



Vilniaus universitetas
Medicinos fakultetas



Vilniaus universiteto
ligoninė
Santaros klinikos



Respublikinė Vilniaus
universitetinė ligoninė



Nacionalinis
vėžio institutas



Kauno kolegija

SVEIKATOS

2025'5

MOKSLAI

HEALTH SCIENCES IN EASTERN EUROPE

Visuomenės
sveikata
Biomedicina
Slauga

Public
Health
Biomedicine
Nursing

Tomas 35

Vilnius, 2025

SVEIKATOS

2025'5 (169)

MOKSLAI

HEALTH SCIENCES
IN EASTERN EUROPE

Visuomenės sveikata	Public Health
Biomedicina	Biomedicine
Slauga	Nursing

Tomas 35

Žurnalas spausdina mokslinius straipsnius lietuvių, anglų ir kitomis kalbomis.

Žurnalas pradėtas leisti 1990 m. Kasmet išleidžiamas 1 tomas (8 numeriai).

Žurnalas yra Lietuvos mokslo periodikos asociacijos narys.

The journal publishes scientific articles in Lithuanian, English and other languages.

The journal has been published since 1990. 1 vol. (8 issues) per year are published.

The journal is a member of the Association of Lithuanian Serials

ŽURNALĖ SPAUSDINAMI ŠIOS TEMATIKOS STRAIPSNIAI

VISUOMENĖS SVEIKATA:

- Sveika gyvensena ir aplinka
- Sveikatos ugdymas
- Užkrečiamosios ligos ir profilaktika

BIOMEDICINA:

- Biomedicina, medicina
- Klinikiniai tyrimai ir atvejai, biotechnologijos
- Psichiatrija
- Psichologija
- Farmacija ir farmakologija
- Medicinos istorija
- Apžvalgos, informacija

SLAUGA:

- Slaugos mokslas ir slaugytojų profesinė socializacija
- Slauga ir palaikomasis gydymas
- Reabilitacija

SVEIKATOS EKONOMIKA IR VADYBA

PATEIKIAMA:

- Mokslinių tyrimų rezultatai, pranešimai apie konferencijas, seminarus, informacija apie mokslo leidinius, mokslo žmonių datos.

Žurnale „Sveikatos mokslai“ publikuojami straipsniai recenzuojami dviejų redakcinės kolegijos narių arba ekspertų.

Žurnalo redkolegija naudoja CrossCheck pateiktą rankraščių originalumui nustatyti.

DUOMENŲ BAZĖS:

Index Copernicus;
EBSCO host (Academic Search Complete);
Gale (Academic OneFile);
ProQuest (Ulrich's, Summon);
DOAJ (Directory of Open Access Journals);
Excellence in Research for Australia (ERA)
2012 Journal List (ERA ID 34962).

THE JOURNAL IS DESIGNED FOR PUBLISHING ARTICLES IN THE FOLLOWING FIELDS OF RESEARCH:

PUBLIC HEALTH:

- healthy lifestyle and environment,
- health education,
- infectious diseases and prevention.

BIOMEDICINE:

- biomedicine and medicine,
- clinical researches and cases, biotechnologies,
- psychiatry,
- psychology,
- pharmacy and pharmacology,
- history of medicine,
- reviews, information.

NURSING:

- nursing science and professional socialization of nurses,
- nursing and supportive treatment,
- rehabilitation.

HEALTH ECONOMICS AND MANAGEMENT

Besides, the following issues or items are published:

- research results, reviews of conferences, seminars, chronicles about publications of science and studies, dates of scientists.

The articles in journal “Health Sciences” are reviewed by two members of Editorial Board or by its appointed experts.

The journal Editors use CrossCheck to verify the originality of submitted papers. CrossCheck is powered by the iThenticate software from iParadigms service.

ABSTRACTS & INDEXING:

Index Copernicus;
EBSCO host (Academic Search Complete);
Gale (Academic OneFile);
ProQuest (Ulrich's, Summon);
DOAJ (Directory of Open Access Journals);
Excellence in Research for Australia (ERA)
2012 Journal List (ERA ID 34962).

REDAKCIINĖS KOLEGIJOS PIRMININKAS

Prof. dr. DANIELIUS SERAPINAS (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)

TARPTAUTINĖ REDAKCIINĖ KOLEGIJA

- Habil. dr. VIDMANTAS ALEKNA (Vilniaus universitetas)
Prof. dr. SERGEJUS ANDRUŠKEVIČIUS
(Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė)
Doc. dr. DAIVA BARTKEVIČIENĖ (Vilniaus universitetas)
Dr. ŽIVILĖ BEKASSY (Lundo universitetinė ligoninė, Švedija)
Prof. dr. MATILDA BYLAITĖ-BUČINSKIENĖ
(Vilniaus universitetas)
Prof. MAURO COZZOLINO
(Departamento di Scienze dell'educazione,
Universita di Salerno, Italija)
Prof. dr. NATALJA ISTOMINA (Vilniaus universitetas)
Prof. dr. JOLITA HORBAČAUSKIENĖ
(Kauno technologijos universitetas)
Doc. ph. KOSTAS IVANAUSKAS (Vilniaus universitetas)
Dr. ERNESTAS JANULIONIS
(Nacionalinis vėžio institutas)
Prof. habil. dr. VINSAS JANUŠONIS
(Klaipėdos universitetas)
Prof. JAN JAŠČANINAS
(Šėccino universitetas, Lenkija)
Prof. habil. dr. VIKTORAS JUSTICKIS
(Mykolo Romerio universitetas)
Habil. dr. JONAS KAIRYS (Vilniaus universitetas)
Doc. dr. KAZYS ALGIRDAS KAMINSKAS
(Lietuvos ergonomikos asociacija)
Prof. dr. DAINA KRANČIUKAITĖ-BUTYLKINIENĖ
(Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)
Doc. dr. JELENA KUTKAUSKIENĖ
(Mykolo Romerio universitetas)
Prof. dr. ANDRIUS MACAS
(Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)
Mgr. BRADLEY MATTES
(Tarptautinės gyvybės teisės instituto prezidentas, JAV)
Dr. ALDONA MIKALIŪKŠTIENĖ
(Vilniaus universitetas)
Dr. LAURA NARKAUSKAITĖ (Vilniaus universitetas)
Prof. dr. ALVYDAS NAVICKAS (Vilniaus universitetas)
Prof. habil. dr. ANTANAS NORKUS
(Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)
Prof. BIRUTĖ OBELENIENĖ
(Vytauto Didžiojo universitetas)
- Prof. dr. VYTAUTĖ PEČIULIENĖ
(Vilniaus universiteto Odontologijos institutas)
Dr. RIMA PILIČIAUSKIENĖ
(VšĮ Karoliniškių poliklinika, Vilnius)
Doc. dr. VIKTORIJA PIŠČALKIENĖ (Kauno kolegija)
Prof. JAN POKORSKI
(Lenkijos Jogailos universitetas)
Prof. dr. ALINA PŪRIENĖ
(Vilniaus universitetas)
Prof. dr. ARTŪRAS RAZBADAUSKAS
(Klaipėdos universitetas)
Prof. habil. dr. NARIMANTAS EVALDAS SAMALAVIČIUS
(Klaipėdos universitetinė ligoninė)
Doc. dr. LAIMUTĖ SAMSONIENĖ
(Vilniaus universitetas)
Prof. dr. JONAS SAŁYGA
(Klaipėdos universitetas, VšĮ Klaipėdos jūrininkų ligoninė)
Prof. dr. STANISŁAW SAWCZYŃ (Medicinos ir sporto akademija,
Gdanskas, Lenkija)
Dr. ZUZANA SIMONOVA
(Comitato Permanente Studi Ricerca Scientifica e
Programmazione Socio sanitaria, ASL Caserta, Italija)
Prof. habil. dr. RIMANTAS STUKAS
(Vilniaus universitetas)
Prof. KATARZYNA SZCERBINSKA
(Jogailos universiteto Medicinos kolegijos Visuomenės
sveikatos institutas, Lenkija)
Prof. dr. PRANAS ŠERPŪTIS
(Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos)
Dr. RENATA ŠTURIENĖ (VšĮ Šeškinės poliklinika, Vilnius)
Prof. dr. JANINA TUTKUVIENĖ
(Vilniaus universitetas)
Prof. habil. dr. ALGIRDAS UTKUS
(Vilniaus universitetas)
Dr. VAINETA VALEIKIENĖ
(Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė)

Redakcija:

ZENONAS GLAVECKAS – direktorius, vyriausiasis redaktorius, tel. 8 612 41252,
SKIRMANTA RADŽIUKYNIENĖ – redaktorė, tel. 8 682 49379,
RITA KASPERAVIČIENĖ – finansininkė, tel. 8 683 59875,
TAUTVYDAS TAVORAS – internetinė sklaida, tel. 8 674 65629.

Adresas: Justiniškių g. 16-308, LT 05100 Vilnius.
El. paštas: sveikatosmokslai91@gmail.com

Leidžia asociacija žurnalas „SVEIKATOS MOKSLAI“.

Spausdino UAB „Ciklonas“, Žirmūnų g. 68, LT-09124, Vilnius, tel. 249 10 60, faksas 249 74 80.

© „Sveikatos mokslai“, 2025.

Tiražas 200 egz.

Kaina 10,00 EUR

CHAIRMAN OF EDITORIAL BOARD

Prof. Dr DANIELIUS SERAPINAS (Lithuanian University of Health Sciences)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

- Dr Habil VIDMANTAS ALEKNA
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr SERGEJUS ANDRUŠKEVIČIUS
(State Vilnius Hospital of Psychiatry, Lithuania)
- Doc. Dr DAIVA BARTKEVIČIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Dr. ŽIVILĖ BEKASSY (Lund University Hospital, Sweden)
- Prof. Dr MATILDA BYLAITĖ-BUČINSKIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. MAURO COZZOLINO (Departamento di Scienze dell'educazione, Università di Salerno, Italy)
- Prof. Dr NATALJA ISTOMINA (Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr JOLITA HORBAČAUSKIENĖ
(Kaunas University of Technology)
- Doc. ph. KOSTAS IVANAUSKAS
(Vilnius University, Lithuania)
- Dr. ERNESTAS JANULIONIS
(National Cancer Institute, Lithuania)
- Prof. Dr Habil VINSAS JANUŠONIS
(Klaipeda University, Lithuania)
- Prof. JAN JASZCZANIN (Szczecin University, Poland)
- Prof. Dr Habil VIKTORAS JUSTICKIS (Mykolas Romeris University, Lithuania)
- Dr Habil JONAS KAIRYS (Vilnius University, Lithuania)
- Doc. Dr Kazys Algirdas KAMINSKAS
(Lithuanian Association of Ergonomics)
- Prof. Dr DAINA KRANČIUKAITĖ-BUTYLKINIENĖ
(Lithuanian University of Health Sciences)
- Doc. Dr JELENA KUTKAUSKIENĖ
(Mykolas Romeris University, Lithuania)
- Prof. Dr ANDRIUS MACAS
(Lithuanian University of Health Sciences)
- MSc. BRADLEY MATTES
(President, Life Issues Institute, USA)
- Dr. ALDONA MIKALIŪKŠTIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Dr. LAURA NARKAUSKAITĖ (Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr ALVYDAS NAVICKAS (Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr Habil ANTANAS NORKUS
(Lithuanian University of Health Sciences)
- Prof. BIRUTĖ OBELENIENĖ
(Vytautas Magnus University, Lithuania)
- Prof. Dr VYTAUTĖ PEČIULIENĖ (Vilnius University, Institute of Odontology, Lithuania)
- Dr. RIMA PILIČIAUSKIENĖ
(Karoliniškių Polyclinic, Lithuania)
- Doc. Dr VIKTORIJA PIŠČALKIENĖ
(Kaunas College, Lithuania)
- Prof. JAN POKORSKI (Jagiellonian University, Poland)
- Prof. Dr Habil ALINA PŪRIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr ARTŪRAS RAZBADAUSKAS
(Klaipeda University, Lithuania)
- Prof. Dr Habil NARIMANTAS EVALDAS SAMALAVIČIUS
(Klaipeda University Hospital, Lithuania)
- Doc. Dr LAIMUTĖ SAMSONIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr JONAS SĄLYGA
(Klaipeda University, Lithuania)
- Prof. Dr STANISLAW SAWCZYN (Akademiy of Physical Education Sport in Gdansk, Poland)
- Dr. ZUZANA SIMONOVA
(Comitato Permanente Studi Ricerca Scientifica e Programmazione Socio sanitaria, ASL Caserta, Italy)
- Prof. Dr Habil RIMANTAS STUKAS
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. KATARZYNA SZCERBINSKA (Institute of Public Health, Jagiellonian University Medical College, Poland)
- Prof. Dr PRANAS ŠERPYTIS
(Vilnius University Hospital Santaros clinics, Lithuania)
- Dr. RENATA ŠTURIENĖ (Šeškinės Polyclinic, Lithuania)
- Prof. Dr GENUTĖ ŠURKIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr Habil JANINA TUTKUVIENĖ
(Vilnius University, Lithuania)
- Prof. Dr Habil ALGIRDAS UTKUS
(Vilnius University, Lithuania)
- Dr. VAINETA VALEIKIENĖ
(State Vilnius University Hospital, Lithuania)

Director
ZENONAS GLAVECKAS
Editor
SKIRMANTA RADŽIUKYNIENĖ
Financier
RITA KASPERAVIČIENĖ
Online dissemination
TAUTVYDAS TAVORAS

Publishing company Association of journal
"Sveikatos mokslai"
Editorial office: Justiniskiu 16-308
LT-05100 VILNIUS, Lithuania
Telephone: +370 5 261 25 29
E-mail: sveikatosmokslai91@gmail.com

GYDYTOJŲ PSICHOSOCIALINĖ DARBO APLINKA IR JOS POVEIKIS SVEIKATAI

Gabija Šegždaitė¹, Maksimilian Grasevič¹, Robertina Cibulskaitė¹, Rasa Žutautienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Visuomenės sveikatos fakultetas,
Aplinkos ir darbo medicinos katedra

Raktažodžiai: gydytojų sveikata, psichosocialinė darbo aplinka, gydytojai, perdegimas.

Santrauka

Tikslas. Apžvelgiant literatūros šaltinius, išsiaiškinti gydytojų psichosocialinę darbo aplinką stacionarinėse gydymo įstaigose ir jos įtaką sveikatai.

Metodika. Literatūros šaltinių ieškota PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Paieškai buvo panaudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: „psychosocial work environment“, IR „physicians“, ARBA „doctors“, IR „physicians and health“. Įtraukti straipsniai, kurie nagrinėja gydytojų psichosocialinę darbo aplinką stacionarinėse gydymo įstaigose, publikuoti anglų arba lietuvių kalba, kuriuose tirti įvairių specialybių gydytojai, publikacijos 2012-2023 m.

Rezultatai. Didelis darbo krūvis išlieka vienas iš pagrindinių neigiamų darbo aplinkos veiksnių. Gydytojų patiriamas stresas gali turėti įtakos jų darbo kokybei ir pacientų priežiūrai, o gerai organizuota darbo aplinka ir saugumo jausmas gali padidinti motyvaciją dirbti. Perdegimas – dažnas reiškinys tarp gydytojų, kurio paplitimas varijuoja nuo ~ 2 iki ~ 40,0 proc. Lyginant su kitų specialybių gydytojais, chirurgai ir skubiosios pagalbos specialistai dažniau susiduria su perdegimu. Prasta psichosocialinė darbo aplinka veikia gydytojų psichinę ir fizinę sveikatą, sukeldama depresiją, potrauminį stresą ar net suicidines mintis. Pastebėta, kad gydytojų darbo kokybė prastėja dėl pacientų užgauliojimų ir smurto, ypač psichiatrijos ir skubiosios pagalbos skyriuose, o COVID-19 pandemija dar labiau paaštrino šias problemas. Mintys apie savižudybę taip pat dažnos tarp gydytojų, ypač chirurgų. Šios problemos dažnai kyla dėl didelio darbo krūvio ir žeminančių patirčių iš vyresnių kolegų.

Išvados. Gydytojai chirurgai ir skubiosios pagalbos specialistai, lyginant su kitų disciplinų gydytojais, dažniau

susiduria su perdegimu. Dėl prastų psichosocialinės darbo aplinkos sąlygų nemaža dalis gydytojų serga depresija, patiria potrauminio streso simptomų, turi suicidinių minčių. Siekiant pagerinti gydytojų darbo sąlygas ir jų sveikatą, būtina mažinti darbo krūvį, gerinti darbo organizavimą ir užtikrinti tinkamą socialinį palaikymą.

Įvadas

Gydytojo specialybė yra viena iš didžiausių stresą keliančių profesinių sričių. Didelis darbo krūvis, ilgos darbo valandos, pamaininis darbas, pastangos suderinti savo profesinį ir asmeninį gyvenimą kelia ilgalaikį stresą [1]. Negana to, kruopštus elektroninių medicininių įrašų pildymas tiesiogiai siejamas su gydytojų pervargimo problema [2,3]. Gydytojais yra ypač pažeidžiama socialinė grupė, ir dėl didelio darbo krūvio bei su darbu susijusio streso gali lengvai patirti perdegimą [4]. 2018 m. JAV atlikta internetinė apklausa parodė, kad perdegimo požymius patiria 42,0 proc. iš 15 000 gydytojų [5], o 2022 m. publikuotame straipsnyje teigiama, kad Europoje, priklausomai nuo tyrimo, gydytojų perdegimo dažnis svyruoja nuo 2,5 proc. iki 72,0 proc. [6]. Kita opi psichinės sveikatos problema, kurią patiria gydytojai, yra depresija. 2021 m. atliktoje metaanalizėje apibendrintas depresijos paplitimo tarp gydytojų įvertinimas yra 24,3 proc., tačiau, priklausomai nuo tiriamo regiono ir įstaigos, paplitimas gali siekti iki 65,3 proc. [7]. Gydytojai taip pat patenka į savižudybių rizikos grupę, ypač moterys. Laikui bėgant gydytojų savižudybių skaičius mažėja, ypač Europoje, tačiau išlieka problematiškas. 2019 m. metaanalizėje, nagrinėjusioje sveikatos priežiūros darbuotojų suicidinių minčių ir bandymų nusižudyti paplitimą, skaičiai gąsdina – 17,0 proc. gydytojų turėjo minčių apie savižudybę, o kai kurie (1,0 proc.) netgi bandė žudytis. Anesteziologai, psichiatrai, bendrosios praktikos gydytojai ir bendrosios praktikos chirurgai buvo išskirti kaip didžiausią riziką turintys gydytojai [8]. 2020 m. sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje skaičiai

panašūs – suicidines mintis per gyvenimą patiria 17,4 proc., o bandymą žudyti – 1,8 proc. gydytojų [9]. Labai svarbu suprasti, kokie veiksniai daro įtaką gydytojų sveikatai ir kaip juos galima pagerinti. Tyrimas apima psichosocialinės darbo aplinkos, stresinių veiksnių, socialinio palaikymo ir savęs rūpinimosi aspektų analizę, siekiant padėti gydytojams geriau suvokti jų darbo sąlygas ir gerinti jas. Taip pat visuomenėje daug kalbama apie patyčias ligoninėse, publikuojami straipsniai apie jaunųjų gydytojų savižudybes [10,11], mobingą profesinėje aplinkoje – tai verčia susimąstyti apie problemos gilumą ir aktualumą. Nors ligoninės įdarbina, o universitetai vis daugiau ruošia psichikos sveikatos specialistų, tačiau gydymo įstaigos neturi tinkamo mechanizmo, kaip suvaldyti stresą darbe.

Tyrimo tikslas – apžvelgiant literatūros šaltinius, išsiaiškinti gydytojų psichosocialinę darbo aplinką stacionarinėse gydymo įstaigose ir jos įtaką sveikatai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo tipas. Sisteminė literatūros apžvalga. Publikacijų paieškos metodai. Literatūros šaltinių buvo ieškota PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse. Šiam darbui straipsnių atranka vyko nuo 2022 m. lapkričio 15 d. iki 2023 m. vasario 1 d. Paieškai panaudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: „psychosocial work environment“, IR „physicians“, ARBA „doctors“, IR „physicians and health“. Paieškai naudoti filtrai: „10 years“, „include citations“ ir „anywhere in the article“. Straipsnių įtraukimo kriterijai. Tyrimai, kurie nagrinėja gydytojų psichosocialinę darbo aplinką stacionarinėse gydymo įstaigose, publikuoti anglų arba lietuvių kalba, tiriami įvairių specialybių gydytojai, publikacijos 2012-2023 m., viešai pasiekiamos, prieinamas visas tekstas. Straipsnių atranka. Iš viso rastos 7357 publikacijos. Atmetus senesnius nei 2012 m. ir viešai neprieinamus šaltinius, dublikatus – liko 4761 straipsnis. Pašalinus straipsnius, kurių pavadinimai nebuvo susiję su nagrinėjama tema, santraukoje nurodyta netinkama tiriamųjų grupe, sisteminės metaanalizės, liko 58. Atmetus neatitinkančio temos turinio ir publikuotus ne anglų arba lietuvių kalba straipsnius, literatūros analizei liko 17 straipsnių. Atrinkti straipsniai nagrinėja įvairių specialybių gydytojų psichosocialinę darbo aplinką ligoninėse ir jos įtaką psichinei, socialinei ir fizinei sveikatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Psichosocialinės darbo sąlygos. Gydytojų darbo efektyvumui itin svarbios psichosocialinės darbo sąlygos ir jų psichologinė būseną. Tinkamas darbo krūvis, poilsio laikas bei psichologinė parama padeda išlaikyti gerą specialistų savijautą. Tai naudinga ne tik gydytojams, bet ir pacientams, kuriems teikiamos paslaugos.

Atrinktos publikacijos analizavo skirtingas psichosocialines darbo sąlygas. Dažniausiai paminėtos neigiamos sąlygos yra šios: didelis darbo krūvis, šeimos ir darbo santykių neatitikimas, prastas darbo organizavimas ir interprofesinis bendravimas bei patyčios.

Dalyje straipsnių analizuotas stresas kaip neigiamos psichosocialinės darbo aplinkos pasekmė, darantis įtaką darbo efektyvumui įvairių specialybių gydytojams. 2016 m. publikuotame T. Krämer ir bendraautorių tyrime, nors buvo tikėtasi kitaip, gydytojų patiriama darbo įtampa nepaveikė ryšio tarp darbo krūvio ir teikiamos priežiūros kokybės. Be to, nebuvo nustatyta, kad įtampa darbe sukeltų papildomą stresą [12]. 2014 m. T. Heponiemi ir kt. bendraautoriai atliktame tyrime palygino Jungtinės Karalystės ir Suomijos šeimos gydytojų darbo organizavimo bei saugumo sąsają su stresu ir nedarbingumu, ir padarė prielaidą, kad ne patiriamas stresas turi reikšmingą priklausomybę šeimos gydytojų darbo našumui, o tinkama psichosocialinė darbo aplinka (darbo organizuotumas bei jaučiamas saugumas) [13]. 2013 m. S. Mache ir kitų autorių tyrime, į kurį buvo įtraukti Vokietijos chirurgai, analizuojant gautus rezultatus buvo pastebėta, jog motyvacija, produktyvumas bei psichosocialiniai veiksniai statistiškai reikšmingai susiję – kuo geresnės darbo sąlygos, tuo didesnė chirurgų motyvacija dirbti [14].

Remiantis Skandinavijoje atliktais tyrimais [15–17], kaip pagrindinis psichosocialinės darbo aplinkos iššūkis įvardintas itin didelis darbo krūvis. Respondentai akcentavo, jog dažnai tekdavo likti dirbti papildomas neapmokamas valandas, siekiant užbaigti darbą. Jų nuomone, taip buvo dėl specialistų trūkumo bei prasto darbo organizavimo. Daugumai gydytojų ši problema egzistuoja daugelį metų ir įgavo „lėtinę“ eigą [15]. Papildomai autoriai akcentavo prastą darbo ir poilsio režimą, kas lėmė padidėjusią mobingo riziką [16]. Atlikta apklausa tarp gydytojų onkologų parodė, jog didžiausią susirūpinimą kelia šeimos ir darbo santykiai, nepatenkinti emociniai poreikiai bei darbo krūvis. Šiek tiek rečiau specialistai akcentavo konfliktinę darbo aplinką bei stresą su perdegimu [17]. Norvegijoje atliktas kohortinis tyrimas palygino 1993, 2004 bei 2014-2015 metus – rezultatai reikšmingai nesiskyrė. Šis tyrimas leistų daryti prielaidą, jog gydytojų psichosocialinė darbo aplinka Norvegijoje daugelį metų išlieka stabili, o specialistų pasitenkinimas savo darbu – aukštesnis negu kitose Europos šalyse [16].

Netinkamas pacientų elgesys, smurtas, daugiau nei kartą patirti užgauliojimai yra reikšmingi psichosocialinės darbo aplinkos veiksniai, tiesiogiai susiję su gydytojų darbo kokybės sumažėjimu [18]. Smurtas prieš gydytojus jų darbo aplinkoje yra plačiai visame pasaulyje paplitęs reiškinys, ypač Azijos ir Šiaurės Amerikos šalyse, psichiatrijos ir skubiosios pagalbos skyriuose, dar labiau paaštrėjęs per CO-

VID-19 pandemiją [19,20]. Serbijoje atliktame tyrime 30,4 proc. skubiosios pagalbos medicinos gydytojų susidūrė su smurtu darbinėje aplinkoje. D. Nikolić ir A. Višnjić 2020 m. tyrime padarė išvadą, jog mobingas ir smurtas yra paplitę skubiosios medicinos pagalbos gydytojų aplinkoje ir tai turi neigiamos įtakos jų psichinei sveikatai bei darbo produktyvumui [18]. Lietuvoje atlikto tyrimo autoriai nagrinėjo patyčių paplitimą Lietuvos šeimos gydytojų darbo aplinkoje. Atlikto tyrimo duomenys parodė, kad 13,0 proc. šeimos gydytojų susidūrė su patyčiomis, o 17,0 proc. – su pavieniais patyčių atvejais [21].

Didžiulis iššūkis gydytojų psichosocialinei darbo aplinkai buvo COVID-19 pandemija. Belgijoje atliktame tyrime [22] net 88,0 proc. respondentų teigė jaučiantys susirūpinimą dėl užsikrėtimo COVID-19 infekcija, o dešimtadalis akcentavo stresą dėl paties pandemijos fakto.

Neigiami psichosocialinės darbo aplinkos veiksniai, su kuriais susiduria gydytojai, varijuoja priklausomai nuo specialybės, tačiau didelis darbo krūvis išlieka vienas iš pagrindinių ir dažniausiai įvardijamų neigiamų darbo aplinkos veiksnių. Nors gydytojai patiria daug streso ir įtampos, pacientų priežiūra bei darbo efektyvumas nuo to labai nenukenčia, tačiau iš pacientų patirtas smurtas, netinkamas elgesys, patyčios mažina darbo kokybę. Ir atvirkščiai, geros psichosocialinės darbo aplinkos sąlygos, ypač darbo organizuotumas bei jaučiamas saugumas, gali turėti teigiamą poveikį motyvacijai dirbti ir padidinti darbo našumą. COVID-19 pandemija atnešė naujų iššūkių, kurie turėjo reikšmingos įtakos prastėjančioms darbo sąlygoms.

Pasekmės dėl blogų psichosocialinių darbo sąlygų (stresas, perdegimas). Pripažinta, kad dirbant geromis psichosocialinėmis sąlygomis ir esant palankesniai organizaciniam klimatui, dirbančiųjų streso lygis yra mažesnis. Įrodyta, kad augant stresui, didėja ir profesinis perdegimas [23], kurį, remiantis skirtingais šaltiniais, patiria maždaug pusė gydytojų [5,24], tačiau paplitimo intervalas yra gana platus ir gali svyruoti nuo 2,5 proc. iki 72,0 proc. [6]. Atrinktose mokslinėse publikacijose perdegimo paplitimas taip pat labai varijuoja.

Viename Meksikos ligoninėje atliktame tyrime vertintas perdegimo paplitimas tarp chirurginės specializacijos gydytojų, kuris siekė 40,2 proc. Nustatyta, kad emocinis išsekimas ir depersonalizacija neigiamai koreliuoja su perdegimu: kai emocinis išsekimas ir depersonalizacija didėja, perdegimo lygis mažėja. Pastebėta ir teigiama perdegimo koreliacija su asmeninio pasitenkinimo darbe stoka: kai darbuotojas jaučiasi mažiau patenkintas, perdegimo lygis didėja. Statistiškai reikšmingas polinkis perdegti nustatytas jaunesniems nei 40 metų, neturintiems stabilaus partnerio arba esantiems su partneriu mažiau nei 15 metų, dirbantiems

chirurgu-onkologu; turintiems mažiau nei 10 metų profesinės patirties [25].

Skubiosios pagalbos ir kitų ligoninės gydytojų perdegimo paplitimas siekia 21,0 proc. Beveik du penktadaliai (41,0 proc.) skubiosios pagalbos ir ligoninės gydytojų patiria stresines situacijas, kurios gali sukelti perdegimą [22].

Didelį stresą darbe patiria 28,4 proc. pediatrų, o ypač aukštą perdegimo lygį nurodė 10,2 proc. apklaustųjų. Stacionarinėse gydymo įstaigose dirbantiems pediatrams nustatytas aukštesnis streso lygis, lyginant su dirbančiais intensyviojos terapijos skyriuose ir ambulatorijose. Tyrėjai nustatė, kad pediatrų patiriamas stresas darbe ir emocinis išsekimas koreliuoja su sumažėjusia pacientų priežiūros kokybe [26].

Japonijoje atliktame tyrime buvo gilnamasi į vidaus ligų ir šeimos gydytojų psichosocialinių darbo veiksnių, stresorių, perdegimo bei noro nutraukti darbo santykius paplitimą. Straipsnio autoriai padarė išvadą, jog darbo stresorių šalinimas bei atlyginimo kontrolė – gerus rezultatus lemiantys veiksniai [27].

H. Wu ir kitų autorių 2013 m. atliktame tyrime buvo apžvelgti psichosocialiniai darbo veiksniai, susiję su gydytojų perdegimo paplitimu Kinijoje. Kintamieji, mažėjančia tvarka pagal svarbą, nulėmę aukštą emocinio išsekimo lygį, buvo šie: neadekvatus gydytojo-paciento santykis, didelis atsakomybės lygis, darbas daugiau nei 40 val. per savaitę, mažas atlygis ir dideli psichologiniai poreikiai. Kintamieji, mažėjančia tvarka pagal svarbą, kurie lėmė aukštą cinizmo lygį, buvo mažas atlygis, nepasitenkinimas gydytojo-paciento santykiu, didelė atsakomybė, menka vadovo parama [28].

Didžiausią įtaką Peru gydytojų perdegimo simptomų pasireiškimui turėjo didelis darbo krūvis, prastas komandinis darbas ir įtempti santykiai su kolegomis. Autoriai padarė išvadą, kad perdegimas yra opi problema, vedanti prie depresijos simptomų vystymosi [29].

COVID-19 pandemija ženkliai padidino gydytojų įtampą darbe ir namuose. Tarp britų ortopedų asociacijos (BOA) narių atliktas tyrimas parodė, kad 40 proc. ortopedų traumatologų jautė perdegimą, o dar 50,0 proc. buvo šiek tiek žemiau perdegimo slenksčio. Nustatyta, kad perdegimo lygis buvo didesnis juodaodžių, azijiečių ir etninių mažumų, moterų ir LGBTQ+ grupėse lyginant su baltaodžiais heteroseksualiais vyrais. Apibendrinta, kad nesiimant veiksmų, perdegimas veda prie sumažėjusio darbingumo, psichinės bei fizinės sveikatos pablogėjimo [30]. Tuo tarpu Švedijoje per COVID-19 trečiąją bangą didžiausią klinikinį perdegimą jautė skubiosios pagalbos medicinos gydytojai. Nustatytas labai mažas (tik 1,8 proc.) anesteziologų perdegimo paplitimas. Nepriklausomai nuo specialybės, jaunesni gydytojai dažniau patyrė perdegimą nei vyresni kolegos. Gauti rezultatai rodo, kad depresijos ir klinikinio perdegimo paplitimas varijuoja

priklausomai nuo lyties, amžiaus, hierarchinės padėties bei darbo vietos [31].

Apibendrinus tyrimų rezultatus, perdegimo paplitimas svyruoja nuo ~ 2 iki ~ 40 proc. Galima išskirti chirurginių specialybių gydytojus ir skubiosios pagalbos specialistus, nes, lyginant su kitų specialybių gydytojais, jie dažniau susiduria su perdegimu (1 lentelė). Nustatyta, kad moterys, jaunesni nei 40 metų, mažiau patyrę, neturintys nuolatinio partnerio, juodaodžiai, azijiečiai, etninių mažumų ir LGBTQ+ grupėms priklausantys asmenys dažniau perdega. COVID-19 pandemija ženkliai padidino gydytojų įtampą darbe ir namuose.

Pasekmės, susijusios su prastomis psichosocialinėmis darbo sąlygomis (smurtas, patyčios, potrauminis stresas, depresija). Prasta psichosocialinė darbo aplinka kelia sveikatos priežiūros įstaigų gydytojams stresą, kuris veikia jų fizinę bei psichinę sveikatą [32]. Lietuvoje atlikto tyrimo autoriai nagrinėjo patirtų patyčių Lietuvos šeimos gydytojų darbo aplinkoje įtaką potrauminio distreso sindromui išsivystyti. Atlikto tyrimo duomenys parodė, kad potrauminio distreso simptomų paplitimas siekė 15,8 proc. Autorių teigimu, sunkaus laipsnio patyčios darbe turi įtakos potrauminio streso sutrikimo išsivystymui, todėl svarbu laiku atpažinti patirtų trauminių įvykių pasekmes. Laiku nesuteikta psichologinė pagalba gydytojui sutrikdo jo gyvenimą, pacientų priežiūrą bei darbo našumą [21].

Švedijoje per COVID-19 trečiąją bangą atliktame tyrime nagrinėtas sunkios depresijos paplitimas tarp skirtingų lyčių bei specialybių gydytojų. Bendras sunkios depresijos paplitimas siekė 4,8 proc. Skubiosios pagalbos medicinos gydytojai neigė jaučiantys depresijos simptomus [31]. D. Villarreal-Zegarra ir kt. 2021 m. tyrime pastebėjo, jog Peru gydytojų depresijos simptomų paplitimo dažnis (ne per COVID-19 pandemiją) – 3,3 proc., o patyrusių profesinį mobingą šis skaičius padvigubėja [29].

Dar viena ganėtinai paplitusi gydytojų problema – mintys apie savižudybę. Mažai žinoma apie tam įtakos turinčius veiksnius. Chirurginio profilio gydytojo darbo aplinka gali būti konkurencinga ir ilgainiui prisidėti prie perdegimo, de-

presijos ir net minčių apie savižudybę progresavimo. 2014 m. atlikto tyrimo tikslas buvo iširti Italijos ir Švedijos chirurgų suicidinių minčių paplitimą ir nustatyti, kaip jos gali būti susijusios su psichosocialinės darbo aplinkos sąlygomis. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad per pastaruosius dvylika mėnesių suicidines mintis išgyveno 18,0 proc. Italijos ir 12,0 proc. Švedijos chirurgų. To priežastys abiejose šalyse buvo žeminančios patirtys bei priekabiavimas iš vyresnių kolegų [33].

Apibendrinant, galima teigti, kad prasta psichosocialinė darbo aplinka veikia gydytojų psichinę ir fizinę sveikatą, sukelia depresiją, potrauminį stresą ar net suicidines mintis. Nustatytas ryšys tarp sunkių patyčių ir potrauminio streso sindromo simptomų atsiradimo. Mintys apie savižudybę taip pat dažnos tarp gydytojų, ypač chirurgų. Šios problemos dažnai kyla dėl didelio darbo krūvio ir žeminančių patirčių iš vyresnių kolegų. Laiku suteikta psichologinė pagalba gali pagerinti gydytojų gyvenimo kokybę, pacientų priežiūrą ir darbo našumą.

Išvados

1. Didelis darbo krūvis išlieka vienu iš pagrindinių ir dažniausiai gydytojų įvardijamų neigiamų darbo aplinkos veiksnių.

2. Dėl prastų psichosocialinės darbo aplinkos sąlygų nemaža dalis gydytojų patiria perdegimą, depresiją, potrauminio streso simptomus ar net turi suicidinių minčių. Šios problemos kyla dėl didelio darbo krūvio ir žeminančių patirčių iš vyresnių kolegų, ypač varginančių chirurginio ir skubiosios pagalbos profilio gydytojus.

3. COVID-19 pandemija atnešė naujų iššūkių, kurie turėjo reikšmingos įtakos prastėjančioms darbo sąlygoms, dėl kurių padaugėjo perdegimo bei smurto atvejų.

4. Siekiant pagerinti darbo sąlygas ir gydytojų sveikatą, būtina atsižvelgti į jų psichosocialinius poreikius, mažinti darbo krūvį, gerinti darbo organizavimą ir užtikrinti tinkamą socialinį palaikymą. Dėl šios priežasties tikslinga atlikti detalesnius ir išsamesnius tyrimus, o rezultatus taikyti klinikinėje praktikoje, diegiant emocinės pagalbos sistemas gydytojams stacionarinėse gydymo įstaigose.

Literatūra

- Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, Sinsky C, Satele D, Sloan J, et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc* 2015;90(12):1600-13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.023>
- Downing NL, Bates DW, Longhurst CA. Physician Burnout in the Electronic Health Record Era: Are We Ignoring the Real Cause? *Ann Intern Med* 2018;169(1):50-1.

1 lentelė. Skirtingos specializacijos gydytojų perdegimo paplitimas. *Skaičius atspindi ypač aukštą perdegimo lygį patyrusių pediatrų procentą.

