skirtingų vaistų skyrimo būdų (intraveninio ir geriamojo) [19].

Radiologinis ligos vertinimas buvo atliekamas per 28 d. iki atsitiktinės atrankos

vizito (pradinis įvertinimas), vėliau – kas 8 sav. (± 1 sav.) pirmuosius 30 mėn., o po to – kas 12 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo. Visi vertinimai atlikti taikant aklą nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal RECIST 1.1 kriterijus. Pradinio įvertinimo metu taip pat atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) arba kompiuterinė tomografija (KT), jei MRT buvo kontraindikuotinas. Nustačius metastazes galvos smegenyse, radiologinis vertinimas kartotas kas 8 sav. (± 1 sav.) pirmuosius 30 mėn., vėliau – kas 12 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo. Jei pradinio įvertinimo metu metastazių galvos smegenyse nenustatyta, radiologinis vertinimas kartotas kas 24 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo [19].

Rezultatai

Iš viso 1 062 pacientai gavo bent vieną tiriamojo gydymo dozę. Pradinės pacientų charakteristikos grupėse buvo panašios [19].

Kai stebėsenos mediana siekė 22 mėn., gydymo trukmės mediana – 18,5 mėn. (intervalas – 0,2–31,4 mėn.) amivantamabo ir lazertinibo grupėje, 18 mėn. (intervalas – 0,2–32,7 mėn.) osimertinibo grupėje. Duomenų užfiksavimo metu gydymą tęsė atitinkamai 55 proc. ir 50 proc. pacientų. Dažniausios gydymo nutraukimo priežastys amivantamabo ir lazertinibo derinio grupėje, palyginti su osimertinibo monoterapija, buvo ligos progresavimas (atitinkamai – 20 proc. ir 36 proc.) ir nepageidaujamos reakcijos (atitinkamai – 20 proc. ir 12 proc.). Tarp pacientų, kuriems liga progresavo ir gydymas buvo nutrauktas, kitos eilės gydymas pradėtas 67 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje bei 73 proc. pacientų osimertinibo grupėje [19].

Pirmos eilės gydymas amivantamabo ir lazertinibo deriniu bendroje populiacijoje ligos progresavimo arba

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai

- Lokaliai išplitęs arba metastazavęs NSLPV
- Anksčiau negydyta pažengusi liga
- Patvirtinta EGFR geno mutacija (EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija)
- ECOG 0–1

Stratifikacijos veiksniai

- EGFR geno mutacijos tipas (EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija)
- Azijietiška kilmė (taip arba ne)
- Metastazės galvos smegenyse (nustatyta arba ne)

2:2:1
(n = 1 074)

Osimertinibas

(n = 429; aklas tyrimas)

Amivantamabas ir lazertinibas

(n = 429; atviras tyrimas)

Lazertinibas

(n = 216; aklas tyrimas)

1 pav. MARIPOSA klinikinio tyrimo dizainas

ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Farmakoterapija

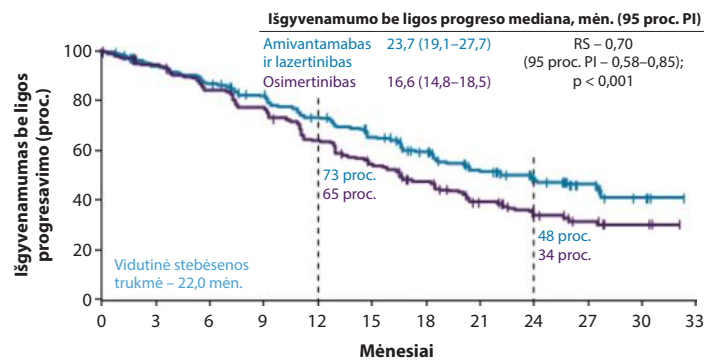
mirties riziką sumažino 30 proc. (2 pav.). Pacientų, kurie buvo gyvi ir kurių liga neprogresavo, dalis po 18 mėn. siekė 60 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 55–64), o po 24 mėn. – 48 proc. (95 proc. PI – 42–54) amivantamabo ir lazertinibo grupėje. Atitinkamai osimertinibo grupėje šie rodikliai siekė 48 proc. (95 proc. PI – 43–53) ir 34 proc. (95 proc. PI – 28–39). Lazertinibo monoterapijos grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 18,5 mėn. (95 proc. PI – 14,8–20,1) [19].

Siekiant parinkti tinkamiausią gydymą konkrečiam pacientui, nuolat ieškoma būdų, kaip atpažinti pacientus, kuriems būdinga didesnė ligos progresavimo rizika. Prie blogesnės ligos prognozės rizikos veiksnių priskiriamos gydymo pradžioje nustatytos metastazės CNS arba kepenyse, kartu nustatyta tumoro baltymo p53 (TP53) geno mutacija ir cirkuliuojančioje naviko deoksiribonukleorūgštyje (ctDNR) aptinkama EGFR geno mutacija. Kompleksinis gydymas ypač svarbus šiems didesnės rizikos pacientams. Amivantamabo ir lazertinibo derinys, skiriamas kaip pirmos eilės gydymas, palyginti su osimertinibu, reikšmingai prailgino išgyvenamumo be ligos progresavimo medianą ir didelės rizikos pogrupiuose (3 pav.) [20].

Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė parodė, kad amivantamabo ir lazertinibo derinys, palyginti su osimertinibu, buvo susijęs su geresniu bendru išgyvenamumu. Esant 37,8 mėn. stebėsenos medianai, bendrojo išgyvenamumo mediana osimertinibo grupėje siekė 36,7 mėn. (95 proc. PI – 33,4–41,0), amivantamabo ir lazertinibo grupėje ji dar nebuvo pasiekta (95 proc. PI – 42,9–nepasiekta), o tai rodo palankią ilgalaikę tendenciją. Mirties rizika buvo 25 proc. mažesnė derinio grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,75; 95 proc. PI – 0,61–0,92; $p < 0,005$). Laikui bėgant bendrojo išgyvenamumo kreivės vis labiau išsiskyrė, rodydamos ilgalaikę gydymo naudą. Prognozuojama, kad šis gydymas gali užtikrinti daugiau nei vienerių metų bendrojo išgyvenamumo medianos pranašumą, palyginti su osimertinibu (4 pav.) [21].

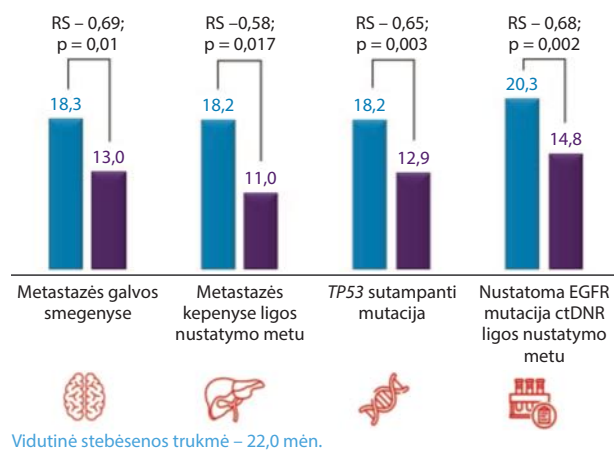
Taip pat stebėta ilgesnio išgyvenamumo be intrakranijinio ligos progresavimo tendencija derinio grupėje (galutinės analizės metu statistinis reikšmingumas nepasiektas, $p = 0,07$) (5 pav.) [21].