Gydytojo specializacija	Perdegimo paplitimas, proc.
Chirurgai	40,2 proc. [25]
Pediatrai	*10,2 proc. [26]
Ortopedai traumatologai	40 proc. [30]
Anesteziologai	1,8 proc. [31]
Visų specialybių gydytojai	21 proc. [22]

- <https://doi.org/10.7326/M18-0139>
3. Grabenbauer L, Skinner A, Windle J, Grabenbauer L. 460 Electronic Health Record Adoption-Maybe It's not about the Money Physician Super-Users, Electronic Health Records and Patient Care. *Appl Clin Inf* 2011;2:460-71.
<https://doi.org/10.4338/ACI-2011-05-RA-0033>
 4. Kumar S. Burnout and Doctors: Prevalence, Prevention and Intervention. *Healthcare (Basel)* 2016;4(3).
<https://doi.org/10.3390/healthcare4030037>
 5. Yates SW. Physician Stress and Burnout. *Am J Med* 2020;133(2):160-4.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.034>
 6. Hiver C, Villa A, Bellagamba G, Lehucher-Michel MP. Burnout prevalence among European physicians: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2022;95(1):259-73.
<https://doi.org/10.1007/s00420-021-01782-z>
 7. Raluca Adam A, Tinela Golu F. Prevalence of depression among physicians: A comprehensive meta-analysis. *Ro Med J* 2021;68(3).
<https://doi.org/10.37897/RMJ.2021.3.1>
 8. Dutheil F, Aubert C, Pereira B, et al. Suicide among physicians and health-care workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(12):e0226361.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226361>
 9. Dong M, Zhou FC, Xu SW, Zhang Q, Ng CH, Ungvari GS, et al. Prevalence of suicide-related behaviors among physicians: A systematic review and meta-analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2020;50(6):1264-75.
<https://doi.org/10.1111/sltb.12690>
 10. LRT. Nusižudė jaunas Santaros klinikų gydytojas, dirbęs su robotine chirurgija.
<https://www.lrt.lt › Sveikata>
 11. Šiaulių ligoninė, slaugytoja, savižudybė. *Isveikata.lt* 2023.
 12. Krämer T, Schneider A, Spieß E, Angerer P, Weigl M. Associations between job demands, work-related strain and perceived quality of care: a longitudinal study among hospital physicians. *International Journal for Quality in Health Care* 2016;28(6):824-9.
<https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw119>
 13. Heponiemi T, Elovainio M, Pesseau J, Eccles MP. General practitioners' psychosocial resources, distress, and sickness absence: a study comparing the UK and Finland. *Fam Pract* 2014;31(3):319-24.
<https://doi.org/10.1093/fampra/cmt086>
 14. Mache S, Danzer G, Klapp BF, Groneberg DA. Surgeons' work ability and performance in surgical care: relations between organisational predictors, work engagement and work ability. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(2):317-25.
<https://doi.org/10.1007/s00423-012-1044-3>
 15. Kuusio H, Lämsä R, Aalto AM, Manderbacka K, Keskimäki I, Elovainio M. Inflows of foreign-born physicians and their access to employment and work experiences in health care in Finland: qualitative and quantitative study. 2014;12(1):41.
<https://doi.org/10.1186/1478-4491-12-41>
 16. Rosta J, Aasland OG. Perceived bullying among Norwegian doctors in 1993, 2004 and 2014-2015: a study based on cross-sectional and repeated surveys. *BMJ Open* 2018;8(2).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018161>
 17. Andreassen CN, Eriksen JG. Acta Oncologica The psychosocial work environment among physicians employed at Danish oncology departments in 2009. A nationwide cross-sectional study. *Acta Oncol* 2013;52(1):138-46.2013.
<https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.702926>
 18. Nikolić D, Višnjić A. Mobbing and Violence at Work as Hidden Stressors and Work Ability Among Emergency Medical Doctors in Serbia. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(1).
<https://doi.org/10.3390/medicina56010031>
 19. Caruso R, Toffanin T, Folesani F, Biancosino B, Romagnolo F, Riba MB, et al. Violence Against Physicians in the Workplace: Trends, Causes, Consequences, and Strategies for Intervention. *Curr Psychiatry Rep* 2022;24(12):911-24.
<https://doi.org/10.1007/s11920-022-01398-1>
 20. Liu J, Gan Y, Jiang H, Li L, Dwyer R, Lu K, et al. Prevalence of workplace violence against healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2019;76(12):927-37.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105849>
 21. Malinauskienė V, Einarsen S. Workplace bullying and post-traumatic stress symptoms among family physicians in Lithuania: An occupation and region specific approach. *Int J Occup Med Environ Health* 2014;27(6):919-32.
<https://doi.org/10.2478/s13382-014-0328-y>
 22. Somville F, Vanspringel G, De Cauwer H, Franck E, Van Bogaert P. Work stress-related problems in physicians in the time of COVID-19. *Int J Occup Med Environ Health* 2021;34(3):373-83.
<https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01674>
 23. Žilinskis M. Organizacinio klimato poveikis perdegimui medijuojant darbuotojo patiriamam stresui. *Magistro baigiamasis darbas. Vilniaus universitetas*, 2022:110.
<https://epublications.vu.lt/object/elaba:192957726/>
 24. Ziad K, Laurent B, Marianne H, Virginie V, Christophe L, Guillaume F. Burnout in French physicians: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;246:132-47.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.056>
 25. Castañeda-Aguilera E, García de-Alba-García JE. Professional burnout syndrome in specialist surgeons: prevalence and risk factors. *Cir Cir* 2020;88(3):354-60.
<https://doi.org/10.24875/CIRU.19001502>
 26. Weigl M, Schneider A, Hoffmann F, Angerer P. Work stress, burnout, and perceived quality of care: a cross-sectional study

- among hospital pediatricians. *Eur J Pediatr* 2015;174(9):237-46.
<https://doi.org/10.1007/s00431-015-2529-1>
27. Saijo Y, Yoshioka E, Hanley SJB, Kitaoka K, Yoshida T. Workplace Resignation and Burnout among Rural Physicians Job Stress Factors Affect Workplace Resignation and Burnout among Japanese Rural Physicians. *Tohoku J Exp Med* 2018;245(3):167-77.
<https://doi.org/10.1620/tjem.245.167>
28. Wu H, Liu L, Wang Y, Gao F, Zhao X, Wang L. Factors associated with burnout among Chinese hospital doctors: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13(1):1-8.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-786>
29. Villarreal-Zegarra D, Lázaro-Ilalopa WI, Castillo-Blanco R, Cabieses B, Blukacz A, Bellido-Boza L, et al. Relationship between job satisfaction, burnout syndrome and depressive symptoms in physicians: a cross-sectional study based on the employment demand-control model using structural equation modelling. *BMJ Open* 2022;12(10).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057888>
30. Caesar BC, Nutt J, Jukes CP, Ahmed M, Counihan CM, Butler-Manuel WR, et al. Burnout in trauma and orthopaedic surgeons: can the UK military stress management model help? *Orthop Trauma* 2021;35(5):305.
<https://doi.org/10.1016/j.mporth.2021.07.007>
31. Hagqvist E, Ekberg K, Lidwall U, Nyberg A, Landstad BJ, Wilczek A, et al. The Swedish HealthPhys Study: Study Description and Prevalence of Clinical Burnout and Major Depression among Physicians. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2022;6.
<https://doi.org/10.1177/24705470221083866>
32. Zutauiene R, Kaliniene G, Ustinaviciene R, Radisauskas R. Prevalence of psychosocial work factors and stress and their associations with the physical and mental health of hospital physicians: A cross-sectional study in Lithuania. *Front Public Health* 2023;11:1123736.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1123736>
33. Wall M, Schenck-Gustafsson K, Minucci D, Sendén MG, Løvseth LT, Fridner A. Suicidal ideation among surgeons in Italy and Sweden - a cross-sectional study. *BMC Psychology* 2014;2(1):1-8.
<https://doi.org/10.1186/s40359-014-0053-0>

PHYSICIANS' PSYCHOSOCIAL WORK ENVIRONMENT AND ITS IMPACT ON HEALTH: A LITERATURE REVIEW

G. Šegždaitė, M. Grasevič, R. Cibulskaitė, R. Žutautienė

Keywords: doctors' health, psychosocial work environment, physicians, doctors, burnout.

Summary

Objective. To investigate the psychosocial work environment of physicians in hospital medical institutions and its impact on health by reviewing literature sources. **Methodology.** Literature sources were searched in PubMed and Google Scholar databases. The search used keywords and their combinations in English: 'psychosocial work environment', AND 'physicians', OR 'doctors', AND 'physicians and health'. We included articles on the psychosocial work environment of doctors in inpatient settings, published in English or Lithuanian, which studied doctors from different specialties, published between 2012 and 2023. **Results.** High workload remains one of the main negative factors in the working environment. The stress experienced by doctors can affect the quality of their work and patient care, while a well-organised working environment and a sense of security can increase motivation to work. Burnout is a common occurrence among physicians, with prevalence ranging from ~ 2 to ~ 40.0%. Compared to physicians in other specialties, surgeons and emergency physicians are more likely to experience burnout. Poor psychosocial working environments affect the mental and physical health of doctors, leading to depression, post-traumatic stress and even suicidal thoughts. The quality of doctors' work has been observed to deteriorate as a result of patient abuse and violence, particularly in psychiatric and emergency departments, and the COVID-19 pandemic has exacerbated these problems. Suicidal thoughts are also common among doctors, especially surgeons. These problems are often caused by heavy workloads and humiliating experiences from older colleagues. **Conclusions.** Surgeons and emergency physicians are more likely to experience burnout compared to physicians in other disciplines. As a result of poor psychosocial conditions in the work environment, a significant proportion of physicians suffer from depression, post-traumatic stress symptoms and suicidal ideation. In order to improve doctors' working conditions and their health, it is necessary to reduce workload, improve work organisation and ensure adequate social support.

Correspondence to: gabijasegzdaite@gmail.com

Gauta 2024-11-14

THE IMPACT OF BLUE LIGHT EXPOSURE ON EYE HEALTH: ASSOCIATED DISEASES AND PROTECTIVE MEASURES

Justė Kazlauskaitė¹, Saulius Galgauskas²

¹*Faculty of Medicine of Vilnius University, Lithuania,*

²*Center for Eye Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Clinics,
Vilnius University, Lithuania*

Keywords: blue light, retina damage, light-emitting diode.

Summary

In recent years, concerns about blue light from digital devices have been growing, raising questions about its effects on the eyes. Although there are no standards for eye protection from blue light exposure, animal studies have shown that this light damages eye structures. This has prompted scientists to intensify studies on this topic. Long-term exposure to blue light is associated with eye strain. However, there is still a lack of scientifically reliable evidence directly linking blue light exposure to retinal damage or age-related macular degeneration. This article aims to review the latest scientific research on the effects of blue light on the eyes and evaluate strategies that could help reduce the negative effects of this light and provide current protective measures. A multidisciplinary approach is recommended to balance the benefits of blue light-emitting devices with health and environmental concerns: among the proposed measures are optimizing ergonomic conditions and limiting screen time.

Introduction

These days, people use digital devices all the time, making the blue light a constant part of everyday life [1]. Blue light supports people's circadian rhythms and influences behavior [2]. Rods and cones are photoreceptors that detect blue light. Light-sensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) transmit information about the light level to the brain. The term "blue light danger" refers to the higher risk of damage caused by blue light due to its higher photon energy compared to other wavelengths of visible light [3]. Prolonged blue light exposure can harm the retina and its pigment epithelium through photochemical damage [4]. Nonetheless, some studies have found that typical exposure levels do not

reach these harmful thresholds [5]. A research gap remains regarding the long-term effects of digital device blue light on human retinas, as most existing studies focus on animal models, like rats and monkeys, rather than humans [6]. While there is evidence that long-term screen use may increase eye strain, substantial evidence linking blue light exposure from these devices to age-related macular degeneration (AMD) and other specific eye diseases, is still lacking [7]. Therefore, it can be argued that there is no comprehensive and well-founded research that blue light directly contributes to eye disease or is detrimental to eye health [8].

This article aims to review the latest research on blue light's impact on eye health, focusing on the potential risks associated with various eye diseases and assessing the existing protective measures that can help avoid these negative effects.

Materials and methods

A literature review was conducted in the Medline (PubMed) database over 8 years. The included data varied from 2016 to 2024. A detailed search, including the keywords "blue light", "retina damage", and "light-emitting diode" revealed 800 articles. Records titles and abstracts were limited to the English language. Full-text articles assessed for eligibility (n = 31).

Results

Blue light sources and exposure levels. People spend almost 90% of their time indoors, so they get a lot of artificial light from lighting lamps [3]. The human visual system can perceive light within the wavelength range of 380 to 780 nm. Blue light is divided into turquoise (455–495 nm) and blue-violet (380–455 nm) [7]. While both blue-violet and turquoise light are important components of the visible spectrum, they affect ocular tissues differently. Blue-violet light poses a greater risk of damage to the retina and is as-

sociated with potential long-term ocular health issues [8,9]. In contrast, turquoise light benefits circadian rhythms and visual function, making it essential for maintaining overall eye health and daily alertness [7,10]. Understanding these differences is crucial for developing strategies to mitigate potential risks of artificial light exposure.

Blue light's impact on eye health and diseases. Blue light can induce oxidative stress, photochemical injury, and inflammation, potentially leading to eye conditions such as AMD, dry eye, and cataracts [4,9]. The retina, lens and cornea each suffer different damage from prolonged blue light exposure, ranging from oxidative stress and protein denaturation to photoreceptor damage. Studies in mice have shown that blue light exposure can trigger apoptosis and oxidative stress in retinal pigment epithelium cells, and buildup of lipofuscin, potentially contributing to AMD [11]. Research indicates that blue light exposure reduces retinal response amplitude and activates microglia in response to damage, particularly in AMD [9]. High-energy blue light can pass through the lens and cornea, reaching the retina, and potentially causing photochemical damage and promoting inflammatory cytokines like TNF and IL-1, which disrupt the blood-retinal barrier and induce cell damage [4]. Oxidative damage from blue light exposure increases the formation of disulfide bonds in crystallin proteins, the structural proteins of the lens. This bond formation contributes to protein clumping and yellowing of the lens, leading to clouding of the lens, which is a primary factor in cataract formation [9]. Cataracts are regions of cloudiness in the lens that hinder vision and may progress to cause blindness. Some studies suggest that short-wavelength visible light, including 407 nm (violet) and 463 nm (blue) light, can cause cataracts in animal models, raising potential concerns for humans as well [12]. Blue light triggers an increase in reactive oxygen species

(ROS) within corneal epithelial cells, which may contribute to dry eye symptoms (DES) [9]. Extended exposure to blue light has been found to harm the corneal epithelium, causing apoptosis and impairing cell migration by suppressing the expression of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1), a protein encoded by the VCAM1 gene in humans. [13]. Children are increasingly exposed to blue light from screens, which may impact their developing eyes and contribute to myopia (nearsightedness). Pan et al. conducted a study with 13–14-year-old Chinese children and found that those who used LED lamps for homework were more likely to have myopia and a longer axial length than those who used fluorescent or incandescent lamps. Using digital devices before bed can disrupt sleep, delay onset, and lower sleep quality, impacting next-day alertness [14]. Table 1 shows the breakdown of the main diseases and conditions associated with blue light exposure.

Numerous in vitro and animal studies suggest that blue and white LEDs could potentially harm retinal cells under conditions of high irradiance and prolonged exposure. Periodic exposure to blue light has been linked to retinal damage and photoreceptor atrophy [16]. However, these findings are not directly applicable to typical human exposure levels, as similar effects could also result from extreme exposure to other light sources. No evidence currently shows that everyday exposure to blue or white LEDs causes acute retinal damage in humans. Concerns about potential long-term effects, such as AMD, are primarily based on epidemiological studies linking high sunlight exposure to AMD [17].

The latest research and innovation in the field of protection. Protective measures such as using antioxidants and increasing macular pigments through diet can help prevent photochemical ocular damage from blue light exposure [2]. Antioxidants effectively reduce blue light-induced cell death

Table 1. Main diseases and conditions associated with blue light exposure [4,7,9,12,15]

Disease	Affected Eye Structure	Mechanism of Blue Light Damage	Symptoms/ Effects
Digital Eye Strain	Cornea, retina.	Increased glare and focus strain.	Asthenopia (eye strain), dry eye syndrome, fatigue, blurred vision.
Cataracts	Lens.	Oxidative stress causes protein aggregation and yellowing.	Clouded vision, glare sensitivity.
AMD	Retina.	Phototoxicity leads to retinal cell damage and lipofuscin buildup.	Central vision loss, difficulty reading.
Photokeratitis	Cornea.	Blue light exposure causing corneal cell inflammation.	Pain, redness, light sensitivity.
Circadian Rhythm Disruption	Retina (melanopsin cells).	Inhibition of melatonin production affecting the sleep-wake cycle.	Sleep disturbances, increased eye fatigue.
Children's Myopia	Retina, eye length.	Prolonged screen use may cause excessive near focus, altering eye growth.	Blurry distance vision, eye strain, risk of severe myopia in adulthood.

Table 2. List of popular blue light reduction programs and built-in features [2,24,26,28–30]

Protective Measures	Potential Benefits
Nutritional support.	Protective effects of various antioxidants include chlorogenic acid, quercetin, anthocyanin, fucoxanthin, astaxanthin, vitamin E, and curcumin. May reduce AMD risk and protect retinal cells.
Eyeglass lenses with blue light filters.	Minimizes eye strain and discomfort from prolonged screen use.
Lighting solutions.	Proper lighting and screen brightness reduce glare and blue light intensity.
Software solutions.	Shifts screen color to warmer tones, making it easier to work or read on screens for extended periods. Blue light reduction or night mode programs such as Night Shift (iOS) or Eye Comfort Mode (Huawei) are activated continuously depending on the time of day.

Table 3. Screen usage tips to improve sleep and reduce eye strain [25,29,31]

Tip	Purpose
Turn off devices 1 hour before sleep.	Improves sleep quality.
Use night mode settings.	Reduces blue light exposure at night.
Follow the 20/20/20 rule (look 20 feet away for 20 seconds every 20 minutes).	Minimizes eye strain.
Use eye drops.	Reduces symptoms of dryness and redness.
Get an eye test every 2 years.	Monitors eye health.

in atRAL-exposed ARPE-19 cells and help prevent retinal degeneration, including conditions like AMD [11]. Studies show that carotenoids protect photoreceptors from short-wavelength light. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin, known as macular pigment, act as antioxidants and filter blue light, potentially reducing AMD risk [18]. Hyperoside (quercetin-3-O-galactoside), a flavonol glycoside, has demonstrated protective effects against blue light-induced retinal damage and could potentially prevent the onset and development of AMD [19]. Polysaccharides from *dendrobium nobile* have shown potential in protecting ocular cells from blue light-induced injury, suggesting a possible natural remedy for eye protection [20]. The study shows that regenerating islet-derived 1 alpha (REG1A) protein protects photoreceptors from blue light-induced cell death by boosting the anti-apoptotic gene Bcl2 and reducing the pro-apoptotic gene Bax. This mechanism of action suggests that this protein may be applicable to retinal protection and treatment [21]. In studies, free-radical scavenger NSP-116 treatment effectively prevented corneal cell death caused by blue LED light in a live mouse model [22].

Numerous manufacturers now promote blue-blocking (BB) filters, asserting their ability to alleviate symptoms of DES [23]. Blue light-blocking smart glasses (such as Gunnar Optiks or Bose Frames) that filter out blue light are becoming increasingly popular [24]. Studies suggest that blue-blocking filters do not protect users against DES when screen use exceeds 4–5 hours daily. To reduce DES symptoms, optimizing ergonomic conditions and limiting

screen time is advisable [25]. Based on current evidence, blue-light-filtering lenses likely have little to no effect compared to regular lenses. No potential effects on patient overall visual satisfaction, color recognition, serum melatonin levels, glare discomfort, or macular status were identified.[26]. Studies on blue-blocking intraocular lenses (IOLs) have shown conflicting results regarding their effectiveness in preventing AMD [27]. Smart lighting systems allow for adjusting the lighting spectrum, reducing the amount of blue light in the evening. The concept of “human-centric lighting” is also gaining popularity, as it encourages the use of a light spectrum that corresponds to the natural light of the day [28]. It has been experimentally shown that light frequencies around 160Hz, and above this value provide visual comfort [29]. Device manufacturers integrate “dark themes” and “blue light modes” into their operating systems, which reduces the blue light emitted by the screen at night. Table 2 summarizes a list of popular protective measures and potential benefits.

Research provides evidence-based recommendations for managing blue light exposure to protect eye health and improve visual comfort. Table 3 provides a summary of helpful advice and practical recommendations for protecting eyes from blue light exposure [31].

Conclusion

1. Current research shows no evidence that LED light harms human eyes under normal conditions. However, there are still gaps in understanding the mechanisms of blue light-

induced photochemical damage and its effects on the retina with prolonged exposure.

2. Research is needed on blue light's role in the development of childhood myopia.

3. Protective strategies, like reducing screen time and using filters, may help lower these risks.

4. A multidisciplinary approach is recommended to balance the benefits of blue light-emitting devices with health and environmental safety.

Conflict of Interest

The authors have declared that no competing interests exist.

Funding

The authors have no funding to report.

References

- Coats JG, Maktabi B, Abou-Dahech MS, Baki G. Blue Light Protection, Part I-Effects of blue light on the skin. *J Cosmet Dermatol* 2020; 20(3):714-7. <https://doi.org/10.1111/jocd.13854>
- Cougnard-Gregoire A, Merle BMJ, Aslam T, et al. Blue Light Exposure: Ocular Hazards and Prevention-A Narrative Review. *Ophthalmol Ther* 2023; 755-788. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00675-3>
- Wong NA, Bahmani H. A review of the current state of research on artificial blue light safety as it applies to digital devices. *Heliyon* 2022; 8(8):e10282. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10282>
- Ouyang X, Yang J, Hong Z, Wu Y, Xie Y, Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: a review. *Biomed Pharmacother* 2020; 130: 110577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110577>
- O'Hagan J, Khazova M, Price L. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye* 2016;30:230-233. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.261>
- Munsamy AJ, Moodley M, Khan Z, Govender K, Nkwanyana M, Cele S, et al. Evidence on the effects of digital blue light on the eye: A scoping review. *African Vis Eye Heal* 2022; 81(1). <https://doi.org/10.4102/aveh.v81i1.685>
- Hipólito V, Coelho JMP. Blue Light and Eye Damage: A Review on the Impact of Digital Device Emissions. *Photonics* 2023;10(5):560. <https://doi.org/10.3390/photonics10050560>
- Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis* 2016; 22:61-72. https://doi.org/10.63500/mv_v22_61
- Zhao ZC, Zhou Y, Tan G, Li J, Zhao ZC, Zhou Y, et al. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(12):1999-2003. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.12.20>
- Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov I V. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics* 2019;12(12):e201900102. <https://doi.org/10.1002/jbio.201900102>
- Kitao M, Yamaguchi A, Tomioka T, Kai K, Kamei Y, Sugimoto K, et al. Astaxanthin protects human ARPE-19 retinal pigment epithelium cells from blue light-induced phototoxicity by scavenging singlet oxygen. *Free Radic Res* 2023; 57(6-12):430-43. <https://doi.org/10.1080/10715762.2023.2277144>
- Zeller K, Mühleisen S, Shanmugarajah P, Fehler N, Haag R, Hessling M. Influence of Visible Violet, Blue and Red Light on the Development of Cataract in Porcine Lenses. *Medicina (Kaunas)* 2022. <https://doi.org/10.3390/medicina58060721>
- Chen K, Jin L, Wen Y, Yang Q, Li X, Zhang L, et al. Blue light impairs cornea and corneal wound healing by downregulating VCAM1 partly. *iScience* 2023; 26(12):108448. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108448>
- Pan CW, Wu RK, Liu H, Li J, Zhong H. Types of Lamp for Homework and Myopia among Chinese School-Aged Children. *Ophthalmic Epidemiology* 2017;25(3):250-256. <https://doi.org/10.1080/09286586.2017.1420204>
- Mylona I, Glynatsis MN, Floros GD, Kandarakis S. Spotlight on Digital Eye Strain. *Clin Optom* 2023;15:29. <https://doi.org/10.2147/OPTO.S389114>
- Lin CH, Wu MR, Li CH, Cheng HW, Huang SH, Tsai CH, et al. Editor's Highlight: Periodic Exposure to Smartphone-Mimic Low-Luminance Blue Light Induces Retina Damage Through Bcl-2/BAX-Dependent Apoptosis. *Toxicol Sci* 2017; 157(1):196-210. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx030>
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Light-Emitting Diodes (LEDs): Implications for Safety. *Health Phys* 2020;118(5):549-561. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001259>
- Widjaja-Adhi MAK, Ramkumar S, Von Lintig J. Protective role of carotenoids in the visual cycle. *FASEB J* 2018;32(11):6305-15. <https://doi.org/10.1096/fj.201800467R>
- Kim J, Jin HL, Jang DS, Jeong KW, Choung SY. Hyperoside (quercetin-3-O-β-D-galactopyranoside) protects A2E-laden retinal pigmented epithelium cells against UVA and blue light-induced apoptosis in vitro and in vivo. *J Funct Foods* 2018;40:426-37. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.021>
- Hsu WH, Sangkhathat C, Lu MK, Lin WY, Liu HP, Lin YL. Dendrobium nobile Polysaccharide Attenuates Blue Light-Induced Injury in Retinal Cells and In Vivo in Drosophila. *Antioxidants* 2024; 13(5):603. <https://doi.org/10.3390/antiox13050603>
- Xu ZH, Zhang H, Zhang CJ, Yu SJ, Yuan J, Jin K, et al. REG1A protects retinal photoreceptors from blue light damage. *Ann NY Acad Sci* 2023;1527(1):60-74.

- <https://doi.org/10.1111/nyas.15045>
22. Ishida K, Yako T, Tanaka M, Otsu W, Nakamura S, Shimazawa M, et al. Free-Radical Scavenger NSP-116 Protects the Corneal Epithelium against UV-A and Blue LED Light Exposure. *Biol Pharm Bull* 2021; 44(7):937-46.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00017>
 23. Palavets T, Rosenfield M. Blue-blocking Filters and Digital Eyestrain. *Optom Vis Sci* 2019;96(1):48-54.
<https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001318>
 24. Lin JB, Gerratt BW, Bassi CJ, Apte RS. Short-Wavelength Light-Blocking Eyeglasses Attenuate Symptoms of Eye Fatigue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;58(1):442-7.
<https://doi.org/10.1167/iovs.16-20663>
 25. Mataftsi A, Seliniotaki AK, Moutzouri S, Prousalis E, Darusman KR, Adio AO, et al. Digital eye strain in young screen users: A systematic review. *Prev Med (Baltim)* 2023;170.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2023.107493>
 26. Singh S, Keller PR, Busija L, McMillan P, Makrai E, Lawrenson JG, et al. Blue-light filtering spectacle lenses for visual performance, sleep, and macular health in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2023;8(8).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013244.pub2>
 27. Lai E, Levine B, Ciralsky J. Ultraviolet-blocking intraocular lenses: Fact or fiction. *Curr Opin Ophthalmol* 2024;25(1):35-9.
<https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000016>
 28. Soltic S, Chalmers A. Optimization of LED Lighting for Clinical Settings. *J Healthc Eng* 2019; 2019(1):5016013.
<https://doi.org/10.1155/2019/5016013>
 29. Ozcelik MA, Akinci TC, Yilmaz M, Martinez-Morales AA. Effect of LED Light Frequency on an Object in Terms of Visual Comfort. *Electric Power Components Syst* 2023; 52(8):1368-78.
<https://doi.org/10.1080/15325008.2023.2281629>
 30. Lu Y, Qi H. Evaluate the Protective Effect of Antioxidants on Retinal Pigment Cell Hazard Induced by Blue Light: A Mini-Review. *Food Rev Int* 2022; 39(8):5905-19.
<https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2098317>
 31. Talens-Estarelles C, Cerviño A, García-Lázaro S, Fogelton A, Sheppard A, Wolffsohn JS. The effects of breaks on digital eye strain, dry eye and binocular vision: Testing the 20-20-20 rule. *Cont Lens Anterior Eye* 2023; 46(2).
<https://doi.org/10.1016/j.clae.2022.101744>

MĖLYNOS ŠVIESOS POVEIKIS AKIŲ SVEIKATAI: SUSIJUSIOS LIGOS IR APSAUGOS PRIEMONĖS

J. Kazlauskaitė, S. Galgauskas

Raktažodžiai: mėlyna šviesa, tinklainės pažeidimas, šviesos diodas.

Santrauka

Pastaruoju metu vis didesnį susirūpinimą kelia skaitmeninių įrenginių skleidžiama mėlyna šviesa ir jos poveikis mūsų akims. Nors šiuo metu nėra nustatytų saugos standartų dėl mėlynos šviesos poveikio akims, gyvūnų tyrimai rodo, kad ši šviesa gali pažeisti akių struktūras, todėl mokslininkai skatinami atlikti tolesnius ilgalaikio poveikio tyrimus. Ilgalais mėlynos šviesos poveikis gali sukelti skaitmeninių akių įtempimą, tačiau mokslininkai pagrįstai įrodymų, kad mėlynos šviesos poveikis yra tiesiogiai susijęs su tinklainės pažeidimu ar su amžiumi susijusia geltonosios dėmės degeneracija, vis dar trūksta. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dabartinius mėlynos šviesos rizikos žmogaus akims tyrimus ir įvertinti neigiamo poveikio mažinimo strategijas. Siekiant suderinti mėlynos šviesos prietaisų naudą su sveikatos ir aplinkos sauga, rekomenduojamas daugiadalykis požiūris: patartina optimizuoti ergonomines sąlygas ir apriboti ekrano laiką.

Adresas susirašinėti: juste.kazlauskaite@gmail.com

Gauta 2024-11-20

BURNOS HIGIENISTŲ ŽINIŲ APIE BURNOS VĖŽIO RIZIKOS VEIKSNIUS ANALIZĖ

Domantas Vasiliauskas, Roberta Kasulaitytė, Ingrida Vasiliauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Odontologijos fakultetas

Raktažodžiai: burnos vėžys, burnos higienistai, profilaktika.

Santrauka

Problemos aktualumas. Burnos vėžio prevencija apima visuomenės informavimą apie rizikos veiksnius, ikinavikinių pakitimų ir burnos vėžio atvejų nustatymą, ankstyvą siuntimą tolesnei apžiūrai bei nuolatinę burnos sveikatos priežiūrą. Tai yra tik keletas burnos sveikatos specialistų uždavinių. Tačiau dažnai specialistai stokoja žinių apie burnos vėžio etiologinius veiksnius ir vengia atlikti ankstyvą diagnostiką.

Tyrimo tikslas. Išsiaiškinti burnos higienistų žinias apie burnos vėžio rizikos veiksnius.

Medžiaga ir metodai. Tyrime dalyvavo 117 burnos higienistų. Tiriamieji apklausti internetinėje svetainėje „apklausa.lt“. Anketa išplatinta Lietuvos burnos higienistų „Facebook“ grupėje. Atliktas kiekybinis stebėjimo analitinis momentinis tyrimas. Tyrimo priemonė – klausimynas. Sukurta 25 klausimų anoniminė anketa. Statistinė analizė atlikta „IBM SPSS Statistics 28.0.1.1.“ programa, remiantis χ^2 , z kriterijais. Pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

Rezultatai. 79,5 proc. burnos higienistų atsakė, kad burnos vėžiu dažniau serga vyrai nei moterys. Daugybinio pasirinkimo klausime didžioji dauguma apklaustųjų pasirinko tabako rūkymą (97,4 proc.), alkoholio vartojimą (94,0 proc.), tabako kramtymą (92,3 proc.), ŽPV infekciją (91,5 proc.), paciento amžių (84,6 proc.), lytį (78,6 proc.) bei prastai pritaikytus protezus (74,4 proc.) kaip burnos vėžio rizikos veiksnius. Daugiau nei pusė respondentų (69,2 proc.) pasirinko mitybą, o burnos skalavimo skystį, kaip veiksnį, galintį sukelti burnos vėžį, pasirinko mažoji dalis (29,1 proc.) tiriamųjų. Burnos higienistų buvo klausama, kuris ŽPV tipas labiausiai susijęs su burnos vėžiu. Mažiau nei pusė respondentų pasirinko atsakymą, jog tai 16 tipas. Kiti rinkosi 18, 6, 11 ir 31 tipus.

Išvados. Didelė dalis tiriamųjų turėjo žinių apie tokius

burnos vėžio rizikos veiksnius kaip tabako rūkymas ir kramtymas, ŽPV infekcija, amžius, lytis ir prastas protezų pritaikymas. Burnos skalavimo skystį, kaip rizikos veiksnį, žinojo mažoji dalis respondentų. Turintys aukštąjį universitetinį išsilavinimą statistiškai reikšmingai dažniau (58,9 proc.) rinkosi 16 burnos vėžio tipą. Turintys neuniversitetinį išsilavinimą statistiškai reikšmingai dažniau (32,8 proc.) rinkosi 18 ŽPV tipą. Iki 5 metų darbo stažą turintys respondentai statistiškai reikšmingai dažniau (96,8 proc.) rinkosi, kad ŽPV infekcija yra galimas burnos vėžio rizikos veiksnys.

Išvadas

Burnos vėžys yra vėžinių susirgimų grupės dalis, paprastai vadinamas galvos ir kaklo vėžiu, ir sudaro apie 85 proc. visų šios kategorijos atvejų [1]. Galvos ir kaklo vėžys yra šeštas pagal dažnumą vėžys pasaulyje ir labiausiai paplitęs vėžys besivystančiose šalyse [2]. Kasmet visame pasaulyje diagnozuojama daugiau nei 400 000 naujų burnos vėžio atvejų, iš kurių du trečdaliai registruojami Azijos šalyse, tokiose kaip Šri Lanka, Indonezija, Indija, Pakistanas ir Bangladešas [2,3]. Nuo aštuntojo dešimtmečio vidurio burnos vėžio dažnis išaugo maždaug 15 proc., per tą patį laikotarpį 5 metų išgyvenamumas taip pat padidėjo. Pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) tyrimo duomenis, Lietuvoje 2015 m. burnos vėžio ir ryklės vėžys diagnozuotas 373 žmonėms [4].

Kadangi pagrindiniai burnos vėžio rizikos veiksniai yra susiję su gyventojų gyvenimo būdu ir asmeniniais įpročiais, prevencinių priemonių yra ir jos gali būti įgyvendinamos. Nepaisant to, kad turime daug žinių apie burnos vėžio prevenciją, informuotumas apie šią ligą, palyginti su kitomis vėžio rūšimis, išlieka žemas [5]. Burnos sveikatos priežiūros specialistams tenka svarbus vaidmuo ir atsakomybė už burnos vėžio profilaktiką bei ankstyvą diagnostiką [6]. 2019 m. N. Alqhtani su bendraautoriais aprašė tyrimą, kuris atskleidė, kad šie specialistai stokoja žinių apie burnos vėžio etiologinius veiksnius ir diagnostikos gaires.

Tyrimo tikslas - išsiaiškinti Lietuvos burnos higienistų žinias apie burnos vėžio rizikos veiksnius.

Uždaviniai:

Nustatyti Lietuvos burnos higienistų žinias apie burnos vėžio rizikos veiksnius.

Ištirti žinių apie burnos vėžio rizikos veiksnius skirtumus tarp higienistų, turinčių skirtingą išsilavinimą ir darbo stažą.

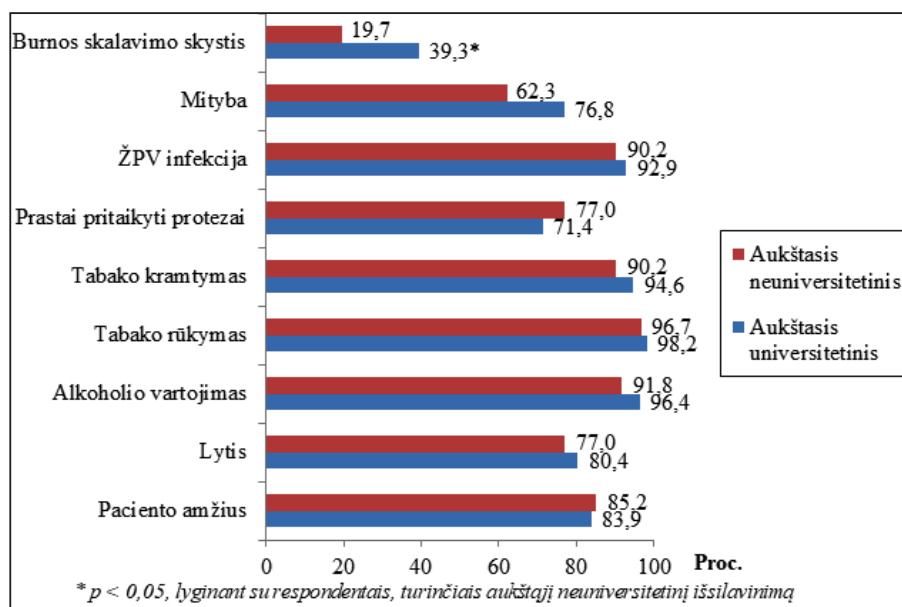
Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo organizavimas. Tiriamieji buvo apklausti naudojantis internetine svetaine „apklausa.lt“. Originalios anketos nuoroda buvo išplatinta socialinio tinklo „Facebook“ grupėje, skirtoje burnos higienistams. Anoniminės anketos preambulėje tiriamieji buvo supažindinti su tyrimo tikslu ir anonimiškumo užtikrinimu. Anonimiškumas buvo užtikrintas, nes nebuvo prašoma nurodyti asmeninių duomenų. Tyrime dalyvavo tik savanoriškai sutikę respondentai. Tyrimui atlikti buvo gautas LSMU bioetikos leidimas (Nr. BEC-BH(B)-46).

Tyrimo metodai. Buvo atliktas kiekybinis stebėjimo analitinis momentinis tyrimas. Tyrimo priemonė – klausimynas. Buvo sukurta 25 klausimų anoniminė originali internetinė anketa, remiantis moksline literatūra, tyrimo tikslu ir uždaviniais.

Tiriamųjų kontingentas. Tyrimo populiacija – Lietuvos burnos higienistai. Tyrime dalyvavo 117 respondentų.

Statistinė duomenų analizė. Duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 28.0.1.1.“ programą. Kiekybinio kintamojo aprašomoji statistika pateikiama vidurkiais su standartiniais nuokrypiais (vid. \pm SD); kokybinių kintamųjų – absoliučiuoju skaičiumi (N) ir procentine dalimi (proc.) Hipotezėms, kad požymiai tarpusavyje susiję, tikrinti skaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Hipotezės apie dviejų požymių nepriklausomumą buvo tikrinamos naudojant z kriterijų. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.



1 pav. Tiriamųjų nuomonė apie burnos vėžio rizikos veiksnius, priklausomai nuo jų išsilavinimo (proc.)

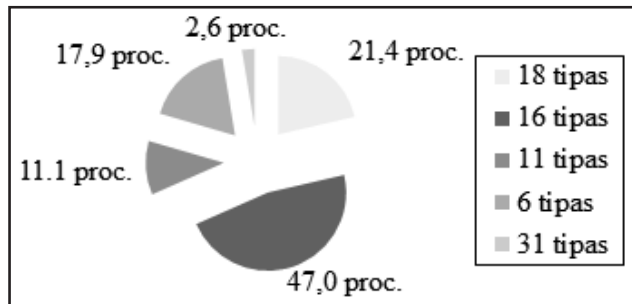
Rezultatai ir diskusija

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 29,24 metų. Siekiant gauti statistiškai reikšmingus duomenis ir sumažinti duomenų išsibarstymą, respondentai buvo suskirstyti į dvi amžiaus grupes: 22 -30 metų (52,1 proc.) ir 31-41 metų (47,9 proc.). Pagal išsilavinimą tiriamieji pasiskirstė tolygiai, tačiau didesnė dalis burnos higienistų turėjo aukštąjį neuniversitetinį išsilavinimą (52,1 proc.) nei aukštąjį universitetinį (47,9 proc.). Respondentų buvo klausama apie jų darbo stažą: 62 tiriamieji turėjo iki 5 metų darbo stažo, o 55 respondentai dirbo 5 metus ir daugiau.

Buvo norima išsiaiškinti respondentų žinias apie galimus burnos vėžio rizikos veiksnius. 79,5 proc. burnos higienistų atsakė, kad burnos vėžiu dažniau serga vyrai nei moterys. Atsakydami į daugybinio pasirinkimo klausimą, didžioji dauguma apklaustųjų pasirinko tabako rūkymą (97,4 proc.), alkoholio vartojimą (94,0 proc.), tabako kramtymą (92,3 proc.), ŽPV infekciją (91,5 proc.), paciento amžių (84,6 proc.), lytį (78,6 proc.) bei prastai pritaikytus protezus (74,4 proc.) kaip burnos vėžio rizikos veiksnius. Daugiau nei pusė respondentų (69,2 proc.) pasirinko mitybą, o burnos skalavimo skystį, kaip veiksni, galintį sukelti burnos vėžį, pasirinko mažoji dalis (29,1 proc.) tiriamųjų. Tiriamųjų burnos skalavimo skysties varianto pasirinkimas statistiškai reikšmingai priklausė nuo jų išsilavinimo. Respondentai, turintys aukštąjį universitetinį išsilavinimą, statistiškai reikšmingai dažniau nurodė, kad burnos vėžį gali sukelti burnos skalavimo skys-

1 lentelė. Respondentų atsakymai apie ŽPV tipą, susijusį su burnos vėžiu pagal išsilavinimo lygį.
 $\chi^2 = 11,465$, $l/s = 4$, $p < 0,05$

ŽPV tipas	Aukštasis universitetinis		Aukštasis neuniversitetinis		Bendras	
	proc.	N	proc.	N	proc.	N
18	8,9	5	32,8	20	21,4	25
16	58,9	33	36,1	22	47,0	55
6	19,6	11	16,4	10	17,9	21
11	10,7	6	11,5	7	11,1	13
31	1,8	1	3,3	2	2,6	3



2 pav. Respondentų atsakymai apie ŽPV tipą, labiausiai susijusį su burnos vėžiu (proc.)

tis, palyginti su tais, kurie turėjo aukštąjį neuniversitetinį išsilavinimą (1 pav.).

Respondentų nuomonė apie tai, kad ŽPV infekcija gali sukelti burnos vėžį, statistiškai reikšmingai priklausė nuo jų darbo stažo ($\chi^2 = 4,778$, $l/s = 1$, $p < 0,05$). Tie respondentai, kurių darbo stažas buvo iki 5 metų, statistiškai reikšmingai dažniau (96,8 proc.) nurodė, kad ŽPV infekcija yra galimas burnos vėžio rizikos veiksnys nei tie, kurių stažas buvo 5 metai ir daugiau (85,5 proc.). Tarp kitų daugybinio klausimo atsakymų ir tiriamųjų darbo stažo statistinio reikšmingumo nebuvo ($p > 0,05$).

Siekiant įvertinti respondentų žinias apie burnos vėžio rizikos veiksnius, buvo klausama, su kuriuo burnos vėžio tipu labiausiai susijęs pypkės rūkymas. Šiek tiek daugiau nei pusė (52,1 proc.) respondentų nurodė, kad tai susiję su lūpos vėžiu. Kiti atsakymai pasiskirstė panašiai: su liežuvio vėžiu – 18,8 proc., su dantenų – 17,9 proc., o kiti – su burnos dugno vėžiu. Šie atsakymai nebuvo statistiškai reikšmingi vertinant pagal socialinius-demografinius rodiklius ($p > 0,05$).

Burnos higienistų buvo klausama, kuris ŽPV tipas labiausiai susijęs su burnos vėžiu. Mažiau nei pusė respondentų atsakė, jog tai 16 tipas. Kiti rinkosi 18, 6, 11 ir 31 tipus (2 pav.).

Respondentų atsakymai į šį klausimą statistiškai reikšmingai priklausė nuo jų išsilavinimo lygio ($\chi^2 = 11,465$, $l/s = 4$, $p < 0,05$) (1 lentelė). Tiriamieji, įgiję aukštąjį universitetinį išsilavinimą, statistiškai reikšmingai dažniau (58,9 proc.) rinkosi 16 burnos vėžio tipą nei tie, kurie buvo įgiję

aukštąjį neuniversitetinį išsilavinimą (36,1 proc.). Tiriamieji, neturintys universitetinio išsilavinimo, statistiškai reikšmingai dažniau (32,8 proc.) rinkosi 18 ŽPV tipą, palyginti su turėjusiais universitetinį išsilavinimą (8,9 proc.). Tuo tarpu 6, 11 ir 31 tipo pasirinkimai, priklausomai nuo burnos higienistų išsilavinimo, statistiškai nesiskyrė.

Vienas iš burnos vėžio rizikos veiksnių yra genetika. Respondentų buvo klausama, kuris sindromas gali genetiškai lemti burnos vėžio išsivystymą. 37,6 proc. apklaustųjų atsakė, kad tai Ternerio sindromas, kiti pasirinko Fankoni anemiją (29,1 proc.), Ašerio sindromą (23,9 proc.) ir Dauno sindromą (9,4 proc.). Respondentų atsakymai į šį klausimą statistiškai reikšmingai nepriklausė nuo jų darbo stažo, tačiau tie, kurių darbo stažas buvo 5 metai ir daugiau, dažniau (30,9 proc.) atsakė, kad burnos vėžio išsivystymą gali lemti Fankoni anemija, nei tie, kurių darbo stažas buvo iki 5 metų (27,4 proc.) ($p > 0,05$).

Vertinant tiriamųjų žinias apie burnos vėžio rizikos veiksnius, pastebėtos geros žinios apie lytį, alkoholio vartojimą, tabako rūkymą ir kramtymą, ŽPV infekciją, prastai pritaikytus protezus ir mitybą. Tačiau vos 29,1 proc. respondentų pasirinko burnos skalavimo skystį kaip burnos vėžio rizikos veiksnį. Respondentai, kurių išsilavinimas buvo aukštasis universitetinis, statistiškai reikšmingai dažniau atsakė, kad burnos vėžį gali sukelti burnos skalavimo skystis, nei turintieji aukštąjį neuniversitetinį išsilavinimą. Šie rezultatai skiriasi nuo kitų autorių atliktų tyrimų [7]. Keliuose iš jų pastebėtas didelis žinių lygio svyravimas ir trūkumas tarp tokių rizikos veiksnių kaip alkoholis, ŽPV infekcija, dieta ir tabako kramtymas [8]. Be to, šiame tyrime paaiškėjo, kad tik 10,3 proc. tiriamųjų aptaria burnos vėžio rizikos veiksnius su daugiau nei 50 proc. pacientų ir daugiau nei pusė tai daro labai retai. Jau minėtas R. Mariño ir kt. tyrimas parodė šiek tiek geresnius rezultatus. Jame nustatyta, kad 26,6 proc. respondentų aptaria rizikos veiksnius su daugiau nei 50 proc. pacientų, o labai retai – 21,5 proc. [9].

Išvados

1. Didelė dalis tiriamųjų turėjo žinių apie burnos vėžio rizikos veiksnius, tokius kaip tabako rūkymas ir kramtymas, ŽPV infekcija, amžius, lytis bei prastas protezų pritaikymas.

Tik nedidelė dalis respondentų žinojo, kad burnos skalavimo skystis taip pat gali būti burnos vėžio rizikos veiksnys.

2. Respondentai, turintys aukštąjį universitetinį išsilavinimą, statistiškai reikšmingai dažniau (58,9 proc.) rinkosi 16 burnos vėžio tipą. Neturintieji universitetinio išsilavinimo, statistiškai reikšmingai dažniau (32,8 proc.) nurodė 18 ŽPV tipą. Be to, respondentai, turintys iki 5 metų darbo stažą, statistiškai reikšmingai dažniau (96,8 proc.) nurodė, kad ŽPV infekcija gali būti burnos vėžio rizikos veiksnys.

Literatūra

1. Oral Cancer Facts - The Oral Cancer Foundation.
<https://oralcancerfoundation.org/facts/>
2. Jeihooni AK, Jafari F. Oral Cancer: Epidemiology, Prevention, Early Detection, and Treatment. *Oral Cancer - Curr Concepts Futur Perspect [Working Title]* 2021. <https://www.intechopen.com/online-first/77956>
3. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(24):1-14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
4. Nacionalinis vėžio institutas, 2022.
<https://www.nvi.lt/>
5. Perks A, Forna D, Barreira E, Fricain J, et al. Oral Cancer Prevention. 2019:105. https://www.researchgate.net/publication/332858570_Oral_Cancer_Prevention
6. Nazar H, Shyama M, Ariga J, El-Salhy M, Soparkar P, Alsumait A. Oral Cancer Knowledge, Attitudes and Practices among Primary Oral Health Care Dentists in Kuwait. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(5):1531-6. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.5.1531>
7. Hashimoto Barao DM, Essex G, Lazar AA, Rowe DJ. Detection of Early-Stage Oral Cancer Lesions: A Survey of California Dental Hygienists. *J Dent Hyg* 2016;90(6) :346-353.
8. Coppola N, Riviuccio I, Blasi A, Ferrigno R, Baldares S, Mignogna MD, et al. Current knowledge, attitude and practice among dental hygienists in oral cancer awareness: Systematic review. *Int J Dent Hyg* 2022;20 (2):249-261. <https://doi.org/10.1111/idh.12575>
9. Mariño R, Haresaku S, McGrath R, Bailey D, McCullough M, Musolino R, et al. Oral cancer screening practices of oral health professionals in Australia. *BMC Oral Health* 2017;17(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0439-5>

ORAL CANCER RISK FACTORS: ANALYSIS OF DENTAL HYGIENISTS' KNOWLEDGE

D. Vasiliauskas, R. Kasulaitytė, I. Vasiliauskienė

Keywords: oral cancer, knowledge of dental hygienists, prevention.

Summary

Relevance of the problem and the aim of the study. Prevention, informing the public about the risk factors for oral cancer, detecting precancerous lesions and oral cancer, early referrals, and ongoing oral health care are just a few of the tasks of oral health professionals. However, these professionals lack knowledge about the etiological factors of oral cancer and avoid making early diagnoses. The aim of this study is to find out the knowledge oral hygienists about oral cancer and its prevention options.

The material and methods. The survey was conducted online from February 14th to March 21st, 2022. 117 oral hygienists participated. The respondents were surveyed on the website - "apklausa.lt". The questionnaire was distributed to the "Facebook" group. The quantitative analytical instantaneous research of observation was performed. An anonymous questionnaire with 25 questions was created. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 based on χ^2 , z criteria. A significance level of 0.05 was chosen.

Results: 79.5% of oral hygienists responded that oral cancer is more common in men than in women. In the multiple-choice question, the vast majority of respondents selected tobacco smoking (97.4%), alcohol consumption (94.0%), chewing tobacco (92.3%), HPV infection (91.5%), patient age (84.6%), gender (78.6%), and poorly fitting dentures (74.4%) as risk factors for oral cancer. More than half of respondents (69.2%) selected diet, while mouthwash was selected by a minority (29.1%) of respondents as a factor that could cause oral cancer. Oral hygienists were asked which HPV type was most associated with oral cancer. Less than half of respondents selected type 16. The rest chose types 18, 6, 11 and 31

Conclusion. A large proportion of the respondents had knowledge about such risk factors for oral cancer as tobacco smoking and chewing, HPV infection, age, gender and poor denture fit. Mouthwash was known as a risk factor by a small proportion of respondents. Those with a higher university education statistically significantly more often (58.9%) chose type 16 for oral cancer. Those with non-university education statistically significantly more often (32.8%) chose type 18 for HPV. Respondents with up to 5 years of work experience statistically significantly more often (96.8%) chose HPV infection as a possible risk factor for oral cancer.

Correspondence to: Domantas.Vasiliauskas@stud.lsmu.lt

Gauta 2024-12-04

PARANOIDINĖ ŠIZOFRENIJA: KLINIKINIS ATVEJIS

Emilija Labutytė¹, Agnė Kraulytė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Psichiatrijos klinika

Raktažodžiai: šizofrenija, paranoidinė šizofrenija, paskirto gydymo nesilaikymas.

Santrauka

Šizofrenija yra lėtinis psichikos sutrikimas, kuriuo serga 1 proc. suaugusių žmonių. Šizofrenijos susirgimo priežastis dažniausiai yra nežinoma, tačiau ji siejama su tokiais rizikos veiksniais kaip nėštumo komplikacijos, vaikystėje įgytos traumos, alkoholio vartojimas, rūkymas bei narkotikai. Ligai būdingi teigiami, neigiami ir kognityviniai simptomai. Šizofrenija yra nepagydoma liga, tačiau ją galima kontroliuoti laikantis paskirto gydymo režimo. Šizofrenijos diagnozė dažniausiai yra nepalanki, ir jai būdingas nuolatinis simptomų progresavimas. Straipsnyje pristatomas paranoidine šizofrenija sergančio paciento klinikinis atvejis. Pacientas nevartojo paskirtų medikamentų, todėl simptomai atsinaujindavo, ir jis negalėjo pasiekti remisijos.

Išvadas

Šizofrenija yra visame pasaulyje eksponentiškai augantis lėtinis psichikos sveikatos sutrikimas, kuriuo serga vienas iš 300 suaugusių žmonių [1]. Sutrikimo paplitimas tarp moterų ir vyrų yra vienodas, tačiau simptomai ankstyvame amžiuje dažniau pasireiškia vyrams nei moterims [2].

Pagrindiniai šios ligos simptomai yra haliucinacijos, kliedesiai, neorganizuotas bendravimas, vangus planavimas, sumažėjusi motyvacija, emocijų ir jų raiškos netekimas [1]. Diagnozuojant ligą, svarbu įvertinti anamnezę, atsižvelgti į simptomų pokyčius, paciento kasdienę aplinką ir religinius įsitikinimus [4]. Labai svarbu kuo greičiau teisingai diagnozuoti ir pradėti gydyti šizofreniją, nes tada galime tikėtis geresnių gydymo rezultatų [3].

Nuo tada, kai šeštajame dešimtmetyje buvo pristatyti pirmosios kartos antipsichoziniai vaistai, farmakologinis metodas tapo plačiausiai priimtu terapiniu šizofrenijos gydymo būdu. Tai pagrindinė gydymo priemonė, skirta ne tik ūmiems epizodams, bet ir ilgalaikiam gydymui. Tačiau pacientams, sergantiems šizofrenija, antipsichoziniai vaistai ne visada suteikia pakankamą gydymo efektą [5]. Staigiai nutraukus gydymą, atkryčio tikimybė po

vienerių metų vartojimo yra net tris kartus didesnė [6].

Tyrimo tikslas – pristatyti paranoidine šizofrenija sergančio paciento klinikinį atvejį, kai pacientas nesilaikė gydymo rekomendacijų, nevartojo paskirtų vaistų ir nepasiekė remisijos.

Klinikinis atvejis

Pacientas naktį išėjo iš namų ir buvo nuvežtas į Žiegždrių psichiatrijos ligoninę (ŽPL). Jo psichinė būklė buvo pablogėjusi: jis buvo suirzęs, neramus, piktas, dezorientuotas ir nepažino artimųjų. Tuo metu pacientas buvo gydomas nuo psichozės, tačiau vėliau ambulatoriškai medikamentų nevartojo. Po dvejų metų pasikartoję panašūs atvejai, kai pacientas vėl išėjo iš namų, šį kartą būdamas neblaivus. Pacientas patyrė fizinį smurtą ir neteko sąmonės. Buvo pristatytas į KMUK, kur jam diagnozuota lengvo laipsnio galvos smegenų trauma. Kitos dienos vakare pacientas pasijuto blogai, tapo neadekvatus, dezorientuotas, agresyvus, sujaudintas. Dėl šių simptomų jis buvo gydytas 3 savaites KMUK psichiatrijos klinikoje. Vėliau daug kartų gydytas ŽPL, buvo diagnozuota paranoidinė šizofrenija F20.0.

Žinoma, kad pacientas linkęs nutraukti medikamentinį gydymą. Ligos paūmėjimo periodu jis tampa dezorientuotas, elgiasi neadekvačiai, agresyviai, išryškėja klausos haliucinacijos.

Pacientas dėl paranoidinės šizofrenijos pastarąjį kartą gydytas nuo 2023-08-17 iki 2023-10-03 LSMU Kauno ligoninėje psichiatrijos klinikos marių sektoriuje. Rekomenduotas gydymas risperidonu 2 mg per dieną, haloperidoliu 5 mg per dieną ir paliperidono palmitatu 150 mg per dieną. Išsiaiškinta, kad pacientas medikamentų ambulatoriškai nevartojo. Po pusmečio vėl buvo paguldytas į LSMU Kauno klinikas, ir jam buvo rekomenduotas gydymas olanzapinu 15 mg per dieną. Gydytas ilgiau nei mėnesį. Po daugiau nei 2 mėnesių pacientas, paramedikų atvežtas į LSMUL Kauno klinikų skubiosios pagalbos centrą, buvo nukreiptas į LSMU Kauno ligoninės psichiatrijos klinikos marių sektoriaus skubiosios pagalbos skyrių. Esant skubiosios medicinos pagalbos indikacijai 12.2 (3 kategorija), jis buvo stacionarizuotas į LSMU Kauno ligoninės psichiatrijos klinikos marių sektoriaus ūmių psichozijų skyrių.

Dabartinė paciento psichikos būklė: pacientas sąmoningas, tinkamai orientuotas savyje ir vietoje, laike orientuotas su paklaida. Prasmingas verbalinis kontaktas pasunkėjęs, dažnai atsakymai neturi prasmės. Pacientas yra įtarus ir gynybiškas. Nuotaika lėkšta, disforiška, emocijos dirglios, neadekvačios, lengvai išprovokuojamas pyktis. Epizodiškai tampa psichomotoriškai sujaudintas. Mąstymas yra greitesnis už vidutinį, nenuoseklus, kartais padrikas, rezonieriškas. Konsultacijos metu nerimastingai dairosi, rodo į sieną, sakydamas, kad „jis man sakė“, galima įtarti regos ir klausos haliucinacijas. Išsako didybės kliesdesius. Suicidinių tendencijų nekonstatuota. Nakties miegas sutrikęs. Savo būklei nekritiškas.

Diskusija

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) šizofreniją priskyrė prie dešimties ligų, kurios sukelia didžiausią naštą pasaulyje [7]. Vyrų pirmąjį šizofrenijos epizodą dažniausiai patiria antro dešimtmečio pradžioje, o moterų - antro dešimtmečio pabaigoje arba trečio dešimtmečio pradžioje [2]. Nustatyta, kad vyrams šizofrenijos išsivystymo rizika yra didesnė nei moterims [8]. Nors ligos priežastys vis dar neaiškios, jos pasireiškimui daro įtaką daugybė skirtingų rizikos veiksnių. Akušerinės komplikacijos, tokios kaip cezario pjūvio operacija, gimdymo komplikacijos, bakterinės ir virusinės infekcijos bei kraujavimas nėštumo metu, taip pat mažas naujagimio svoris gali paankstinti psichozės pradžios amžių. Ne mažiau svarbūs yra genetiniai veiksniai, piktnaudžiavimas alkoholiu ir narkotinėmis medžiagomis, taip pat vaikystėje patirtos psichologinės traumos [9, 10].

Yra kelios šizofrenijos formos: paranoidinė, hebefreninė, katatoninė, paprastoji, rezidualinė ir nederencijuota [11]. Paranoidinė šizofrenija yra dažniausiai pasitaikantis šios ligos tipas [12]. Ji paprastai prasideda maždaug 21-25 metų vyrams ir 25-30 metų moterims [13].

Šizofrenijai būdingi teigiami, neigiami ir kognityviniai simptomai. Teigiami simptomai susiję su haliucinacijomis, kliesdesiais ir mąstymo sutrikimais [14]. Šie simptomai iškreipia paciento tikrovės suvokimą, todėl sukelia reikšmingus kasdienės veiklos sunkumus [15,16]. Neigiami simptomai pasireiškia motyvacijos stoka, emocijų ir jų raiškos sumažėjimu ar netekimu, polinkiu į socialinę izoliaciją [14]. Dažniausiai pirmieji šizofrenijos požymiai yra neigiami simptomai, nors jie gali pasireikšti bet kuriuo ligos metu [17]. Neišnykstantys ir progresuojantys neigiami simptomai yra pagrindinis veiksnys, lemiantis sunkų negalios laipsnį pacientams [18]. Paskutinė simptomų grupė yra kognityviniai sutrikimai, kurie pasireiškia dezorganizacija, atminties problemomis ir dėmesio sutrikimu [14, 19]. Pablogėja darbinė ir žodinė atmintis, mokymasis, vykdomosios funkcijos, apdoravimo greitis ir bendrinė intelekto negalia. Kai kurios teorijos teigia, kad pažinimo sutrikimai gali kilti dėl silpnė-

jančio ryšio tarp smegenų žievės ir neuromediatorių [20].

Šizofrenijos diagnozė nustatoma, kai pasireiškia vienas aiškus simptomas, toks kaip minčių nesuderinamumas, poveikio ar pasyvumo kliesdesiai, klausos haliucinacijos arba nuolatiniai kliesdesiai, arba du simptomai, tokie kaip nuolatinės haliucinacijos, minčių eigos nutrūkimas, katatoniškas elgesys, apatija, emocijų skurdumas ar žymus asmenybės pasikeitimas, trunkantys mažiausiai vieną mėnesį. Taip pat turi būti nuolatiniai šizofrenijos požymiai mažiausiai šeši mėnesiai, įskaitant pirmiau nurodytą vieno mėnesio aktyvios fazės simptomų laikotarpį. Dar naudojama Bendro veiklos vertinimo skalė, siekiant nustatyti, kaip liga paveikė paciento pagrindines gyvenimo veiklas [4].

Šizofrenija yra nepagydoma liga, tačiau ją galima kontroliuoti. Pacientams taikomas ilgalaikis gydymas, kurio pagrindiniai tikslai yra sumažinti kančias, lengvinant simptomus, kontroliuoti psichozės epizodus, ugdyti savarankiškumą bei bandyti išvengti atkryčių [21, 22]. Šizofrenija sergančių pacientų gydymo taktikos nesilaikymo lygis svyruoja nuo 37 proc. iki 74 proc. Psichikos sutrikimų turintys pacientai linkę mažiau vartoti vaistus dėl keleto priežasčių: jie neigia savo ligą, patiria neigiamą poveikį, kuris atgraso juos tęsti vaistų vartojimą, nesuvokia, kad jiems reikia vaistų, arba patiria sunkius simptomus ar paranoją [2]. Tačiau, nepaisant pacientų gydymo režimo laikymosi sunkumų, jiems yra skiriamas kompleksinis farmakologinis ir nemedikamentinis gydymas.

Yra pirmos kartos (tipiniai) ir antros kartos (netipiniai) antipsichotikai [23]. Antipsichoziniai vaistai (kitais žinomi kaip neuroleptikai) gali būti naudojami tiek ūmios psichozės, tiek lėtinių psichozinių sutrikimų, tokių kaip šizofrenija, gydymui [24]. Vartojant antipsichotinius vaistus, dažniausiai stebimas teigiamų simptomų pagerėjimas, o neigiamų simptomų ir kognityvinių sutrikimų pokyčiai nėra tokie akivaizdūs [18]. Šie vaistai turi ir reikšmingą šalutinį poveikį. Pirmosios kartos antipsichoziniai vaistai gali sukelti ekstrapiramidinius simptomus ir vėlyvąją diskineziją [24]. Dažnas antrosios kartos antipsichozinių vaistų nepageidaujamas poveikis yra svorio augimas ir medžiagų apykaitos sutrikimai. Nepageidaujamo poveikio skirtumai dažnai nulemia vaistų pasirinkimą psichozės gydymui [25]. Pacientams, kuriems diagnozuota šizofrenija, po pirmo psichozės epizodo rekomenduojama tęsti antipsichozinį gydymą mažiausiai 2-3 metus. Sprendimas tęsti ilgiau priklauso nuo simptomų intensyvumo, psichikos būklės ir atsako į vaistus. Tiems, kurie patyrė kelis psichozės epizodus arba kuriems psichozė buvo sunki (sudėtingai kontroliuojama, vyravo mintys apie smurtą ir savižudybę), rekomenduojama tęsti gydymą neribotą laiką [7].

Dauguma pacientų susiduria su gydymui atspariais simptomais. Sergantiems gydymui atsparia šizofrenija pirmiausia pasirenkamas gydymas klozapinu [5].

Antipsichozinių vaistų šalutinis poveikis gali pabloginti

pacientų gyvenimo kokybę, todėl šizofrenijos gydymas apima ir psichoterapinius metodus. Nemedikamentiniam gydymui taikomos individualiai paskirtos įvairios terapijos rūšys, tarp kurių yra kognityvinė elgesio terapija. Ši terapija ypač veiksminga gydant teigiamus simptomus, o jos pagrindinis tikslas – mokyti pacientus įvairių įgūdžių ir padėti jiems įveikti sudėtingas situacijas [26]. Dar viena rūšis yra dailės terapija. Tai ne tik naudingas terapinis metodas, padedantis pacientams atsiverti ir dalintis savo jausmais, požiūriu ir patirtimi, bet gali būti naudojama ir kaip pagalbinis gydymas diagnozuojant ligas, padedantis medicinos specialistams gauti papildomos informacijos, kuri skiriasi nuo gautos įprastinių testų ar apklausos metu. Atlikto tyrimo duomenimis, dailės terapija sumažina psichozės simptomus ir gerina paciento socialinę funkciją [27]. Kita rūšis yra psichoedukacija, skirta padėti pacientams geriau suprasti savo ligą, jos simptomus ir gydymo būdus. Tai gali paskatinti laikytis paskirto gydymo, skatinti šeimos dalyvavimą gydyme, sumažinti nerimą ir sustiprinti savivertę, leisti šeimoms geriau susidoroti su ligos našta [28]. Taip pat, remiantis NICE ir kitomis gairėmis, šeimos intervencija turėtų būti pasiūlyta visoms psichoze sergančių žmonių šeimoms, kurios gyvena su ligoniu arba artimai su juo bendrauja, norint sumažinti ligos atkrytį [29]. Yra daugybė įvairių terapijos metodų, tokių kaip asmeninė, streso valdymo, grupinė terapija, kurie parenkami individualiai kiekvienam atvejui ir taikomi kompleksiniam šizofrenijos gydymui [30].

Sunku nuspėti šizofrenija sergančių pacientų ligos prognozę [2]. Dažnai šiai ligai būdinga nepalanki prognozė ir nuolatinis simptomų progresavimas [31]. Tyrimų duomenimis, taikant individualizuotą farmakoterapijos ir psichosocialinio gydymo derinį, tik 1 iš 7 pacientų gali pasiekti remisiją [32]. Todėl labai svarbu ne tik gydymas, bet ir sveikų įpročių palaikymas, tokių kaip subalansuota mityba, fizinis aktyvumas bei kokybiškas miegas. Taip pat šizofrenija sergantiems žmonėms reikėtų nutraukti priklausomybę sukeliančių medžiagų vartojimą. Tokie asmenys dažnai sąmoningai neįvertina galimų pasekmių, o tai didina piktnaudžiavimo ir dažnesnio perdozavimo riziką [33].

Daugiau nei trečdalis pacientų, sergančių šizofrenija, nesilaiko paskirto gydymo rekomendacijų. Toks elgesys skatina atkryčio, pakartotinio hospitalizavimo ir savęs žalavimo riziką, didina gydymo stacionare išlaidas ir blogina gyvenimo kokybę [34]. Literatūroje aprašyti ir kiti panašūs klinikiniai atvejai, kai pacientai nevaratoja jiems paskirtų vaistų ir nesupranta žalos, kurią gali padaryti tiek sau, tiek kitiems. Vienas iš pavyzdžių yra 27 metų pacientas, kuriam buvo diagnozuota paranoidinė šizofrenija. Pacientas staiga nutraukė paskirtą gydymą, neatvyko stebėsenai, tapo labai agresyvus, kiti šizofrenijos simptomai taip pat progresavo. Galiausiai pacientas padūrė nekaltą žmogų, nes jo klausos

haliucinacijos teigė, kad auka yra pavojingas asmuo, ketinantis nužudyti patį pacientą [35].

Išvados

1. Šis klinikinis atvejis parodo paranoidinei šizofrenijai paskirto gydymo taktikos nesilaikymo pasekmes ir pabrėžia šios ligos neprognozuojamumą.

2. Nors liga yra nepagydoma, ją galima suvaldyti laikantis paskirto gydymo režimo.

3. Pacientai, kurie nutraukia vaistų vartojimą, susiduria su didesne atkryčio rizika, o tai gali lemti hospitalizaciją ar net kelti pavojų sau ar kitiems.

Literatūra

- Kakar G, Mehendale AM, Sadh K, Bakshi SS, Bodke H, Krishnani H. A Phenomenal Depiction of Paranoid Schizophrenia With Auditory Hallucinations: A Case Report. *Cureus* 2023;15(9):e46092. <https://doi.org/10.7759/cureus.46092>
- Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *PT* 2014;39(9):638-45.
- Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S, Adams CE. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;1:CD010653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>
- Dembinskas, A. (Red.). *Psichiatrija*. Vilnius: Vitae Litera.
- Muench J, Hamer AM. Treatment-resistant schizophrenia. In Aminoff MJ, Drazin BW, Tintinalli JE (Eds.). *UpToDate* 2024.
- Tcheremissine OV, Englert D. A case of paranoid schizophrenia and severe antipsychotic-induced Parkinson's disorder treated with a combination of olanzapine and lurasidone. *Innov Clin Neurosci* 2013;10(9-10):10-1.
- McGrath, J (n.d.). Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. In Aminoff MJ, Drazin BW, Tintinalli JE (Eds.). *UpToDate* 2024.
- Ganguly P, Soliman A, Moustafa AA. Holistic Management of Schizophrenia Symptoms Using Pharmacological and Non-pharmacological Treatment. *Front Public Health* 2018;6:166. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00166>
- Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(10):100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Janoutová J, Janáčková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, Varechová K, Hosák L, Jirík V, Janout V. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinol Lett* 2016;37(1):1-8. www.nel.edu
- McGlashan TH, Fenton WS. Classical subtypes for schizophrenia: literature review for DSM-IV. *Schizophr Bull* 1991;17(4):609-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.609>
- Obreńska M, Kleka P. Lexical indicators of anxiety in schizophrenia. *Anxiety Stress Coping* 2023;36(3):382-397.

- <https://doi.org/10.1080/10615806.2022.2076081>
13. Zhan N, Sham PC, So HC, Lui SSY. The genetic basis of onset age in schizophrenia: evidence and models. *Front Genet* 2023;14:1163361. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1163361>
 14. Schizophrenia in Adults: Clinical Features, Assessment, and Diagnosis. UpToDate, n.d.
 15. Ruiz-Castañeda P, Santiago Molina E, Aguirre Loaiza H, Daza González MT. Positive symptoms of schizophrenia and their relationship with cognitive and emotional executive functions. *Cogn Res Princ Implic* 2022;7(1):78. <https://doi.org/10.1186/s41235-022-00428-z>
 16. Bieliūnaitė, S., Stukaitė, E., Kunigėlienė, A. Lyties disforija ir šizofrenija. Atvejo analizė. *Sveikatos mokslai*, 2023;33(3):138-141. <https://doi.org/10.35988/sm-hs.2023.102>
 17. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
 18. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1689. <https://doi.org/10.3390/ijms18081689>
 19. Freudenreich, O. (n.d.). Psychosis in adults: Initial management. In Aminoff MJ, Drazin BW, Tintinalli JE (Eds.). UpToDate 2024.
 20. Luvannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, Poprawski T. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus* 2022;14(4):e23959. <https://doi.org/10.7759/cureus.23959>
 21. Stankūnavičiūtė V, Dumbliauskaitė I, Kapūstienė G. Schizophrenia: etiology, epidemiology, symptoms, diagnosis, treatment. *Journal of Medical Sciences* 2020;8(15):185-195.
 22. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules* 2018;23(8):2087. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>
 23. Chokhawa K, Stevens L. Antipsychotic Medications. [Updated 2023 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
 24. Stroup, T. S. (n.d.). First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. In Aminoff MJ, Drazin BW, Tintinalli JE (Eds.). UpToDate 2024.
 25. Stroup, T. S. (n.d.). Second-generation and other antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. In Aminoff MJ, Drazin BW, Tintinalli JE (Eds.). UpToDate 2024.
 26. Kart A, Özdel K, Türkçapar MH. Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Schizophrenia. *Noro Psikiyatir Ars* 2021;58(Suppl 1):S61-S65. <https://doi.org/10.29399/npa.27418>
 27. Hu J, Zhang J, Hu L, Yu H, Xu J. Art Therapy: A Complementary Treatment for Mental Disorders. *Front Psychol* 2021;12:686005. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.686005>
 28. Pasadas C, Manso F. Psychoeducation: A strategy for preventing relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Nursing* 2015;2(1):2373-7670. <https://doi.org/10.15640/ijn.v2n1a10>
 29. Hahlweg K, Baucom DH. Family therapy for persons with schizophrenia: neglected yet important. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273(4):819-824. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01393-w>
 30. Kane JM, McGlashan TH. Treatment of schizophrenia. *Lancet* 1995;346(8978):820-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91630-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91630-X)
 31. Agid O. Re-evaluating the prognosis of schizophrenia: tackling the issue of inadequate treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2024;24(9):831-835. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2365943>
 32. Silva MA, Restrepo D. Functional Recovery in Schizophrenia. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)* 2019;48(4):252-260. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.08.004>
 33. Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J, Driesen N, Abi-Dargham A, Petrakis I, Heinz A, Pearson G. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox Res* 2006;10(3-4):235-52. <https://doi.org/10.1007/BF03033360>
 34. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:43-62. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>
 35. Armiya'u AY, Lubuola BI, Davou FJ. Aggressive behaviour towards a care-giver: a case report of a patient with paranoid schizophrenia. *Journal of Medicine* 2017;11(2):73-76.

PARANOID SCHIZOPHRENIA: A CLINICAL CASE

E. Labutytė, A. Kraulytė, A. Musneckis

Keywords: schizophrenia, paranoid schizophrenia, non-adherence to prescribed treatment.

Summary

Schizophrenia is a common mental disorder that affects 1 percent of the population of adults. The cause of schizophrenia is usually unknown, but it is associated with risk factors such as: pregnancy complications, childhood trauma, alcohol consumption, smoking and drugs. The disease is characterised by positive, negative and cognitive symptoms. Schizophrenia is an incurable disease, but it can be controlled with a prescribed treatment regimen. The diagnosis of schizophrenia is usually unfavourable and is characterised by continuous progression. The article presents a clinical case of a patient suffering from paranoid schizophrenia who did not take the prescribed medication, his symptoms recurred and he was not able to achieve remission.

Correspondence to: emilijalabutyte@gmail.com

Gauta 2024-11-15

ŠOKIKAULIO PAKEITIMAS INDIVIDUALIU 3D IMPLANTU DĖL ŠOKIKAULIO AVASKULINĖS NEKROZĖS: KLINIKINIS ATVEJIS

Gintarė Tamulionytė¹, Vytautas Kimtys²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Ortopedijos-traumatologijos klinika

Raktažodžiai: avaskulinė nekrozė, 3D endoprotezas, šokikaulis.

Santrauka

Šokikaulio pakeitimas individualiu 3D spausdintu implantu yra inovatyvus gydymo metodas, skirtas šokikaulio avaskulinei nekrozei gydyti esant dideliame kaulo defekte [1]. Tradiciniai gydymo būdai, tokie kaip osteosintezė, artrodezė, kaulo transplantacija arba amputacija, riboja paciento judėjimo funkciją ir sutrumpina koją. Po operacijos išlieka eisenos sutrikimai, taip pat stebimas ilgesnis atsigavimas [3]. Šokikaulio pakeitimas individualiu 3D implantu leidžia efektyviau atkurti čiurnos bei pėdos funkcionalumą ir sumažina skausmą [3, 4]. 3D implantai projektuojami pagal paciento anatominius ypatumus, atliekant kitos kojos šokikaulio kompiuterinę tomografiją, pagal kurią gaminamas individualus implantas [5]. Vis dėlto ši metodika yra nauja, trūksta ilgalaikių rezultatų bei tolimesnių tyrimų, siekiant nustatyti tinkamiausias implanto medžiagas ir protezavimo metodikas [15]. Pristatome 43 metų moters, kuriai buvo nustatyta šokikaulio avaskulinė nekrozė, atvejį. Pacientei, dėl didelio kaulo defekto, pritaikytas individualus šokikaulio protezas, pagamintas pagal kitos kojos kompiuterinės tomografijos vaizdus. Praėjus 7 metams po operacijos, pagal Amerikos pėdos ir čiurnos ortopedų draugijos (AO-FAS) čiurnos-pėdos funkcijos vertinimo sistemos skalę, įvertinimas padidėjo nuo 29 iki 84 balų iš 100 galimų, pagal Europos pėdos ir čiurnos draugijos skalę (EFAS) – nuo 3 iki 19 balų iš 24 galimų.

Įvadas

Avaskulinė nekrozė - klinikinė būklė, kai dėl kraujotakos sutrikimo nekrotizuojama kaulas. Dažniausiai pažeidžiamos šlaunikaulio ir žastikaulio galvos, kelio sąnarys ir šokikaulis [2]. Šokikaulis - unikalios formos kaulas, kurio 60 procentų paviršiaus dengia kremzlė, todėl jis prastai aprūpinamas

krauju, o tai didina AVN riziką. Šokikaulio totalinė artroplastika yra efektyvus būdas įvairioms patologijoms gydyti: netekus dalies kaulo dėl traumos, naviko, autoimuninių ligų, dažniausiai - avaskulinei nekrozei (AVN) [1]. AVN galima skirstyti į ankstyvąją ir vėlyvąją. Ankstyvoji gydoma konservatyviai: limituojant čiurnos apkrovą, vartojant medikamentus nuo skausmo, imobilizuojant galūnę. Esant neefektyviam konservatyviam gydymui, taikomas chirurginis gydymas: šokikaulio dekompresija, kaulo defekto aloplastika, autoplastika, talektomija ir artrodezė. Pagal individualų atvejį pasirenkama čiurnos, subtaliarinė arba blauzdikaulio-kulnakaualio artrodezė, naudojant plokšteles, vinį ar sraigtus sinthezei. Nors minėtos operacijos sumažina skausmą, jos gali turėti ir neigiamų padarinių. Atlikus artrodezę gali sumažėti čiurnos funkcionalumas, sutrumpėti koja, sutrikti eisena, atsirasti aplinkinių sąnarių artritas, infekcijos, ribotas kaulo gijimas, todėl pacientams dažnai reikalingos revizijos [3]. Vienas naujausių metodų, pakeičiantis artrodezę, yra totalinė šokikaulio artroplastika individualiu trimaciū (3D) dirbtiniu implantu. Šis metodas yra efektyviausias, kai stebimas didelis kaulo defektas ir degeneracija. Po operacijos anksčiau atgaunama funkcija ir išsaugomas kojos ilgis, lyginant su kitais gydymo metodais [3, 4]. Šokikaulio implantas pritaikomas individualiai kiekvienam pacientui, projektuojamas pagal kitos kojos šokikaulio kompiuterinės tomografijos vaizdus ir spausdinamas 3D spausdintuvu [5].

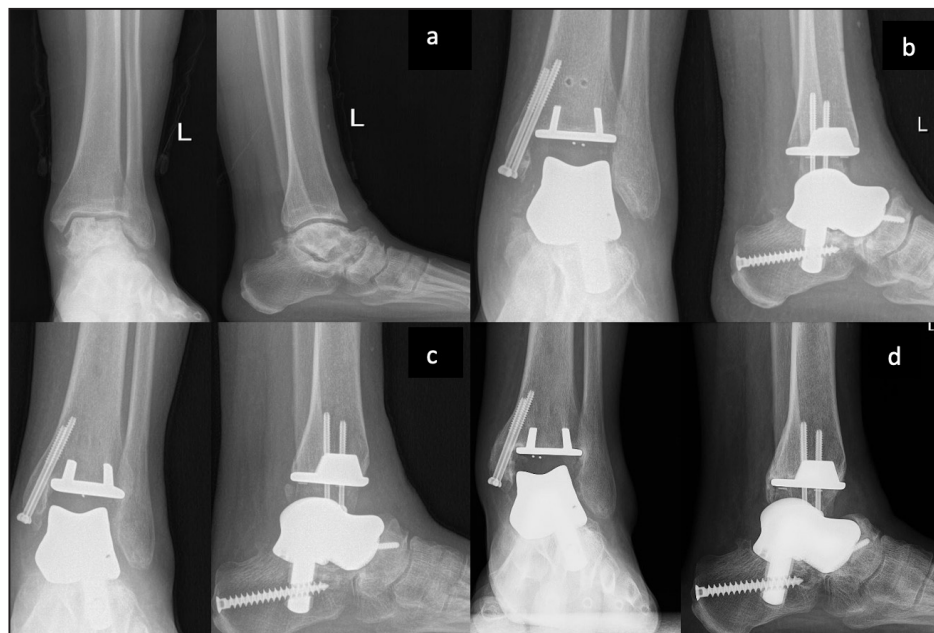
Tyrimo tikslas – pristatyti šokikaulio avaskulinės nekrozės klinikinį atvejį bei aptarti gydymą, naudojant 3D individualų implantą.

Klinikinis atvejis

43 metų pacientė atvyko į LSMU KK dėl kairės čiurnos skausmo, varginančio jau keletą metų. Vertinant pagal skausmo skalę (VAS), pacientė skundėsi 9-10 balų skausmu, negalėjo vaikščioti be pagalbinių priemonių. Konservatyvus gydymas buvo neveiksmingas. Objektiviai stebėtas kairės čiurnos lenkimas - 25°, tiesimas - 10°. Palpuojant čiurna

buvo skausminga. Rentgeno nuotraukose stebimi čiurnos sąnario artroziniai pakitimai, būklė po šokikaulio lūžio. Atlikus kompiuterinę tomografiją, nustatyta aseptinė nekrozė, apimanti visą šokikaulį, čiurnos sąnario II-III stadijos artrozė, šokikaulio-laivakaulio sąnario IV stadijos artrozė. Vadovaujantis Amerikos pėdos ir čiurnos ortopedų draugijos (AOFAS) čiurnos-pėdos funkcijos vertinimo sistema, pacientės čiurnos-pėdos funkcijos įvertinimas siekė 29 balus iš 100 galimų. AOFAS vertinimo sistema vis dar yra dažniausiai naudojama, tačiau Amerikos ortopedų pėdos ir čiurnos chirurgų akademija pataria jos nenaudoti. Nauja vertinimo sistema yra Europos pėdos ir čiurnos draugijos skalė (EFAS). Pagal EFAS čiurnos ir pėdos funkcijos vertinimas yra 3 iš 24 galimų balų, kai 24 yra gera čiurnos-pėdos funkcija. Remiantis šiais duomenimis, buvo nuspręsta atlikti šokikaulio pakeitimo operaciją, naudojant individualų šokikaulio protezą. Kartu buvo atliktas čiurnos sąnario endoprotezavimas, naudojant blauzdikaulinį komponentą dėl čiurnos sąnario artrozės. Vadovaujantis kitos kojos šokikaulio kompiuterinės tomografijos vaizdais, buvo suprojektuotas ir 3D technologija išspausdintas titano implantas, pritaikytas individualiai pacientei. Spinalinėje neįtauroje atliktas čiurnos priekinis pjūvis, atidalinti audiniai, atlikta priekinė čiurnos sąnario artrotomija. Paruoštų šablonų pagalba parengtas blauzdikaulio distalinis galas ir pašalintas šokikaulis. Atnaujinus kulnakaulio-laivelio sąnario paviršius, blauzdikaulyje suformuotos endoprotezą nukreipiančios angos, implantuotas specialus šokikaulio endoprotezas ir blauzdikaulio komponentas, parinktas tarpas, įvertinti sąnario judesiai ir stabilumas. Sraigtu per kulnakaulį fiksuotas šokikaulio komponentas, įdėtas tarpas. Medialinės kulkšnies stabilumui atlikta osteosintezė dviem sraigtais. Pagal Hoke metodiką prailginta Achilo sausgyslė. Po operacijos čiurna imobilizuota gipso longete, skirta perioperacinė antibiotikoprofilaktika, antikoagulantai, analgetikai. Pooperacinis periodas buvo sklandus, pritaikytas ortopedinis įtvaras. Pacientei paskirtas pirminis reabilitacijos etapas, taikyta kineziterapija, izometriniai pratimai, pacientė apmokyta judėti vaikštytės ir ramentų pagalba. Siekiant sumažinti edemą, rekomenduota galūnę laikyti

pakeltą, dėvėti kompresinę kojine iki 6 mėnesių, tęsti imobilizaciją įtvaru 10 savaičių, neminti kojos, vaikščioti su ramentais, po 6 savaičių pradėti didinti krūvį. Praėjus 8 savaitėms po operacijos, pacientei buvo paskirta antrinė reabilitacija – pasyvūs fleksijos ir ekstenzijos judesiai, palaipsniui didinant amplitudę ir atraminį krūvį. Po operacijos buvo sekama pacientės būklė: po dešimties savaičių – būklė gerėjanti, skausmas pagal VAS – 4 balai, endoprotezą padėtis gera, fleksija 10°, ekstenzija – 5°, po metų stebimas stabilus implantas ir gera protezą padėtis, pėdos lenkimas – 25°, tiesimas – 15°, čiurna stabili, skausmas pagal VAS – 3 balai, AOFAS balas – 75, EFAS- 16. Praėjus 6 metams, pacientė atvyko kontrolinei apžiūrai. Skausmu nesiskundė, pagalbinės priemonės vaikščiojimui nenaudojo, galėjo keliauti, nueiti ilgus atstumus. Objektiviai čiurna needemiška, pėdos lenkimas – 25°, tiesimas – 15°, subtaliarinis ir šokikaulio-laivakaulio sąnarys nejudrus, pėdos skliautas stovint normalus. Rentgenogramoje stebima optimali čiurnos endoprotezo padėtis, kaulinė ankilozė su kulnakauliu ir laivakauliu, stebima valgus tipo čiurnos deformacija, nedidelio laipsnio plokščiapėdystės požymiai. Pagal VAS skausmo skalę – skausmas labai retas ir silpnas, vertinamas 1 balu. Vadovaujantis AOFAS – 84 balai, pagal EFAS- 19 balų. Pacientė teigia, kad pora kartų buvo parkritusi ir pasitempusi čiurnos raiščius, todėl galima



1 pav.: a) čiurnos tiesinė ir šoninė rentgenogramos prieš operaciją; b) čiurnos tiesinė ir šoninė rentgenogramos po operacijos; c) čiurnos tiesinė ir šoninė rentgenogramos po metų; d) čiurnos tiesinė ir šoninė rentgenogramos po 6 metų

įtarti deltinio raiščio pažeidimą, dėl kurio matoma valgus tipo deformacija. Paskirtas specialus ortopedinis įdėklas į batus plokščiapėdystės korekcijai bei kineziterapeuto konsultacija, siekiant sustiprinti blauzdos raumenis (1 pav.).