Objektyvaus atsako dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse: amivantamabo ir lazertinibo grupėje – 86 proc.



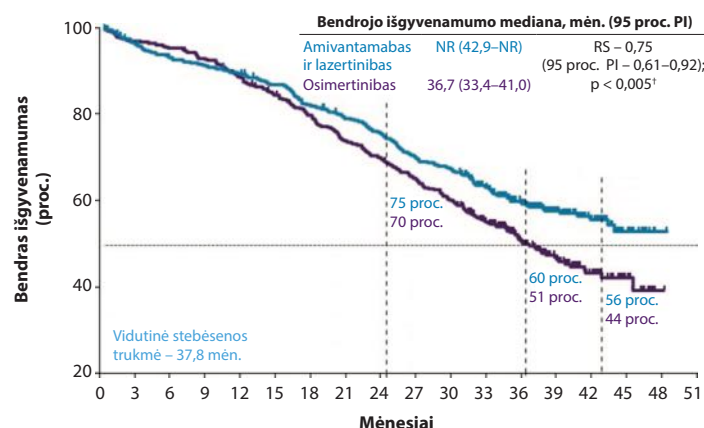
2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo bendrojoje populiacijoje, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo didelės rizikos pogrupiuose, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

ctDNR – cirkuliuojanti naviko deoksiribonukleorūgštis; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; RS – rizikos santykis; TP53 – tumoro baltymas p53



4 pav. Bendras išgyvenamumas, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

NR – nepasiekta (angl. not reached); PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

(95 proc. PI – 83–89), o osimertinibo grupėje – 85 proc. (95 proc. PI – 81–88). Atsako trukmės mediana amivantamabo ir lazertinibo grupėje buvo ilgesnė ir siekė 25,8 mėn. (95 proc. PI – 20,1, nepasiekta), palyginti su osimertinibo grupe – 16,8 mėn. (95 proc. PI – 14,8–18,5) [19].

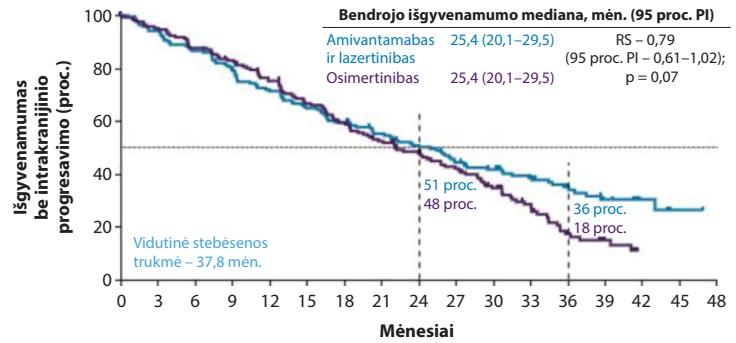
Saugumo analizė

Į saugumo analizę įtrauktas 421 pacientas amivantamabo ir lazertinibo grupėje, 428 – osimertinibo grupėje, 213 – lazertinibo grupėje [19]. Daugumai tyrimo dalyvių pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija (6 pav.) [21].

Pirminės analizės duomenimis, didelė dalis su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo susiję su EGFR ir MET inhibicija. Dauguma jų buvo 1–2 laipsnio. Aukštesnio nei trečio laipsnio nepageidaujamų reakcijų nustatytos 75 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje bei 43 proc. osimertinibo grupėje. Tarp aukštesnio nei trečio laipsnio nepageidaujamų reakcijų amivantamabo ir lazertinibo grupę dažniausiai pasitaikė paronichijos ir odos išbėrimai. Sunkių nepageidaujamų reakcijų užfiksuota atitinkamai 49 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo bei 33 proc. pacientų osimertinibo grupėse [19].

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 63 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje, dažniausiai pirmo ciklo pirmą dieną. Veninės tromboembolinės nepageidaujamų reakcijos (dažniausiai plaučių embolija ir giliųjų venų trombozė) nustatytos 37 proc. šios grupės pacientų ir 9 proc. osimertinibo grupėje (įprastai per pirmuosius 4 mėn.). Pirmo veninio tromboembolinio įvykio metu tik nedidelė dalis pacientų buvo gydomi antikoagulantais: 1 proc. amivantamabo ir lazertinibo grupėje ir nė vienas osimertinibo grupėje [19].

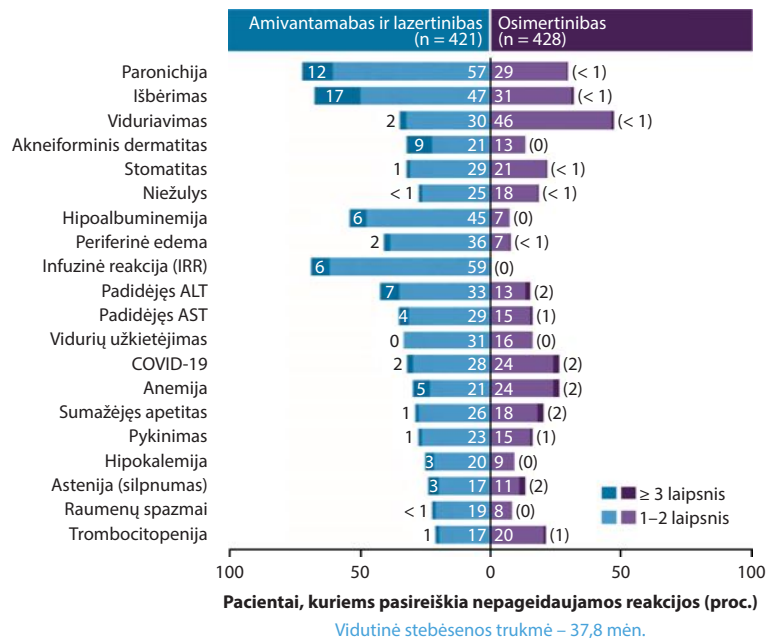
Gydymo korekcijos dėl nepageidaujamų reakcijų buvo dažnesnės amivantamabo ir lazertinibo grupėje nei osimertinibo grupėje: bent vieno vaisto vartojimas laikinai nutrauktas atitinkamai 83 proc. ir 39 proc. pacientų, dozė sumažinta 59 proc. ir 5 proc., gydymas visiškai nutrauktas 35 proc. ir 14 proc. pacientų. Dažniausios nepageidaujamų reakcijos, lėmusios bet kurio tirta vaisto vartojimo nutraukimą, buvo su infuzija susijusios reakcijos ir paronichijos. Dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų vaistų vartojimą nutraukė 10 proc. amivantamabo ir lazertinibo grupės



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius																
Amivantamabas ir lazertinibas	178	165	151	139	123	112	102	90	82	70	63	49	31	17	8	2
Osimertinibas	173	164	151	142	126	110	98	83	69	59	47	29	15	8	0	0

5 pav. Išgyvenamumas be intrakranijinio ligos progresavimo, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis.