Diskusija

Šokikaulio avaskulinės nekrozės gydymo metodai, tokie kaip osteosintezė, kaulo transplantacija, artrodezė ar net pėdos amputacija, riboja paciento funkcines galimybes ir prastina gyvenimo kokybę. Įvykus ankilozėi - artrodezės rezultatai teigiami, tačiau kaulų nesugijimo ir atliekamų revizijų skaičius yra didelis [6-8]. Totali šokikaulio artroplastika gali būti puiki gydymo alternatyva sergant AVN. Šis inovatyvus gydymo metodas itin efektyvus esant paskutinės stadijos osteonekrozei [5, 9]. Implantai gaminami 3D spausdintuvu, pritaikant individualiai pagal kitos kojos kompiuterinės tomografijos vaizdus. Gamybai dažniausiai naudojama aliuminio keramika ar kobalto chromas. Šiuo metu naudojami trečiosios kartos implantai, nenaudojant jokių papildomų tvirtinimui skirtų priedų; implantas laikosi prispaustas aplinkinių kaulų. Neiširta, iš kokios medžiagos pagamintas protezas yra tinkamiausias ir ilgaamžiškiausias, nes minėtas metodas vis dar naujas, trūksta tolesnių mokslinių tyrimų. Šokikaulio implantas gali būti naudojamas kartu su blauzdikaulio endoprotezo komponentu ir intarpu, dėl dažniausiai artroziško blauzdikaulio sąnarinio paviršiaus [10]. Totalus šokikaulio endoprotezavimas specialiu implantu AVN sergantiems pacientams yra pranašesnis už kitus gydymo metodus, nes pacientai gali atlikti kasdienes veiklas praėjus 3 mėnesiams po operacijos [11]. T. Jennison ir kt. atliktame tyrime nustatyta, kad 69,6 procentams pacientų buvo stebimas reikšmingas funkcijos pagerėjimas po totalios šokikaulio artroplastikos. Pooperacinės komplikacijos buvo stebimos 0-33 procentams pacientų, iš 151 protezavimo atvejų atliktos 2 revizijos. Nesėkmių dažnis buvo tik 0,1 procento [12]. A. Taniguchi ir kt. straipsnyje rašoma, kad 55 pacientams buvo atliktos šokikaulio pakeitimo implantu operacijos. Vadovaujantis Japonų pėdos chirurgų draugijos (JSSF) čiurnos ir pėdos funkcijos vertinimo sistema, balas padidėjo nuo 42,2 iki 89,1 iš šimto galimų. Atlikus klininius ir radiologinius tyrimus buvo stebimas stabilus implantas, komplikacijų nestebėta, neatlikta nei viena revizinė operacija per 4 metų laikotarpį [13]. T. Harnroongroj ir kt. skelbtuose rezultatuose apie 33 visiško šokikaulio protezavimo atvejus, kurių funkcijos, vertinamos AOFAS vertinimo sistema, balas pagerėjo iki 76-78 per 10-36 metų laikotarpį [14]. 2021 metais atliktame tyrime pacientams, kuriems buvo atlikta totali šokikaulio artroplastika dėl AVN, po 18-36 mėnesių AOFAS balas pagerėjo nuo 26 iki 80. Implantai rentgenologiniuose vaizduose buvo stabilūs ir

išliko taisyklingoje anatominėje padėtyje [17]. Mūsų pristatomu atveju, po 6 metų AOFAS balas pagerėjo nuo 29 iki 84, stebimas reikšmingas funkcijos pagerėjimas - rezultatai panašūs į nagrinėtos literatūros atvejus. Analizuojant šiuos tyrimus, galime daryti išvadą, kad 3D individualūs šokikaulio implantai yra efektyvus metodas gydant šokikaulio AVN esant dideliame pažeidimo plotui bei kaulo defektui. Šis metodas leidžia pacientui anksčiau atkurti judėjimo funkciją po operacijos, užtikrina greitesnį sugijimą ir pagerina pėdos bei čiurnos funkciją. Taip pat galima išsaugoti kojos ilgį, sumažinti ženklus eisenos sutrikimus ir kitų sąnarių apkrovą. Dažniausias pacientų skundas prieš operaciją būna skausmas, kuris po operacijos išnyksta arba sumažėja iki labai silpno. Minėtas gydymo metodas yra naujas, tad trūksta tolesnių tyrimų, ypač dėl galimų komplikacijų, tokių kaip implanto migracija, pseudoartrozė, implanto nestabilumas bei lūžis [16]. Kadangi metodika yra gana nauja, Lietuvoje atliktos vos kelios minėtos operacijos. Literatūroje ir praktikoje trūksta tyrimų, siekiant nustatyti, kokia konstrukcija, implanto medžiaga bei protezavimo metodika yra tinkamiausia [15]. Atlikus šokikaulio pakeitimą individualiu 3D implantu, svarbu reguliariai sekti paciento būklę, atlikti vaizdo diagnostiką ir funkcinis testus.

Išvados

1. Visiškas šokikaulio pakeitimas 3D implantu yra puiki alternatyva šokikaulio AVN gydymui, lyginant su artrodeze, sinteze ir kaulų transplantacija esant dideliame kauliniam defektui.

2. Individualaus šokikaulio pakeitimo implantu metodas leidžia greičiau atkurti čiurnos funkciją po operacijos nei po artrodezės, išsaugant kojos ilgį ir žymiai sumažinant skausmingumą.

3. Visiškas šokikaulio pakeitimas 3D implantu yra nauja ir ne taip plačiai naudojama metodika, kaip kiti AVN gydymo būdai. Trūksta tolesnių mokslinių tyrimų, vertinančių implantų ilgaamžiškumą ir metodikos sėkmingumą.

Literatūra

- Jennison T, Dalgleish J, Sharpe I, Davies M, Goldberg A. Total talus replacements. *Foot & Ankle Orthopaedics* 2023;8(1). <https://doi.org/10.1177/24730114221151068>
- Matthews AH, Davis DD, Fish MJ, Stitson D. *Avascular necrosis*. StatPearls - NCBI Bookshelf 2023.
- Horst F, Gilbert BJ, Nunley JA. *Avascular necrosis of the talus: current treatment options*. *Foot and Ankle Clinics* 2004;9(4):757-773. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2004.08.001>
- Morita S, Taniguchi A, Miyamoto T, Kurokawa H, Takakura Y, Takakura Y, Tanaka Y. *The Long-Term Clinical Results of*

- Total Talar Replacement at 10 Years or More After Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2022;104(9):790-5.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.21.00922>
5. Taniguchi A, Tanaka Y. An Alumina Ceramic Total Talar Prosthesis for Avascular Necrosis of the Talus. *Foot Ankle Clinics* 2019;24(1):163-71.
<https://doi.org/10.1016/j.fcl.2018.10.004>
 6. Gross CE, Haughom B, Chahal J, Holmes GB Jr. Treatments for avascular necrosis of the talus: a systematic review. *Foot Ankle Specialist* 2014;7(5):387-397.
<https://doi.org/10.1177/1938640014521831>
 7. Pitts C, Alexander B, Washington J, Barranco H, Patel R, McGwin G, Shah AB. Factors affecting the outcomes of tibiotalar fusion. *The Bone and Joint Journal* 2020;102-B(3):345-351.
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-1325.R1>
 8. Rammelt S, Pycr J, Agren PH, Hartsock LA, Cronier P, Friscia DA, Hansen ST, Schaser K, Ljungqvist J, Sands AK. Tibiotalar fusion using the hindfoot arthrodesis nail: a multicenter study. *Foot Ankle International* 2013;34(9):1245-55.
<https://doi.org/10.1177/1071100713487526>
 9. Dagleish J, Sharpe I, Davies M, Goldberg A. Total talus replacements. *Foot Ankle Orthopaedics* 2023; 8(1).
<https://doi.org/10.1177/24730114221151068>
 10. West TA, Rush SM. Total talus replacement: case series and literature review. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2021;60(1):187-193.
<https://doi.org/10.1053/j.jfas.2020.08.018>
 11. Morita S, Taniguchi A, Miyamoto T, Kurokawa H, Takakura Y, Takakura Y, Tanaka Y. The Long-Term Clinical Results of Total Talar Replacement at 10 Years or More After Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2022;104(9):790-795.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.21.00922>
 12. Jennison T, Dagleish JS; Davies M, Sharpe IT, Goldberg AJ. Total Talus Replacement: A Systematic Review of the Literature. *Foot and Ankle Orthopaedics* 2022;7(4).
<https://doi.org/10.1177/2473011421S00709>
 13. Taniguchi A, Takakura Y, Tanaka Y, Kurokawa H, Tomiwa K, Matsuda T, Kumai T, Sugimoto K. An Alumina Ceramic Total Talar Prosthesis for Osteonecrosis of the Talus. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2015;97(16):1348-53.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01272>
 14. Harnroongroj T, Harnroongroj T. The Talar Body Prosthesis: Results at Ten to Thirty-six Years of Follow-up. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2014;96:1211-1218.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00377>
 15. Gross CE, Sershon RA, Frank JM, Easley ME, Holmes GB. Treatment of Osteonecrosis of the Talus. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2016; 4(7).
<https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.15.00087>
 16. Harnroongroj T, Harnroongroj T. The Talar Body Prosthesis: Results at Ten to Thirty-six Years of Follow-up. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2014;96(14):1211-1218.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00377>
 17. Mu MD, Yang QD, Chen W, Tao X, Zhang CK, Zhang X, Xie MM, Tang KL. Three dimension printing talar prostheses for total replacement in talar necrosis and collapse. *International Orthopaedics* 2021;45(9):2313-2321.
<https://doi.org/10.1007/s00264-021-04992-9>

TOTAL TALUS REPLACEMENT WITH A CUSTOM 3D IMPLANT DUE TO AVASCULAR NECROSIS OF THE TALUS: A CLINICAL CASE

G. Tamulionytė, V. Kimtys

Keywords: Avascular necrosis, 3D endoprosthesis, talus.

Summary

The replacement of the talus with a custom 3D printed implant is an innovative treatment method designed to address avascular necrosis of the talus, in cases of significant bone defect and degree of degeneration [1]. Traditional treatment methods such as osteosynthesis, arthrodesis, bone transplantation, or amputation limit the patient's mobility, shorten the leg, result in persistent gait disturbances after surgery, and are associated with a longer recovery time post-operation [3]. The replacement of the talus with a custom 3D implant allows for more effective restoration of ankle and foot functionality and reduces pain [3, 4]. 3D implants are designed based on the anatomical characteristics of the patient, utilizing computed tomography of the talus from the other leg to create a custom implant [5]. However, this method is new, and there is a lack of long-term results and further studies needed to determine the most suitable implant materials and prosthetic techniques [15]. We present the case of a 43-year-old woman diagnosed with avascular necrosis of the talus. For this patient, due to a significant bone defect, a custom talus prosthesis was tailored, created based on computed tomography images of the other leg. Seven years after the surgery, according to the American Orthopaedic Foot & Ankle Society (AOFAS) ankle-foot function assessment scale, the score increased from 29 to 84 out of a possible 100, and according to the European Foot and Ankle Society (EFAS) scale, it increased from 3 to 19 out of a possible 24.

Correspondence to: gintaretamu@gmail.com

Gauta 2024-11-26

VILSONO LIGA: KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ IR LITERATŪROS APŽVALGA

Rugilė Mučaitė², Mantvydas Žukas², Jolanta Šumskienė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Gastroenterologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Vilsono liga, kepenų transplantacija, gastroenterologija, neurologija.

Santrauka

Vilsono liga yra reta autosominė recesyvinė genetinė patologija, kuri sukelia vario metabolizmo sutrikimus. Dėl šių sutrikimų varis kaupiasi kepenyse, centrinėje nervų sistemoje ir kituose organuose, sukeldamas toksinius pažeidimus. Ligos simptomai įvairūs – nuo bendro silpnumo ir nuovargio iki sunkių neurologinių, psichiatrinų ar gyvybei grėsmingų kepenų funkcijos sutrikimų. Ankstyva ligos diagnostika ir tinkamas gydymas, įskaitant vario šalinimo terapiją ar kepenų transplantaciją, yra gyvybiškai svarbūs siekiant išvengti komplikacijų bei pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Straipsnyje pristatomas 26 metų paciento, sergančio Vilsono liga, klinikinis atvejis, kuris parodo nuoseklaus gydymo farmakoterapija svarbą, kepenų transplantacijos iššūkius bei tinkamų imunosupresinių vaistų parinkimo reikšmę. Siekiant įvertinti naujausias šio sutrikimo gydymo ir diagnostikos rekomendacijas, klinikinė analizė buvo papildyta literatūros apžvalga. Straipsnyje pabrėžiama kepenų transplantacija kaip vienintelis Vilsono ligos gydymo metodas, kurį panaudojus galima atkurti tinkamą vario apykaitą ir išgydyti šį sutrikimą.

Įvadas

Vilsono liga (VL) – autosominiu recesyviu būdu paveldima liga, dėl kurios audiniuose, ypač kepenyse ir smegenyse, kaupiasi vario perteklius [1]. VL sukelia ATP7B geno, esančio 13 chromosomos ilgojo peties viduryje (13q14.3–q21.1), mutacija. Esant šiai mutacijai inaktyvuojamas ATP7B pernešėjas, kurio funkcija – transmembraninė vario pernaša hepatocituose. Nesant ar sumažėjus ceruloplazmino koncentracijai, varis neišskiriamas su tulžimi ir kaupiasi kepenyse, sąlygodamas jų pažeidimą. ATP7B genas taip pat atsakingas už vario transportavimą ceruloplazmino sintezei, todėl esant

geno mutacijai kraujyje sumažėja šio baltymo koncentracija. Tačiau toksinio, su ceruloplazminu nesujungto vario koncentracija padidėja. Dėl organizme besikaupiančio toksinio vario pažeidžiamos ne tik kepenys, bet ir smegenys, akys, inkstai, bei pasireiškia VL simptomai [2]. Manoma, jog VL paplitimas yra nuo 1 iš 10 000 iki 1 iš 30 000 [3]. Kepenų funkcijos sutrikimo požymiai gali būti įvairūs – nuo besimptominio kepenų uždegiminių rodiklių padidėjimo iki žaibinio kepenų funkcijos nepakankamumo. Dažniausiai nurodomi ligos simptomai pradžioje būna gelta, anoreksija, pykinimas, vėmimas. Liga prasideda nuo transaminazių padidėjimo, kuris progresuoja iki lėtinio hepatito, fibrozės, o galutinėje stadijoje – kepenų cirozės (KC). KC progresavus atsiranda komplikacijos: koagulopatija, stemplės venų varikozės, encefalopatija. Neurologiniai VL simptomai yra įvairūs, tačiau dažniausiai būdinga ekstrapiramidinės sistemos disfunkcija. Akyse gali būti matomas Kayser–Fleischer (KF) žiedas dėl vario kaupimosi akies rainelėje. VL atveju gali pasireikšti ir psichiatrinė simptomatika. Retais atvejais pažeidžiami inkstai bei širdis [4]. Diagnozuoti šį sutrikimą padeda įvairūs tyrimai. Daugeliui ligonių nustatomas sumažėjusi ceruloplazmino koncentracija kraujyje. Diagnozei patvirtinti svarbi vario padidėjusi koncentracija šlapime, tačiau jo koncentracija serume neturi diagnostinės reikšmės. 15 proc. pacientų nustatoma hemolizinė anemija su neigiama Kumbso reakcija. Diagnozei patvirtinti svarbi kepenų biopsija – ji padeda nustatyti kepenų steatozę, fibrozę bei vario kiekį kepenyse. Ligai diagnozuoti naudojami ir genetiniai tyrimai [5]. Farmakologinė terapija šiuo metu yra pagrindinis sergančiųjų VL gydymo metodas, tačiau nė vienu iš šių gydymo būdų negalima visiškai išgydyti ligos, tad VL sergantieji gydomi visą gyvenimą. VL gydymui naudojami vaistai skirstomi į dvi grupes: chelatorius ir cinko druskas. Chelatoriai, įskaitant D–penicilaminą ir trientiną, mažina vario kiekį, skatindami varį išsiskirti su šlapimu, o cinko druskos mažina vario pasisavinimą iš virškinimo trakto. Esant nesėkmingam konservatyviam gydymui ar pasireiš-

kus ūminiam kepenų funkcijos nepakankamumui (KFN), atliekama kepenų transplantacija [6].

Tyrimo tikslas – pateikti literatūros apžvalgą apie sergančių Vilsono liga indikacijas kepenų transplantacijai ir aprašyti 26 metų paciento, sergančio Vilsono liga, klinikinį atvejį.

Klinikinis atvejis

26 metų vyras atvyko į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikas (LSMUL KK), skųsdamasis silpnumu, nuovargiu, diskomfortu dešinėje viršutinėje pilvo dalyje bei rankų tremoru. Objektyvaus tyrimo metu stebėtas intensinis tremoras, asteriksas, ataksiška eisena, gelta. Atlikus tyrimus, nustatyta VL ir KC. Nuo 2003 iki 2012 m. gydytas D–penicilaminu, silmarinu, laktulioze bei pagal reikalą valomosiomis klizmomis. Pacientas apie metus laiko nutraukė paskirtą medikamentinį gydymą, dėl to liga progresavo. Tai pasireiškė stemplės varikozinių venų kraujavimu, KFN (MELD 21, Child–Pugh B), sąlygotu VL. Konsiliumo sprendimu nutarta atlikti kepenų transplantaciją. Atlikus kepenų transplantaciją, taikyta imunosupresija tacrolimus, tačiau dinamikoje ryškėjant encefalopatijai ir negalint atmesti šalutinio tacrolimus poveikio, imunosupresija pakeista į ciklosporiną ir mikofenolato mofetilį. Stebėta teigiama klinikinė ir laboratorinių tyrimų dinamika. Praėjus savaitei po transplantacijos, diagnozuota a. hepatica trombozė, todėl pacientas peroperuotas. Pooperacinė eiga sklandi, taikytas reabilitacinis gydymas. Dėl pooperacinės bendro tulžies latako (BTL) striktūros atlikta hepatikojejunostomija. Po atliktos kepenų transplantacijos indikacijų skirti vario kiekį mažinančius vaistus nebuvo. Po dvejų metų dėl besikartojančio absceduojančio cholangito pacientas stacionarizuotas LSMUL KK gastroenterologijos skyriuje: atlikta perkutaninė transhepatinė angiografija, BTL stentavimas, abscesų drenavimas, o dėl sepsio gydytas intensyvosios terapijos skyriuje. Būklei blogėjant, progresuojant kepenų funkcijos nepakankamumui, atsiradus potencialiam donorui, atlikta skubi kepenų retransplantacija. Pooperacinis laikotarpis komplikavosi kraujavimu iš a. hepatica, atlikta plastika autovena. Tęstas imunosupresinis gydymas ciklosporinu, mikofenolato mofetiliu; trombozių prevencijai – aspirinas. Praėjus aštuoneriems metams po antrosios kepenų transplantacijos, pacientas ir toliau vartoja imunosupresinį gydymą. Naujų komplikacijų nenustatyta, jo būklė išlieka gera.

Vilsono ligos klinika. Hepatinei VL formai būdingi simptomai dažniausiai pasireiškia dėl KC sukeltos portinės hipertenzijos. Sergantieji gali skųstis gelta, anoreksija, vėmimu, silpnumu, pilvo skausmu. Apžiūros metu stebimas ascitas, hepatosplenomegalija. Gali pasireikšti varikozinis kraujavimas. Yra aprašyta įvairių VL būdingų hepatinės

formos apraiškų. Tai gali būti asimptominė forma, patvirtinama remiantis biocheminių tyrimų pokyčiais, radiologiniais tyrimais, histologiniais radiniais. Taip pat būdingas hepatitas ar KC (kompensuota ar dekompensuota), kuri dažniausiai nustatoma patvirtinant VL diagnozę, bei ŪKFN arba žaibinė VL forma, dažniausiai nustatoma jaunoms moterims bei pacientams, kurie nutraukė reikiamą gydymą [5].

Neurologiniai VL požymiai gali pasireikšti prieš hepatinius simptomus, kartu su jais arba po kelerių metų nuo kepenų pažaidos požymių. Daugumai pacientų nervų sistemos sutrikimo požymiai pasireiškia jau diagnozavus KC. Dažniausiai nukenčia pamato branduoliai ir smegenų kamienas. Paprastai pacientams pasireiškia ataksija, nerangumas. Ligai progresavus, gali pasireikšti distonija, tremoras, parkinsonizmas, traukuliai [7]. Pirminės diagnozės metu 10–20 proc. pacientų nustatomi psichiatriniai sutrikimai. Dažniausiai pastebimas padidėjęs impulsyvumas, emocinis labilumas, depresija, nerimas, psichozė, pakitęs elgesys ir asmenybės pokyčiai [8].

KF žiedai – vario depozitai aplink ragena, nustatomi net 95 proc. pacientų, kuriems pasireiškia neurologiniai simptomai ir 50 proc. tiems, kuriems yra asimptominė arba hepatinė VL forma. Šis simptomas yra svarbus VL diagnostinis požymis, o jo išnykimas rodo veiksmingą gydymą [3].

Vario depozitai gali pažeisti inkstų kanalėlius, sukeldami į Falkoni sindromą panašią simptomatiką. Kai kuriems pacientams pasireiškia izoliuota proteinurija, 15 proc. ligonių susidaro konkretai inkstuose.

Net 20–50 proc. pacientų pasireiškia artropatijos, pažeidžiančios stuburą ir didžiuosius galūnių sąnarius. Daugiau nei pusei pacientų rentgenologiniuose tyrimuose stebima osteoporozė.

Sergant VL, gali būti pažeista širdis, kurios pažaida sukelia širdies nepakankamumo vystymąsi bei aritmijas [9].

Paveldimumas ir paplitimas. VL yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią sukelia ATP7B mutacija. Šis genas koduoja varį pernešančią P tipo adenozino trifosfatazę, kuri atsakinga už transmembraninę vario pernašą hepatocituose. ATP7B genas taip pat atsakingas už vario transportavimą ceruloplazmino sintezei. Šis genas randamas 13 chromosomos ilgojo peties viduryje (13q14.3–q21.1) ir susideda iš 20 intronų bei 21 egzono. Yra nustatyta apie 800 šio geno mutacijų, tačiau ne visos sukelia VL. Todėl šios ligos patvirtinimui reikalingas ne tik genetinis tyrimas, bet ir kitais laboratoriniais metodais nustatytas vario apykaitos sutrikimas [10]. Didžiausias ATP7B geno ekspresyvumas stebimas kepenyse, tačiau baltymo randama smegenyse, inkstuose, kepenyse, plaučiuose, žarnyne, placentoje ir pieno liaukose. Manoma, jog VL paplitimas yra nuo 1 iš 10 000 iki 1 iš 30 000. Remiantis šiais duomenimis, 1 iš 90 žmonių

nešioja pakitusį ATP7B geną. Ligos paplitimas tarp vyrų ir moterų yra vienodas, tačiau moterims labiau būdingas ŪKFN, o vyrams dažnesni neurologiniai simptomai [3].

Vilsono ligos diagnostika. Įtariant VL, svarbu išsiaiškinti, ar niekas iš artimųjų nesirgo VL, nebuvo ankstyvos mirties dėl kepenų ligos, ar artimiesiems jauname amžiuje nepasireiškė neurologiniai simptomai bei psichikos sutrikimai. Svarbų vaidmenį atlieka pilvo organų, akių bei neurologinė apžiūra ir apčiuopa. Oftalmologinio tyrimo metu, naudojant plyšinę lempą arba priekinio segmento optinę koherentinę tomografiją, įvertinami KF žiedai bei priekinės akies kameros segmentai. Atliekant biocheminius kepenų tyrimus, stebimas bilirubino padidėjimas, $AST > ALT$. Ryškėjant kepenų pažeidimui, ilgėja protrombino laikas, mažėja albumino koncentracija. Vario metabolizmo tyrimai apima ceruloplazmino ir vario koncentracijos įvertinimą kraujo serume, pradinį 24 valandų vario išsiskyrimą su šlapimu bei kepenų biopsiją. Diagnozuojant VL, būdinga sumažėjusi ceruloplazmino koncentracija, padidėjusi vario koncentracija kraujo serume bei didelis vario kiekis šlapime. Atlikus kepenų biopsiją, įvertinamas steatozės ir fibrozės laipsnis. Taikant histocheminius bei kiekybinius vario tyrimus, nustatoma vario koncentracija kepenyse. Genetinis tyrimas yra brangus, tačiau tinka nustatyti diagnozę esant besimptomai ligos stadijai. Šis diagnostinis metodas gali būti naudojamas kaip pradinis tyrimas, jei yra didelė tikimybė, jog pacientas sirgs VL arba jeigu tyrimas naudojamas šeimos narių patikrai, kai probandui buvo rastos dvi ligai būdingos mutacijos – po vieną dviejų probandų alelyje. VL diagnozei pagrįsti taip pat naudojama Leipcigo balų sistema [11].

Gydymas. Veiksmingas VL gydymas remiasi dviem pagrindiniais metodais: farmakoterapija ir chirurgine intervencija. Pirmo pasirinkimo vaistai VL gydymui yra vario chelatai: D–penicilaminas ir trientinas, kurie didina vario išsiskyrimą su šlapimu, taip pašalindami vario perteklių iš organizmo. Pašalinus vario perteklių, skiriamas palaikomasis gydymas, vaistai vartojami visą gyvenimą, siekiant išvengti pakartotinio jo kaupimosi organizme. Antros – trečios eilės gydymui skiriamos cinko druskos, kurios slopina vario absorbciją plonojoje žarnoje, padidindamos metalotioneino reguliaciją [12]. Be to, yra veiksminga dieta, kurios metu vartojami mažai vario turintys produktai [13]. Galiausiai, taikomas chirurginis gydymas, kai konservatyvūs gydymo metodai neveiksmingi arba yra kontraindikuotini [14]. Nors dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi dieta bei farmakoterapija, 5–10 proc. pacientų vis tik reikalinga kepenų transplantacija [15].

Kepenų transplantacija sergant Vilsono liga. Kepenų transplantacija jauniems VL sergantiems pacientams suteikia puikius pasveikimo rezultatus, palyginti su kitomis ligomis,

kurių gydymui taip pat reikalinga kepenų transplantacija. Kadangi VL sukiantis genas ekspresyviausias kepenyse, jas transplantavus, išnyksta recidyvo galimybė. Tačiau kai kuriems pacientams, turintiems neurologinių simptomų, kepenų transplantacija gali nepagerinti jų būklės. Todėl itin svarbi tinkama ligonių, sergančių VL, atranka kepenų transplantacijai [16].

Kepenų transplantacija VL sergantiems pacientams indukuotina esant ŪKFN, kuris gali būti pirmoji ligos išraiška, arba atsirasti pacientui nutraukus skirtą gydymą. Kita indikacija yra ligos progresavimas iki gydymui atsparios dekompenсуotos KC [12]. Indikacijos atlikti kepenų transplantaciją ligoniams, sergantiems sunkia neurologine ligos forma, nesant kepenų funkcijos nepakankamumo, yra ginčytinos. Manoma, jog pacientų, turinčių hepatinę bei silpną ar vidutinę neurologinę simptomatiką, išgyvenamumas statistiškai nereikšmingai mažesnis nei turinčių tik hepatinę simptomatiką. Tačiau esant sunkiam neurologiniam sutrikimui, pacientų išgyvenamumas itin reikšmingai žemas. Kai kurie ekspertai teigia, jog esant ilgalaikiai neurologini VL sukeltai patologijai, kepenų transplantacija turėtų būti kontraindikuotina, nes gydymo veiksmingumas abejotinas. Neuropsichiatrinių simptomų buvimas taip pat laikomas blogos prognozės žymeniu. Jei pasireiškia tik šie simptomai, kepenų transplantacija kontraindikuotina, nes jie gali būti gydomi farmakologinėmis priemonėmis, o gydymas po transplantacijos gali pabloginti pacientų būklę. Be to, pati procedūra gali būti neveiksminga [14].

Pasireiškus ŪKFN sergant VL, mirtingumas 100 proc. Mirtingumą skatina šios būklės metu kylančios komplikacijos: kraujotakos nepakankamumas, krešėjimo sutrikimai, infekcijos, inkstų funkcijos nepakankamumas, smegenų edema ir intrakranijinė hipertenzija. Būtent dėl to svarbios priemonės, suteikiančios pacientams laiko gauti vienintelį gyvybę išsaugantį gydymą – kepenų transplantaciją. Gydančiam dėl VL išsivysčiusį kepenų funkcijos nepakankamumą, svarbu atkreipti dėmesį į toksinio vario koncentracijos padidėjimą dėl ūmios kepenų pažeidimo. Šis procesas skatina hemolizę bei inkstų pažeidimą, todėl pacientų, sergančių VL, būklė atliekant kepenų transplantaciją yra sunkesnė negu kitų asmenų. Ši problema sprendžiama įvairiais metodais: taikant albumino dializę, plazmaferezę, hemofiltraciją. Kiekvienas iš šių metodų šalina toksinį varį skirtingais veikimo mechanizmais [17].

Nors dauguma VL sergančiųjų gali būti sėkmingai gydomi vaistais ir dieta, 5–10 proc. pacientų indikuotina kepenų transplantacija. LSMUL KK nuo 1991 metų kepenų transplantacijos buvo atliktos vos 2 asmenims dėl KC, sąlygotos VL. Vidutiniškai per metus Lietuvoje atliekama apie 15–20 kepenų transplantacijų. 2023 metais buvo pasiektas naujas

rekordas – atlikta 30 kepenų transplantacijų [18]. 2021 metais Europoje buvo atliktos 9 858 kepenų transplantacijos, tais pačiais metais Jungtinėse Amerikos Valstijose – 8 250. Vengrijoje nuo 1996 iki 2017 buvo atliktos 24 kepenų transplantacijos dėl VL [19]. Remiantis Prancūzijos duomenimis, dėl VL atlikta kepenų transplantacija pasižymi aukštu išgyvenamumu lyginant su kitomis ligomis: 89 proc. 1 metais ir 87 proc. 5, 10, 15, 20 metais. Šiuos rezultatus galima paaikškinti maža VL recidyvo tikimybe persodinus kepenis, jaunu vidutiniu pacientų amžiumi bei trumpu laikotarpiu nuo sunkios ligos pradžios iki kepenų transplantacijos [20].

Dažniausios VL sirgusių pacientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija, mirties priežastys: sepsis (42,7 proc.), transplantato nefunkcionavimas (8,7 proc.), chirurginės komplikacijos (7,7 proc.), širdies ir kraujagyslių ligos (6,8 proc.), B ląstelių limfoma (4,8 proc.), transplantato atmetimo reakcijos (3,8 proc.), kraujavimas (2,9 proc.), smegenų abscesas (2,9 proc.), kitos priežastys (19,4 proc.) [21].

Atlikus kepenų transplantaciją, pradinis imunosupresinis gydymas pradedamas operacijos metu ir tęsiamas visą gyvenimą. Laikui bėgant mažinamos vaistų dozės, pacientas nuolatos konsultuojamas gydytojo gastroenterologo. Vaistų schemos parenkamos individualiai pagal paciento būklę ir gretutines ligas. Optimalios imunosupresijos tikslas yra išvengti transplantuoto organo atmetimo reakcijos, nesukeliant nepageidaujamo šalutinio poveikio. Jaunam asmeniui sergant VL, naudojamos standartinės imunosupresijos schemos. Išimtyms taikomos pacientams, kuriems pasireiškė encefalopatija arba neurologinė pažeidimas. Imunosupresijai užtikrinti pradinį laikotarpį po transplantacijos paprastai naudojami steroidai, o po to pereinama prie ilgalaikio kalcineurino inhibitorių, ciklosporino A, tacrolimo ar mTOR inhibitorių vartojimo. Tacrolimas, kalcineurino inhibitorius, yra pirmo pasirinkimo vaistas ilgalaikiam imunosupresiniam gydymui po kepenų transplantacijos, nes reikšmingai mažina ūmios transplantuoto organo atmetimo reakcijos tikimybę. Vartojant šį vaistą, didesnė neurologinių simptomų atsiradimo tikimybė, todėl tokiems pacientams imunosupresijai užtikrinti naudojamas ciklosporinas A arba mTOR inhibitorius. Kartais, norint išvengti traukulių, po transplantacijos naudojamos mažos kalcineurino inhibitorių dozės, stebima ir atitinkamai koreguojama magnio koncentracija kraujyje. Pacientams, kuriems sutriko inkstų funkcija arba pasireiškė ūmi transplantuoto organo atmetimo reakcija, prie įprastos imunosupresijos terapijos pridedamas azatioprinas, mofetilio mikofenolatas arba kortikosteroidai. Kai kuriems pacientams, laikui bėgant, imunosupresinis gydymas gali būti nutrauktas, tačiau tam naudojamos imunosupresijos schemos yra tik eksperimentinės [22].

Išvados

1. Pagrindinis Vilsono ligos gydymo būdas yra farmako-

terapija, o dieta atlieka tik pagalbinį vaidmenį; rekomenduojama jos laikytis, siekiant pagerinti gydymo veiksmingumą.

2. Nutraukus gydymą D–penicilaminu, išsivysto gyvybei pavojingos komplikacijos, dėl kurių indikuotina skubi kepenų transplantacija.

3. Kepenų transplantacija yra vienintelis būdas, išgydantis Vilsono ligą, nes esant transplantuotoms kepenims normalizuojasi vario metabolizmas.

4. Po kepenų transplantacijos, Vilsono liga sergantiems pacientams skiriamas imunitetą slopinančius vaistus, svarbu atsižvelgti į neurologinę būklę, nes dažniausiai vartojamas tacrolimus ir kiti imunosupresiniai preparatai gali sukelti neurologines komplikacijas.

5. Nors daugumai pacientų po atliktos kepenų transplantacijos gyvenimo kokybė pastebimai pagerėja, kai kuriems reikalinga retransplantacija dėl nefunkcionuojančių persodintų kepenų, lėtinės transplantato atmetimo reakcijos ar kitų priežasčių.

6. Kepenų transplantacija, atliekama dėl Vilsono ligos, pasižymi aukštu išgyvenamumo rodikliu. Taikant šį gydymą, recidyvo tikimybė maža; procedūra dažniausiai atliekama jauniems pacientams, o laikotarpis nuo ligos pasireiškimo iki transplantacijos būna trumpas.

Literatūra

1. Kahrman CY, Islek A, Tatar A, Özdemir Ö, Mardinglu A, Turkez H. A novel mutation of ATP7B gene in a case of Wilson disease. *Medicina (Lithuania)* 2021;57(2):1-5. <https://doi.org/10.3390/medicina57020123>
2. Gromadzka G, Bendykowska M, Przybyłkowski A. Wilson's Disease-Genetic Puzzles with Diagnostic Implications. *Diagnostics* 2024;13(7):1287. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071287>
3. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology* 2020;71(2):722-32. <https://doi.org/10.1002/hep.30911>
4. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson's disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;56-57:101768. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101768>
5. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H, Russo MW, Nishikawa H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(21):5097. <https://doi.org/10.3390/jcm10215097>
6. Tang S, Bai L, Hou W, Hu Z, Chen X, Zhao J, et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of d-Penicillamine and Zinc Salt Treatment for Symptomatic Wilson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:847436. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847436>

7. Guindi M. Wilson disease. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(6):415-422.
<https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.008>
8. Manchia M, Paribello P, Pinna M, Faa G. The Role of Copper Overload in Modulating Neuropsychiatric Symptoms. *Int J Mol Sci* 2024;25(12):6487.
<https://doi.org/10.3390/ijms25126487>
9. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med* 2021;10(21).
<https://doi.org/10.3390/jcm10215097>
10. Medici V, LaSalle JM. Genetics and epigenetic factors of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S58-S58.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.67>
11. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023;77(4):1428-55. <https://doi.org/10.1002/hep.32805>
12. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(10):1053-61.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326123>
13. Teufel-Schäfer U, Forster C, Schaefer N. Low Copper Diet-A Therapeutic Option for Wilson Disease? *Children* 2022;9(8):1132.
<https://doi.org/10.3390/children9081132>
14. Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, Brunet AS, Broussolle E, Laurencin C, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology* 2020;94(21):E2189-202.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009474>
15. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Management of Wilson Disease: 2022 Practice Guidance on Wilson Disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022.
<https://doi.org/10.1002/hep.32801>
16. Ortiz JF, Morillo Cox Á, Tambo W, Eskander N, Wirth M, Valdez M, et al. Neurological Manifestations of Wilson's Disease: Pathophysiology and Localization of Each Component. *Cureus* 2020.
<https://doi.org/10.7759/cureus.11509>
17. Ferrarese A, Cazzagon N, Burra P. Liver transplantation for Wilson disease: Current knowledge and future perspectives. *Liver Transpl* 2024;30(12):1289-1303.
<https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000422>
18. IRODaT - International Registry on Organ Donation and Transplantation <https://www.irodat.org/?p=database&c=LT#data>
19. Németh D, Folhoffer A, László SB, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, et al. Májátültetés Wilson-kóros betegekben, 1996-2017. *Orv Hetil* 2019;160(51):2021-5.
<https://doi.org/10.1556/650.2019.31582>
20. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014;60(3):579-89.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.025>
21. Turgut E, Aydin C, Kayaalp C, Yilmaz S. Liver transplantation in Wilson's disease: A systematic review. *Annals of Liver Transplantation* 2021;1(2):113-22.
<https://doi.org/10.52604/alt.21.0018>
22. Au KP, Chok KSH. Immunotherapy after liver transplantation: Where are we now? *World J Gastrointest Surg* 2021;13(10):1267-78.
<https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i10.1267>

WILSON'S DISEASE. CLINICAL CASE ANALYSIS AND LITERATURE REVIEW

R. Mučaitė, M. Žukas, J. Šumskienė

Keywords: Wilson's disease, liver transplantation, neurology, gastroenterology.

Summary

Wilson's disease is a rare autosomal recessive genetic illness characterized by a disorder of copper metabolism. This pathology leads to the accumulation of copper in the liver, central nervous system and other organs, causing progressive toxic effects. Clinical symptoms are diverse and can range from nonspecific symptoms, such as weakness and fatigue, to severe neurological, psychiatric disorders or life-threatening complications of liver dysfunction. Early diagnosis of the disease and appropriate treatment, including copper removal therapy and, if necessary, liver transplantation, are essential to prevent irreversible complications and improve patient's quality of life. The article presents a clinical case of a 26-year-old patient with Wilson's disease, emphasizing the importance of consistent pharmacotherapy, the challenges of liver transplantation and individual selection of appropriate immunosuppressive medications. To assess the latest recommendations for the treatment and diagnosis of the disorder, the clinical analysis is supplemented with a literature review. The article emphasizes liver transplantation as the only treatment method for Wilson's disease that can restore copper metabolism and cure this disorder.

Correspondence to: zukasmantvydas2000@gmail.com

Gauta 2024-12-12

GYDYMUI REZISTENTIŠKA CITOMEGALOVIRUSINĖ INFEKCIJA PO INKSTŲ TRANSPLANTACIJOS. KLINIKINIS ATVEJIS

Rugilė Petruokaitė¹, Ugnė Putreikė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Nefrologijos centras*

Raktažodžiai: inkstų transplantacija, citomegalovirusinė infekcija, citomegalovirusas, atsparumas vaistams.

Santrauka

Citomegalo virusinė infekcija yra viena iš dažniausių oportunistinių infekcijų pacientams po solidinių organų bei kraujodaros ląstelių transplantacijos. Imunosupresiniams asmenims infekcija gali būti gyvybei pavojinga, nes jiems didesnė komplikacijų rizika. Citomegaloviruso DNR kraujyje nustatymas kiekybiniu PGR metodu yra pagrindinis diagnostikos būdas. Ši infekcija dažniausiai gydoma gancikloviru ir valgancikloviru. Mutacijos UL97 ir UL54 genuose lemia CMV atsparumą gydymui. Citomegalo virusinės infekcijos prevencija svarbi transplantato išgyvenamumui, sumažina reikšmingų komplikacijų riziką. Šiame straipsnyje aptariamas gydymui atsparios citomegalovirusinės infekcijos po inkstų transplantacijos iš seropozityvaus donoro atvejis, kai nustatyta mutacija CMV UL 97 gene.

Įvadas

Citomegalo virusinė (CMV) infekcija yra viena iš dažniausių oportunistinių infekcijų, darančių įtaką solidinio organo transplantacijos (SOT) rezultatams, susijusi su ilgesne hospitalizacijos trukme ir padidėjusia mirties rizika [1–3]. Citomegalovirusas – reikšmingiausias patogenas, sukeliantis ligas transplantuotiems pacientams dėl jo tiesioginio (susijusio su viruso replikacija) ir netiesioginio (indukuotos imunosupresijos pasekmė) poveikio [4]. Infekcija retai pasireiškia klinikiniais požymiais, tačiau naujagimiams ir imunosupresiniams asmenims gali išsivystyti net gyvybei pavojingos būklės [5]. Pasaulyje 50-97 proc. populiacijos yra persirgę CMV, tačiau gali to nežinoti [1,6,7]. Dažniausiai užsikrečiama sąlyčio būdu, tačiau vienas iš perdavimo būdų – organų transplantacija [7]. Citomegalo virusas gali pažeisti įvairius organus-taikinius ir sukelti plaučių uždegimą, hepatitą, retinitą, encefalitą, miokarditą ir nefritą [1].

Transplantuotų pacientų imuninė sistema yra susilpninta, todėl jiems padidėja CMV infekcijos komplikacijų rizika [5]. CMV infekcijos išsivystymo rizika priklauso nuo donoro ir recipiento serologinio statuso, recipiento amžiaus, prevencinės terapijos trukmės, imunosupresinės terapijos intensyvumo [3,8]. Esant CMV infekcijai, paciento laboratoriniuose tyrimuose gali būti stebima leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, specifiniais tyrimais nustatomas pats virusas ar antikūnai prieš jį [5,9]. Kiekybinis PGR tyrimas CMV DNR kraujyje nustatyti yra pagrindinis diagnostikos metodas dėl didelio jautrumo ir našumo [5]. CMV infekcijos gydymui svarbūs antivirusiniai vaistai, kurie slopina CMV replikaciją, veikdami CMV DNR polimerazę [2]. Dažniausiai gydymui skiriamas gancikloviras ir valgancikloviras [2]. Mutacijos UL97 ir UL54 genuose gali lemti atsparumą ganciklovirui [2]. CMV profilaktika padidina transplantato išgyvenamumo tikimybę ir sumažina mirties nuo potencialiai letalių komplikacijų riziką [10].

Tyrimo tikslas – pristatyti pacientės, sergančios gydymui atsparia citomegalo virusine infekcija po inkstų transplantacijos, klinikinį atvejį ir išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie citomegalo virusinės infekcijos klinikinę raišką, diagnostikos metodus ir gydymo galimybes.

Atvejo aprašymas

2022 m. vasarį 23 metų pacientei gydytojų konsiliumo buvo nuspręsta transplantuoti kadaverinį inkstą. Buvo didelė CMV infekcijos rizika, nes recipientė – CMV seronegatyvi (R), o donoras – CMV seropozityvus (D⁺). Taip pat buvo nustatyta didelė imunologinė rizika. Transplantato ir recipiento kraujagyslių anastomozės buvo suformuotos „galas į šoną“. Atkurta transplantato kraujotaka, kurios bendras išemijos laikas sudarė 12 valandų 20 minučių. Kraujotaka atsikūrė lėtai. Transplantate infarkto zonų nebuvo. Pooperacinė eiga buvo sklandi, nors transplantato veikla buvo uždelsta. Po 2 dienų po operacijos buvo atlikta hemodializė. Pacientės

infekcinių ligų žymenys (hepatito B, hepatito C, CMV, ŽIV, SARS-CoV-2) buvo neigiami, tačiau nustatytas teigiamas EBV-VCA IgG (anti EBBA IgG ir EBV AA IgG neigiami, taigi infekcija tuo metu nebuvo aktyvi).

Pacientei vaikystėje buvo diagnozuota lėtinė inkstų liga dėl pasireiškusių juvenilinės nefronoftizės. Be to, ji serga pirmine arterine hipertenzija (II laipsnio), antrine hiperparati-roze ir gastroezofaginio reflukso liga, komplikuota eroziniais ezofagitu. 2016 m. jai buvo atlikta inksto transplantacija iš kadaverinio donoro, esant vidutinei imunologinei rizikai (CMV R-/D). 2019 metais transplantatas buvo pašalintas dėl galutinės stadijos transplantuoto inksto nepakankamumo. Po operacijos pradėta taikyti imunosupresija pagal sudarytą planą: mikofenolato mofetilis (MMF), metilprednizolonas, takrolimusas. Taip pat taikytas antibakterinis gydymas bisep-toliu, gastroprotekcijai paskirta protonų pompos inhibitorių, taikoma antitrombinė profilaktika. CMV infekcijos profi-laktikai skirtas valganciklovirus (450 mg 1 kartą per dieną). Gydymo procese kreatinino koncentracija sumažėjo nuo 459 $\mu\text{mol/l}$ iki 183 $\mu\text{mol/l}$, šlapalas – nuo 35 iki 12,2 mmol/l . 2022 metų kovo mėnesį ambulatoriniam gydymui išleidžia-mos pacientės paros diurezė buvo adekvati gaunamų skysčių kiekiui. Echoskopuojant hidronefrozės požymių nestebėta, glomerulų filtracijos greitis (GFG) – 27 mL/min/1,73 m^2 .

Ambulatorinio pacientės stebėjimo metu buvo pastebėtas augantis CMV kopijų skaičius kraujyje, didėjanti kreatinino koncentracija ir prastėjanti transplantato veikla. Pacientė gydyta geriamuoju valgancikloviru. Skiriant šį standartinį gydymą inkstų funkcija toliau prastėjo. Nors CMV kopijų kraujyje mažėjo, stiprėjo CMV infekcijos požymiai (pilvo skausmai, pykinimas, viduriavimas). 2022 metų gegužę pa-cientė hospitalizuota ir gydyta intraveniniu gancikloviru. Gydymo fone stebėta progresuojanti leukopenija, neutro-penija, koreguotas imunosupresinis gydymas, sumažintos gancikloviro dozės. Gydant stacionare, kraujyje sumažėjo kreatinino koncentracija ir CMV kopijų skaičius (nuo 1630 iki 188 kopijų/ml). 2022 metų birželį vėl ėmė augti CMV kopijų skaičius, prastėti transplantato veikla. Diagnozuotas antikūnų sukeltas transplantato atmetimas, gydymui taikyta Marrakesh schema be rituksimabo. CMV infekcijai gydyti vėl buvo paskirtas ganciklovirus, tačiau, nesant pakankamo atsako, gydymas pakeistas foskarnetu. Foskarnetas sukėlė stiprų pykinimą ir blogino transplantato veiklą, todėl vėl grįžta prie gancikloviro.

Praėjus 7 mėnesiams po transplantacijos, buvo pa-tvirtintas pacientės CMV viruso atsparumas standartiniam gydymui, nustatant C603W mutaciją CMV UL97 gene. Ši mutacija 5-10 kartų padidina pusinę maksimalią slopinančią gancikloviro koncentraciją (IC50) [11]. Pacientės simptomai išliko, o jos būklė blogėjo. Kadangi patvirtintas atsparumas

valganciklovirui, ganciclovirui ir foskarnetui, šie vaistai pacientei sukėlė ryškius šalutinius reiškinius, todėl aktyvus CMV infekcijos gydymas nebuvo taikytas, o pacientė buvo gydoma simptomaiškai.

2022 metų spalį pacientei nustatyta transplantato inkstų arterijos žiočių ~90 proc. stenozė ir atliktas stentavimas. Tuo metu kraujyje nustatyta 188 456 CMV kopijų/ml, 215 kopijų/ml išmatose. Šios hospitalizacijos metu gautas naujas vaistas maribavirus 2 mėn. trukmės gydymo kursui, skirta dozė 400 mg 2 kartus per dieną *per os*. Gydymo procese ženkliai pagerėjo pacientės būklė – išnyko krūtinės ir pilvo skausmai, viduriavimas. CMV DNR kraujyje sumažėjo nuo maksimalaus nustatyto 327 200 kopijų/ml skaičiaus iki 92 kopijų/ml, pagerėjo transplantato veikla. Pacientei baigus maribaviro kursą, per mėnesį vėl ženkliai (nuo 94 iki 3422 kopijų/ml) padaugėjo CMV kopijų skaičius kraujyje, padidėjo kreatinino koncentracija, atsinaujino CMV infekcijos simptomai. Kadangi neskiriant efektyvaus gydymo kopijų skaičius ir toliau didės, pacientės būklė ir transplantato veikla prastės, nuspręsta tęsti gydymą maribaviru. Kol bus gautas šis vaistas, gydymui buvo skiriamas žmogaus citomegalo viruso imunoglobulinas. Po gydymo simptomai sumažėjo, ir pacientė buvo išleista ambulatorinei priežiūrai. Po kelių dienų ji vėl pradėjo skųstis viduriavimu, krūtinės skausmu, bendru silpnumu ir apetito stoka. CMV kopijų skaičius pa-didėjo nuo 19 160 kopijų/ml iki 49 740 kopijų/ml.

2023 m. sausį nustatyta transplantato šlapimtakio strik-tūra ir kalcifikatai, stentuota. 2023 m. vasarį, atsižvelgda-mas į blogėjančią pacientės būklę ir CMV kopijų skaičiaus didėjimą, nefrologų konsiliumas nusprendė kaip paskutinę gydymo galimybę skirti žmogaus citomegalo viruso imu-noglobuliną. Gydymas buvo numatytas 3 mėnesiams pagal rekomenduojamą schemą: 4 ir 7 gydymo dieną skirti po 4 ml/kg, 12 ir 16 gydymo dieną – po 2 ml/kg, o vėliau kas 15 dienų – po 1 ml/kg vaistinio preparato. Kaip kito CMV kopijų skaičius taikant šią schemą, pavaizduota 1 lentelėje.

Baigus šį gydymą ir dar nepradėjus vartoti maribaviro, kopijų skaičius išaugo nuo 647 iki 2 980 kopijų/ml. Pradėjus gydymą maribaviru, šis skaičius sumažėjo iki 487 kopijų/ml. Po dviejų savaitių pertraukos kopijų skaičius vėl padidėjo iki 6080 kopijų/ml, tačiau atnaujinus gydymą, CMV DNR kopijų skaičius sparčiai mažėjo. Baigus gydymą maribaviru,

1 lentelė. CMV kopijų skaičiaus kitimas, gydant žmogaus citome-galo viruso imunoglobulinu.

Gydymo diena	Prieš gydymą	10	59	78	Po gydymo
CMV kopijų skaičius (kopijų/ml)	44 900	10 458	69 000	26 505	647

grįžta prie gydymo žmogaus citomegalo viruso imunoglobulinu pagal tą pačią schemą. Nefrologų konsiliumo sprendimu, gydymą galima tęsti iki 12 mėnesių, jei po 3 mėnesių gydymo efektas buvo nepakankamas. Šiuo metu pacientei kas 15 dienų sulašinama šio preparato dozė.

Diskusija

CMV infekcija perseraga iki 97 proc. pasaulio gyventojų [1]. Po pirminės infekcijos CMV išlieka organizme kaip latentinis virusas ir gali reaktyvuotis ar būti perduotas jautriems asmenims, pavyzdžiui, solidinių organų transplantacijos (SOT) recipientams [1]. Kadangi CMV vakcinosis dar nėra patvirtintos, transplantuotiems pacientams infekcijos prevencijai taikoma išankstinė antivirusinė terapija, tačiau šiai strategijai reikalingas aktyvus CMV replikacijos stebėjimas, t.y. dažnai atliekami veninio kraujo tyrimai [5,12]. CMV profilaktika didina transplantato išgyvenamumo tikimybę ir mažina mirties nuo potencialiai letalių komplikacijų riziką [10]. Prevencijai dažniausiai naudojamas gancikloviras ar valgancikloviras, tačiau šie vaistai gali sukelti leukopeniją ir neutropeniją, o jų plačiai paplitęs naudojimas klinikinėje praktikoje didina antivirusinį atsparumą [2,13]. Profilaktikai taip pat galima taikyti foskarnetą ar cidofovirą, tačiau šie vaistai yra nefrotoksiški [2,14]. D⁺ R⁻ ir R⁺ pacientams po SOT profilaktika skiriama 3-6 mėnesiams [5]. Valgancikloviro 900 mg ir 450 mg kasdienis vartojimas profilaktikai yra lygiavertis, tačiau vartojant mažesnę dozę, didėja rezistentiškumo ganciklovirui rizika bei didesnė CMV infekcijos tikimybė D⁺/R⁻ pacientams [4]. Vaisto dozė parenkama pagal glomerulų filtracijos greitį ir gydymo metu turi būti stebima inkstų veikla [15]. Kai reikia, vaisto dozė koreguojama: 450 mg valgancikloviro per dieną, kai GFG 40-60 mL/min/1,73 m²; 450 mg kas antrą dieną, kai GFG 20-40 mL/min/1,73 m²; 450 mg du kartus per savaitę, kai GFG 10-20 mL/min/1,73 m² [15].

CMV infekcija bendroje populiacijoje įprastai būna besimptomė ir laikoma sąlyginai nepavojinga, tačiau esant imunosupresijai, padidėja CMV infekcijos rizika (tiek pirminės infekcijos, tiek ir latentinės infekcijos reaktyvacijos), kuri gali išsivystyti į CMV sindromą ir CMV galutinių organų ligą [8]. Kliniškai CMV infekcija pasireiškia į gripą ar infekcinę mononukleozę panašiais simptomais ar pažeistam organui specifiniais simptomais (karščiavimu, hepatitu, viduriavimu, plaučių uždegimu ir kitais) [5]. Pristatomu kliniiniu atveju pacientei CMV sukelta liga pasireiškė krūtinės skausmu, viduriavimu, pykinimu, diskomfortu pilve.

CMV yra susijęs su audinių ir organų pažeidimu, padidėjusia kitų oportunistinių bakterinių ir grybelinių infekcijų bei Epstein-Barr viruso sukeltų potransplantacinių limfoproliferacinių ligų rizika pacientams po solidinio organo

transplantacijos [1]. CMV padidina ūmaus transplantato atmetimo ir intersticinės fibrozės su kanalėlių atrofija inkstų transplantatuose tikimybę bei yra susijęs su lėtiniu transplantato pažeidimu, įskaitant transplantuoto inksto nefropatiją [1,10,16]. Tai vyksta dėl CMV sukulto intensyvaus imuninio atsako, kurį lemia padidėjusi ląstelių adhezijos molekulių raiška, padidėjusi žmogaus leukocitų antigenų ekspresija ir citotoksinių T limfocitų suaktyvėjimas [10].

Auksinis standartas aktyviai CMV infekcijai nustatyti yra kiekybinis PGR metodas, kuriuo nustatomas CMV DNR ar RNR kiekis kraujyje [1,5]. Pirminei CMV infekcijai D⁺R⁻ atveju būdingas didesnis viruso kopijų kiekis, palyginti su viruso reaktyvacija R⁺ atveju. Be to, galutinės organų ligos atveju stebimas didesnis viruso krūvis nei besimptomės eigos atveju [1]. Dėl didelio PGR testo jautrumo gydymas gali trukti ilgiau nei įprastas, todėl rekomenduojama CMV DNR kiekio nustatymą derinti su CMV imuniteto stebėjimu. Tai padeda įvertinti paciento imuninės sistemos gebėjimą kontroliuoti virusinę infekciją [5,13]. Pacientams, kuriems po inkstų transplantacijos nustatyta CMV DNR ≥ 2000 kopijų/ml (tiek ankstyvuju, tiek vėlyvuju periodu), kyla didesnė transplantato praradimo rizika [17]. Transplantato išgyvenamumas per 4 metus buvo ženkliai prastesnis tarp pacientų, kuriems buvo aptikta CMV DNR kraujyje, palyginti su tais, kuriems ji nebuvo nustatyta, o per pirmuosius 2 metus po transplantacijos didelių skritumų tarp šių grupių nebuvo pastebėta [17]. Nagrinėjamoju atveju maksimalus kopijų kiekis buvo 327 200 kopijų/ml, todėl šiai pacientei reikalingas aktyvus transplantato būklės stebėjimas. Kai kuriais atvejais viruso replikacija gali vykti organų viduje nesant viremijos; tokiu atveju viruso DNR galima išskirti iš bioptato, bronchoalveolinio lavažo ar smegenų skysčio [7]. Histopatologinis tyrimas išlieka auksiniu standartu diagnozuojant galutinių organų CMV ligą. [1]. Kiti galimi diagnostikos metodai apima viruso kultūrą ir CMV serologinius testus, tačiau šie metodai yra mažiau jautrūs ir ne tokie tikslūs kaip minėti anksčiau [1].

CMV infekcijos gydymui svarbūs antivirusiniai vaistai, kurie slopina CMV replikaciją veikdami CMV DNR polimerazę [2]. Gydymui dažniausiai skiriami gancikloviras ir valgancikloviras [2]. Netoleruojant šių vaistų, ar esant viruso atsparumui ganciklovirui, skiriama foskarneto ar cidofoviro, kurie nepriklauso nuo UL97 kinazės [2,14]. D⁺/R⁻ recipientams foskarnetas buvo sėkmingai naudojamas gydyti CMV infekcijas, sukeltas UL97 rezistentiškų mutacijų [4]. Deja, šios pacientės gydymui foskarnetas negalėjo būti naudojamas dėl stiprių nepageidaujamų reakcijų. Dėl didėjančio CMV atsparumo visiems šiems vaistams, kryžminio atsparumo rizikos bei ryškių nepageidaujamų reiškinių, svarbu ieškoti naujų vaistų, kurie turėtų kitokius veikimo mechanizmus ir

būtų saugūs [7]. Letermovirus Europoje dar nėra patvirtintas CMV infekcijos gydymui po SOT, tačiau šiam tikslui gali būti naudojamas tais atvejais, kai yra ganciklovirui atspari CMV infekcija [2]. Didelį nerimą kelia tai, kad nors šis vaistas dar gana naujas (JAV patvirtintas 2017 m.), jau atsiranda mutacijų, lemiančių CMV atsparumą jam, ypač UL56 gene [7,14]. Naujausias vaistas – maribavirus (UL97 kinazės inhibitorius). Jo taikynys yra kinazė, kuri fosforilina ganciklovirą verčiant jį į aktyviają trifosfato formą, o taip pat yra biologiškai svarbi viruso replikacijai [18]. Šis preparatas skiriamas vaikams ir suaugusiesiems, kuriems nustatyta gydymui atspari CMV liga [7]. Iš pasveikusiųjų po pradinio gydymo maribaviru maždaug 30 proc. tiriamųjų viruso DNR atsinaujino. Be to, šioje grupėje dažnai pasitaikė UL97 geno mutacijų, lemiančių atsparumą maribavirui (T409M ir H411Y) [18]. Panaši situacija stebėta ir aprašomuoju atveju: pacientei paskyrus gydymą maribaviru, viruso DNR kiekis greitai sumažėjo nuo maksimalaus 327 200 kopijų/ml skaičiaus iki 92 kopijų/ml ir pagerėjo transplantato veikla, tačiau baigus gydymo kursą, per 1 mėnesį vėl ženkliai padaugėjo CMV DNR kopijų kraujyje (nuo 94 iki 3422 kopijų/ml), blogėjo tyrimų rodikliai ir pacientės būklė.

Nors CMV atsparumo gydymui paplitimas nedidelis, vaistams atsparių CMV infekcijų poveikis pacientų gydymo rezultatams yra reikšmingas, todėl, įtarus atsparumą vaistams, rekomenduojama atlikti genotipinius tyrimus [12]. Mutacijos UL97 ir UL54 genuose gali lemti atsparumą ganciklovirui [2]. Ganciklovirui rezistentiško CMV išsivystymas yra susijęs su recipiento ir donoro CMV serologiniu statusu (dažnesnis tarp D^rR⁻ recipientų), mažesnis gancikloviro prevencinėmis dozėmis arba ilgesne profilaktikos gancikloviru trukme, dideliu CMV viruso kiekiu ir intensyvesne imunosupresija [3]. Ilgalaikis CMV infekcijos gydymas didina virusų, turinčių UL97 geno mutacijas (jos blokuoja gancikloviro fosforilinimą ir aktyvinimą), išgyvenamumą ir išplitimą [11]. Dažniausiai aptinkamos mutacijos yra M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S ir C603W. Jos sudaro apie 80% visų UL97 mutacijų ir sukelia 5-10 kartų didesnę gancikloviro pusinę maksimalią slopinančią koncentraciją (IC₅₀), todėl kliniškai šis vaistas tampa neveiksmingas prieš CMV [11]. Dažnai pastebimas kryžminis atsparumas ganciklovirui ir cidofovirui, o atsparumas vien tik cidofovirui pasitaiko retai. [2]. Transliacinės mokslinių tyrimų platformos, leidžiančios greitai nustatyti CMV atsparumo vaistams molekulinį genotipą, yra labai svarbios CMV ligos valdymui didelės rizikos transplantacijos recipientams [4]. Atsparumas gydymui gali būti įtariamas, jei nepavyksta sumažinti CMV viruso krūvio ≥ 1 log, nepaisant tinkamo gydymo gancikloviru arba valgancikloviru, trukusio ≥ 2 savaites. Taip pat atsparumas gali būti vertinamas, jei po 2

savaičių gydymo pilnomis gancikloviro arba valgancikloviro dozėmis nepastebima klinikinių simptomų pagerėjimo [3]. Pacientams, kuriems nėra gero atsako į paskirtą gydymą, greita ir jautri genotipinio atsparumo stebėseną teikia galimybę keisti gydymą remiantis objektyviais rezultatais, o ne empiriniu vaistų parinkimu [12]. Paskirti efektyvų gydymą yra labai svarbu, nes atsparumas vaistams prieš CMV susijęs su dažnesne ir ilgesne hospitalizacija, didesnėmis išlaidomis, dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais taikant alternatyvius CMV gydymo metodus (ypač foskarnetą ir cidofovirą), dažnesniu transplantato atmetimu ir jo netekimu bei didesniu mirtinumu [12]. Mūsų atveju nustatyta UL97 geno mutacija C603W. Pacientę gydant gancikloviru, valgancikloviru nebuvo gautas pakankamas atsakas, foskarneto pacientė netoleravo. Gydymas maribaviru reikšmingai sumažino CMV DNR kopijų kiekį kraujyje, tačiau nutraukus gydymą, jų skaičius pakilo per trumpą laiką. Kol bus tęsiamas gydymas maribaviru, pacientė gydoma žmogaus citomegalo viruso imunoglobulinu. Šis gydymas sumažino viruso kopijų skaičių, nors CMV DNR kopijų kiekio kitimo tendencija išlieka banguojanti.

Išvados

1. Pristatomas atvejis parodo genotipinių tyrimų naudą, ypač kai tradiciniais citomegalovirusinės infekcijos gydymo metodais nepasiekiamas norimo efekto. Nustačius UL97 C603W mutaciją, patvirtintas atsparumas ganciklovirui ir valganciklovirui, pacientei paskirtas naujas preparatas maribavirus, skirtas gydyti ganciklovirui atsparaus CMV sukeltą ligą. Šio gydymo metu pastebimai sumažėjo viruso DNR kopijų skaičius.

2. Mutacijos CMV UL97 ir UL54 genuose sukelia viruso atsparumą gydymui. Tikslingas gydymas ypač svarbus didelės rizikos pacientams dėl galimų sunkių komplikacijų.

3. Šios pacientės CMV atsparumo gydymui išsivystymo rizika buvo didelė, nes iki transplantacijos buvo seronegatyvi, o profilaktika valgancikloviru buvo tęsiama ilgai dėl didelės transplantacijos rizikos (D^rR⁻), todėl skiriant CMV infekcijos profilaktiką, būtina įvertinti ir infekcijos išsivystymo riziką.

Literatūra

1. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33(9).
<https://doi.org/10.1111/ctr.13512>
2. El Helou G, Razonable R. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. Infect Drug Resist 2019; 12:1481-91.

- <https://doi.org/10.2147/IDR.S180908>
3. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65(1):57-63. <https://doi.org/10.1093/cid/cix259>
 4. Andrei G, Van Loon E, Lerut E, Victoor J, Meijers B, Bammens B, et al. Persistent primary cytomegalovirus infection in a kidney transplant recipient: Multi-drug resistant and compartmentalized infection leading to graft loss. *Antiviral Res* 2019;168:203-9. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.06.004>
 5. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2020;34(1). <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-19>
 6. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019;29(3). <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
 7. Piret J, Boivin G. Management of Cytomegalovirus Infections in the Era of the Novel Antiviral Players, Letermovir and Maribavir. *Infect Dis Rep* 2024;16(1):65-82. <https://doi.org/10.3390/idr16010005>
 8. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. *Transplant Infectious Disease* 2021;23(2). <https://doi.org/10.1111/tid.13483>
 9. Dobrer S, Sherwood KR, Hirji I, Lan J, Gill J, Matic N, et al. Viral load kinetics and the clinical consequences of cytomegalovirus in kidney transplantation. *Front Immunol* 2024;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1302627>
 10. Opelz G, Döhler B. Reduced Rate of Cardiovascular Death After Cytomegalovirus Prophylaxis in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2015;99(6):1197-202. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000522>
 11. Chen X, Li T, Yang H, Shao Y, Zhang J, Zhang W, et al. Detection of Two Drug-Resistance Mutants of the Cytomegalovirus by High-Resolution Melting Analysis. *J Clin Lab Anal* 2016;30(4):319-25. <https://doi.org/10.1002/jcla.21858>
 12. Kleiboek SB. Prevalence of cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients. *Antiviral Res* 2023;215:105623. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105623>
 13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102(6):900-31. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
 14. Recio V, González I, Tarragó D. Cytomegalovirus drug resistance mutations in transplant recipients with suspected resistance. *Virol J* 2023;20(1):153. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02127-7>
 15. Farkas K, Varga M, Dinnyes I, Rem L, Telkes G, Wagner L, et al. Low-Dose vs Standard-Dose Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis After Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Analysis. *Transplant Proc* 2024;56(1):105-10. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.11.021>
 16. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus Serology and Replication Remain Associated With Solid Organ Graft Rejection and Graft Loss in the Era of Prophylactic Treatment. *Transplantation* 2014;98(9):1013-8. <https://doi.org/10.1097/TP.000000000000160>
 17. Reischig T, Kacer M, Hrubá P, Jindra P, Hes O, Lysak D, et al. The Impact of Viral Load and Time to Onset of Cytomegalovirus Replication on Long-Term Graft Survival after Kidney Transplantation. *Antivir Ther* 2017;22(6):503-13. <https://doi.org/10.3851/IMP3129>
 18. Chou S, Wu J, Song K, Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2019;172:104616. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104616>

DRUG RESISTANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

R. Petruokaitė, U. Putreikė

Keywords: kidney transplantation, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, drug resistance.

Summary

Cytomegalovirus infection is one of the most common opportunistic infections in transplant patients. The infection can be life-threatening for immunosuppressed individuals and they are at higher risk of complications. Detection of cytomegalovirus DNA in the blood by quantitative PCR is the main diagnostic method. This infection is usually treated with ganciclovir and valganciclovir. Mutations in the UL97 and UL54 genes are responsible for CMV resistance to antiviral treatment. Prevention of cytomegalovirus infection is important for graft survival and reduces the risk of significant complications. In this article, we report a case of drug resistant cytomegalovirus infection after kidney transplantation from a seropositive donor, where a mutation in the CMV UL97 gene is detected.

Correspondence to: petruokaiterugile@gmail.com

Gauta 2024-05-16

SLAUGYTOJŲ RANKŲ HIGIENOS ĮPROČIAI STACIONARINĖJE ASMENS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS ĮSTAIGOJE

Milda Kvedarienė, Vitalija Gerikienė

Šiaulių valstybinė kolegija

Raktažodžiai: mikroorganizmai, aseptika, antiseptika, pirštinės.

Santrauka

Ligoninėse rankų higiena yra svarbiausia infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonė. Visi sveikatos priežiūros specialistai privalo laikytis rankų higienos. Tikslas. Atskleisti slaugytojų rankų higienos įpročius stacionarinėje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje.

Tyrimo metodai. Kiekybinis ir kokybinis tyrimas buvo atliktas su slaugytojais, dirbančiais Radviliškio ligoninės priėmimo ir skubiosios medicinos pagalbos, chirurgijos, ortopedijos traumatologijos, reanimacijos ir intensyviosios terapijos, slaugos ir palaikomojo gydymo, bei vidaus ligų skyriuose. Kiekybinis tyrimas buvo vykdomas anoniminės anketinės apklausos būdu, kurioje dalyvavo 50 slaugytojų. Taikyta tikimybinė paprastoji atsitiktinė atranka. Kokybinis tyrimas buvo atliktas naudojant slaptą stebėjimą, kuriame dalyvavo 10 slaugytojų, taikant netikimybinę tikslią patogiąją atranką. Duomenys buvo analizuojami statistiniais, aprašomaisiais ir lyginamaisiais metodais, naudojant chi kvadrato kriterijų reikšmingumo lygiui nustatyti.

Rezultatai. Anketinės apklausos rezultatai parodė, kad 74 proc. apklaustųjų tinkamai supranta rankų plovimo svarbą. 82 proc. respondentų plaudavo rankas prieš pradėdami darbą, tačiau tik 20 proc. tai darydavo rekomenduojamą 41–60 sekundžių trukmę. Dauguma (90 proc.) atlikdavo tiek sukamuosius, tiek trinamuosius judesius, tačiau tik trečdalis jų laikėsi rekomenduojamos rankų plovimo technikos. Po sąlyčio su paciento krauju ar kitomis biologinėmis medžiagomis 58 proc. respondentų atlikdavo rankų plovimą ir dezinfekciją. 82 proc. naudodavo antiseptiką prieš tiesioginį sąlytį su pacientu, o 98 proc. – po jo. 84 proc. respondentų mūvėjo vieną medicininių pirštinių porą tik vienam pacientui, o 72 proc. rankas įtrindavo antiseptiku prieš užsimaudami pirštines. Nusimovę pirštines, rankų antiseptiką atlikdavo 64 proc.

tyrimo dalyvių, o 80 proc. užsimaudavo naujas pirštines. Be to, 90 proc. žinojo, kad darbo metu negalima mūvėti rankų papuošalų.

Statistiniai duomenys parodė ypač reikšmingus ryšius tarp antiseptiko naudojimo prieš sąlytį su pacientu ir amžiaus ($p=0,00$), rankų plovimo trukmės ir amžiaus ($p=0,02$), bei medicininių pirštinių mūvėjimo ir amžiaus ($p=0,05$). Slapto stebėjimo rezultatai parodė, kad tik ketvirtadalis slaugytojų atitiko infekcijų kontrolės reikalavimus dėl papuošalų, o tik pusė jų laikėsi nagų priežiūros reikalavimų. Stebėjimo metu nustatyta, kad tiriamieji dažnai nesilaiko rankų higienos reikalavimų prieš ir po sąlyčio su pacientais bei atlikdami aseptines procedūras. Išvados. Kiekybinis tyrimas atskleidė, kad dauguma slaugytojų turi žinių apie rankų higieną, tačiau tik penktadalis žinojo rekomenduojamą rankų plovimo trukmę, o trečdalis teisingai taikė plovimo techniką. Kokybinis tyrimas parodė, jog tik ketvirtadalis slaugytojų atitiko higienos reikalavimus, susijusius su papuošalais ir nagų priežiūra. Tyrimas taip pat parodė, kad jaunesnio amžiaus slaugytojos dažniau naudojo antiseptikus ir ilgiau plovė rankas, palyginti su vyresnėmis kolegėmis. Vyresnės slaugytojos dažniau keitė pirštines atliekant procedūras.

Įvadas

Rankų higiena yra viena iš svarbiausių ir veiksmingiausių priemonių, skirtų užkirsti kelią infekcijoms ir kontroliuoti mikroorganizmų (MO) plitimą [1]. Įvairūs MO išgyvena nevienodą laiką. Ant asmens sveikatos priežiūros įstaigų personalo rankų vidutiniškai gyvena nuo 40 tūkst. iki 4,5 mln. MO, kurių išgyvenimo trukmė svyruoja nuo 15 minučių iki 4 valandų [2]. Tyrimai rodo, kad net 80 proc. infekcinių susirgimų galima būtų išvengti, laikantis tinkamos rankų higienos, t. y. plaunant rankas ir naudojant antiseptines priemones [3]. Pacientų saugumas yra vienas iš svarbiausių sveikatos priežiūros sistemos tikslų, o tinkama rankų higiena yra esminė šio tikslo pasiekimui [4]. Nepaisant jos paprastumo ir veiksmingumo, daugelyje sveikatos priežiūros įstaigų rankų

higiena vis dar nepakankamai praktikuojama [5]. MO gali būti perduodami pacientams tiesioginio ar netiesioginio sąlyčio būdu, o sveikatos priežiūros darbuotojai dažnai veikia kaip perdavimo kanalas. Jų rankos gali būti užterštos atliekant procedūras, susijusias su pacientų priežiūra, pavyzdžiui, matuojant pulsą, kraujospūdį ar kūno temperatūrą. Tokiu būdu gali įvykti kryžminis infekcijos perdavimas tarp pacientų per sveikatos priežiūros darbuotoją [6].

PSO gairėse pabrėžiama rankų higienos svarba sveikatos priežiūros srityje, siekiant apsaugoti tiek specialistų, tiek pacientų sveikatą [5]. Rankų higienos laikymasis ne tik padeda išvengti infekcijų, bet ir yra ekonomiškai efektyvi priemonė, nes jos įgyvendinimas nesukelia didelių išlaidų [6].

Tyrimo tikslas – atskleisti slaugytojų rankų higienos įpročius stacionarijoje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Kiekybinio tyrimo organizavimas ir eiga. Atliktas kiekybinis tyrimas. Tyrime dalyvavo 50 įvairiuose rajoninės ligoninės stacionaro skyriuose dirbančių slaugytojų. Dalyvių charakteristika pateikiama 1 lentelėje. Tyrimui buvo pasirinkta anoniminė anketinė apklausa, skirta slaugytojams, apie rankų aseptiką, antiseptiką ir pirštinių mėvėjimą. Anketą sudarė 25 uždaro tipo klausimai. Tyrimo duomenys buvo analizuojami taikant statistinės, aprašomosios ir lyginamosios analizės metodus. Gauti duomenys buvo analizuojami naudojant SPSS statistinę programą. Tyrimo statistinėje analizėje reikšmingumo lygmeniui p apskaičiuoti taikytas chi kvadrato kriterijus. Požymio skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p \leq 0,05$, o ypač statistiškai reikšmingais, kai $p \leq 0,000$.

Kokybinio tyrimo organizavimas ir eiga. Kokybiniam tyrimui buvo pasirinktas slaptas stebėjimo metodas. Parengtas slaugytojų rankų higienos slaptos stebėsenos protokolai. Protokolą sudaro 5 PSO nustatyti rankų higienos momentai, pateikiama informacija apie papuošalų dėvėjimą, rankų išvaizdą ir pirštinių mėvėjimą. Stebėjime dalyvavo 10 slaugytojų. Tyrimo metu surinkti

1 lentelė. Tyrimo dalyvių charakteristika.

Kategorija	Grupė	n	%
Lytis	Moteriška	50	100
Amžius, metais	25-45	11	22
	46-66	32	64
	67 ir daugiau	7	14
Darbo stažas, metais	0-15	5	10
	16-30	11	22
	31 ir daugiau	34	68
Darbo skyriai	Priėmimo ir skubiosios pagalbos	7	14
	Slaugos ir palaikomojo gydymo	9	18
	Reanimacijos ir intensyviosios terapijos	11	22
	Vidaus ligų	10	20
	Ortopedijos traumatologijos	8	16
	Chirurgijos	5	10
Darbo valandos	Dienomis (0-8 val.)	20	40
	Dienomis ir naktimis (10-12 val.)	5	10
	Paromis (24 val.)	47	94

duomenys buvo analizuojami, aprašomi ir interpretuojami, remiantis tyrimo dalyvių atliktais veiksmais.

Tyrimo rezultatai

Kiekybinio tyrimo rezultatai. Naudojant anoniminę uždara anketinę apklausa, buvo siekiama išsiaiškinti slaugytojų rankų higienos įpročius. Dauguma apklaustų slaugytojų (74 proc.) rankų plovimą apibūdino kaip teršalų pašalinimą ir laikinųjų odos mikroorganizmų sumažinimą naudojant vandenį ir muilą. Kiti paminėjo tik plovimą vandeniu ir muilu (20 proc.), tik teršalų pašalinimą (16 proc.) arba mikroorganizmų sunaikinimą (16 proc.).

82 proc. dalyvių prieš darbą laikėsi rekomendacijų ir plovė rankas. 16 proc. pasirinko rankų dezinfekciją, o nedidelė dalis (2 proc.) pradėjo dirbti neatlikę rankų higienos. Tyrimo metu siekta išsiaiškinti rankų plovimo trukmę (2 lentelė). Nustatyta, kad tik penktadalis (22 proc.) apklaustųjų plauna rankas teisingai (41–60 s); daugiau nei pusė (60 proc.) plauna rankas 21–40 s, o kiti (18 proc.) 0–20 s. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p=0,02$) tarp slaugytojų rankų plovimo trukmės ir jų amžiaus. 25–45 metų ir vyresni slaugytojai rankų plovimui skyrė 41–60 s, o tie, kurių amžius buvo 67 metai ir daugiau, rankas plovė trumpiau – nuo 0 iki 20 sekundžių.

Tyrimo metu siekta įvertinti slaugytojų rankų plovimo techniką. Dauguma tyrimo dalyvių (90 proc.) naudoja abu rankų plovimo judesius. Kiti atsakė, kad rankas plauna tik trinamaisiais (6 proc.) arba tik sukamaisiais judesiais (4 proc.). 64 proc. respondentų atsakė, kad vanduo turi tekėti nuo riešo link pirštų, o 24 proc. mano, kad vandens tekėjimo kryptis neturi reikšmės ir svarbu tik gerai nuplauti vandeniu; 12 proc. dalyvių teigė, kad vanduo turėtų tekėti nuo pirštų link riešo. Be to, 58 proc. tyrimo dalyvių rankas ne tik plovė, bet ir dezinfekavo, jeigu pastebėjo matomą užterštumą. 40 proc. respondentų rankas tik plovė, 2 proc. – tik dezinfekavo. Daugiau nei pusė apklaustųjų (58 proc.) po sąlyčio su paciento aplinka plovė rankas,

kiti atliko tik antiseptiką (38 proc.). Plovė rankas ir atliko antiseptiką tik 4 proc. tyrimo dalyvių (3 lentelė).

Didžioji dalis apklaustųjų (76 proc.) supranta, kad jog rankų antiseptika – tai laikinųjų odos MO sunaikinimas ir nuolatinių MO sumažinimas. Kiti mano, kad tai tik laikinųjų MO sumažinimas (20 proc.), antiseptiko įtrynimasis (16 proc.) arba nuolatinių MO sumažinimas (12 proc.).

Tyrimo dalyvių atsakymai apie rankų antiseptiko naudojimą buvo įvairūs. Trečdalis apklaustųjų (36 proc.) teigė, kad dažnai naudojo šį produktą. 30 proc. dalyvių negalėjo tiksliai atsakyti, kiek kartų naudojo rankų antiseptiką darbo metu. Tuo tarpu 24 proc. teigė, kad antiseptiką naudojo 41 kartą ir daugiau, o kai kurie (10 proc.) nurodė, jog jo vartojimas svyravo nuo 21 iki 41 karto. Vertinant antiseptiko naudojimą prieš ir po tiesioginio sąlyčio su pacientu (4 lentelė), 82 proc. tiriamųjų atsakė, kad atliko rankų antiseptiką, o 18 proc. teigė, jog neatliko. Po tiesioginio sąlyčio su pacientu

2 lentelė. Rankų plovimo trukmė.

Atsakymo variantas	n	%
0-20 sek.	9	18
21-40 sek.	30	60
41-60 sek.	11	22

3 lentelė. Rankų higienos veiksmai po sąlyčio su paciento aplinka.

Atsakymo variantas	n	%
Plovimas	29	58
Antiseptika	19	38
Plovimas ir antiseptika	2	4

4 lentelė. Antiseptiko naudojimas prieš ir po tiesioginio sąlyčio su pacientu.

Atsakymo variantas	n	%
Naudoja prieš sąlytį	41	82
Nenaudoja prieš sąlytį	9	17
Naudoja po sąlyčio	49	98
Nenaudoja po sąlyčio	1	2

5 lentelė. Veiksmai prieš ir po pirštinių mūvėjimo.

Atsakymo variantas	n	%
<i>Prieš mūvėjimą</i>		
Rankas plauti su muilu	10	20
Rankas įtrinti antiseptiku	36	72
Nieko nedaryti	4	4
<i>Po mūvėjimo</i>		
Rankas plauti su muilu	15	30
Rankas įtrinti drėkinamaisiais kremais	4	4
Rankas įtrinti antiseptiku	32	64
Nieko nedaryti	1	2

98 proc. tiriamųjų teigė, jog atliko rankų antiseptiką, o 2 proc. – kad neatliko.

Svarbu atkreipti dėmesį į medicininių pirštinių naudojimą. Didžioji dalis apklaustųjų (84 proc.) teigė, kad mūvėjo vieną pirštinių porą tik vienam pacientui, o 16 proc. nurodė, jog atlikdavo veiksmus su tomis pačiomis pirštinėmis ir kitiems pacientams. Tyrimo dalyvių veiksmai prieš mūvint pirštines (5 lentelė) atskleidė, jog didžioji dalis apklaustųjų (72 proc.) prieš užsimaudami pirštines rankas įtrynė antiseptiku, kiti jas plovė (20 proc.) arba nieko nedarė (4 proc.).

6 lentelė. Elgsena po pirštinių nusimovimo procedūros metu.

Atsakymo variantas	n	%
Naujų pirštinių užsimovimas	40	80
Darbo tęsimas su tomis pačiomis pirštinėmis	7	14
Darbo tęsimas be pirštinių	6	3

7 lentelė. Darbovietėje vykdomi higienos įgūdžių mokymai, informacijos platinimas.

Atsakymo variantas	n	%
Informaciniai paketai	40	80
Pokalbiai, surinkimai	18	36
Mokymai ir seminarai	6	12
Vyriausiojo infekcijų kontrolės specialisto patikrinimai	12	24
Vyresniosios slaugytojos-slaugos administratorės pavyzdys	12	24

8 lentelė. Kliūtys atlikti rankų higieną.