6 pav. Nepageidaujamos reakcijos, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

AST – asparagininė aminotransferazė; ALT – alanininė aminotransferazė; COVID-19 – koronaviruso 2019 liga; n – atvejų skaičius, mėn. – mėnesiai.

pacientų ir 3 proc. osimertinibo grupės pacientų [19].

Mirtinų nepageidaujamų reakcijų dažnis amivantamabo ir lazertinibo bei osimertinibo grupėse buvo panašus (atitinkamai – 8 proc. ir 7 proc.) [19].

Pirminėje analizėje nustatytas saugumo profilis išliko nuoseklus ir ilgalaikės stebėsenos laikotarpiu – per 37,8 mėn. naujų saugumo signalų nebuvo [21].

PALOMA-3 TYRIMAS: POODINĖS AMIVANTAMABO FORMOS VERTINIMAS

PALOMA-3 – III fazės atviras daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame 418 pacientų atsitiktinai atrinko principu buvo įtraukti į poodinio (n = 206) arba intraveninio (n = 212) amivantamabo ir lazertinibo skyrimo grupes. Bent vieną gydymo dozę gavo 416

pacientų. Pacientams, sergantiems pažengusiu EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, kuriems liga progresavo po gydymo osimertinibu ir chemoterapijos platinos pagrindu, poodinė amivantamabo forma kartu su lazertinibu parodė ne prastesnę farmakokinetinį profilį ir objektyvaus atsako dažnį, palyginti su į veną skiriamu amivantamabu. Su vaisto skyrimu susijusių reakcijų dažnis buvo mažesnis skiriant poodinę amivantamabo formą, palyginti su intravenine amivantamabo forma (atitinkamai – 13 proc. ir 66 proc.). Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis taip pat buvo mažesnis skiriant poodinę formą, palyginti su intravenine amivantamabo forma (atitinkamai – 9 proc. ir 14 proc.). Poodinė amivantamabo forma reikšmingai sutrumpino vaisto skyrimo trukmę, palyginti su intravenine vaisto forma (atitinkamai – iki 5 min., palyginti su iki 5 val.) [22].

ANKSTYVŲJŲ NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ MAŽINIMAS TAIKANT PROFILAKTINES PRIEMONES: COCOON TYRIMAS

Atsižvelgiant į nustatytą nepageidaujamų reakcijų dažnį ir pobūdį, siekiant sumažinti dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo atvejų skaičių, taip pat išlaikyti gydymo tęstinumą ir veiksmingumą, atliktas COCOON II fazės atviras daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas. Jame lygintas sustiprintos dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolės ir standartinės priežiūros veiksmingumas pacientams, sergantiems naujai diagnozuotu lokaliai pažengusiu arba metastazavusiu EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV. Visi tyrimo dalyviai kaip pagrindinį priešnavikinį gydymą gavo intraveninį amivantamabą (1 050 mg, arba 1 400 mg, jei kūno masė viršijo 80 kg) kartu su geriamuoju lazertinibu (240 mg vieną kartą per parą), taikant patvirtintą dozavimo schemą. Atsižvelgiant į padidėjusią veninių tromboembolinių reakcijų riziką, visiems pacientams pirmus 4 mėn. taikyta profilaktinė antikoaguliacija. Sustiprintos dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolės grupėje taikyta iš anksto suplanuota profilaktinė schema, apimanti geriamuosius tetraciklinų grupės antibiotikus (doksicikliną arba minocikliną per pirmąsias 12 sav.), vietinio poveikio klindamiciną, chlorheksidino naudojimą nagų priežiūrai bei kasdienį odos drėkinimą ceramidų pagrindu sukurtais preparatais. Standartinės priežiūros grupėje dermatologinės nepageidaujamos reakcijos valdytos pagal įprastą vietinę praktiką, netaikant standartizuotos profilaktikos strategijos. Iš 201 atsitiktinai atrinktų paciento į analizę įtraukti 199 [23].

Sustiprinta dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolė reikšmingai sumažino antro iš aukštesnio laipsnio dermatologinių nepageidaujamų reakcijų dažnį per pirmas 12 sav., palyginti su standartinė priežiūra (atitinkamai – 42 proc. ir 75 proc.; šansų santykis –

0,24; $p < 0,0001$). Ši strategija nuosekliai mažino odos pažeidimų dažnį įvairiose kūno srityse ir reaktyvaus gydymo poreikį, išskyrus paronichijas, kurių dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Sustiprintos kontrolės grupėje laiko mediana iki pirmą kartą pasireiškusių antro arba aukštesnio laipsnio dermatologinės nepageidaujamos reakcijos buvo ilgesnė nei standartinės priežiūros grupėje (atitinkamai – 3,5 ir 1,0 mėn.). Amivantamabo ir lazertinibo saugumo profilis atitiko ankstesnius duomenis, naujų saugumo signalų nebuvo [23].

Visiems pacientams pirmuosius 4 mėn. taikyta profilaktinė antikoaguliacija. Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis buvo panašus tiek sustiprintos dermatologinės priežiūros, tiek standartinės priežiūros grupėse (po 13 proc.), o trečio arba aukštesnio laipsnio reakcijos nustatytos atitinkamai 5 proc. ir 3 proc. pacientų. Bendras veninių tromboembolijų dažnis sudarė 5 proc. per pirmus 4 mėn. ir 11 proc. 5–8 mėn. laikotarpiu [23].

Remiantis COCOON klinikinio tyrimo rezultatais, profilaktinės priemonės turėtų būti pradedamos skirti kartu su gydymu ir tęsiamos pagal rekomenduojamas schemas, siekiant sumažinti ankstyvųjų nepageidaujamų reakcijų dažnį [23].

DISKUSIJA

Nors dauguma pacientų, sergančių EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu ir pažengusiu NSLPV, iš pradžių reaguoja į gydymą trečiosios kartos EGFR TKI, realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad po penkerių metų gyvi lieka tik apie 18 proc. pacientų [24]. Be to, iki 25–40 proc. pacientų nesulaukia antros eilės gydymo, todėl būtina optimizuoti pirmos eilės terapiją [24–27].

MARIPOSA tyrime amivantamabo ir lazertinibo derinys reikšmingai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su osimertinibu: mediana – 23,7 mėn. ir 16,6 mėn. (RS – 0,70; 95 proc. PI – 0,58–0,85; $p < 0,001$) [19]. Pirminės analizės duomenimis, po 18 mėn. išgyvenamumas be progresavimo siekė 60 proc. derinio grupėje ir 48 proc. osimertinibo grupėje, o 24 mėn. – atitinkamai 48 proc. ir 34 proc. [19]. Be to, stebėta ilgesnė atsako trukmė derinio grupėje, palyginti su osimertinibo grupe (atitinkamai – 25,8 mėn. ir 16,8 mėn.), nors objektyvaus atsako dažnis buvo panašus (atitinkamai – 86 proc. ir 85 proc.) [19]. Papildomos MARIPOSA analizės parodė, kad pacientams, turintiems didelės rizikos veiksnių, šis derinys gali suteikti didesnę klinikinę naudą, todėl pabrėžiama individualizuoto gydymo svarba [20]. Mechanistiniu požiūriu amivantamabas, jungdamasis prie ekstraląstelinės EGFR ir MET receptorių dalių, leidžia apeiti su EGFR tirozinkinazės intraceliulinėmis mutacijomis ir su MET susijusius atsparumo mechanizmus [14].

Galutinė tyrimo analizė įrodė statistiškai reikšmingą bendrojo išgyvenamumo pagerėjimą skiriant amivantamabą kartu su lazertinibu, palyginti su osimertinibu (RS – 0,75; 95 proc. PI – 0,61–0,92; $p = 0,005$) [21].

Vertinant saugumo profilį, pirminės analizės duomenimis, trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 75 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo derinio grupėje ir 43 proc. osimertinibo grupėje. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė atitinkamai 10 proc. ir 3 proc. pacientų. Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis taip pat buvo didesnis derinio grupėje, palyginti su osimertinibo grupe (atitinkamai – 37 proc. ir 9 proc.); jie dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 4 gydymo mėnesius, tačiau sunkių (4–5 laipsnio) reakcijų dažnis išliko nedidelis [19, 21]. Nepaisant didesnio nepageidaujamų reakcijų dažnio, šiuos duomenis svarbu vertinti atsižvelgiant į jų pobūdį ir valdymo galimybes. Dauguma reakcijų pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, todėl galėjo būti veiksmingai kontroliuojamos taikant tinkamas profilaktines ir gydymo keitimo priemones [19, 21–23]. Tai patvirtina COCOON tyrimo rezultatai, rodantys, kad iš anksto taikomos dermatologinės profilaktikos priemonės reikšmingai mažina odos nepageidaujamų reakcijų dažnį ir gerina gydymo toleravimą [23]. Be to, PALOMA-3 tyrimas parodė, kad poodinė amivantamabo forma, skiriama kartu su lazertinibu, išlaiko gydymo veiksmingumą ir mažina su infuzija susijusių reakcijų dažnį bei sutrumpina vaisto skyrimo laiką [22]. Taigi, nors amivantamabo ir lazertinibo derinys susijęs su didesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu, jų valdymas taikant prevencines priemones ir optimizuotas vaisto skyrimo strategijas leidžia išlaikyti palankų naudos ir rizikos santykį klinikinėje praktikoje.

APIBENDRINIMAS

Amivantamabo ir lazertinibo derinys mažina nuo EGFR ir MET priklausomų atsparumo mechanizmų, kurie dažniausiai lemia ligos progresavimą gydant pirmos eilės osimertinibu, dažnį. III fazės MARIPOSA tyrime šis derinys reikšmingai prailgino išgyvenamumo be ligos progresavimo medianą, palyginti su osimertinibu. Amivantamabo ir lazertinibo derinys buvo susijęs su ilgesniu bendruoju išgyvenamumu ir 25 proc. mažesne mirties rizika; prognozuojama, kad bendrojo išgyvenamumo mediana gali viršyti ketverius metus. Taip pat nustatyta, kad šis gydymas atitolina simptomų, susijusių su plaučių vėžiu, atsiradimą arba progresavimą. Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu (per pirmuosius 0–4 mėn.), tačiau, COCOON ir PALOMA-3 tyrimo duomenimis, iš anksto taikomos profilaktinės priemonės gali veiksmingai mažinti pagrindinių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant dermatologines, su in-

fuzija susijusias ir venines tromboembolines reakcijas, dažnį. Be to, PALOMA-3 tyrimas parodė, kad poodinis amivantamabo skyrimas yra susijęs su suleidimu susijusių ir veninių tromboembolių reakcijų dažniu ir trumpesne vaisto skyrimo trukme, išlaikant panašų farmakokinetinį profilį ir gydymo veiksmingumą.

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija „UAB Johnson & Johnson“

CP-575995

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584–94.
3. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175–80.
4. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28(S1):S24–31.
5. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4(1):5.
6. 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.
7. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–25.
8. Gomatou G, Syrigos N, Kotteas E. Osimertinib resistance: molecular mechanisms and emerging treatment options. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):841.
9. Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, Chevalier K, Luistro L, Dorn K, et al. A Novel bispecific antibody targeting EGFR and cMet is effective against EGFR inhibitor-resistant lung tumors. *Cancer Res.* 2016;76(13):3942–53.
10. Cho BC, Simi A, Sabari J, Vijayaraghavan S, Moores S, Spira A. Amivantamab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal-epithelial transition factor (MET) bispecific antibody, Designed to enable multiple mechanisms of action and broad clinical applications. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(2):89–97.
11. Yun J, Lee SH, Kim SY, Jeong SY, Kim JH, Pyo KH, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR–MET bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1194–209.
12. Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, Lenhart R, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor downmodulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(10):2044–56.
13. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039–51.
14. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024;35(1):77–90.
15. Ahn MJ, Han JY, Lee KH, Kim SW, Kim DW, Lee YG, et al. Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1681–90.
16. Cho BC, Han JY, Kim SW, Lee KH, Cho EK, Lee YG, et al. A Phase 1/2 Study of lazertinib 240 mg in patients with advanced EGFR T790M-positive NSCLC after previous EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2022;17(4):558–67.

17. Heppner DE, Wittlinger F, Beyett TS, Shaurova T, Urul DA, Buckley B, et al. Structural basis for inhibition of mutant EGFR with lazertinib (YH25448). *ACS Med Chem Lett*. 2022;13(12):1856–63.
18. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JCH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR -mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301. *JCO*. 2023;41(26):4208–17.
19. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR -mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486–98.
20. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Ann Oncol*. 2024;35(9):805–16.
21. Yang JCH, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, et al. Overall survival with amivantamab-lazertinib in EGFR -mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025;393(17):1681–93.
22. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: primary results from the phase III PALOMA-3 study. *JCO*. 2024;42(30):3593–605.
23. Cho BC, Li W, Spira AI, Sauder M, Feldman J, Bozorgmehr F, et al. Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20(10):1517–30.
24. Sabari JK, Yu HA, Mahadevia PJ, Liu Y, Demirdjian L, Chen YH, et al. Overall survival in EGFR-mutant advanced NSCLC treated with first-line osimertinib: a cohort study integrating clinical and biomarker data in the United States. *J Thorac Oncol*. 2025;20(9):1268–78.
25. Girard N, Leighl N, Ohe Y, Kim TM, Demirdjian L, Bourla AB, et al. 19P Mortality among EGFR-mutated advanced NSCLC patients after frontline osimertinib treatment: A real-world, US attrition analysis. *J Thorac Oncol*. 2023;18(4):S51–2.
26. Nieva J, Reckamp KL, Potter D, Taylor A, Sun P. Retrospective analysis of real-world management of EGFR-mutated advanced NSCLC, after first-line EGFR-TKI treatment: US treatment patterns, attrition, and survival data. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022;9(3):333–45.
27. Lee J, Piotrowska Z, Soo R, Cho BC, Lim SM. Combatting acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221144099.

Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinio mirtingumą mažinantis poveikis gydant LOPL sergančius pacientus

MORTALITY-REDUCING EFFECT OF FLUTICASONE FUROATE / UMECLIDINIUM / VILANTEROL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COPD

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama trigubos terapijos flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio (FF, UMEC ir VI) derinio, vartojamo per vieną inhaliatorių, nauda gydant LOPL sergančius pacientus, pabrėžiant poveikį paūmėjimų dažniui ir mirtingumui. Remiantis GOLD 2026 rekomendacijomis ir pagrindiniais klinikiniais tyrimais, triguba terapija yra svarbi gydymo strategija pacientams, kuriems dviguba terapija nepakankamai veiksminga. IMPACT tyrimas įrodė, kad FF, UMEC ir VI derinys reikšmingai mažina mirtingumo dėl visų priežasčių riziką, o kasdienės klinikinės praktikos duomenys patvirtina mažesnį paūmėjimų dažnį ir mirtingumo riziką, palyginti su budezonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) deriniu. Trigubos terapijos vartojimas per vieną inhaliatorių siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi ir klinikinėmis baigtimis. Taigi, FF, UMEC ir VI derinys yra veiksmingas gydymo pasirinkimas pacientams, kuriems reikia stiprinti LOPL gydymą taikant dvigubą terapiją.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, triguba terapija, mirtingumas, flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinys, trigubos terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumas, veiksmingumo palyginimas.

Summary. This article reviews the benefits of single-inhaler triple therapy with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with a focus on its impact on exacerbation rates and mortality. Based on the GOLD 2026 recommendations and key clinical trials, triple therapy is an important treatment strategy for patients whose disease is not adequately controlled with dual therapy. The IMPACT trial demonstrated that FF/UMEC/VI significantly reduces the risk of all-cause mortality. At the same time, real-world data confirm lower exacerbation rates and reduced mortality risk compared with budesonide/glycopyrrrolate/formoterol (BUD/GLY/FORM). The use of triple therapy in a single inhaler is associated with improved treatment adherence and better clinical outcomes. Thus, FF/UMEC/VI represents an effective COPD treatment option for patients requiring escalation from dual therapy.

Keywords: COPD, triple therapy, mortality, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, effectiveness of single-inhaler triple therapies, comparative effectiveness.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1896>

IVADAS

Naujausiose Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) 2026 m. rekomendacijose [1] LOPL gydymo strategijoje vis daugiau dėmesio skiriama ne tik simptomų kontrolei ir paūmėjimų prevencijai, bet ir mirtingumo mažinimui. Pacientams, kuriems išlieka ligos simptomai arba pasireiškia paūmėjimai, nepaisant gydymo dviguba terapija, rekomenduojama triguba inhaliacinė terapija, sudaryta iš įkvėpiamojo gliukokortikoido, ilgo veikimo β_2 agonisto ir ilgo veikimo muskarino antagonisto (IGK, IVBA ir IVMA). Svarbu laiku skirti vaistus, vengiant nepagrįsto atidėliojimo. Klinikiniai

tyrimai rodo [1–4], kad tam tikri trigubos terapijos deriniai (flutikazono furoatas, umeklidinis ir vilanterolis (FF, UMEC ir VI), budezonidas, glikopironis ir formoterolis (BUD, GLY ir FORM)) gali ne tik suretinti paėjimus arba padėti jų išvengti, bet ir reikšmingai mažinti mirtingumą dėl visų priežasčių. Dėl to naujas požiūris į LOPL gydymą, ilgalaikių gydymo rezultatų siekis ir tikslinis gydymo pasirinkimas tampa svarbia LOPL valdymo dalimi.

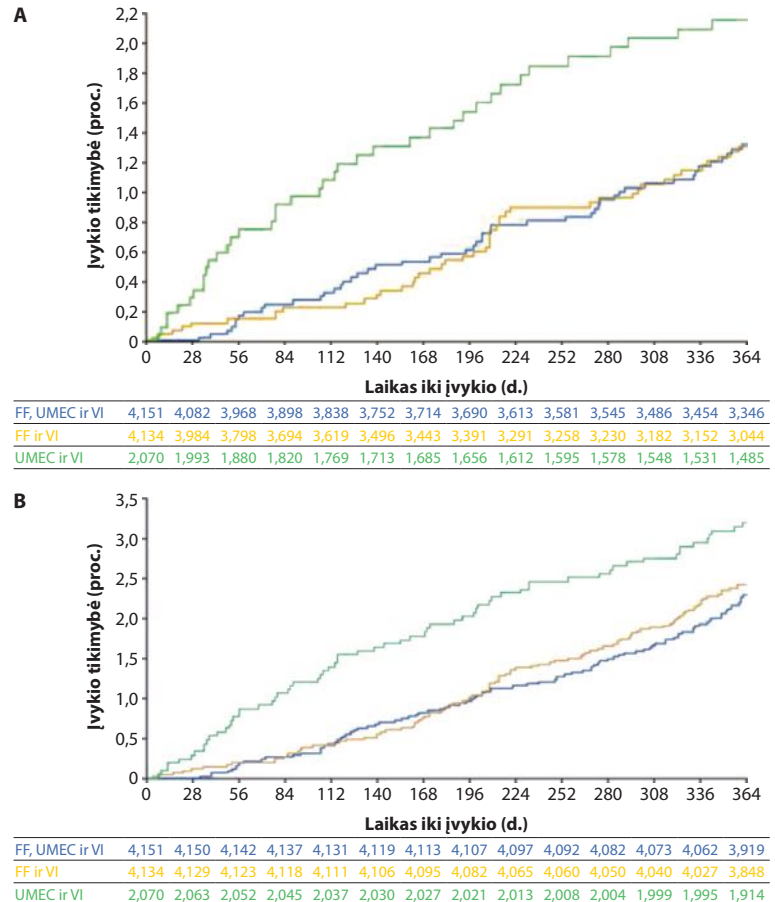
Triguba terapija, įkvėpiama per skirtingus inhaliatorius, atsižvelgiant į gydymo rezultatus, nėra lygiavertė trigubai terapijai, skiriamai per vieną inhaliatorių. Tai pabrėžiama ir GOLD 2026 m. dokumente. Trigubos terapijos vartojimas per vieną inhaliatorių siejamas

su geresniu gydymo režimo laikymusi, padeda užtikrinti nuoseklesnį vaistų vartojimą, optimizuoja farmakologinę sąveiką, todėl siejamas su geresnėmis klinikinėmis baigtimis. Atsižvelgiant į tai, triguba terapija tampa ne tik gydymo eskalavimo pasirinkimu, bet ir strategija, orientuota į ilgalaikių baigčių gerinimą, įskaitant mirtingumo mažinimą. GOLD 2026 m. rekomendacijose nurodomi du pagrindiniai tyrimai, kuriuose nustatytas reikšmingas mirtingumo sumažėjimas: IMPACT tyrimas [2], kuriame FF, UMEC ir VI rizikos santykis (RS) buvo 0,72 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,53–0,99), ir ETHOS tyrimas [4], kuriame BUD, GLY ir FORM RS – 0,51 (95 proc. PI – 0,33–0,80).