Atsakymo variantas	n	%
Darbo krūvis, nuovargis	41	82
Paciento priežiūra kartais svarbiau, nei rankų higiena	20	40
Pastovus pirštinių mūvėjimas	11	22
Odą dirginančios naudojamos priemonės	9	18
Nėra griežtos rankų higienos kontrolės	6	12
Užmaršumas	5	10
Sunku pakeisti įpročius	5	10

9 lentelė. Rankų papuošalų ir nagų išvaizdos vertinimas.

Kategorija	Slaugytojos ID	%
Nešiojo papuošalus	A, D, G, K	40
Žiedų nešiojimas	B,C,E,I	40
Laikrodžių nešiojimas	B,E,F,L	40
Apyrankės nešiojimas	B,L	20
Trumpi nagai	A,B,D,E,G,K,I	70
Ilgai nagai	C,E,L	30
Lakuoti nagai	B,V,E,F,L	50
Natūralūs nagai	A,D,G,K,I	50

Daugiau nei pusė apklaustųjų (64 proc.), nusimovę pirštines, rankas įtrynė antiseptiku, plovė (30 proc.), įtrynė odos drėkinamuoju kremu (4 proc.), arba nieko neatliko (2 proc.). Be to, nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p=0,00$) tarp slaugytojų rankų antiseptiko naudojimo prieš sąlytį su pacientu ir jų amžiaus. 68,3 proc. slaugytojų, kurių amžius 46–66 metai, antiseptiką prieš sąlytį su pacientu naudojo dažniau negu slaugytojai, kurių amžius 67 metai ir daugiau (4,9 proc.).

Analizuojant 6 lentelės duomenis, matyti, kad tyrimo dalyvių, mūvinių pirštines procedūros metu ir vėl grįžtančių pas pacientą, elgesys skiriasi. Didžioji dalis apklaustųjų (80 proc.) atsakė, kad nusimovę pirštines, užsimovė naujas. 14 proc. darbą tęsė su tomis pačiomis pirštinėmis, o 6 proc. darbą tęsė be pirštinių. Nustatytas statistiškai

10 lentelė. Rankų higienos veiksmai ir pirštinių mūvėjimas prieš ir po sąlyčio su pacientu.

Kategorija	Veiksmai	Slaugytojos ID (prieš)	%	Slaugytojos ID (po)	%
Aseptika ir antiseptika					
Plovimas su muilu	Atliko	D	10	F	10
	Neatliko	-	-	-	-
Antiseptika	Atliko	A,B,G,K	40	A, B, D, G, K, L	60
	Neatliko	C,D,E,F,I,L	60	C,D,E,I	40
Aseptika, antiseptika	Atliko	C	10	G	10
	Neatliko	-	-	-	-
Medicininį pirštinių dėvėjimas					
Nedėvi		A, B, E, F, G, I, K	70	A, B, E, F, G, I, K	70
Užsimovė		C, D, L	30	-	-
Nusimovė		C, D, G, L	40	C, D, G, L	40
Tęsia mūvėjimą		-	-	-	-

11 lentelė. Rankų higienos veiksmai ir pirštinių mūvėjimas po sąlyčio su krauju ir kitais kūno skysčiais.

Kategorija	Veiksmai	Slaugytojos ID	%
Aseptika ir antiseptika			
Plovimas muilu	Atliko	D,K	20
	Neatliko	-	-
Antiseptika	Atliko	-	-
	Neatliko	-	-
Aseptika, antiseptika	Atliko	A, B, C, E, F, G, I, L	80
	Neatliko	-	-
Medicininį pirštinių dėvėjimas			
Nedėvi		-	-
Užsimovė		-	-
Nusimovė		A, B, C, E, F, G, I, L	80
Tęsia mūvėjimą		D,K	20

reikšmingas ryšys ($p=0,05$) tarp medicininių pirštinių mūvėjimo procedūros metu ir vėl grįžtant pas pacientą, atsižvelgiant į dalyvių amžių. Visi tyrimo dalyviai (100 proc.), kurių amžius buvo nuo 46 iki 66 metų, atliko kelias procedūras ir darbą tęsė be pirštinių, o labai maža dalis (7,5 proc.) vyresnio amžiaus slaugytojų, nuo 67 metų ir daugiau, atlikdami kelias procedūras, užsimovė naujas pirštines.

Didžioji dalis apklaustųjų (90 proc.) teigė, kad darbo metu negalima dėvėti papuošalų. 8 proc. nurodė, kad kartais galima, o 2 proc. teigė, jog galima mūvėti rankų papuošalus. Atlikus tyrimą nustatyta, kad daugiau nei pusė dalyvių (54 proc.) darbo metu mūvėjo žiedą (-us), 20 proc. – nešiojo laikrodį, 12 proc. – apyrankę (-es), o 46 proc. atsakė, kad papuošalų nenešiojo. Nagrinėjant tyrimo dalyvių nagų higieną darbo metu, nustatyta, kad didžiosios dalies apklaustųjų (92 proc.) darbo metu nagai buvo trumpi, 60 proc. – natūralūs, 44 proc. – lakuoti, o 12 proc. teigė, jog darbo metu jų nagai buvo ilgi.

Tyrimo metu buvo siekiama įvertinti, kaip tyrimo dalyviai skatinami formuoti rankų higienos įpročius darbo aplinkoje. Nustatyta, kad 40 proc. apklaustųjų teigė, jog ligoninėje neskatinami rankų higienos įpročiai, 34 proc. nurodė, jog kartais buvo skatinami, o 26 proc. teigė, kad rankų higienos įpročiai skatinami. Kaip matyti 7 lentelėje, didžioji dalis apklaustųjų (80 proc.) nurodė, kad darbovietėje vyksta higienos įgūdžių mokymai, naudojant informacinius plakatus. Mažiausiai respondentų (12 proc.) atsakė, kad vykdomi seminarai ir mokymai; 36 proc. nurodė, kad organizuojami pokalbiai ir susirinkimai, o 24 proc. atsakė, kad vykdomi patikrinimai ir vyresniosios slaugytojos-slaugos administratorės pavyzdys.

Tyrimo dalyvių nuomonių pasiskirstymas pagal rankų higienos kliūtis darbo metu atskleidė įvairias praktikas. Kaip matyti 8 lentelėje, tyrimo dalyviai susiduria su tam tikromis kliūtimis, trukdančiomis laikytis rankų higienos. Didžioji dalis apklaustųjų (82 proc.) atsakė, kad patiria neadekvatų darbo krūvį ir nuovargį. Be to, 40 proc. teigė, kad paciento priežiūra kartais yra svarbesnė už rankų higieną. 22 proc. dalyvių nurodė nuolat mūvintys pirštines, 18 proc. atsakė, kad naudojamos priemonės dirgina odą, o tik 12 proc. mano, kad nėra griežtos rankų higienos kontrolės. Ma-

žiausiai apklaustųjų teigė, kad jiems sunku pakeisti įpročius (10 proc.) ir tiesiog pamiršdavo tai padaryti (10 proc.).

Kokybinio tyrimo rezultatai. Slaptas stebėjimas buvo atliktas viename iš ligininės skyrių, siekiant papildyti gautus atsakymus ir dar labiau įsigilinti į situaciją. Tyrimo metu buvo stebimos dalyvės ir išsiaiškintas rankų papuošalų nešiojimas.

Įvertinus slaugytojų elgesį, paaiškėjo, kad tik ketvirtadalis jų atitiko reikalavimus (9 lentelė). A, D, G, K darbo metu nemūvėjo žiedo (-ų), apyrankės (-ių), nenešiojo laikrodžio. Tik pusės tyrimo dalyvių nagai buvo trumpi, natūralūs ir atitiko higienos reikalavimus.

Tyrimo metu siekta išsiaiškinti slaugytojų rankų higienos veiksmus ir pirštinių naudojimą prieš atliekant procedūras. Kaip parodyta 10 lentelėje, plovimą muilu atliko tik 10 proc. slaugytojų, o antiseptiką – 40 proc., kiti šių veiksmų neatliko. Aseptika ir antiseptika buvo taikomos vos 10 proc. atvejų. Pirštinių nedėvėjo 70 proc. slaugytojų, 40 proc. jas užsimovė, 30 proc. nusimovė, tačiau tęstinio dėvėjimo neužfiksavo. Po sąlyčio su pacientu tik 10 proc. slaugytojų rankas plovė su muilu. Antiseptiką naudojo 60 proc. slaugytojų, tačiau 40 proc. jos neatliko. Aseptiką ir antiseptiką atliko vos 10 proc. tyrimo dalyvių. Po sąlyčio su pacientu 70 proc. slaugytojų nedėvėjo pirštinių, o 40 proc. – jas nusimovė.

11 lentelės duomenys rodo, kad esant sąlyčiui su krauju ar kitais kūno skysčiais, rankų plovimą muilu atliko 20 proc. slaugytojų, aseptiką ir antiseptiką – 80 proc. Pirštines nusimovė 80 proc. slaugytojų, o 20 proc. tęsė jų dėvėjimą.

Nustatyta, kad po sąlyčio su paciento aplinka tik trečdalis slaugytojų atliko teisingus rankų higienos veiksmus. Rankų aseptiką atliko 30 proc. slaugytojų, antiseptiką – 50 proc.; 20 proc. slaugytojų neatliko rankų higienos ir toliau tęsė procedūras.

Tyrimo apribojimai

Tyrimą riboja slaugytojų sąlyčio su pacientais registravimo stoka ir galimybė nesąžiningai atsakyti. Didesnė kokybinio tyrimo imtis leistų gauti išsamesnius duomenis.

Rezultatų aptarimas

Tyrimo rezultatai rodo, kad slaugytojų rankų higienos įpročiai stacionarinėje sveikatos priežiūros įstaigoje yra nepakankami. Nustatyta, kad pagrindinės kliūtys tinkamai rankų higienai palaikyti yra neadekvatus darbo krūvis, nuovargis ir paciento priežiūros svarba. Tyrimo metu 82 proc. respondentų nurodė, kad neadekvatus darbo krūvis ir nuovargis yra pagrindinės kliūtys, o 40 proc. teigė, kad paciento priežiūra kartais yra svarbesnė nei rankų higiena. Per didelis darbo krūvis ir nuovargis yra pagrindiniai veiksniai, trukdantys laikytis higienos reikalavimų [9]. Kokybinio tyrimo metu

slapto stebėjimo būdu buvo nustatyta, kad dauguma slaugytojų nesilaiko nustatytų higienos normų, nepaisant informuotumo apie jų svarbą. Tai patvirtina, kad teorinės žinios ne visada virsta praktiniais veiksmais. Nors PSO gairės yra gerai žinomos, jų praktinis taikymas vis dar yra iššūkis [10]. E. Szumska ir kiti tyrėjai pabrėžia, kad sveikatos priežiūros specialistų rankos yra pagrindinis infekcijų šaltinis [11], todėl rankų higiena yra esminė infekcijų prevencijos priemonė. Tyrimo rezultatai rodo, kad reikalingos papildomos intervencijos ir mokymai, siekiant pagerinti slaugytojų rankų higienos įpročius. Svarbu užtikrinti, kad slaugytojai turėtų pakankamai laiko ir išteklių tinkamai higienai.

Išvados

1. Tik penktadalis slaugytojų žinios apie rankų plovimo trukmę atitiko teisės aktų reikalavimus. Trečdalis slaugytojų yra susipažinęs su rankų plovimo technika, beveik visos žino, kaip atlikti rankų antiseptiką prieš ir po sąlyčio su pacientu. Didžioji dalis slaugytojų suvokia, kad pirštines reikia naudoti tik vienam pacientui ir kad reikia atlikti antiseptiką tiek užsimovus, tiek nusimovus pirštines.

2. Dauguma slaugytojų nesilaiko Lietuvos higienos normos HN 47-1:2020 reikalavimų dėl rankų higienos, o dažniausi trukdžiai buvo darbo krūvis, nuovargis, paciento priežiūros prioritetas ir nuolatinis pirštinių dėvėjimas.

3. Antiseptiko naudojimas prieš sąlytį su pacientu ($p=0,00$), rankų plovimo trukmė ($p=0,02$), pirštinių mėvėjimas procedūros metu ir vėl grįžtant pas pacientą ($p=0,05$) priklausė nuo slaugytojų amžiaus. Jaunesnio amžiaus slaugytojos dažniau taikė antiseptiką. Vyresnio amžiaus slaugytojos trumčiau plovė rankas ir dažniau naudojo naujas pirštines.

Literatūra

1. Sands M, Aunger R. Determinants of hand hygiene compliance among nurses in US hospitals: A formative research study. *PLoS ONE* 2020;15(4):e0230573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230573>
2. Šaltenienė, R. Rankų higiena. *Slauga. Mokslas ir praktika*, 2017;5(245):14-16. <https://www.zurnalai.vu.lt/slauga/article/view/19472>
3. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie sveikatos apsaugos ministerijos. NVSC primena, kodėl svarbu plauti rankas ir kaip taisyklingai tai daryti. 2021. <https://nvsc.lrv.lt/lt/naujienos/nvsc-primena-kodel-svarbu-plauti-rankas-ir-kaip-taisyklingai-tai-daryti>
4. Martos-Cabrera MB, Mota-Romero E, Martos-García R, Gómez-Urquiza JL, Suleiman-Martos N, Albendín-García L, Cañadas-De la Fuente GA. Hand hygiene teaching strategies among nursing staff: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(17):3039.

- <https://doi.org/10.3390/ijerph16173039>
5. World Health Organization. Investing \$1 per person per year in hand hygiene could save hundreds of thousands of lives. 2021. <https://www.who.int/news/item/15-10-2021-investing-1-dollar-per-person-per-year-in-hand-hygiene-could-save-hundreds-of-thousands-of-lives>
 6. Cimon K, Featherstone R. Jewellery and nail polish worn by health care workers and the risk of infection transmission: a review of clinical evidence and guidelines. Ottawa: CADTH 2017.
 7. Novák M, Breznický J, Kompaníková J, Malinovská N, Hudečková H. Impact of hand hygiene knowledge on the hand hygiene compliance. *Medicinski Glasnik* 2019;17(1):194-199. <https://doi.org/10.17392/1051-20>
 8. Kuprijaškinienė, D. Racionali ir pigiausia saugios aplinkos prevencijos priemonė-rankų higiena. *Slauga. Mokslas ir praktika*, 2022;3(6 (306)), 33-34. <https://www.zurnalai.vu.lt/slauga/article/view/27893>
 9. Lamanauskaitė, M., Kairys, J., Šturienė, R. Medicinos darbuotojų žinios apie rankų higienos reikalavimų laikymąsi asmens sveikatos priežiūros įstaigose. *Sveikatos mokslai*, 2017;27(6):114-121. <https://doi.org/10.5200/sm-hs.2017.106>
 10. Huang PC, Chien LY, Huang HP. Assessing hand hygiene knowledge, attitude, behavior and adherence among nursing assistants: A cross-sectional study. *Geriatric Nursing* 2023;51:232-237. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.020>
 11. Szumska E, Czajkowski P, Zablocki M, Rozkiewicz D. A Multifaceted Approach to the "Bare below the Elbow" Concept and Hand Hygiene Compliance among Healthcare Professionals-Multicenter Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023;20(5):4435 <https://doi.org/10.3390/ijerph20054435>

NURSES' HAND HYGIENE HABITS IN A HOSPITALIZED HEALTHCARE FACILITY

M. Kvedarienė, V. Gerikienė

Keywords: microorganisms, aseptics, antiseptics, gloves.

Summary

In hospitals, hand hygiene is considered a primary tool in infection prevention and control procedures. Therefore, adhering to hand hygiene guidelines is crucial for all healthcare professionals. The aim of the study was to identify nurses' hand hygiene habits in a hospital healthcare facility.

Research Methods. Both quantitative and qualitative research were conducted with nurses working at Radviliškis Hospital: in the emergency and urgent medical care, surgery, orthopedics and traumatology, intensive care and intensive therapy, nursing and palliative care, and internal medicine departments. The quantitative study used an anonymous questionnaire survey involving 50 nurses. A simple random sampling method was employed. The qualitative study was conducted through covert observation, with 10 nurses participating. A non-probability convenience sampling method was used. The data were analyzed using statistical, descriptive, and comparative methods, with the chi-square test.

Results. The survey results showed that 74% of respondents correctly defined handwashing, 82% washed their hands before work, and 20% washed for the recommended 41–60 seconds. The majority (90%) used both circular and rubbing movements, but only one-third correctly washed their hands according to the recommended technique. After contact with patient blood or other biological materials, 58% performed hand washing and disinfection. 82% performed antiseptic hand hygiene before direct contact with the patient, and 98% did so after contact. 84% used a single pair of medical gloves for one patient, and 72% rubbed antiseptic on their hands before putting on gloves. 64% performed hand antiseptics after removing gloves, and 80% wore new gloves after removal. 90% were aware that wearing jewelry on hands during work is prohibited. Statistical correlations showed a highly significant relationship between the use of antiseptic before contact with the patient and age ($p=0.00$), handwashing duration and age ($p=0.02$), and wearing medical gloves and age ($p=0.05$). Covert observation revealed that only a quarter of the nurses met infection control requirements regarding jewelry, and only half followed nail care guidelines. During the observation, it was noted that the participants frequently did not comply with hand hygiene requirements before and after contact with patients and during aseptic procedures.

Conclusions. The quantitative study revealed that most nurses have knowledge of hand hygiene, but only one-fifth knew the recommended handwashing duration, and one-third applied the correct washing technique. The qualitative study showed that only a quarter of the nurses adhered to hygiene requirements regarding jewelry and nail care. The study also indicated that younger nurses more often used antiseptics and washed their hands for longer durations compared to older nurses. Older nurses more frequently changed gloves during procedures.

Correspondence to: milda.kvedariene@gmail.com

Gauta 2025-02-14

MIKROBIOTOS METABOLITAS TRIMETILAMINO N-OKSIDAS IR KARDIOVASKULINĖS LIGOS: TARPUSAVIO SĄSAJA IR ATEITIES PERSPEKTYVOS

Gunda Jakimavičiūtė¹, Pranas Šerpytis²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,
Skubios medicinos klinika*

Raktažodžiai: trimetilamino N – oksidas, mikrobiota, kardiovaskulinės ligos.

Santrauka

Žarnyno mikrobiota ir jos metabolitai yra susiję su įvairiomis ligomis – alerginėmis, kvėpavimo, kepenų, inkstų, uždegiminėmis žarnų ligomis, vėžiu ir kitomis. Vis daugiau mokslinių tyrimų duomenų rodo, kad mikrobiota yra susijusi ir su kardiovaskulinių ligų (KVL) patogenezė bei progresavimu. Ypatingas dėmesys skiriamas trumposios grandinės riebalų rūgštims, antrinėms tulžies rūgštims, fenilacetilglutaminiui ir trimetilamino N – oksidui (TMAO). TMAO yra pagrindinis su mityba susijęs žarnyno mikrobiotos gaminamas metabolitas, daugiausiai išskiriamas per inkstus.

Įvadas

Širdies ir kraujagyslių ligos jau daugiau nei tris dešimtmečius išlieka pagrindine mirtingumo priežastimi ir sudaro maždaug trečdalį visų mirčių pasaulyje [1]. KVL patogenezėje svarbūs ne tik tradiciniai rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas, cukrinis diabetas, nutukimas, arterinė hipertenzija ar dislipidemija, bet ir žarnyno mikrobiota bei jos pokyčiai. Ankstyvieji sekoskaitos tyrimai žmogaus aterosklerotinėse plokštelėse nustatė bakterijų DNR ir išskėlė hipotezę, kad mikrobiota gali būti susijusi su aterosklerozės formavimusi [2]. Pirmieji tyrimai, atskleidžiantys galimą žarnyno mikrobiomo ir KVL priežastinį ryšį, buvo skirti TMAO – biologiška aktyviam žarnyno mikroorganizmų išskiriamam proaterogeniškam metabolitui, susidarantiame iš maistinių medžiagų, gausių vakarietiškoje mityboje (pvz., lecitino, cholino, karnitino).

Tyrimo tikslas – atlikus mokslinės literatūros apžvalgą nustatyti TMAO sąsajas su KVL ir įvertinti KVL prevencijos bei gydymo galimybes ateityje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga buvo atlikta PubMed duomenų bazėje, įtraukiant tyrimus, publikuotus anglų kalba 2011-2024 metais. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: trimethylamine oxide, microbiota, cardiovascular disease. Atrinkti ir išanalizuoti 11 labiausiai temą atitinkančių straipsnių.

Rezultatai

TMAO, žarnyno mikrobiotos išskiriamas metabolitas, susidaro iš maistinių medžiagų, gausių vakarietiškoje mityboje (pvz., lecitino, cholino ar karnitino, esančių raudonoje mėsoje, kiaušinių tryniuose ir kituose gyvulinės kilmės produktuose) [3]. Nustatyta, kad šias medžiagas žmogaus žarnyno mikrobiota metabolizuoja į trimetilaminą (TMA), kurį kepenyse flavino monooksigenazės oksiduoja į TMAO. Žmonėms cirkuliuojančio TMAO kiekis padidėja praėjus 4–8 valandoms po fosfatidilcholino ir (arba) L–karnitino suvartojimo, o per 24 valandas, esant išsaugotam inkstų klirensui, iš esmės normalizuojasi [4].

2011 m. metabolomikos tyrimas nustatė, kad TMAO yra stiprus KVL rizikos prediktorius [5]. Mechanizmai, kuriais TMAO didina kardiovaskulinę riziką, nėra iki galo aiškūs, tačiau dabartiniai moksliniai tyrimų duomenys rodo, kad TMAO sukelia cholesterolio apykaitos pokyčius, uždegimą ir endotelio disfunkciją, taip paspartindamas aterosklerozės vystymąsi. Nustatyta, kad žarnyno mikroorganizmai, gaminami TMAO, tiesiogiai prisideda prie trombocitų hiperreaktyvumo ir padidėjusios trombozės rizikos [6]. Padidėjęs TMAO kiekis sustiprina trombocitų reakciją į kelis skirtingus agonistus (ADP, trombiną ir kolageną), taip pat TMAO moduliuoja nuo stimulo priklausomą kalcio susitelkimą trombocituose, didindamas trombocitų atsaką ir trombozės potencialą *in vivo*. TMAO sukeltas trombocitų hiperreakty-

vumas ir putliųjų ląstelių formavimasis gali sukelti miokardo išemiją, pasireiškiančią stabilia krūtinės angina arba ūminiu koronariniu sindromu.

Šveicarų kohortos tyrime nustatyta, kad padidėjęs TMAO kiekis didina mirštamumo nuo KVL ir smegenų infarkto riziką pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (PV) [7]. Taip pat manoma, kad didesnis TMAO kiekis yra susijęs su labiau progresuojančiomis PV formomis ir didesniu PV paplitimu. Metagenomikos tyrime, kurį sudarė Šiaurės Kinijos kohorta iš 50 PV sergančių ir 50 PV neturinčių pacientų, buvo identifiukuotos 4 bakterijų gentys (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Kluyvera* ir *Citrobacter*), reikšmingai susijusios su TMA fermentiniais genais, ir 3 gentys (*Escherichia*, *Klebsiella* ir *Citrobacter*), itin gausiai paplitusios pacientų, sergančių PV, žarnyne [8].

TMAO turi ryšį ir su padidėjusia didžiųjų nepageidaujamų širdies bei kraujagyslių sutrikimų (angl. MACE) rizika. 4007 pacientams, neturintiems ūminio koronarinio sindromo požymių, buvo atlikta diagnostinė širdies kateterizacija ir išmatuota TMAO koncentracija kraujo plazmoje. Pacientai 3 metus stebėti dėl miokardo infarkto, insulto, mirties ar revaskuliarizacijos poreikio. Nustatyta, kad padidėjęs TMAO kiekis kraujo plazmoje buvo reikšmingai susijęs su padidėjusia MACE rizika, o prognozinė TMAO vertė MACE rizikai išliko net ir po tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių korekcijos vaistais – tai rodo, kad TMAO yra nepriklausomas KVL rizikos veiksnys. Tyrimo dalyviams, kurių kraujo plazmoje nustatytas TMAO kiekis buvo didžiausias, MACE rizika per trejus stebėjimo metus padidėjo 2,5 karto, lyginant su tais, kurių plazmoje nustatytas TMAO kiekis buvo mažiausias [9].

Daugumos metaanalizių duomenimis, ribinė TMAO plazmos vertė, kurią peržengus didėja KVL rizika, yra 6 $\mu\text{mol/l}$, o TMAO koncentracijai didėjant kas 10 $\mu\text{mol/l}$, mirtingumas kaskart padidėja 7,6 % [10]. Todėl TMAO koncentracijos kraujo plazmoje nustatymas ir koregavimas galėtų būti viena iš KVL prevencijos ir gydymo strategijų. TMAO koncentracijos nustatymas galėtų išplėsti KVL diagnostikos sritį ir pasiūlyti įvairių sprendimų - nuo mitybos korekcijos (rekomenduojant saikingai vartoti maisto produktų, tokių kaip raudona mėsa ar kiaušiniai), probiotikų ir prebiotikų skyrimo iki farmakologinio mikroorganizmų fermentų, dalyvaujančių TMA sintezėje, slopinimo. Tikimasi, kad tokios farmakologinės intervencijos sumažins trombocitų hiperreaktyvumą iki normalaus lygio, nesutrikdys bendros trombocitų funkcijos bei padės užkirsti kelią KVL ir jų progresavimui. Nors kol kas vaistų, tiesiogiai mažinančių TMAO kiekį, nėra sukurta, verta paminėti, kad miokardo metabolizmo korektoriaus meldonio (firminiu pavadinimu Mildronate) ilgalaikis vartojimas reikšmingai mažina L-karnitino koncentraciją sveikų

nevegetarų savanorių plazmoje, skatindamas L-karnitino ekskreciją su šlapimu. Tai lemia TMAO koncentracijos plazmoje (todėl ir aterogeninio aktyvumo) sumažėjimą, tad meldonio vartojimas pacientams, esant padidėjusiam TMAO kiekiui, gali būti kliniškai reikšmingas [11].

TMAO koncentracijos ištyrimas Lietuvoje dar nėra prieinamas, tačiau kitose šalyse, pvz., JAV, šis tyrimas yra naudojamas įvertinti MACE rizikai pacientams su vidutine - labai didele KVL rizika. Reikalingi tolimesni išsamūs tyrimai, kad būtų galima tinkamai įvertinti TMAO, kaip naujo biomarkerio, panaudojimo galimybes kardiologijoje.

Išvados

1. Įrodyta, kad TMAO skatina aterosklerozę ir didina KVL komplikacijų riziką.
2. TMAO koncentracijos plazmoje nustatymas turi svarbią prognostinę reikšmę KVL rizikos įvertinimui.
3. Gydymo strategijos, nukreiptos į TMAO, galėtų apimti mitybos korekciją, disbiozės gydymą probiotikais ir/ar prebiotikais arba tiesioginį farmakologinį mikroorganizmų fermentų, dalyvaujančių TMA sintezėje, slopinimą.
4. Meldonio ilgalaikis vartojimas mažina L-karnitino ir TMAO koncentraciją ir veikia antiaterogeniškai.

Literatūra

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Global Heart* 2024;19(1). <https://doi.org/10.5334/gh.1288>
2. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4592-4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
3. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
4. Tang WH, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2017;135(11):1008-1010. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024251>
5. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472(7341):57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
6. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016;165(1):111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>

7. Luciani M, Müller D, Vanetta C, et al. Trimethylamine-N-oxide is associated with cardiovascular mortality and vascular brain lesions in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2023;109(5):396-404.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321300>
8. Zuo K, Liu X, Wang P, et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients. *BMC Genomics* 2020;21(1):526.
<https://doi.org/10.1186/s12864-020-06944-w>
9. Wilson Tang WH, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013; 368(17): 1575-1584.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
10. Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: Jacc state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2089-2105
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
11. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacological Research* 2016;113:771-80.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>

**THE MICROBIOTA METABOLITE
TRIMETHYLAMINE N- OXIDE AND
CARDIOVASCULAR DISEASE: CORRELATION AND
FUTURE PERSPECTIVES
G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis**

Keywords: trimethylamine oxide, microbiota, cardiovascular disease.

Summary

Changes in gut microbiota are associated with many diseases, including cardiovascular disease (CVD). TMAO – a biologically active proatherogenic metabolite secreted by gut microbes, which is produced from nutrients abundant in the Western diet, such as lecithin, choline, carnitine.

The aim. To analyze the literature on correlation of TMAO and cardiovascular disease and to assess the potential for future prevention of CVD.

Methods. The literature review was carried out in the Pubmed database, including studies published in English between 2011 and 2024. 11 scientific publications were analyzed.

Conclusions: 1. TMAO has been shown to promote atherosclerosis and increase the risk of CVD complications. 2. The determination of plasma TMAO levels has important prognostic value for CVD risk assessment. 3. Treatment strategies targeting TMAO could include dietary correction, treatment of dysbiosis with probiotics or/and prebiotics, or direct pharmacological inhibition of enzymes involved in TMA synthesis. 4. Long-term use of meldonium reduces L-carnitine and TMAO concentrations and has antiatherogenic effects.

Correspondence to: gunda.jakimaviciute@gmail.com

Gauta 2025-03-29

NEADEKVAČIOS SINUSINĖS TACHIKARDIJOS ETIOLOGIJA

Gunda Jakimavičiūtė¹, Pranas Šerpytis²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,
Skubios medicinos klinika, Santaros klinikos*

Raktažodžiai: neadekvati sinusinė tachikardija, etiologija, patofiziologija, autonominė disfunkcija.

Santrauka

Neadekvati sinusinė tachikardija (NST) yra simptominei sinusinei tachikardija, dažnai ženkliai bloginanti pacientų gyvenimo kokybę. NST paplitimas siekia 1%; šis sindromas dažniausiai pasireiškia jaunoms moterims. Tikslūs mechanizmai, sukiantys NST, nėra žinomi, tačiau šiuo metu išskiriamos kelios galimos priežastys – beta adrenerginius receptorių stimuliuojantys autoantikūnai, genetinės mutacijos, infekcijos ir kitos. Pagrindinis NST ypatumas – autonominė disfunkcija. NST – dažna būklė pacientams, turintiems pokovidinį sindromą. Ji dažniau pasireiškia jaunoms moterims, neturėjusioms ankstesnių gretutinių ligų ir sirgusioms lengva COVID-19 infekcija. Svarstoma, kad renino-angiotenzino-aldosterono sistemos disfunkcija su kompensaciniu simpatinės nervų sistemos suaktyvėjimu gali būti vienas iš NST išsivystymo mechanizmų po COVID-19.

Įvadas

Neadekvati sinusinė tachikardija (NST) yra kliniškai reikšmingas sindromas, kuriam būdingas didesnis nei 100 k./min. širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) ramybės metu (arba vidutinis 24 val. ŠSD > 90 k./min.), esant klinikinių simptomų, tačiau nesant nustatytų antrinių sinusinės tachikardijos priežasčių (pavyzdžiui, karščiavimo, anemijos, hipertireozės ar plautinės tromboembolijos) [1]. Taip pat svarbu atmesti tam tikrų vaistų, pvz., beta agonistų, vartojimą, panikos sutrikimus, stimuliantų vartojimą ir miego sutrikimus, kurie taip pat galėtų lemti sinusinės tachikardijos atsiradimą [2]. Nepaisant gerybinės eigos, NST dažnai ženkliai blogina pacientų gyvenimo kokybę dėl jaučiamų palpitacijų, fizinio krūvio netoleravimo, silpnumo, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, nuovargio, nerimo, dusulio, rečiau – presinkopės arba sinkopės. Apskaičiuota, kad vidutinio amžiaus vyrų ir moterų populiacijoje, tiriant tiek simptominius, tiek asimp-

tominius pacientus, NST paplitimas siekia 1,2 %, dažniau NST pasireiškia jaunoms moterims [3]. Retrospektyvinio Mayo klinikos tyrimo duomenimis, nustatyta, kad iš 305 pacientų, kuriems 1998-2018 m. buvo diagnozuota NST, 92 % buvo moterys, pacientų amžiaus vidurkis – 33 metai [4].

Tyrimo tikslas – atlikus mokslinės literatūros analizę, apžvelgti NST etiologiją.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga buvo atlikta PubMed duomenų bazėje, pasitelkta Google Scholar paieškos strategija. Paieškos metu naudoti anksčiau minėti raktažodžiai.

Tyrimo rezultatai

Tikslūs patofiziologiniai mechanizmai, sukiantys NST, nėra žinomi ir tai yra viena iš priežasčių, kodėl šios patologijos gydymas kelia daug iššūkių. NST laikoma daugiaveiksniu sindromu, kuriam būdingas autonominės funkcijos sutrikimas. Išskiriamos šios pagrindinės galimos NST priežastys: autonominė disfunkcija, vyraujant simpatinei nervų sistemai; beta adrenerginius receptorių stimuliuojantys autoantikūnai; beta adrenerginių receptorių hiperjautrumas; susilpnėjusi eferentinė parasimpatinė/vagalinė funkcija; genetinės mutacijos; infekcijos ir kitos [5].

Viena iš hipotezių – beta-adrenerginius receptorių stimuliuojantys autoantikūnai. P. Chiale ir kt. tyrime 11 iš 21 NST diagnozuotų pacientų rasti cirkuliuojantys anti beta adrenerginiai IgG antikūnai. Šie antikūnai sukelia teigiamą chronotropinį poveikį, lemdami ilgalaikį ciklinių nukleotidų (cAMP) padidėjimą, taip skatindami depoliarizaciją ir nuolatinį beta adrenerginių receptorių aktyvinimą. Visiems pacientams, išskyrus vieną, teigiamą chronotropinį antikūnų poveikį panaikino tyrimo metu paskirtas propranololis. Šis tyrimas parodė, kad autoantikūnai gali būti svarbi NST patofiziologijos grandis daliai pacientų [6]. Vis dėlto autoimuninės NST etiologijos hipotezės pagrindimui reikia išsamių didesnės apimties studijų.

NST gali lemti ir genetinės mutacijos – nustatyta šeiminei

NST forma, kurios priežastis – funkcijos įgijimo mutacija HCN4 gene. HCN – pagrindiniai širdies ritmo reguliatoriai, jonų kanalai, esantys sinusiniame mazge ir valdomi cAMP. HCN4 yra svarbiausia HCN kanalų izoforma, atsakinga už žinduolių širdies ritmo reguliavimą. Dėl mutacijos HCN4 gene padidėja HCN4 kanalų afinitetas cAMP, todėl imituojama beta adrenerginė stimuliacija ir didėja simpatinės nervų sistemos aktyvacija bei ŠSD. Visiems šios mutacijos nešiotojams pasireiškė NST, kurią suaugus lydėjo kardiomiopatija [7]. Svarbu pažymėti, kad NST yra laikoma gerybine būkle ir nėra siejama su padidėjusiu mirtingumu ar kardiomiopatijų išsivystymu didžiąjai daliai pacientų [8].

NST taip pat gali būti ir poinfekcinės disautonomijos forma. Aprašytas atvejis, kai 44 metų maratono bėgikei NST išsivystė po persirgtos virusinės infekcijos [5] ir pasireiškė ryškiai sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija. 2021 metais aprašytas dar vienas atvejis, kai NST pasireiškė 67 m. moteriai po virusinės infekcijos, panašios į gripą [9]. Įdomu, kad NST – dažna būklė pacientams, turintiems pokovidinį sindromą. Iš 200 pacientų, kuriems praėjus 3 mėn. nuo persirgtos COVID-19 ligos išliko nuovargis, krūtinės skausmas, galvos skausmas, dusulys, galvos svaigimas arba „smegenų rūkas“, 40 (20 %) pacientų atitiko NST diagnostikos kriterijus. Nustatyta, kad NST dažniau pasireiškė jaunos moterims, neturėjusioms ankstesnių gretutinių ligų ir sirgusioms lengva COVID-19 infekcija. Jokių struktūrinių širdies ligų, prouždegiminės būklės, miocitų pažeidimo ar hipoksijos šiems pacientams nebuvo nustatyta. Manoma, kad NST sukėlė širdies autonominės nervų sistemos disbalansas, sumažėjęs parasimpatinės nervų sistemos aktyvumui. Tai parodė sumažėję širdies ritmo variabilumo rodikliai, ypač kardiovagalinis tonusas, o simpatinės nervų sistemos aktyvumas padidėjo kompensaciniu būdu.

Parasimpatinio tonuso hipoaktyvumas galėtų paaiškinti ne tik NST, bet ir kitus ilgajam COVID būdingus simptomus, tokius kaip nuovargis, virškinamojo trakto sutrikimai, galvos skausmas ar neurokognityviniai sutrikimai [10]. Retais atvejais vakcinos taip pat gali paskatinti NST išsivystymą. Aprašytas atvejis, kai 53 metų sveikam vyrui po COVID-19 (Pfizer-BioNTech) vakcinų pasireiškė daugiau nei 2 mėnesius trunkančios naujai atsiradusios palpitacijos ir padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis; vyras kreipėsi į gydymo įstaigą ir jam buvo diagnozuota NST [11].

Tikslūs mechanizmai, kuriais SARS-CoV-2 virusas gali pažeisti autonominę nervų sistemą, nėra aiškūs. Vienas iš galimų būdų – viruso ir žmogaus imuninės sistemos nulemti patologiniai procesai – hiperkoaguliacija, per didelis uždegimas, trombozė ir endotelio pažeidimas, sutrikdantys kardiovaskulinės sistemos funkciją. Dar vienas patofiziologinis mechanizmas, galimai lemiantis disautonomiją, – an-

giotenzino II sintezės sutrikimas dėl COVID – 19 infekcijos. SARS-CoV-2 prasiskverbia į ląsteles, prisijungdamas prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriaus, ir veikia endogeninio angiotenzino II – hormono, tiesiogiai aktyvinančio simpatinę nervų sistemą – sintezę. Svarstoma, kad renino – angiotenzino – aldosterono sistemos disfunkcija su kompensaciniu simpatinės nervų sistemos suaktyvėjimu gali būti dar vienas iš NST po COVID-19 išsivystymo mechanizmų [12].

Išvados

1. NST – kliniškai reikšmingas sinusinės tachikardijos sindromas, susijęs su ženkliai pablogėjusia gyvenimo kokybe ir dažniausiai pasireiškiantis jaunos moterims.

2. Tikslūs mechanizmai, sukeltys NST, nėra žinomi. Manoma, kad NST patofiziologija yra daugiaveiksnė, o jos pagrindas – autonominė disfunkcija.

3. Šiuo metu išskiriamos kelios NST priežastys: beta adrenerginius receptorių stimuliuojantys autoantikūnai, genetinės mutacijos, infekcijos ir kitos.

4. Pastebėta, kad NST yra dažna būklė pacientams, kurie patiria pokovidinį sindromą. Ji dažniau pasireiškia jaunos moterims, neturėjusioms ankstesnių gretutinių ligų ir sirgusioms lengva COVID-19 infekcija.

Literatūra

1. Ali M, Haji AQ, Kichloo A, Grubb BP, Kanjwal K. Inappropriate sinus tachycardia: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2021;22(4):1331-9. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204139>
2. Mayuga KA, Fedorowski A, Ricci F, Gopinathannair R, Dukes JW, Gibbons C, et al. Sinus Tachycardia: A Multidisciplinary Expert Focused Review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15(9):e007960. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007960>
3. Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, Kauma H, Ikäheimo M, Antero Kesäniemi Y, et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace* 2005;7(2):104-12. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.12.007>
4. Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Natural history and clinical outcomes of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(1):137-43. <https://doi.org/10.1111/jce.14288>
5. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *EP Eur* 2019;21(2):194-207. <https://doi.org/10.1093/europace/euy128>
6. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, Sánchez RA, Acunzo RS, Lago M, et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006;3(10):1182-6.

- <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.06.011>
7. Cámara-Checa A, Perin F, Rubio-Alarcón M, Dago M, Crespo-García T, Rapún J, et al. A gain-of-function HCN4 mutant in the HCN domain is responsible for inappropriate sinus tachycardia in a Spanish family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2023;120(49):e2305135120.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2305135120>
 8. Ruzieh M, Moustafa A, Sabbagh E, Karim MM, Karim S. Challenges in Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia. *Curr Cardiol Rev* 2018;14(1):42-4.
<https://doi.org/10.2174/1573403X13666171129183826>
 9. Sawalha K, Habash F, Vallurupalli S, Paydak H. Inappropriate Sinus Tachycardia Following Viral Illness. *Clin Pract* 2021;11(2):219-22.
<https://doi.org/10.3390/clinpract11020032>
 10. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 2022;12:298.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-03831-6>
 11. Teo HK, Ho KL, Tan BY, Ching CK, Chong DTT. A racing heart post-Pfizer/BioNTech BNT162b2. *J Arrhythmia* 2022;38(5):827-30.
<https://doi.org/10.1002/joa3.12773>
 12. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med* 2021;134(12):1451-6.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004>

ETIOLOGY OF INAPPROPRIATE SINUS TACHYCARDIA

G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis

Keywords: inappropriate sinus tachycardia, etiology, pathophysiology, autonomic dysfunction.

Summary

Inappropriate sinus tachycardia (IST) is a symptomatic sinus tachycardia that often significantly impairs patients' quality of life. The prevalence of IST is as high as 1% and the syndrome is most common in young women. The exact mechanisms leading to IST are unknown, but several possible causes are currently identified, including autoantibodies stimulating beta – adrenergic receptors, genetic mutations, infections and others. Autonomic dysfunction is the central abnormality in this syndrome. IST has been reported to be a common condition in patients with post – COVID syndrome. It is more common in young women with no previous comorbidities and mild COVID – 19 infection. It has been suggested that dysfunction of the renin – angiotensin – aldosterone system with compensatory sympathetic activation may be the likely mechanism of IST in patients post COVID – 19.

The aim. To review the etiology of IST through an analysis of the scientific literature.

Methods. The literature review was conducted in the PubMed database and also using the Google Scholar search strategy. The search used the keywords mentioned above.

Conclusions: 1. IST is a clinically significant sinus tachycardia syndrome associated with a significantly reduced quality of life and most commonly affecting young women. 2. The exact mechanisms underlying IST are unknown, and the pathophysiology of IST is thought to be multifactorial and based on autonomic dysfunction. 3. Currently, several causes of IST are identified, including autoantibodies stimulating beta – adrenergic receptors, genetic mutations, infections and others. 4. IST has been reported to be a common condition in patients with post-COVID syndrome. It is more common in young women with no previous comorbidities and mild COVID – 19 infection.

Correspondence to: gunda.jakimaviciute@gmail.com

Gauta 2025-03-29

NEADEKVAČIOS SINUSINĖS TACHIKARDIJOS GYDYMO GALIMYBĖS

Gunda Jakimavičiūtė¹, Pranas Šerpytis²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,
Skubios medicinos klinika, Santaros klinikos*

Raktažodžiai: neadekvati sinusinė tachikardija, ivabradinas, abliacija.

Santrauka

Neadekvati sinusinė tachikardija (NST) yra klinikinis sindromas, dažniausiai pasireiškiantis jaunoms pacientėms ir sukeliantis varginančius simptomus – palpitacijas, galvos svaigimą, rečiau – presinkopę ir sinkopę. NST gydymas klinicisto praktikoje dėl nežinomos etiologijos ir ribotų gydymo galimybių yra sudėtingas bei keliantis iššūkių. Pagrindinis NST gydymo tikslas – simptomų kontrolė ir širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) mažinimas. NST gydymo strategijos apima gyvenimo būdo korekciją, farmakologinį gydymą ir, sunkiais atvejais, kateterinę abliaciją. Nors medikamentinis gydymas dažniausiai pradedamas ilgo veikimo beta adrenoblokatoriais, jų efektyvumas ribotas. Ivabradinas – vaistas, kuris reikšmingai sumažina ŠSD, pagerina simptomus ir yra gerai toleruojamas. Pacientams, kuriems farmakologinis gydymas nėra efektyvus, siūlomi chirurginiai variantai, iš kurių populiariausi yra endokardinė sinusinio mazgo modifikacija radiodažnumine energija ir sinusinę mazgą tausojanti torakoskopinė hibridinė abliacija.

Išvadas

Neadekvati sinusinė tachikardija (NST) yra antrinėmis priežastimis nepaaiškinama persistuojanti arba paroksizminė sinusinė tachikardija, kuriai būdingas didesnis nei 100 k./min. širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) ramybėje ir varginantys simptomai [1]. Ši būklė dažnai ženkliai blogina pacientų gyvenimo kokybę dėl jaučiamų palpitaacijų, fizinio krūvio netoleravimo, silpnumo, galvos svaigimo, krūtinės skausmo, dusulio, presinkopės arba sinkopės. Nepaisant šių nerimą keliančių simptomų, NST yra gerybinė būklė, nesusijusi su kardiomiopatijos išsivystymu, padidėjusia mirtingumu ir

didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizika [2], nors mokslinėje literatūroje ir yra aprašyti keli atvejai apie NST sukeltos kardiomiopatijos išsivystymą [3,4]. Manoma, kad viena iš geros NST prognozės priežasčių yra ta, kad nors NST pacientų ŠSD yra didesnis, miego metu ir įvairiais paros režimais jis šiek tiek sumažėja [5]. Tiksliai NST patogenezė nėra žinoma, išskiriami keli galimi mechanizmai – vidinis sinusinio mazgo sutrikimas, autonominė disfunkcija ir neurohormoniniai pokyčiai. Visgi viena iš esminių grandžių NST patofiziologijoje yra autonominė disfunkcija [1].

Tyrimo tikslas – atlikus mokslinės literatūros analizę, apžvelgti NST gydymo principus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga buvo atlikta PubMed duomenų bazėje, pasitelkta Google Scholar paieškos strategija. Paieškos metu naudoti anksčiau paminėti raktažodžiai.

Tyrimo rezultatai

NST gydymas klinicisto praktikoje yra sudėtingas ir keliantis iššūkių. Pagrindinis šios būklės gydymo tikslas – simptomų kontrolė ir ŠSD mažinimas. Visgi pasiekta ŠSD kontrolė nebūtinai eliminuoja paciento jaučiamus simptomus. Problematiška ir tai, kad esant NST, dažnai nei viena monoterapija visiškai ir veiksmingai nesumažina širdies susitraukimų dažnio ir nepašalina simptomų; greičiausiai tai susiję su šio sindromo kompleksiskumu ir nepakankamu patofiziologijos supratimu [5]. Dėl šios priežasties dažnai skiriamas kombinuotas gydymas.

NST gydymo strategijos apima 3 sritis – gyvenimo būdo korekciją, farmakologines intervencijas ir, sunkiais atvejais, kateterinę abliaciją. Gyvenimo būdo korekcija turėtų būti aptarta anksti ir apimti kofeino, alkoholio, nikotino, kitų stimuliuojančių medžiagų atsisakymą, reguliarias laipsniškas aerobines treniruotes ir pakankamą skysčių bei druskos vartojimą [6].

Farmakologiniam gydymui dažniausiai naudojami vaistai yra beta – adrenoblokatoriai, ivabradinas ir kalcio kanalų blokatoriai, rečiau – flekainidas, sotalolis, fludrokortizonas, midodrinis ir kiti [8]. Gydymas dažnai pradedamas ilgo veikimo plataus spektro beta adrenoblokatoriais, tokiais kaip metoprololis, kad būtų užtikrinta tinkama ŠSD ir simptomų kontrolė. Vis dėlto beta adrenoblokatorių efektyvumas yra ribotas – retrospektyvinės analizės duomenimis, tik apie 25% pacientų, vartojusių šiuos vaistus, simptomai pagerėjo, ir tik 4% – visiškai išnyko [9]. Be to, standartinis farmakologinis NST gydymas beta adrenoblokatoriais dažnai sukelia šalutinius nepageidaujamus reiškinius – hipotenziją, bradikardiją, bronchų spazmą ir kitus.

Ivabradinas – vaistas, kuris mažina sinusinio mazgo generuojamą impulsų dažnį, slopindamas If srovę. Remiantis 9 perspektyvinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 145 pacientai, jungtine analize, galima teigti, kad ivabradinas reikšmingai sumažina ŠSD, pagerina simptomus ir yra gerai toleruojamas [10]. Tyrimo, kuriame buvo lygintas ivabradino ir metoprololio sukeičiamas poveikis pacientams, duomenimis, nustatyta, kad ivabradinas lėmė panašų ŠSD sumažėjimą kaip metoprololis, tačiau geresnę toleranciją ir simptomų kontrolę [11].

Ivabradinas taip pat gali būti saugiai vartojamas derinyje su kitais vaistais. Nustatyta, kad ivabradino ir metoprololio kombinacija reikšmingai sumažina ŠSD ir patiriamus simptomus pacientams su refraktorine NST [12]. Minėtas tyrimas parodė, kad kombinuotas gydymas taip pat reikšmingai padidino fizinį pajėgumą, o šalutiniai poveikiai, tokie kaip hipotenzija ar sunki bradikardija, nebuvo stebėti. Visgi reikėtų atsargiai skirti ivabradiną su kalcio kanalų blokatoriais, nes verapamilis ir diltiazemas inhibuoja CYP3A4 fermentų sistemą, metabolizuojančią ivabradiną [13].

Prospektyvinis randomizuotas dvigubai aklas tyrimas, kuriame dalyvavo 21 pacientas su NST, parodė, kad daugiau nei 70% pacientų 5 mg/d. ivabradino dozės vartojimas 6 savaites reikšmingai sumažino simptomus bei pagerino fizinį pajėgumą [14]. Be to, daugėja įrodymų, kad ivabradino vartojimas pagerina ir endotelio funkciją, arterijų standumą bei sumažina oksidacinį stresą širdies miokarde [15]. Vartojant ivabradino 5 – 7,5 mg 2 k/d., vaistas sulėtina ŠSD 25 – 40 k/min. [16].

Pacientams, kuriems farmakologinis gydymas nėra efektyvus, siūlomi chirurginiai variantai, iš kurių dažniausiai atliekami yra endokardinė sinusinio mazgo modifikacija radiodažnumine energija ir sinusinį mazgą tausojanti torakoskopinė hibridinė abliacija. Metaanalizės duomenimis, endokardinė sinusinio mazgo modifikacija daugeliui pacientų (88,9%) yra sėkminga, ypač pradiniu pooperaciniu periodu, tačiau dėl didelio NST simptomų pasikartojimo dažnio po

operacijos (19,6%) ir rimtų komplikacijų, kurios pasireiškė 8,5% pacientų (nuolatinio širdies stimulatoriaus poreikio, *n. phrenicus* paralyžiaus, trumpalaikio *v. cava superior* sindromo), ši gydymo galimybė turėtų būti paliekama tik itin atrinktiems, sunkiems pacientams [17]. Sinusinį mazgą tausojanti minimaliai invazyvi torakoskopinė hibridinė abliacija yra inovatyvus ir potencialiai saugesnis bei efektyvesnis vaistams atsparios NST operacinis gydymo būdas – multicentrinio tyrimo duomenimis, po abliacijos visiems 255 pacientams grįžo normalus sinusinio mazgo aktyvumas, visiškai išnyko simptomai, pacientai galėjo nutraukti medikamentinį gydymą [18]. Po 6 mėnesių 204 pacientams (80%) ŠSD buvo reikšmingai sumažėjęs, lyginant su ŠSD, stebėtu prieš abliaciją. Dažniausia hibridinės abliacijos komplikacija buvo perikarditas, kuris pasireiškė 121 pacientui (47 %).

Išvados

1. NST gydymas yra sudėtingas ir kompleksiškas dėl tiksliai nežinomos etiologijos ir vaistų nepageidaujamo poveikio.
2. Beta adrenoblokatorių veiksmingumas yra ribotas, tačiau NST gali būti efektyviai gydoma ivabradinu.
3. Endokardinės sinusinio mazgo modifikacijos operacijos veiksmingumas gydant NST yra suboptimalus, dažnai pririekia pakartotinių procedūrų, tačiau hibridiniai metodai užtikrina geresnę širdies dažnio kontrolę.

Literatūra

1. Ahmed A, Pothineni NVK, Charate R, Garg J, Elbey M, de AC, et al. Inappropriate Sinus Tachycardia: Etiology, Pathophysiology, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(24):2450-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.019>
2. Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Natural history and clinical outcomes of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(1):137-43. <https://doi.org/10.1111/jce.14288>
3. Inamori T, Kodama K, Tamura Y, Okamatsu H, Sashida Y, Horibata Y, et al. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy with severe functional mitral regurgitation and successful treatment with ivabradine. *J Cardiol Cases* 2022;25(1):6-9. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2021.05.010>
4. Sağ S, Çoşkun H, Baran İ, Güllülü S, Aydınlar A. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine. *Anatol J Cardiol* 2016;16(3):212-3. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.6813>
5. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(8):793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.074>
6. Ruzieh M, Moustafa A, Sabbagh E, Karim MM, Karim S. Chal-

- lenges in Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia. *Curr Cardiol Rev* 2018;14(1):42-4.
<https://doi.org/10.2174/1573403X13666171129183826>
7. Jafib. <http://jafib.com/published.php?type=full&id=2408>
 8. Ali M, Haji AQ, Kichloo A, Grubb BP, Kanjwal K. Inappropriate sinus tachycardia: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2021;22(4):1331-9.
<https://doi.org/10.31083/j.rcm2204139>
 9. Shabtaie SA, Witt CM, Asirvatham SJ. Efficacy of medical and ablation therapy for inappropriate sinus tachycardia: A single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32(4):1053-61.
<https://doi.org/10.1111/jce.14942>
 10. Mathew ST, Po SS, Thadani U. Inappropriate sinus tachycardia-symptom and heart rate reduction with ivabradine: A pooled analysis of prospective studies. *Heart Rhythm* 2018;15(2):240-7.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.004>
 11. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenheben T, Wranicz JK. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2013;15(1):116-21.
<https://doi.org/10.1093/europace/eus204>
 12. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenheben T, Cygankiewicz I, Wranicz JK. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18(4):338-44.
<https://doi.org/10.1177/1074248413478172>
 13. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2018;46(6):835-45.
<https://doi.org/10.1124/dmd.117.078691>
 14. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L, Gnechi-Ruscione T, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1323-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.031>
 15. Dallapellegrina L, Sciatti E, Vizzardi E. Ivabradine and endothelium: an update. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2020;14:1753944720934937.
<https://doi.org/10.1177/1753944720934937>
 16. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm* 2015;12(6):e41-63.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.029>
 17. Rodríguez-Mañero M, Kreidieh B, Al Rifai M, Ibarra-Cortez S, Schurmann P, Álvarez PA, et al. Ablation of Inappropriate Sinus Tachycardia: A Systematic Review of the Literature. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3(3):253-65.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.09.014>
 18. de Asmundis C, Chierchia GB, Lakkireddy D, Romeya A, Okum E, Gandhi G, et al. Sinus node sparing novel hybrid approach for treatment of inappropriate sinus tachycardia/postural sinus tachycardia: multicenter experience. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing* 2022;63(3):531-44.
<https://doi.org/10.1007/s10840-021-01044-5>

TREATMENT OPTIONS FOR INAPPROPRIATE SINUS TACHYCARDIA G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis

Keywords: inappropriate sinus tachycardia, ivabradine, ablation, autonomic dysfunction.

Summary

Inappropriate sinus tachycardia (IST) is a clinical syndrome that occurs mostly in young women and causes distressing symptoms such as palpitations, dizziness and, less commonly, presyncope and syncope. The treatment of IST is complex and challenging in the clinician's practice due to its unknown aetiology and limited treatment options. The main goal of IST treatment is symptom control and reduction of heart rate. Strategies for the treatment of IST include lifestyle modification, pharmacological interventions and, in severe cases, catheter ablation. Although pharmacological treatment is usually initiated with long-acting beta-adrenergic blockers, their efficacy is limited. Ivabradine is a drug that significantly reduces heart rate, improves symptoms and is well tolerated. Surgical options are available for patients for whom pharmacological treatment is not effective, the most popular of which are endocardial sinus node modification with radiofrequency energy and sinus node sparing hybrid thoroscopic ablation.

The aim. To review the principles of treatment of IST through an analysis of the scientific literature.

Methods. The literature review was conducted in the PubMed database and also using the Google Scholar search strategy. The search used the keywords mentioned above.

Conclusions: 1. The treatment of IST is complex and difficult due to the unknown IST aetiology and side effects of drugs. 2. Although beta-blockers have limited efficacy, IST can be effectively treated with ivabradine. 3. The efficacy of endocardial sinus node modification surgery is suboptimal, often requiring repeated procedures, but hybrid approaches provide better heart rate control.

Correspondence to: gunda.jakimaviciute@gmail.com

Gauta 2025-03-29

NAUJAUSIA MOKSLINĖ LITERATŪRA APIE VAISTŲ ĮTAKĄ SAVIŽUDYBEI

Aistė Jurkonytė, Aistė Lengvenytė, Vakarīs Varyginas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: hormoninė kontracepcija, savižudybė, suicidas, hormoniniai vaistai.

Santrauka

Naujausios mokslinės publikacijos gilinasi į galimą ryšį tarp hormoninių kontraceptikų vartojimo ir polinkio į savižudybę, tačiau kol kas nėra bendros nuomonės dėl šio ryšio reikšmingumo. Šiai literatūros apžvalgai buvo atrinkti 7 aukštos kokybės tyrimai, vykdyti įvairiose šalyse tiriant 15-59 metų moteris. Nustatyta, kad progestino kontraceptinių tablečių vartojimas ir suicidinės mintys, bandymas nusižudyti ar įvykusi savižudybė yra statistiškai reikšmingai susiję, o kombinuotų kontraceptikų vartojimas rodo galimą rizikos padidėjimą, tačiau nėra statistiškai reikšmingas. Tyrimai parodė didelį heterogeniškumą, todėl būtina toliau aktyviai tirti šį ryšį, norint išsiaiškinti konkretesnius veiksmus, lemiančius šio ryšio atsiradimą.

Įvadas

Naujausiose mokslinėse publikacijose vis dažniau tyrinėjamas ryšys tarp hormoninės kontracepcijos ir psichinės sveikatos. Ypač nagrinėjama, ar šių vaistų vartojimas gali didinti polinkį į savižudybę. Nors hormoninė kontracepcija plačiai naudojama nėštumo prevencijai bei menstruacijų sutrikimų gydymui, šių vaistų potencialūs psichologiniai šalutiniai reiškiniai vis dar lieka mažai išnagrinėti. Kai kurios publikacijos apžvelgia, ar hormoninių kontraceptikų (tiek oraliųjų kombinuotų tablečių, tiek vien progestino kontraceptikų) vartojimas koreliuoja su savižudiškomis mintimis, bandymais nusižudyti ir įvykusi suicidu.

Ši literatūros apžvalga tiria, koks ryšys egzistuoja tarp hormoninės kontracepcijos ir savižudiškų veiksmų. Apžvelgtos didelės kohortinės publikacijos ir populiacijos analizės. Susisteminius duomenis tarp skirtingų šalių populiacijų ir kontracepcijos rūšių, norima atrasti nuoseklius dėsningumus, išryškinti skirtumus bei suprasti dabartinių tyrimų trūkumus.

Taip pat šioje apžvalgoje akcentuojama, kaip svarbu skirti kontraceptinius vaistus personalizuotai, atsižvelgiant į moters psichinę sveikatą. Pateikiamos rekomendacijos tiek sveikatos priežiūros specialistams, tiek būsimų tyrimų kryptims.

Tyrimo tikslas – rasti naujausias publikacijas apie hormoninę kontracepciją ir suicidinių veiksmų riziką. Apžvelgti, ar yra ryšys tarp moterų vartojamų hormoninių kontraceptinių tablečių ir savižudybės rizikos.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas buvo pradėtas atlikus mokslinių publikacijų paiešką PubMed elektroninėje duomenų bazėje. Paieška atlikta naudojantis standartizuota procedūra, remiantis MOOSE (angl. Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) rekomendacijomis. Naudota paieškos eilutė anglų kalba: (contraception OR hormonal contraception OR oral contraception OR hormonal pill) AND (suicide OR suicide attempt). Ieškant straipsnių buvo atmestos literatūros apžvalgos, kokybiniai tyrimai, atvejo aprašymai bei kiti straipsniai, kuriuose buvo nepakankamai empirinių duomenų. Iš visų rastų straipsnių, atmetus netinkamas publikacijas ir įvertinus publikacijų kokybę pagal Newcastle-Ottawa Quality skalę, išanalizuoti 7 straipsniai, kurie objektyviai ir išsamiai apžvelgė ryšį tarp hormoninių kontraceptikų vartojimo ir savižudybės rizikos, arba ryšį tarp šių vaistų vartojimo ir bandymo įvykdyti savižudybę rizikos.

Tyrimų aprašymas. Apžvelgti tyrimai, kurių tikslas buvo nustatyti hormoninės kontracepcijos vartojimo ryšį su savižudiškomis mintimis, bandymu nusižudyti ir įvykusi suicidu. Tirti įvairūs aspektai, tokie kaip kokia kontracepcija buvo vartota, vartojimo trukmė, vartojusių moterų amžius. Tyrimai buvo stebimieji (kohortiniai arba populiacijų analizės), duomenys registruojami nacionalinėse duomenų bazėse. Tiriemieji buvo stebimi ilgą laiką. Tyrimuose dalyvavo įvairios moterų grupės. Dalyvių amžius svyravo nuo 15 iki 52 metų. Moterys buvo suskirstytos į grupes pagal kontracepcijos tipą (kombinuotos ar progestino tabletės).

Tyrimo rezultatai

Atrinktų publikacijų tiriamieji darbai visos šalies mastu vykdyti Europoje (Danijoje, Švedijoje, Jungtinėje Karalystėje), JAV ir Korėjos Respublikoje. Tyrimai publikuoti iki 2022 metų, tiriamųjų amžius varijuoja tarp 15-59 metų. Analizuojamų darbų kokybė buvo labai gera, tačiau pastebėtas didelis publikacijų heterogeniškumas (vertinamos skirtingos demografinės grupės, taikoma skirtinga metodologija). Įvertinta, koks skaičius žmonių dalyvavo tyrime, kokia kontracepcija buvo vartojama, kokia buvo aprašyta baigtis – suicidas, bandymas nusižudyti, suicidinės mintys.

Padidėjusi suicidinių veiksmų rizika. Kelios studijos, tokios kaip C. Skovlund ir kt. (2017), A. Edwards ir kt. (2022) bei S. Jung ir kt. (2019) rodo labai stiprią koreliaciją tarp hormoninės kontracepcijos vartojimo ir suicidinio elgesio [1, 3, 6]. C. Skovlund ir kt. publikacijoje teigiama, kad moterų, vartojančių hormoninę kontracepciją, bandymo nusižudyti rizika yra didesnė. Jų santykinis rizikos rodiklis RR: 1,97, įvykusio suicido RR: 3,08. Ši tendencija ypač pastebima tarp jaunų moterų (RR: 2,06) bei per pirmuosius du mėnesius nuo vaistų vartojimo pradžios [1]. Tam pritaria A. Edwards ir kt. tyrimas, kuriame pastebėta padidėjusi jaunų moterų suicidinio elgesio rizika (HR: 1,73) per pirmuosius šešis mėnesius nuo vaistų vartojimo pradžios [3]. Taip pat šie autoriai pastebi, kad rizika didesnė vartojant vien progesterino tabletes, lyginant su kombinuotais kontraceptikais [3]. Šias išvadas patvirtino S. Jung ir kt. aprašyta Korėjos populiacijos kohortinė analizė, parodžiusi, kad ilgalaikėms vaistų vartotojoms, taip pat toms, kurios jau turėjo psichinės sveikatos sutrikimų, padidėja suicidinių minčių rizika (aOR: 1,53) ir bandymų nusižudyti rizika (aOR: 1,84) [6].

Apsauginis poveikis specifinėse populiacijose. Priešingai nei aukščiau aptarti straipsniai, P. Qin ir kt. teigia, kad kombinuotų kontraceptikų vartojimas gali sumažinti suicidinio elgesio riziką moterims, kurios jau patyrė menstruacijų sutrikimų [5]. Šių autorių tyrime apskaičiuota mažesnė suicidinio elgesio rizika (IRR: 0,65), ypač po 3 mėnesių vaistų vartojimo [5]. Tačiau B. Charlton ir kt. bei P. Qin ir kt. nurodo, kad toks ryšys iš viso nėra stebimas [2, 5]. Tokios išvados pabrėžia individualių situacijų sprendimo svarbą skiriant hormoninę kontracepciją.

Kontracepcijos rūšies vaidmuo. Tiriant šį ryšį, labai svarbi skiriamos kontracepcijos rūšis. Tik progesterino tabletės asocijuojamos su didesne suicidinio elgesio rizika [1, 3].

Amžiaus ir vaistų skyrimo laiko poveikis. Stebima, kad jaunos moterys yra pažeidžiamiausia demografinė grupė [1, 3]. Tiek C. Skovlund ir kt., tiek A. Edwards ir kt. pabrėžia didesnę jaunų moterų suicidinio elgesio riziką, ypač vaistų vartojimo pradžioje – tada stebimas pats rizikingiausias etapas [1, 3]. Savižudybės bandymų rizikos santykis siekė 1.97

(C. Skovlund ir kt.) ir 1,73 (A. Edwards ir kt.) [1, 3]. Tai leidžia manyti, kad hormoniniai pokyčiai gali sustiprinti jau esančius sutrikimus ar sutrikdyti emocinę sveikatą.

Tyrimo apribojimai

Visose aptartose studijose stebimi tam tikri ribojimai, kurie galėjo turėti įtakos rezultatams. Pavyzdžiui, pasikliaujant savarankiškai pateiktais duomenimis, visada kyla atminties šališkumo rizika. Taip pat sunku objektyviai įvertinti tokius veiksnius kaip kontracepcijos vartojimo režimo laikymasis, psichinės sveikatos istorija ir socioekonominė padėtis.

Apžvelgtos publikacijos rodo gana sudėtingą ryšį tarp hormoninės kontracepcijos ir suicidinio elgesio. Nors daugelis tyrimų pagrindžia padidėjusią bandymo nusižudyti riziką, ypač jaunų moterų ankstyvuojamą vaistų vartojimo periodu, tam tikrose populiacijose, pavyzdžiui, turinčioms menstruacijų sutrikimų, galimas ir apsauginis poveikis. Šios išvados skatina prieš skiriant ar pradedant vartoti hormoninę kontracepciją atsižvelgti į psichinės sveikatos būklę, kontracepcijos rūšį bei kitus asmeninius rizikos veiksnius. Tyrimai, kurie bus atlikti ateityje, turėtų nagrinėti biologinius ir fiziologinius mechanizmus, lemiančius šį ryšį, bei sutelkti dėmesį į šiuolaikinius, dažniausiai skiriamus vaistus, jų dozes ir tiksliau įvertinti riziką bei naudą [4, 7].

Išvados

1. Dažniausiai statistiškai reikšminga suicidinio elgesio, suicidinių minčių, bandymo nusižudyti ir įvykusio suicido rizika stebima vartojant tik progesterino tabletes.

2. Kombinuotų kontraceptinių tablečių vartojimo rezultatai yra prieštaringi: kai kurie tyrimai neatrado reikšmingos sąsajos, o kiti nurodo galimą apsauginį poveikį.

3. Dėl didelio tyrimų heterogeniškumo, t. y. skirtingų populiacijų ir metodologijų įvairovės, būtini tolesni tyrimai. Būsimieji tyrimai turėtų siekti išsiaiškinti priežastinius mechanizmus ir pasiūlyti, kaip objektyviai įvertinti psichinės sveikatos pablogėjimo riziką, skiriant hormoninę kontracepciją.

Literatūra

- Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry* 2018;175(4):336-342. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>
- Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, Speizer FE, Michels KB. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study *BMJ* 2014;349:g6356. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6356>

3. Edwards AC, Lönn SL, Crump C, Mościcki EK, Sundquist J, Kendler KS, Sundquist K. Oral contraceptive use and risk of suicidal behavior among young women. *Psychol Med* 2022;52(9):1710-1717.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720003475>
4. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c927>
5. Qin P, Liu Y, Vaithianathan R, Mortensen PB, Helweg-Larsen K. Use of hormonal contraceptives and antidepressants and risks of suicidal behavior and accidents among women with premenstrual disorders: a nationwide cohort study. *BMC Medicine* 2022;20:2671.
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02671-z>
6. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2016). *Journal of Affective Disorders* 2019;251:186-192.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.004>
7. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, Heim CM, Ha-loossim M, Walsh K, Koenen K. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms:

a national study of sexually active women in the United States. *American Journal of Epidemiology* 2013;178(9):1373-1380.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt188>

THE LATEST LITERATURE REVIEW ON DRUG-RELATED SUICIDE

A. Jurkonytė, A. Lengvenytė, V. Varyginas

Keywords: hormonal contraception, suicide, hormonal drugs.
Summary

The latest scientific publications explore the potential link between hormonal contraceptives and suicide, but there is still no consensus on the significance of this relationship. This literature review selected seven high-quality studies conducted in various countries, focusing on women aged 15–59. It was found that progestin-only contraceptive pills are statistically significantly associated with suicidal thoughts, suicide attempts, or completed suicides. In contrast, combined contraceptives show a potential increase in risk, though not statistically significant. The studies revealed high heterogeneity, emphasising the need for further active research to identify more specific factors contributing to this link.

Correspondence to: jurkonyte.ai@gmail.com

Gauta 2025-01-09

GLP-1 RECEPTORIŲ AGONISTŲ ĮTAKA PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO PREVENCIJAI

Magdalena Eglė Kairaitytė, Viltė Gabrielė Samsonė, Jūratė Barysienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: GLP-1 agonistai, semaglutidas, prieširdžių virpėjimas, prevencija.

Santrauka

Pastaraisiais metais didėja susidomėjimas antihiperглиkeminių vaistų taikymo galimybėmis širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) prevencijai ir baigčių gerinimui. Panašaus į gliukagoną peptido-1 receptorių agonistų (GLP-1) grupės vaistus licencijavus nutukimo gydymui, šiuos vaistus vartojančioje ir kartu ŠKL sergančioje pacientų grupėje pastebėtas sumažėjęs prieširdžių virpėjimo (PV) epizodų dažnis. Klinikiniai tyrimai rodo, kad GLP-1 analogai, gerindami metabolinę būklę ir mažindami ŠKL išsivystymo etiologinius veiksnius, gali prisidėti prie efektyvesnės PV kontrolės ir geresnių ŠKL baigčių. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, GLP-1 receptorių agonistai turėtų būti svarstomi kaip tikslinga terapija pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu (CD) ar nutukimu, ypač jei jie priskiriami didelei prieširdžių aritmijų rizikos grupei.

Įvadas

PV yra dažniausia užsitęsusi širdies aritmija, siejama su smarkiu sergamumo ir mirštamumo padidėjimu [1]. Teigiama, kad viena iš didėjančio sergamumo PV priežasčių yra augantis bendras pacientų, sergančių metaboliniais sutrikimais, tokiais kaip II tipo CD bei nutukimas, skaičius [2]. CD yra gana dažnas gretutinis susirgimas PV pacientų tarpe, įvairių šaltinių teigimu nuo 25 iki 30% PV pacientų serga ir II tipo CD [1,3]. Dėl gretutinių ligų antihiperглиkeminius vaistus vartojančių pacientų grupėje stebimas su šiais vaistais siejamas teigiamas poveikis širdies ir kraujagyslių ligos eigai [2]. Per pastarąjį dešimtmetį buvo pastebėta ne tik teigiama GLP-1 agonistų įtaka gliukemijos kontrolei ir svorio mažinimui II tipo CD sergančiųjų populiacijoje, bet ir geresnės baigtys II tipo CD ir ŠKL sergantiems pacientams [4]. Nuo 2021 metų, praplėtus GLP-1 analogo semaglutido indikacijas jį skirti taip pat ir nutukimo gydymui, surinkti duomenys rodo galimą GLP-1 analogų apsauginį poveikį prieš PV nutukimu sergančių pacientų grupėje [4].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinės literatūros šaltinius apie GLP-1 agonistų įtaką juos vartojančių pacientų PV epizodų pasireiškimo dažniui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta anglų kalba mokslinėse duomenų bazėse PubMed, UptoDate, Science Direct, įtraukiant straipsnius, publikuotus 2020-2024 metais. Naudoti raktažodžiai ir jų kombinacijos “GLP-1 agonist”, “semaglutide”, “atrial fibrillation”, “prevention”.

Tyrimo rezultatai

Svarbiausiu CD sergančiųjų pacientų tarpe aritmijų vystymąsi skatinančiu veiksmu laikoma struktūrinė širdies remodeliacija, tuo tarpu mechanizmas, kuriuo hiperглиkemija veiktų PV išsivystymą, nėra tiksliai nustatytas [1]. Kadangi miokardo remodeliacija yra įvairių veiksmų sąlygojamas procesas, pastebėto GLP-1 agonistų poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai mechanizmas galėtų būti tiek tiesioginis, tiek netiesioginis [4]. Širdyje didžiausia GLP-1 receptorių koncentracija rasta sinusiniame prieširdžių mazge, tačiau GLP-1 receptoriaus mechanizmas, reguliuojantis širdies laidžiąją sistemą, taip pat nėra visiškai iširtas [4,5].

Nutukimą su CD ir PV siejantį patofiziologinį mechanizmą galima paaiškinti širdies lipotoksine teorija, kuri teigia, kad riebalinio audinio sankaupos sukelia diabetinę kardiomiopatiją, lipotoksišką poveikį miokardui, kurį lydi uždegimo procesas bei oksidacinis stresas [1]. Šie veiksniai sudaro sąlygas vystytis autonominei disfunkcijai, miokardo fibrozei ir riebalų infiltracijai, o tai veda prie ektopinio elektrinio aktyvumo ir PV [1]. Remiantis panašiu patofiziologiniu mechanizmu, nepriklausomu PV išsivystymo rizikos veiksmu taip pat laikomas perteklinis epikardo riebalinio audinio kiekis [6]. Neigiamas poveikis širdies laidžiajai sistemai yra sukliamas epikardo riebalinio audinio išskiriamų adipokinių, kurie skatina riebalinio audinio migraciją į subendokardinį sluoksnį, taip pat skatina prieširdžių miokardo audinio fibrozę bei sutrikdo fiziologinį miokardo NADPH oksidazės aktyvumą [6]. Iširta, kad GLP-1 receptorių agonistai mažina

epikardo riebalinio audinio kaupimąsi, ir šis terapinis efektas koreliuoja su pacientų grupėje sumažėjusia PV rizika [7]. Nustatyta, kad GLP-1 receptorių agonistai teigiamai veikia širdies miokardo metabolizmą: palaiko stabilią gliukozės koncentraciją kraujyje bei miokardo riebalų rūgščių metabolizmą, taip pat mažina fibrozės faktorių bei reguliuoja kalcio jonų koncentracijas kraujyje, todėl stabdo prieširdžių remodeliaciją [7]. A. Malavazos ir kt. 2023 m. paviešintame tyrime teigiama, kad epikardo riebaliniame audinyje taip pat gaminami GLP-1 receptoriaus baltymai bei iRNR, kurie galėtų būti potencialūs naujų terapijų taikiniai [8]. Organizmo lygmeniu GLP-1 agonistai gerina metabolinę būklę, sumažina bendrą KŠL rizikos veiksnių ir komplikacijų skaičių, o ilgainiui mažėjant KŠL rizikai, mažėja ir PV tikimybė [9].

A. Saglietto ir kt. 2024 metais atlikto tyrimo metaanalitinėje populiacijoje, kurią sudarė bendra grupė asmenų, turinčių antsvorio, tarp kurių dauguma sirgo ir II tipo CD, GLP-1 agonisto semagliutido vartojimas per 68 mėnesių stebėjimo laikotarpį 42% sumažino PV epizodų atsiradimą [10]. Toks semagliutido poveikis nuosekliai buvo stebimas visose į šį tyrimą įtrauktose atsitiktinių imčių studijose. Nebuvo pastebėta priklausomybė nuo pasirinktų pradinųjų klinikinių kintamųjų, tokių kaip: vaisto vartojimo būdas (oralinis ar poodinis), sirgimo II tipo CD ir kūno masės indekso (KMI) [10]. Taip pat nenustatyta priklausomybė tarp gydymo semagliutidu efekto ir bendros kūno masės (kg) sumažėjimo ($p=0,63$) [10]. Tačiau nors statistinė reikšmė buvo nedidelė ($p=0,15$), metaanalizei svarbi tendencija rodo, jog gydymo efektyvumas didėja mažėjant paciento juosmens apimčiai (cm), todėl daroma išvada, kad būtent visceralinis nutukimas yra susijęs su epikardo riebalinio audinio uždegimu ir disfunkcija, o tai veda prie PV epizodų vystymosi [10].

H. Zhang ir kt. 2024 m. paviešintoje panašios struktūros metaanalizėje išskyrus atskirą tik turinčių antsvorio ar nutukimu sergančiųjų grupę ir ją palyginus su II tipo CD sergančiųjų grupe, nustatyta, kad PV prevencijos rezultatai buvo daug palankesni II tipo CD pacientų grupei, negu tik turintiems antsvorio ar nutukusiems [4]. Šioje metaanalizėje analizuotas 21 tyrimas, kuriame dalyvavo 25 957 asmenys, įskaitant sergančius II tipo CD arba turinčius antsvorio ir/ arba sergančius nutukimu [4]. Autoriai teigia, kad tik antsvorio turintiems ar nutukimu sergantiems pacientams teigiamas semagliutido poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai gali pasireikšti silpniau, nes, lyginant su II tipo CD sergančiųjų grupe, jų širdies ir kraujagyslių sveikata dar nėra taip pakenkta hiperglikemijos [4]. Nepaisant to, ilgesniame laikotarpyje GLP-1 agonistų vartojimas galėtų pagerinti šių pacientų būklę dviem būdais: mažinant kardiometabolinių komplikacijų riziką ir iš dalies slopinant perteklinio visceralinio riebalinio audinio sukeltą lėtinį uždegimą [4,9].

GLP-1 klasės antiaritminis poveikis PV epizodų pasireiškimo atžvilgiu taip pat buvo nagrinėtas, lyginant su kitais II tipo CD gydymui naudojamais antihiperqlikeminius vaistais: metforminu, sulfonilkarbamidu, insulinu ir nesulfonilkarbamidiniais preparatais, iš kurių GLP-1 agonistai pasižymėjo stipriausiomis antiaritminėmis savybėmis prieš PV pasireiškimą [11]. Pacientams, kuriems būdinga didelė širdies aritmijų rizika ir kurie serga II tipo CD, antsvoriu ar nutukimu, GLP-1 receptorių agonistai, tokie kaip semagliutidas, gali turėti dvigubą naudą. Jie ne tik padeda kontroliuoti gliukozės kiekį kraujyje, bet ir reikšmingai mažina PV riziką [4,11].

Aukščiau minėtose studijose daugiausiai tirtas semagliutido poveikis PV baigtims, tačiau duomenys apie tos pačios grupės medikamento liraglutido poveikį širdies ligomis sergančių pacientų baigtims lieka kontroversiški [7]. Tyrimų duomenys rodo, kad liraglutido vartojimas pacientams, sergantiems lėtinio širdies nepakankamumu (ŠN), didina širdies susitraukimų dažnį (ŠSD) ir neturėjo teigiamo poveikio kairiojo skilvelio susitraukimo funkcijai, lyginant su placebo grupe [12]. Taip pat pastebėta, kad liraglutido vartojimas gali padidinti ŠSD, sumažinti širdies ritmo variabilumą ir padidinti širdies mirtingumo riziką, todėl duomenys apie GLP-1 agonistų grupės medikamentų panaudojimą KŠL sergančiųjų pacientų grupėje išlieka dviprasmiški [13].

2024 metų Europos kardiologų draugijos (angl. European Society of Cardiology, ESC) prieširdžių virpėjimo gydymo gairėse, parengtose bendradarbiaujant su Europos širdies ir krūtinės chirurgijos asociacija (angl. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS), pabrėžiama, kad gretutinių ligų, tokių kaip hipertenzija, širdies nepakankamumas, cukrinis diabetas, nutukimas ir miego apnėja, valdymas labai svarbus PV pacientų terapijoje [3]. Pacientams, sergantiems PV ir CD, rekomenduojama išlaikyti optimalią glikemijos kontrolę, siekiant sumažinti PV epizodų pasikartojimą ir progresavimą (rekomendacijos klasė I, įrodymų lygmuo C) [3]. Antsvorio turintiems (KMI >25 kg/m²) bei nutukimu sergantiems (KMI ≥ 30 kg/m²) PV pacientams rekomenduojama sumažinti kūno svorį 10% ar daugiau (rekomendacijos klasė I, įrodymų lygmuo B) [3]. Pirminei PV prevencijai CD sergančių pacientų grupei yra rekomenduojami SGLT-2 inhibitoriai bei metforminas (rekomendacijos klasė IIa, įrodymų lygmuo B) [3]. 2023 metų ESC parengtose Pacientų, sergančių cukriniu diabetu, širdies ir kraujagyslių ligų valdymo gairėse (angl. Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes) nurodoma, kad nors daugėja įrodymų dėl antihiperqlikeminių vaistų poveikio PV baigtims, dėl jų tikslaus veikimo mechanizmo ir masto nėra vienareikšmiškai sutariama, tad siūloma teikti pirmenybę sveikam gyvenimo

būdui ir svorio mažinimui [14].

Statistinių tyrimų metu pastebėta tendencija, kad CD ir PV sergančių pacientų grupės prognozė yra blogesnė, o mirštamumas didesnis [1–3]. Viena iš galimų priežasčių laikoma tai, kad CD pacientams dažnai PV diagnozuojamas ir gydymas paskiriamas vėliau, nei išsivysto aritmija, todėl šiai grupei labai svarbi ankstyva PV diagnostika ir rizikos korekcija [1].

Išvados

1. Antihiperглиkeminių gydymą II tipo CD pacientams su didele širdies aritmijos rizika reikėtų rinktis individualizuotai, atsižvelgiant į GLP-1 agonisto semaglutido teigiamą poveikį PV prevencijos atžvilgiu.

2. GLP-1 agonistų poveikis PV prevencijai antsvorio ar nutukimo turinčių pacientų grupėje sietinas su metabolinės būklės pagerėjimu, tačiau tyrimų rezultatai vienareikšmiško prevencinio poveikio neįrodo. Šioje grupėje prioritetas turėtų būti teikiamas visceralinio riebalinio audinio ir lėtinio uždegimo mažinimui.

3. Semaglutido ir kitų GLP-1 agonistų antiaritminių savybių farmakologinis mechanizmas, kuriuo remiantis būtų galima šiuos medikamentus taikyti PV prevencijai, reikalauja platesnių tyrimų. Variabilūs rezultatai tarp grupės medikamentų gali būti aiškinami skirtingomis medikamentų farmakologinėmis savybėmis bei skirtingais PV išsivystymo mechanizmais.