Taigi, GOLD 2026 m. rekomendacijos rodo paradigmos pokytį LOPL gydymo kontekste – nuo simptomų kontrolės pereinama prie kompleksinio ligos valdymo, kuriame svarbi vieta tenka gydymui, galinčiam pagerinti išgyvenamumą. Klinikinėje praktikoje tai reiškia, kad pacientams, kuriems dviguba terapija yra nepakankamai veiksminga, triguba terapija, vartojama per vieną inhaliatorių, turėtų būti svarstoma skirti anksti, individualizuojant gydymą pagal paciento rizikos profilį ir ligos eigą.

IMPACT TYRIMAS

IMPACT tyrimas [2] – tai 52 sav. trukmės trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 10 355 pacientai, sergantys LOPL su išreikštais simptomais ir turintys padidėjusią paūmėjimų riziką. Pagrindiniai įtraukimo kriterijai: LOPL diagnozė, forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) – iki 50 proc. norminio dydžio, anamnezėje bent vienas vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas, arba FEV₁ – nuo 50 proc. iki 80 proc. norminio dydžio, kai per pastaruosius metus buvo du ar daugiau vidutinio sunkumo paūmėjimų arba vienas ar daugiau sunkių paūmėjimų. Tyrimo lygintas vieną kartą per parą vartojamo FF, UMEC ir VI derinio, įkvepiamo per vieną inhaliatorių, veiksmingumas, saugumas ir toleravimas, palyginti su dviguba terapija IGK ir IVBA (FF ir VI) arba IVBA ir IVMA (UMEC ir VI) deriniais. Tiriamieji suskirstyti į grupes santykiu 2:2:1 ir vartojo FF, UMEC ir VI (100, 62,5 ir 25 µg), FF ir VI (100 ir 25 µg), UMEC ir VI (62,5 ir 25 µg) derinius. Iš viso tyrimą baigė 9 087 (88 proc.) tiriamieji. Tyrimo tikslas – įvertinti mir-



1 pav. Kaplano-Mejerio kreivės, vaizduojančios laiką iki mirtingumo dėl visų priežasčių: A – mirtys gydymo laikotarpiu; B – mirtys gydymo laikotarpiu ir po jo

FF – flutikazono furoatas; UMEC – umeklidinis; VI – vilanterolis.

tingumą dėl visų priežasčių. Laikas iki mirties buvo iš anksto numatytas vertinimo kriterijus. Papildomi gyvybinės būklės duomenys vertinti aposteriorinės (angl. *post hoc*) analizės principu.

Užfiksuotos 98 (2,36 proc.) mirtys FF, UMEC ir VI grupėje, 109 (2,64 proc.) FF ir VI grupėje, 66 (3,19 proc.) UMEC ir VI grupėje. FF, UMEC ir VI sumažino mirtingumo riziką, palyginti su UMEC ir VI (RS – 0,72; 95 proc. PI – 0,53–0,99; $p = 0,042$), tačiau reikšmingo skirtumo, palyginti su FF ir VI, nenustatyta (RS – 0,89; 95 proc. PI – 0,67–1,16; $p = 0,387$) (1 pav.). Nepriklausoma analizė patvirtino, kad FF, UMEC ir VI grupėje buvo mažesnis mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo sistemos ir su LOPL susijusių priežasčių. Ši antrinė IMPACT tyrimo analizė parodė, kad triguba terapija FF, UMEC ir VI deriniu, vartojamu per vieną inhaliatorių vieną kartą per parą, sumažino mirtingumo dėl visų priežasčių riziką, palyginti su UMEC ir VI, pacientams, sergantiems simptomine LOPL ir turintiems paūmėjimų anamnezę. Tyrimas parodė ir reikšmingai naudingus FF, UMEC ir VI derinio gydymo rezultatus, palyginti su abiem dvigubomis terapijomis, įskaitant vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų, LOPL hospitalizacijų sumažėjimą,

pagerėjusią plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Trigubos terapijos saugumo profilis buvo panašus į žinomus atskirų molekulių profilius.

Pacientų, kurie prieš įtraukimą į tyrimą nevartojo trigubos terapijos, bet vartojo kitą, pogrupyje mirtinumo dėl visų priežasčių rizika skaitine išraiška buvo mažesnė tiems, kurie atsitiktinai paskirti vartoti trigubą terapiją arba IGK ir IVBA, palyginti su paskirtaisiais vartoti IVMA ir IVBA. Trigubos terapijos pogrupyje mirtinumo dėl bet kokių priežasčių rizikos RS – 1,03 (95 proc. PI – 0,72–1,47; $p = 0,870$), palyginti su IGK ir IVBA, ir 0,80 (95 proc. PI – 0,53–1,21; $p = 0,285$), palyginti su IVMA ir IVBA.

IMPACT tyrimas parodė, kad gydymas FF, UMEC ir VI deriniu yra susijęs su reikšmingai mažesne mirtinumo nuo visų priežasčių rizika, palyginti su UMEC ir VI, pacientams, sergantiems LOPL ir turintiems padidėjusią paūmėjimų riziką.

FF, UMEC IR VI, BUD, GLY IR FORM VEIKSMINGUMO DUOMENYS GYDANT LOPL SERGANČIUS PACIENTUS, PALYGINTI SU DVIGUBA TERAPIJA

Atliktas retrospektyvusis, stebėnos kohortinis kasdienės klinikinės praktikos (angl. *real world*) tyrimas [3], trukęs nuo 2016 m. sausio 1 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. Duomenų analizei naudoti antriniai duomenys iš Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) administracinių draudimo išmokų duomenų bazės. Tyrimo tikslas – palyginti trigubos terapijos FF, UMEC ir VI derinio viename inhaliatoriuje ir BUD, GLY ir FORM derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą gydant LOPL sergančius pacientus, kuriems dviguba terapija pakeista į trigubą terapiją. Tai pirmasis tokio pobūdžio palyginamasis kasdienės klinikinės praktikos tyrimas, kuriame vertintas FF, UMEC ir VI ir BUD, GLY ir FORM veiksmingumas LOPL sergantiems pacientams, kuriems nepavyko kontroliuoti ligos taikant dvigubą terapiją ir gydymas buvo sustiprintas iki trigubos terapijos, vartojamos per vieną inhaliatorių.

Iš 445 266 analizuotų pacientų duomenų į tyrimą įtraukti 10 093 pacientai, gydyti FF, UMEC ir VI, ir 3 926 pacientai, gydyti BUD, GLY ir FORM, kurie prieš paskiriant trigubą terapiją gydyti dviguba terapija. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 65 metų arba vyresnis amžius, LOPL diagnozė, ankstesnis gydymas dviguba terapija ir ne trumpesnis nei 12 mėn. stebėsenos laikotarpis iki gydymo sustiprinimo.

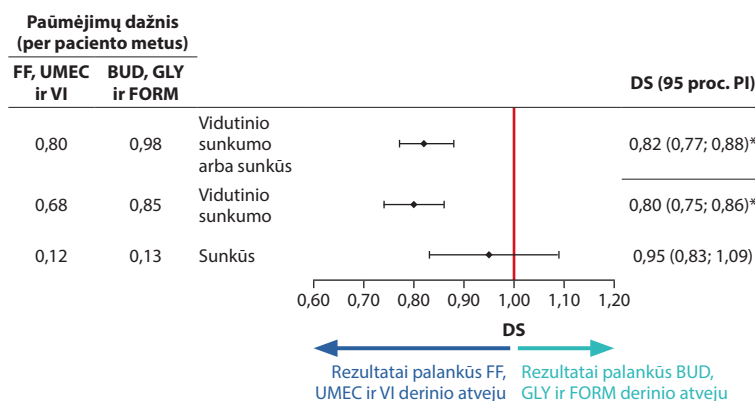
Siekiant užtikrinti grupių palyginamumą, taikyta analizė, pagrįsta gydymo tikimybės įverčiais (angl. *inverse probability of treatment weighting*, IPTW), įtraukiant

demografinius rodiklius, gretutines ligas, ankstesnių paūmėjimų dažnį, sveikatos priežiūros išteklių naudojimą ir ankstesnio gydymo duomenis. Taip sudarytos kiek įmanoma tolygesnės palyginamos (svertinės) grupės.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per 12 mėn. (remiantis ambulatorinių vizitų, skubiosios pagalbos ir hospitalizacijų duomenimis). Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laiką iki pirmo paūmėjimo, sunkių paūmėjimų dažnį ir mirtinumą dėl visų priežasčių.

Vidutinė stebėsenos trukmė buvo 360 d. FF, UMEC ir VI grupėje ir 347 d. BUD, GLY ir FORM grupėje. Stebėseną nutraukta dėl gydymo pakeitimo į kitą trigubą terapiją (atitinkamai 4,5 proc. ir 9,3 proc. pacientų), mirties (4,9 proc. ir 5,7 proc.) arba dėl duomenų prieinamumo pabaigos (90,7 proc. ir 85,0 proc.). Abiejose svertinėse grupėse pacientų vidutinis amžius siekė 74 m., moterys sudarė 54 proc., o vidutinis Quan-Charlsono gretutinių ligų indekso balas buvo 2,6. Per 12 mėn. iki trigubos terapijos paskyrimo dažniausiai vartoti vaistai buvo IGK ir IVBA derinys (66 proc.) bei ilgo veikimo muskarino antagonistas ir IVBA derinys (IVMA ir IVBA; 38 proc.). Taip pat dažnai vartoti simptomus malšinantys vaistai: trumpo veikimo β_2 agonistai pagal poreikį (72 proc.), antibiotikai (72 proc.) ir sisteminiai gliukokortikoidai (66 proc.). Visi pacientai, prieš gydymą pakeičiant į trigubą terapiją, buvo gydyti IGK ir IVBA arba IVMA ir IVBA deriniais.

Rezultatai parodė, kad pacientams, kuriems gydymas pakeistas į FF, UMEC ir VI derinį, nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis paūmėjimų dažnis, palyginti su BUD, GLY ir FORM derinio grupe. Metinis vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo apie 18 proc., palyginti su BUD, GLY ir FORM grupe (0,80, palyginti su 0,98 paūmėjimų per metus; absoliutus skirtumas –0,18;



2 pav. Vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis svertinėse FF, UMEC ir VI bei BUD, GLY ir FORM grupėse

BUD, GLY ir FORM – budezonido, glikopironio ir formoterolio fumarato derinys; DS – dažnio santykis; FF, UMEC ir VI – flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinys; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinasis intervalas. * $p < 0,001$.

dažnio santykis (DS) – 0,82; 95 proc. PI – 0,77–0,88; $p < 0,001$) (2 pav.). Vertinant atskirai, vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnis buvo reikšmingai mažesnis FF, UMEC ir VI derinio grupėje (apie 20 proc.; 0,68, palyginti su 0,85 paūmėjimų per metus; DS – 0,80; 95 proc. PI – 0,74–0,86; $p < 0,001$), o sunkių paūmėjimų dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Gydymą pakeitus į FF, UMEC ir VI, per 12 mėn. nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo rizika, palyginti su BUD, GLY ir FORM deriniu: rizika buvo mažesnė 14 proc. (Kaplan-Mejerio metodu įvertinta rizika – 43,6 proc., palyginti su 49,0 proc.; absoliutus skirtumas – 5,4 proc.; RS – 0,86; 95 proc. PI – 0,81–

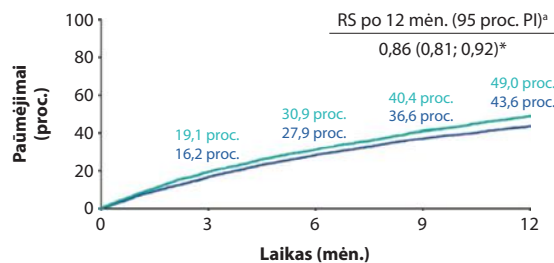
0,92; $p < 0,001$). Taip pat nustatyta 15 proc. mažesnė vidutinių paūmėjimų rizika FF, UMEC ir VI grupėje (38,8 proc., palyginti su 43,9 proc.; absoliutus skirtumas – 5,1 proc.; RS – 0,85; 95 proc. PI – 0,80–0,91; $p < 0,001$) (3 pav.).

Pacientams, kuriems gydymas pakeistas į FF, UMEC ir VI, nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė (18 proc.) mirštamumo dėl visų priežasčių rizika per 12 mėn., palyginti su BUD, GLY ir FORM derinio grupe (Kaplan-Mejerio metodu įvertinta rizika – 4,9 proc., palyginti su 6,0 proc.; absoliutus skirtumas – 1,1 proc.; RS – 0,82; 95 proc. PI – 0,68–0,99; $p = 0,040$) (4 pav.).

Geresni FF, UMEC ir VI rezultatai gali būti susiję su keliomis priežastimis. Klinikiniai tyrimai rodo galimus skirtumus tarp sudedamųjų molekulių veiksmingumo (UMEC ir VI pranašumas prieš GLY ir FORM pagal FEV₁ rodiklius). Taip pat svarbus dozavimo režimas – FF, UMEC ir VI skiriamas vieną kartą per parą vienu įkvėpimu, o BUD, GLY ir FORM – du kartus per parą, o tai gali daryti įtaką gydymo režimo laikymuisi. Kasdienės klinikinės praktikos duomenys rodo, kad FF, UMEC ir VI derinys siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi ir tęstinumu. Be to, įtakos gali turėti inhaliatoriaus tipas ir pacientų pasirinkimas, o tai taip pat siejama su gydymo veiksmingumu.

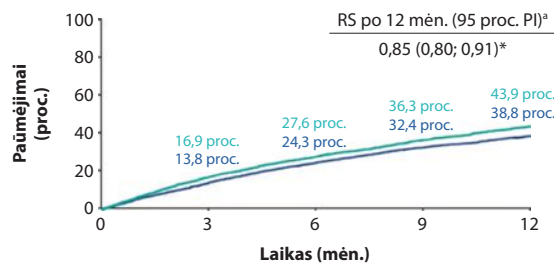
Tyrimo privalumas – didelė, klinikinę praktiką atspindinti pacientų imtis ir kasdienės praktikos duomenys, leidžiantys įvertinti gydymo veiksmingumą ne tik kontroliuojamų klinikinių tyrimų sąlygomis. Vis dėlto būtina atsižvelgti ir į ribotumus, susijusius su retrospektyviuoju dizainu, galimu likutiniu šališkumu ir ribota informacija apie kai kuriuos klinikinius parametrus. Taip pat rezultatai atspindi JAV populiacijos savybų, todėl jų pritaikomumas kitose šalyse gali būti ribotas. Nepaisant to, gauti rezultatai yra nuoseklūs su atsitiktinių imčių tyrimų duomenimis ir sustiprina įrodymų bazę – triguba terapija FF, UMEC ir VI per

A Vidutinio sunkumo arba sunkūs



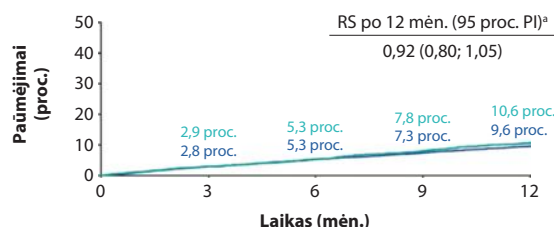
Pacientų skaičius rizikos grupėje ^b					
FF, UMEC ir VI	10 093	6 961	4 839	3 379	2 317
BUD, GLY ir FORM	3 936	2 573	1 767	1 186	773

B Vidutinio sunkumo



Pacientų skaičius rizikos grupėje ^b					
FF, UMEC ir VI	10 093	7 151	5 058	3 572	2 472
BUD, GLY ir FORM	3 926	2 637	1 843	1 259	844

C Sunkūs

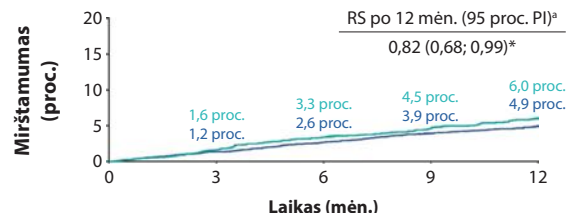


Pacientų skaičius rizikos grupėje ^b					
FF, UMEC ir VI	10 093	8 083	6 371	4 955	3 752
BUD, GLY ir FORM	3 926	3 090	2 421	1 840	1 366

3 pav. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo svertinėse FF, UMEC ir VI bei BUD, GLY ir FORM grupėse

^a RS ir p reikšmės apskaičiuotos taikant Kokso proporcingų rizikų regresijos modelius. ^b Pacientų, kuriems iki nurodyto laiko neįvyko tiriamasis įvykis ir kurie toliau buvo stebimi, skaičius.

BUD, GLY ir FORM – budesonido, glikopironio ir formoterolio fumarato derinys; FF, UMEC ir VI – flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinys; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis. * $p < 0,001$.



Pacientų skaičius rizikos grupėje ^b					
FF, UMEC ir VI	10 093	8 306	6 695	5 296	4 080
BUD, GLY ir FORM	3 936	3 176	2 540	1 981	1 511

4 pav. LOPL sergančių pacientų mirštamumas dėl visų priežasčių svertinėse FF, UMEC ir VI bei BUD, GLY ir FORM grupėse

^a RS ir p reikšmės apskaičiuoti naudojant Kokso proporcingų rizikų regresijos modelius. ^b Pacientų, kuriems iki nurodyto laiko neįvyko tiriamasis įvykis ir kurie toliau buvo stebimi, skaičius.

BUD, GLY ir FORM – budesonido, glikopironio ir formoterolio fumarato derinys; FF, UMEC ir VI – flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinys; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis. * $p = 0,040$.

vieną inhaliatorių gali būti veiksmingas pasirinkimas pacientams, kuriems dviguba terapija nėra pakankama.

Taigi, tyrimo duomenys parodė, kad gydymo pakeitimas iš dvigubos terapijos į FF, UMEC ir VI buvo susijęs su retesniais vidutinio sunkumo arba sunkiais LOPL paūmėjimais, mažesne jų ir mirtingumo dėl bet kokių priežasčių rizika, palyginti su BUD, GLY ir FORM deriniu. Rezultatai atitinka jau publikuotus klinikinių bei kasdienės klinikinės praktikos tyrimų duomenis. Kartu pabrėžtina, kad skirtingų trigubos terapijos derinių veiksmingumas gali skirtis. Svarbu apgalvoti skiriamą gydymą ir jį individualizuoti, vertinant ne tik klinikinius veiksnius, bet ir gydymo režimą, inhaliatoriaus tipą bei gydymo režimo laikymąsi. Vis dėlto, siekiant įvertinti šių trigubų terapijų tarpusavio skirtumus gydant LOPL, reikalingi tiesioginiai atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai.

APIBENDRINIMAS

GOLD 2026 m. rekomendacijose LOPL gydymo siekiai neapribojami vien simptomų valdymu, paūmėjimų retinimu ir jų prevencija. Svarbu platesnis požiūris, ypač siekiant mažinti mirtingumą dėl įvairių priežasčių. Turimi tyrimų duomenys rodo, kad šiems tikslams pasiekti svarbi triguba terapija, ypač vartojama per vieną inhaliatorių. Straipsnyje analizuotų tyrimų duomenys rodo, kad FF, UMEC ir VI derinys yra susijęs

su retesniais LOPL paūmėjimais, tikėtina geresnėmis ilgalaikėmis baigtimis, palyginti su BUD, GLY ir FORM triguba terapija. Skiriant gydymą FF, UMEC ir VI, veiksmingai mažinamas mirtingumas dėl bet kokių priežasčių. Tai svarbu sprendžiant dėl gydymo pakeitimo ir FF, UMEC ir VI derinio skyrimo pacientams, kuriems išlieka ligos simptomai ir paūmėjimai, nepaisant gydymo dviguba terapija. Ne mažiau svarbus yra gydymo režimo parinkimas ir tinkamas inhaliatorius. Individualizuotas LOPL gydymas, orientuotas ne tik į simptomų kontrolę, paūmėjimų mažinimą, bet ir į ilgalaikes perspektyvas, yra pagrindinis siekis gydant LOPL sergančius pacientus.

LITERATŪRA

1. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. 2026 GOLD report. Available at: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>. Accessed: Mar. 25, 2026.
2. 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.
3. Wedzicha JA, Noorduyt SG, Di Boscio V, Le Rouzic O, Majumdar A, Paczkowski R, et al. Comparative effectiveness of FF/UMEC/VI and BUD/GLY/FORM in patients with COPD stepping up from dual therapy. *Adv Ther*. 2025; 42(9):4432–44.
4. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M, et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med*. 2021; 185:106509.

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 skirsnyje.

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

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

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

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami** (ne mažiau dviejų recenzentų). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra 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 struktūrinę dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. Rankraštis neturi viršyti 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

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

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

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

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

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

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

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

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

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

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai 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>