Literatūra

- Barysienė, J. Širdies aritmijų gydymas ir 2 tipo cukrinis diabetas. Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai. Moko-moji knyga; antras atnaujintas ir papildytas nauja tematika leidinys. Sudarytojas Antanas Norkus. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas. Kaunas: Medicininės informacijos centras, 2023:110-124.
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, ir kt. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149(1).
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001218>
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45(36):3314-414.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Zhang HD, Ding L, Liu K, Mi LJ, Zhang AK, Yu FY, ir kt. Semaglutide for the prevention of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2024;18(6):103067.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2024.103067>
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, ir kt. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* 2014;155(4):1280-90.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-1934>
- Antonopoulos AS, Antoniadou C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol* 2017;595(12):3907-17.
<https://doi.org/10.1113/JP273049>
- Zhong J, Chen H, Liu Q, Zhou S, Liu Z, Xiao Y. GLP-1 receptor agonists and myocardial metabolism in atrial fibrillation. *J Pharm Anal* 2024;14(5):100917.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.007>
- Malavazos AE, Iacobellis G, Dozio E, Basilico S, Di Vincenzo A, Dubini C, ir kt. Human epicardial adipose tissue expresses glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, and glucagon-like peptide-1 receptors as potential targets of pleiotropic therapies. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30(8):680-93.
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad050>
- Irfan H. Obesity, Cardiovascular Disease, and the Promising Role of Semaglutide: Insights from the SELECT Trial. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(1):102060.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102060>
- Saglietto A, Falasconi G, Penela D, Francia P, Sau A, Ng FS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2024;54(12):e14292.
<https://doi.org/10.1111/eci.14292>
- Shi W, Zhang W, Zhang D, Ren G, Wang P, Gao L, ir kt. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Heart Rhythm* 2021;18(7):1090-6.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.03.007>
- Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19(1):69-77.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.657>
- Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, et al. Effects of liraglutide on heart rate and heart rate variability: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care* 2017;40(1):117-24.
<https://doi.org/10.2337/dc16-1580>
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease

in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44(39):4043-140.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

EFFECT OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION

M. E. Kairaitytė, V. G. Samsonė, J. Barysienė

Keywords: GLP-1 receptor agonists, Semaglutide, atrial fibrillation, prevention.

Summary

In recent years, there has been growing interest in the potential of antihyperglycaemic drugs to prevent cardiovascular disease and improve outcomes. The licensing of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1) class of drugs for extended application for the treatment of obesity, has led to a reduction in the incidence of atrial fibrillation (AF) episodes in the cohort of patients

with cardiovascular disease (CVD) and receiving aforementioned drugs due to the primary indication. Emerging clinical evidence suggests that GLP-1 analogues, or other agents within this class, improve metabolic health and, by mitigating key aetiological factors contributing to CVD development, may enhance the control of AF arrhythmias and lead to improved CVD outcomes. Consequently, patients with type 2 diabetes mellitus (DM) or obesity who are at high risk of atrial arrhythmias could derive significant benefit from GLP-1 therapy.

Correspondence to: magdalenakairaityte@gmail.com

Gauta 2025-02-18

SARKOPENINIS NUTUKIMAS: GYDYMO GALIMYBĖS

Aistė Kairytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: sarkopeninis nutukimas, nutukimas, sarkopenija, gydymas.

Santrauka

Sarkopenija – tai laipsniškas ir visapusiškas raumenų masės praradimas, kuris siejamas su fizinių gebėjimų sumažėjimu, metabolizmo sutrikimais ir didesne mirtingumo rizika. Nutukimas, būdamas daugelio lėtinių ligų, įskaitant širdies ir kraujagyslių bei metaboles ligas, rizikos veiksnys, taip pat blogina raumenų būklę ir mažina fizinį pajėgumą. Sarkopeninis nutukimas (SN) apibūdinamas kaip būklė, kai yra tiek sumažėjusi raumenų masė, tiek didelis riebalinio audinio kiekis. Žmonėms, sergantiems SN, rizika patirti medžiagų apykaitos sutrikimus, širdies ir kraujagyslių ligas, taip pat ankstyvą mirtingumą bei sumažėjusį fizinį aktyvumą yra didesnė nei tiems, kurie serga tik sarkopenija ar nutukimu. SN valdymui siūlomos įvairios strategijos, įskaitant gyvenimo būdo keitimą (fizinį aktyvumą ir mitybos koregavimą), medikamentus bei bariatrinę chirurgiją. Tarp šių priemonių fizinis aktyvumas ir subalansuota mityba išlieka svarbiausi metodai sarkopenijos kontrolei.

Įvadas

Sarkopenija apima progresuojantį bendrą raumeninės masės praradimą, kuris susijęs su fizine negalia, organizmo medžiagų apykaitos sutrikimais ir padidėjusiu mirtingumu [1,2]. Nutukimas yra daugelio lėtinių ligų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, medžiagų apykaitos ligas, rizikos veiksnys. Nutukimas blogina raumenų kokybę ir mažina žmogaus fizinį pajėgumą [3]. Sarkopeninis nutukimas (SN) yra terminas, naudojamas apibūdinti būklę, kuri apima tiek mažą raumeninę masę (sarkopeniją), tiek didelį kūno riebalinį kiekį (nutukimą). Kadangi sarkopeninio nutukimo apibrėžimas grindžiamas atskirais sarkopenijos ir nutukimo kriterijais, visuotinai priimtos šios būklės klasifikacijos kol kas nėra. Dėl to sarkopeninio nutukimo tikslus paplitimas išlieka neaiškus. 2021 metų metaanalizė, apėmusi 50 tyrimų ir 86 285 dalyvių, nustatė, kad tarp 60 metų ir vyresnių suaugusiųjų sarkopeninis nutukimas yra paplitęs apie 11 proc.

Todėl svarbu atkreipti dėmesį į SN ankstyvą diagnozavimą vyresnio amžiaus žmonėms, siekiant parinkti tinkamas intervencijas, kurios padėtų sumažinti šios būklės ir įvairių neigiamų padarinių sveikatai pasireiškimą [4].

Palyginti su turinčiais tik sarkopeniją arba tik nutukimą, SN turinčių asmenų didesnė rizika susirgti medžiagų apykaitos sutrikimais, širdies ir kraujagyslių ligomis. Jų didesnis mirtingumo lygis ir mažesnis fizinis pajėgumas [5,6]. Norint suvaldyti sarkopeninį nutukimą, siūloma daugybė gydymo strategijų, įskaitant gyvenimo būdo pokyčius (fizinis aktyvumas ir maitinimosi įpročių koregavimas), medikamentinę terapiją ir bariatrinę chirurgiją [7]. Vis dėlto fizinis aktyvumas ir subalansuota mityba yra pagrindinės sarkopenijos valdymo intervencijos [8,9].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinius straipsnius apie sarkopeninį nutukimą ir išanalizuoti šios būklės gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje pagal pasirinktus MeSH terminus ir jų derinius (angl. “sarcopenia” OR “sarcopenic”) AND (“obese” OR “obesity” OR “obestic” OR “overweight”) AND (“exercise” OR “training” OR “physical” OR “nutrition” OR “restriction” OR “diet” OR “supplementation”). Į literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, publikuoti 2014–2024 metais. Pagal pirminius raktažodžius, rasta daugiau nei 1 356 publikacijos. Taikant konkretesnius raktažodžius ir atrenkant aktualius tyrimus, išfiltruota iki pagrindinių, panaudotų šioje apžvalgoje.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Gydymas

Fizinis aktyvumas. Fizinis aktyvumas yra veiksminga priemonė kovoti su įvairiais sarkopenijos ir nutukimo patofiziologiniais aspektais – jis skatina mitochondrijų biogenezę, mažina lėtinį uždegimą, atsparumą insulinui bei skeletinių raumenų ląstelių apoptozę [10]. Pacientams, kuriems nustatyta sarkopenija, fizinis aktyvumas gali padėti padidinti raumenų jėgą ir našumą [11–13]. Pratimų programos, skirtos sarkopeniniam nutukimui, turėtų būti sudarytos individualiai,

atsižvelgiant į žmogų. Treniruotės su pasipriešinimu ir aerobinės treniruočių programos mažina kūno riebalinį sluoksnį ir gerina raumenų funkciją sarkopeniniu nutukimu sergantiems vyresnio amžiaus pacientams [13,14]. Kombinuota jėgos ir aerobinių pratimų programa dažnai yra veiksmingesnė nei viena iš šių intervencijų atskirai [15].

Aerobiniams pratimams rekomenduojama pasiekti apie 65 proc. maksimalaus širdies ritmo, palaipsniui siekiant 75 proc. intensyvumo. Jėgos treniruotės pradžioje turėtų būti skirtos 1–2 raumenų grupėms, atliekant 8–12 pakartojimų su 65 proc. maksimalaus vienkartinio jėgos krūvio. Laikui bėgant programa turėtų būti keičiama, įtraukiant papildomai 2–3 raumenų grupes ir pasiekiant iki 75 proc. maksimalios intensyvumo ribos [16,17]. Kito tyrimo rezultatai rodo, kad atliekant treniruotes su pasipriešinimu 2–3 kartus per savaitę nuo 20 iki 60 minučių efektyviai sumažėja kūno riebalinis sluoksnis ir padidėja raumenų masė, jėga ir eisenos greitis [18]. Didėjant raumenų jėgai ir fizinei veiklai, vyresni pacientai gali pagerinti savo gyvenimo kokybę ir turėti daugiau funkcinės nepriklausomybės [19].

Mityba. Kalorijų ribojimas yra laikomas auksiniu nutukimo gydymo standartu ir iki tam tikro lygio priešingai veikia neigiamą senėjimo poveikį griaučių raumenų funkcijai [20]. Vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems sarkopeniniu nutukimu, reikėtų vengti itin mažo kalorijų kiekio, nes tai gali pakenkti sveikatai – sukelti mikroelementų ir elektrolitų trūkumą, sumažinti raumenų masę bei kaulų mineralinį tankį [21]. Taip pat pažymėtina, kad nepakankamas tam tikrų mikroelementų suvartojimas yra susijęs su sarkopenijos atsiradimu vyresnio amžiaus žmonėms. Todėl tokie mikroelementai ir mineralai kaip aminorūgštis leucinas, vitaminas D, selenas, kalcis ir magnis gali būti papildomai įtraukiami į šių sarkopeniniu nutukimu sergančių pacientų maitinimosi racioną [22,23]. Omega-3 riebalų rūgštys irgi gali būti naudingos SN sergantiems pacientams, kadangi taip pat teigiamai veikia bendrą kūno raumeninę ir keturgalvio raumens masę bei jėgą [24].

Svarbu paminėti ir baltymų svarbą. Maitinimosi įpročių pakeitimai, užtikrinantys pakankamą ir (arba) didelį baltymų kiekio suvartojimą, taip pat neleidžia sumažėti kūno raumeninei masei ir kai kuriais atvejais gerina raumenų funkciją [25]. Manoma, kad vidutiniškai didelis baltymų kiekio suvartojimas (1–1,3 g/kg kūno masės per dieną) gali padėti išsaugoti raumeninę kūno masę žmonėms, turintiems sarkopeninį nutukimą [26]. Pastebėta, kad išrūgų baltymų papildai kartu su fiziniu aktyvumu turi teigiamą efektą ir gerina raumenų funkciją suaugusiems, sergantiems sarkopeniniu nutukimu [18,26,27].

Medikamentinis gydymas. Testosterono vartojimas laikomas viena iš galimų gydymo galimybių sarkopeniniu

nutukimu sergantiems vyrams. Nors testosteronas gali padėti pagerinti raumenų jėgą ir funkciją, moksliniai duomenys apie jo poveikį raumenų masei ir funkcijai yra riboti ir prieštaringi, todėl šiuo metu tokios organizacijos kaip Nutukimo draugija ir Amerikos klinikinių endokrinologų asociacija (angl. The Obesity Society ir The American Association of Clinical Endocrinologists), nerekomenduoja testosterono terapijos sarkopenijos ar nutukimo gydymui [28,29].

Kita medikamentų grupė – GLP-1 receptorių agonistai – gali būti taip pat naudingi sergant sarkopeniniu nutukimu, kadangi gali reikšmingai sumažinti kūno svorį ir intraraumeninio riebalų kaupimąsi, skatinti baltymų sintezę, padidinti griaučių raumenų santykinį kiekį ir pagerinti raumenų funkciją. Svarbu pabrėžti, kad dauguma duomenų yra paremti priešklinikiniais tyrimais [30].

Anamorelinas yra grelinų receptorių agonistas, kuris taip pat didina liesą raumeninę masę. Šis medikamentas buvo pasiūlytas kovai su vėžio sukelta kacheksija, todėl dėl savo anabolinių ir priešūždegiminių savybių gali būti svarstomas kaip viena iš galimų sarkopeninio nutukimo gydymo priemonių. Šiuo metu turimi duomenys rodo, kad jis padidina liesą raumeninę masę vėžio sukeltos kacheksijos atveju, tačiau jo poveikis raumenų funkcijai dar nėra iki galo iširtas [31].

Chirurginis gydymas. Bariatrinė chirurgija sukelia kūno svorio netekimą, veikiant malabsorbcijos ir/arba restrikcijos mechanizmui, kuris nuolat mažina riebalinio audinio masę, tačiau jos poveikis griaučių raumenims dar nėra visiškai nustatytas [32].

Šiuo metu sarkopeninio nutukimo gydymas yra orientuotas į gyvenimo kokybės gerinimą, taikant gyvenimo būdo pokyčius bei paliatyvią priežiūrą, jei pacientai yra imobilizuoti. Pirmos eilės gydymo terapija sarkopeniniu nutukimu sergantiems pacientams yra pratimai, skirti stiprinti raumenų funkciją, bei maitinimosi įpročių korekcija. Antrines intervencijas apima medikamentiniai, chirurginiai svorio valdymo būdai ir (arba) hormonų terapija, jei reikalinga [21].

Išvados

1. Sarkopeninis nutukimas (SN) yra terminas, apibūdinantis būklę, kuriai būdinga maža raumenų masė (sarkopenija) ir didelis kūno riebalų kiekis (nutukimas).

2. Dabartinis sarkopeninio nutukimo gydymas orientuojasi į gyvenimo kokybės gerinimą, taikant gyvenimo būdo korekcijas. Pagrindinės priemonės apima fizinio aktyvumo didinimą bei mitybos įpročių keitimą. Papildomai, jei reikia, gali būti taikomos medikamentinės ar chirurginės svorio mažinimo priemonės bei hormonų terapija.

3. Vidutiniškai didelis baltymų suvartojimas, siekiantis 1–1,3 g/kg kūno masės per dieną, gali padėti išsaugoti raumeninę kūno masę žmonėms, turintiems sarkopeninį nutu-

kimą. Be to, rekomenduojama į maitinimosi racioną įtraukti daugiau vitamino D, seleno, kalcio ir magnio turinčių maisto produktų.

4. Fizinis aktyvumas, ypač treniruotės su pasipriešinimu, 2-3 kartus per savaitę, gali pagerinti arba išlaikyti sarkopeniniu nutukimu sergančių asmenų fizinę veiklą. Treniruočių su pasipriešinimu ir baltymų išrūgų papildų derinys gali būti veiksmingiausias būdas pagerinti sarkopeniniu nutukimu sergančių pacientų sveikatą.

Literatūra

- Mijnarends DM, Luiking YC, Halfens RJG, Evers SMAA, Lenaerts ELA, Verlaan S, et al. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J Nutr Health Aging* 2018;22(7):766-73. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1058-9>
- Kelley GA, Kelley KS. Is sarcopenia associated with an increased risk of all-cause mortality and functional disability? *Exp Gerontol* 2017;96:100-3. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.06.008>
- Brady AO, Straight CR, Evans EM. Body Composition, Muscle Capacity, and Physical Function in Older Adults: An Integrated Conceptual Model. *J Aging Phys Act* 2014;22(3):441-52. <https://doi.org/10.1123/JAPA.2013-0009>
- Gao Q, Mei F, Shang Y, Hu K, Chen F, Zhao L, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2021;40(7):4633-41. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.009>
- Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing* 2017;46(3):413-20. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw214>
- Kim JH, Cho JJ, Park YS. Relationship between Sarcopenic Obesity and Cardiovascular Disease Risk as Estimated by the Framingham Risk Score. *J Korean Med Sci* 2015;30(3):264. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.3.264>
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation* 2014;129(25_suppl_2). <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
- De Spiegeleer A, Petrovic M, Boeckxstaens P, Van Den Noortgate N. Treating sarcopenia in clinical practice: where are we now? *Acta Clin Belg* 2016;71(4):197-205. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1168064>
- Makanai Y, Fujita S. Role of Exercise and Nutrition in the Prevention of Sarcopenia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;61(Supplement):S125-7. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.S125>
- Alizadeh Pahlavani H. Exercise Therapy for People With Sarcopenic Obesity: Myokines and Adipokines as Effective Actors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.811751>
- Grgic J, Garofolini A, Orazem J, Sabol F, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Effects of Resistance Training on Muscle Size and Strength in Very Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine* 2020;50(11):1983-99. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01331-7>
- Papa EV, Dong X, Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2017;12:955-61. <https://doi.org/10.2147/CIA.S104674>
- Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis* 2020;11(4):863. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1012>
- Ghiotto L, Muollo V, Tatangelo T, Schena F, Rossi AP. Exercise and physical performance in older adults with sarcopenic obesity: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.913953>
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *New England Journal of Medicine* 2017;376(20):1943-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616338>
- Liao CD, Tsauo JY, Lin LF, Huang SW, Ku JW, Chou LC, et al. Effects of elastic resistance exercise on body composition and physical capacity in older women with sarcopenic obesity. *Medicine* 2017;96(23):e7115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007115>
- Liao CD, Tsauo JY, Huang SW, Ku JW, Hsiao DJ, Liou TH. Effects of elastic band exercise on lean mass and physical capacity in older women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *Sci Rep* 2018;8(1):2317. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20677-7>
- Eglseer D, Traxler M, Schoufour JD, Weijts PJM, Voortman T, Boirie Y, et al. Nutritional and exercise interventions in individuals with sarcopenic obesity around retirement age: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2023;81(9):1077-90. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad007>
- da Silva Gonçalves L, Santos Lopes da Silva L, Rodrigues Benjamim CJ, Tasinafo MF, Bohn L, Ferreira Abud G, et al. The Effects of Different Exercise Training Types on Body Composition and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenic Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* 2023;27(11):1076-90. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-2018-6>
- Xie WQ, Xiao WF, Tang K, Wu YX, Hu PW, Li YS, et al. Caloric restriction: implications for sarcopenia and potential mechanisms. *Aging* 2020;12(23):24441-52.

- <https://doi.org/10.18632/aging.103987>
21. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(9):513-37.
<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>
 22. Camajani E, Persichetti A, Watanabe M, Contini S, Vari M, Di Bernardo S, et al. Whey Protein, L-Leucine and Vitamin D Supplementation for Preserving Lean Mass during a Low-Calorie Diet in Sarcopenic Obese Women. *Nutrients* 2022;14(9):1884.
<https://doi.org/10.3390/nu14091884>
 23. Abiri B, Hosseinpanah F, Seifi Z, Amini S, Valizadeh M. The Implication of Nutrition on the Prevention and Improvement of Age-Related Sarcopenic Obesity: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* 2023;27(10):842-52.
<https://doi.org/10.1007/s12603-023-1986-x>
 24. Bird JK, Troesch B, Warnke I, Calder PC. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2021;46:73-86.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.10.011>
 25. Hanach NI, McCullough F, Avery A. The Impact of Dairy Protein Intake on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Middle-Aged to Older Adults with or without Existing Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition* 2019;10(1):59-69.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy065>
 26. Cheah KJ, Cheah LJ. Benefits and side effects of protein supplementation and exercise in sarcopenic obesity: A scoping review. *Nutr J* 2023;22(1):52.
<https://doi.org/10.1186/s12937-023-00880-7>
 27. Nabuco HCG, Tomeleri CM, Fernandes RR, Sugihara Junior P, Cavalcante EF, Cunha PM, et al. Effect of whey protein supplementation combined with resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2019;32:88-95.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.04.007>
 28. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice* 2016;22:1-203.
<https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
 29. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, Raval M, Strauss BJ, Zajac JD, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2016;14(1):153.
<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0700-9>
 30. Ren Q, Chen S, Chen X, Niu S, Yue L, Pan X, et al. An Effective Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Semaglutide, Improves Sarcopenic Obesity in Obese Mice by Modulating Skeletal Muscle Metabolism. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:3723-35.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S381546>
 31. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016;17(4):519-31.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00558-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00558-6)
 32. Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity. *Obes Surg* 2016;26(10):2355-62.
<https://doi.org/10.1007/s11695-016-2102-7>

SARCOPENIC OBESITY: TREATMENT OPTIONS

A. Kairyte

Keywords: sarcopenic obesity, obesity, sarcopenia, treatment.
Summary

Sarcopenia is characterized by a gradual and comprehensive loss of muscle mass, associated with reduced physical abilities, metabolic disorders, and an increased risk of mortality. Obesity, a risk factor for many chronic diseases, including cardiovascular and metabolic conditions, also worsens muscle quality and decreases physical capacity. Sarcopenic obesity (SO) is defined as a condition combining reduced muscle mass (sarcopenia) with excessive fat tissue (obesity). Individuals with SO are at higher risk for metabolic disorders, cardiovascular diseases, increased mortality, and lower physical performance compared to those with either sarcopenia or obesity alone. Various strategies have been proposed to manage SO, including lifestyle modifications (physical activity and dietary adjustments), pharmacological therapy, and bariatric surgery. Among these, physical activity and balanced nutrition remain the primary interventions for managing sarcopenia.

Conclusions: 1. Sarcopenic obesity (SO) is a term used to describe a condition that combines both low muscle mass (sarcopenia) and a high amount of body fat (obesity). 2. The current treatment for sarcopenic obesity primarily focuses on improving quality of life through lifestyle modifications. The main strategies include increasing physical activity and adjusting dietary habits. Additionally, if necessary, pharmacological or surgical weight reduction interventions and hormone therapy may be applied. 3. A moderate to high protein intake (1–1.3 g/kg of body weight per day) can help preserve muscle mass in individuals with sarcopenic obesity. The diet should also include foods rich in vitamin D, selenium, calcium, and magnesium. 4. Physical activity, particularly resistance training performed 2–3 times per week, can improve or maintain physical function in individuals with sarcopenic obesity. A combination of resistance training and whey protein supplementation may be the most effective approach to improving the health of patients with sarcopenic obesity.

Correspondence to: aiste.kairyte@yahoo.com

POGIMDYMINIS TIROIDITAS: KLINIKINĖ EIGA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMO GALIMYBĖS

Aistė Kairytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: pogimdyminis tiroiditas, klinikiniai simptomai, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Pogimdyminis tiroiditas – tai skydliaukės funkcijos sutrikimas, pasireiškiantis per pirmuosius dvylika mėnesių po gimdymo. Šis sutrikimas dažnesnis moterims su teigiamais TPO antikūnais, ankstesniais skydliaukės sutrikimais, autoimuninių ligų šeimos istorija ar nėštumo komplikacijomis, taip pat vartojančioms levotiroksiną dėl Hašimoto tiroidito. Pogimdyminis tiroiditas apima dvi fazes. Tirotoksinės fazės metu moteris dažnai jaučia stiprų prakaitavimą, širdies ritmo sutrikimus, svorio mažėjimą, netoleruoja karščio ir pastebi padidėjusį kraujospūdį. Hipotirozinės fazės metu moteris dažnai jaučia bendrą silpnumą, nuovargį, skundžiasi vidurių užkietėjimu ir sausėjančia oda. Pogimdyminio tiroidito gydymas dažniausiai yra simptominis: tirotoksinės fazės metu naudojami β -adrenerginiai blokatoriai, tokie kaip propranololis arba metoprololis, kad suvaldytų pulsą ir kitus hiperdinaminės būklės simptomus, o esant hipotirozei gali būti skiriamas levotiroksinas.

Įvadas

Pogimdyminis tiroiditas yra skydliaukės funkcijos sutrikimas, kuris pasireiškia 5–8 proc. moterų per pirmuosius metus po gimdymo [1]. Manoma, kad šio sutrikimo priežastis yra susijusi su pagrindine autoimunine skydliaukės liga, kuri suaktyvėja po nėštumo metu įvykusių imuninės sistemos pokyčių. Pastebėta, jog pogimdyminis tiroiditas dažniau pasireiškia moterims, kurių kraujyje nustatomi teigiami TPO antikūnų rodikliai, taip pat toms, kurios anksčiau turėjo skydliaukės sutrikimų arba kurių šeimos nariams buvo diagnozuotos autoimuninės ligos. Be to, šis sutrikimas gali atsirasti po nėštumo komplikacijų, tokių kaip persileidimas, arba moterims, vartojančioms levotiroksiną dėl Hašimoto tiroidito [2,3].

Tyrimo tikslas - apžvelgti naujausius mokslinius straipsnius apie pogimdyminį tiroiditą, išanalizuoti šios ligos klininius simptomus, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių straipsnių paieška atlikta PubMed, Cochrane duomenų bazėse, naudojant raktažodžių derinį anglų kalba: postpartum thyroiditis, clinical symptoms, diagnostics ir treatment (pogimdyminis tiroiditas, klinikiniai simptomai, diagnostika, gydymas). Atlikus tyrimų pavadinimo ir santraukos analizę, į literatūros apžvalgą buvo įtraukti naujausi moksliniai straipsniai, publikuoti 2016–2023 metais, parašyti anglų kalba, kurių turinys atitiko nagrinėjamą temą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Klinikinė eiga. Per 4–8 savaites po gimdymo pogimdyminis tiroiditas dažniausiai pasireiškia tirotoksikoze, kurią sukelia iš anksto suformuotų skydliaukės hormonų išsiskyrimas iš uždegiminės skydliaukės liaukos. Kai skydliaukė išskiria per daug hormono tiroksino, moteris dažnai skundžiasi gausiu prakaitavimu, širdies ritmo sutrikimais, kūno svorio mažėjimu, karščio netoleravimu ir padidėjusiu kraujospūdžiu. Tirotoksinė fazė paprastai trunka 1–2 mėnesius, po to gali išsivystyti laikina hipotirozė, kuri dažniausiai tęsiasi 4–6 mėnesius, kol skydliaukės funkcija atsikuria. Hipotirozės metu moteris dažnai jaučia bendrą silpnumą, nuovargį, skundžiasi vidurių užkietėjimu ir sausėjančia oda. Tačiau ligos eiga gali skirtis: apie 25 proc. moterų patiria tik tirotoksinę fazę, o apie 50 proc. – tik hipotirozinę fazę [1]. Dauguma moterų visiškai pasveiksta, o per metus būklė stabilizuojasi, pereidama į eutirozinę stadiją. Vis dėlto iki 50 proc. atvejų, net po pradinio pasveikimo, gali išsivystyti nuolatinė hipotirozė. Moteris, kurių kraujo serume aptinkami TPO antikūnai (aTPO), turi didesnę riziką susirgti nuolatine hipotiroze po pogimdyminio tiroidito. Be to, pogimdyminis tiroiditas dažnai pasikartoja vėlesnių nėštumų metu [4].

Diagnostika ir gydymo galimybės. Svarbu atskirti pogimdyminio tiroidito tirotoksinę fazę nuo naujai atsiradusios

ar pasikartojančios Greivso ligos, nes gydymo galimybės skiriasi. Skydliaukės antikūnų tyrimai gali padėti atskirti pogimdyminį tiroiditą nuo Graves ligos. TRAb antikūnų testavimas yra naudingas, nes tai labai specifiškas ir jautrus Greivso ligos biožymuo. Priešingai, aTPO kiekis kraujo serume gali būti padidėjęs tiek pogimdyminio tiroidito, tiek Greivso hipertiroidizmo atveju [5]. Taip pat T3 ir T4 santykis Greivso ligos atveju dažnai yra didesnis (>20:1) dėl pirmenybės T3 gamybai. Greivso liga dažniausiai pasireiškia 6–12 mėnesių po gimdymo, o pogimdyminis tiroiditas dažniausiai pasireiškia po 1–4 mėnesių. Siekiant atskirti pogimdyminį tiroiditą nuo Greivso ligos, gali būti atliktas I123 radioaktyvaus jodo kaupimosi tyrimas. Jodo kaupimasis yra mažas tiroksinėje pogimdyminio tiroidito fazėje, o Greivso ligos atveju jis būna padidėjęs. Vis dėlto TRAb matavimas dažniausiai yra pakankamas, kad būtų galima atskirti šias dvi būkles [6].

Kadangi pogimdyminio tiroidito tiroksinė fazė yra laikina ir atsiranda dėl iš anksto susidariusių hormonų išsiskyrimo, o ne dėl padidėjusios skydliaukės hormonų sintezės, antitirodiniai vaistai nėra naudingi. Ryškūs tiroksiniai simptomai, tokie kaip širdies permušimai ar nerimas, gali būti gydomi β -adrenerginiiais agonistais, kurie yra saugūs naudoti žindymo metu (pavyzdžiui, metoprololis arba propranololis). Propranololis ir metoprololis į pieną patenka tik labai mažais kiekiais, todėl krūtimi maitinamiems kūdikiams, kurių motinos vartoja šiuos vaistus, papildomas stebėjimas nereikalingas. Krūtimi maitinančioms moterims nerekomenduojama vartoti selektyvaus β -1 adrenerginio receptoriaus blokatoriaus atenololio, kadangi jis gali sukelti β -adrenerginio blokavimo simptomus naujagimiams. Taip gali nutikti, nes atenololis prisijungia prie motinos plazmos baltymų mažiau nei 5 proc. (palyginti su 93 proc. propranololio), todėl kaupiasi motinos piene. Be to, atenololis yra mažai pašalinamas per inkstus, ypač mažiems vaikams, kurių inkstų funkcija dar nėra visiškai išsivysčiusi [7,8].

Hipotirozės fazėje rekomenduojamas gydymas levotiroksinu, ypač jei pacientė jaučia simptomus, planuoja nėštumą ar maitina krūtimi. Skydliaukės funkciją reikia tikrinti kas 4–8 savaites. Jei pacientė nėra nėščia, neplanuoja pastoti ir nemaitina krūtimi, levotiroksino dozė turėtų būti palaipsniui mažinama praėjus maždaug 12 mėnesių po gimdymo, kartu periodiškai stebint skydliaukės funkciją. Moterys, turinčios pogimdyminio tiroidito anamnezę, turėtų kasmet atlikti TTH tyrimą, kad būtų įvertinta nuolatinės hipotirozės rizika [7].

Mokslinėse publikacijose galima rasti ir nemedikamentinių pogimdyminio tiroidito gydymo galimybių. Seleno papildų vartojimas buvo tiriamas dėl jų galimo priešuždegiminio poveikio autoimuniniam tiroiditui [9]. Tačiau tyrimai, atlikti nėštumo metu, parodė įvairius rezultatus [10]. Todėl

šiuo metu seleno papildų vartojimas pogimdyminio tiroidito prevencijai ar gydymui nėra rekomenduojamas [11].

Išvados

1. Pogimdyminis tiroiditas yra destruktivinis skydliaukės uždegimas, kuris dažniausiai prasideda tirotoksikoze, o vėliau pereina į laikiną hipotirozę per pirmuosius 12 mėnesių po gimdymo.

2. TRAb antikūnų matavimas dažniausiai yra pakankamas, kad būtų galima atskirti pogimdyminį tiroiditą nuo Graves ligos.

3. Pogimdyminio tiroidito gydymas paprastai yra palai komasis, naudojant β -adrenerginius agonistus, tokius kaip propranololis ar metoprololis, siekiant kontroliuoti pulsą ir hiperdinaminės būklės simptomus tiroksinėje fazėje, o levotiroksino terapija gali būti naudinga moterims, turinčioms simptominę hipotirozę.

Literatūra

- Pearce EN. Management of Thyrotoxicosis: Preconception, Pregnancy, and the Postpartum Period. *Endocrine Practice* 2019;25(1):62-8.
<https://doi.org/10.4158/EP-2018-0356>
- Moleti M, Mauro M Di, Alibrandi A, Vita R, Benvenega S, Vermiglio F. Postpartum Thyroiditis in Women With Euthyroid and Hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis Antedating Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7):e2421-8.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa197>
- Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(4):101438.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101438>
- Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(3):158-71.
<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- Angell TE, Van Benschoten O, Cohen DA, Haas A V., Alexander EK, Marqusee E. Positive Thyrotropin Receptor Antibodies in Patients with Transient Thyrotoxicosis. *Endocrine Practice* 2018;24(6):512-6.
<https://doi.org/10.4158/EP-2018-0059>
- Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(3):158-71.
<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Ahn HY, Yi KH. Diagnosis and Management of Thyroid Disease

- during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinology and Metabolism* 2023;38(3):289-94.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1696>
9. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(7):575-86.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3)
10. Hubalewska-Dydejczyk A, Duntas L, Gilis-Januszevska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones* 2020;19(1):47-53.
<https://doi.org/10.1007/s42000-019-00144-2>
11. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89.
<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

POSTPARTUM THYROIDITIS: CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS, TREATMENT

A. Kairyte

Keywords: postpartum thyroiditis, clinical symptoms, diagnosis, treatment.

Summary

Postpartum thyroiditis is a thyroid dysfunction occurring within the first twelve months after childbirth. This condition is

more common in women with positive TPO antibodies, a history of thyroid disorders, a family history of autoimmune diseases, pregnancy complications, or those taking levothyroxine for Hashimoto's thyroiditis. Postpartum thyroiditis involves two phases. During the thyrotoxic phase, women often experience excessive sweating, heart rhythm disturbances, weight loss, heat intolerance, and elevated blood pressure. In the hypothyroid phase, symptoms typically include general weakness, fatigue, constipation, and dry skin. Treatment for postpartum thyroiditis is generally symptomatic: in the thyrotoxic phase, β -adrenergic blockers such as propranolol or metoprolol are used to manage heart rate and other hyperdynamic symptoms, while levothyroxine may be prescribed for hypothyroidism.

Conclusions: Postpartum thyroiditis is a destructive inflammation of the thyroid gland, typically beginning with thyrotoxicosis and transitioning to temporary hypothyroidism within the first 12 months postpartum. Treatment for postpartum thyroiditis is generally supportive: β -adrenergic blockers such as propranolol or metoprolol are used to manage heart rate and symptoms of the hyperdynamic state during the thyrotoxic phase, while levothyroxine therapy may benefit women with symptomatic hypothyroidism.

Correspondence to: aiste.kairyte@yahoo.com

Gauta 2024-11-28

PIKTYBINIŲ IR GERYBINIŲ PERIFERINIŲ NERVŲ DANGALŲ NAVIKŲ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA VAIZDO TYRIMO METODAIS

Lukas Kalytis¹, Natalja Martynova²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Viešoji įstaiga Kėdainių ligoninė, Radiologijos skyrius*

Raktažodžiai: piktybinis periferinių nervų dangalų navikas, gerybinis periferinių nervų dangalų navikas, magnetinio rezonanso tomografija, ultragarsas, pažangios MRT technologijos.

Santrauka

Periferinių nervų dangalų navikai (PNST) apima platų spektrą, nuo gerybinių švanomų ir neurofibromų iki piktybinių periferinių nervų dangalų navikų. Tikslus šių navikų atskyrimas yra esminis veiksnys, norint pasirinkti tinkamą terapinę strategiją. Šiame darbe nagrinėjamas įvairių vaizdo metodų, ypač magnetinio rezonanso tomografijos (MRT), pažangių MRT technologijų ir ultragarsinės diagnostikos, vaidmuo diferencijuojant piktybinius ir gerybinius PNST. MRT suteikia puikų minkštųjų audinių kontrastą ir išsamią anatominę informaciją. Pažangios MRT technologijos leidžia tiksliau įvertinti naviko struktūrą, daugiausia remiantis difuzijos parametrais. Tuo tarpu ultragarsas yra vertingas tyrimas pirminio ištyrimo stadijoje, biopsijos metu ir vertinant darinio kraujotakos ypatybes. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami svarbiausi gerybinių ir piktybinių PNST diferenciacijos požymiai ir pabrėžiama vaizdo metodų integravimo svarba, siekiant pagerinti diagnostinį PNST tikslumą.

Įvadas

Periferinių nervų dangalų navikai (PNST) yra nevienalytė minkštųjų audinių navikų grupė, kuri kyla iš periferinių nervų arba pasižymi nervų dangalų ląstelių diferenciacijos požymiais [1]. Šie navikai sudaro reikšmingą dalį visų minkštųjų audinių navikų, sudarydami apie 12 % gerybinių ir 8 % piktybinių atvejų. Gerybiniai PNST, tokie kaip švanomos ir neurofibromos, yra kur kas dažnesni nei piktybiniai jų variantai [2,3]. Periferinių nervų dangalų navikai dažniausiai pasireiškia nespecifiniais simptomais todėl jų diagnostikoje

ypač svarbūs yra vaizdo tyrimai. Tuo tarpu svarbiausias radiologinių tyrimų uždavinys yra diferencijuoti piktybinius PNST nuo gerybinių PNST, nes piktybiniai PNST yra ypač agresyvūs, pasižymintys didele vietinio recidyvo ir tolimųjų metastazių tikimybe [2]. Piktybinės patologijos požymių atpažinimas yra svarbus, nes tai padeda pasirinkti tinkamiausias gydymo strategijas ir išvengti pavėluotos diagnostikos bei uždelsto gydymo.

Tyrimo tikslas - išnagrinėti mokslinę literatūrą ir aptarti svarbiausius piktybinių ir gerybinių periferinių nervų dangalų navikų diferencinės diagnostikos aspektus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje PubMed. Paieškai naudoti raktažodžiai: piktybinis periferinių nervų dangalų navikas (angl. malignant peripheral nerve sheath tumor), gerybinis periferinių nervų dangalų navikas (angl. benign peripheral nerve sheath tumor), diferencinė diagnostika, magnetinio rezonanso tomografija, ultragarsas. Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba. Atsižvelgus į visus atrankos kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 6 moksliniais straipsniais, publikuotais 2013-2023 metais.

Tyrimo rezultatai

Svarbiausi vaizdo tyrimo metodai. Ultragarso (US) ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai yra pagrindinės priemonės periferinių nervų navikams diagnozuoti daugelyje medicinos centrų. Ultragarsas suteikia aukštos raiškos vaizdus, kurie aiškiai parodo naviko ryšį su nervinėmis struktūromis pirminio ištyrimo metu. Jis taip pat yra labai naudingas atliekant biopsijas neaiškios kilmės dariniams, taip sumažindamas nervų skaidulų pažeidimo riziką biopsijos metu [4]. Vis dėlto MRT išlieka aukso standartu vertinant minkštųjų audinių navikus ir planuojant operacinį gydymą.

Šis metodas ypač tinka gilesniuose audinių sluoksniuose esantiems dariniams ir pacientams, turintiems aukštą kūno masės indeksą, tirti. Be to, MRT naudojamas kaip atrankos priemonė pacientams, sergantiems 1 tipo neurofibromatoze (NF1), leidžianti anksti nustatyti piktybinius pokyčius navikuose [5]. Vis dėlto gerybinių ir piktybinių periferinės nervų sistemos procesų atskyrimas dažnai būna labai sudėtingas, nes nėra vieno kriterijaus, kuris patikimai atskirtų piktybinius navikus nuo gerybinių. Tačiau tam tikrų vaizdinių požymių deriniai gali padėti diferencijuoti gerybinius ir piktybinius periferinių nervų dangalų navikus ir priartėti prie teisingos diagnozės [5].

Gerybiniam periferinių nervų dangalų navikams būdingi požymiai. Paprastai gerybiniai nervų dangalų navikai T1 sekose būna izointensiniai arba šiek tiek hiperintensiniai, lyginant su raumenimis, o T2 sekose – ryškiai hiperintensiniai, lyginant su riebalais. T1 sekose dažnai stebimas atsiskyrimo riebalų sluoksnio (angl. split fat) požymis, kuris rodo tarp raumenų esantį hiperintensinio signalo riebalais apsuptą darinį, išsidėsčiusį išilgai pažeistos galūnės ašies. Kitas būdingas požymis yra fascikulinis požymis (angl. fascicular sign), kuris T2 skersinėse sekose pasireiškia kaip kelios žiedinės, hipointensinės struktūros su periferiniu hiperintensiniu apvadu, atspindinčios padidėjusius fascikulus, apsuptus perineuriumo. Be to, dažnai stebima raumenų riebalinė atrofija, atitinkanti būdingą nervo inervacijos sritį. Taip pat labai svarbus yra taikinio požymis (angl. target sign), kuris atspindi naviko architektūrą. Jis rodo, kad periferijoje yra daugiau miksomatozinių medžiagų, o centre dominuoja fibrozinis audinys. Todėl T2 sekose šis požymis pasireiškia kaip didelio signalo intensyvumo žiedas periferijoje ir žemo arba vidutinio intensyvumo signalas centre [4]. Visi šie požymiai būdingesni gerybiniam PNST, bet gali būti rečiau randami ir piktybiniuose PNST [6].

Piktybiniam periferinių nervų dangalų navikams būdingi požymiai. Kaip ir gerybiniai PNST, piktybiniai navikai dažnai pasireiškia kaip verpstės formos dariniai su aiškiai matomais nervo įėjimo ir išėjimo taškais; priešingai nei gerybiniai PNST, jie dažniausiai būna didesni nei 5 cm. Atliekant ultragarsinį tyrimą, piktybiniai PNST dažnai matomi kaip nehomogeniškos, hipoechogeninės masės. Laikui bėgant, jų struktūra tampa vis labiau heterogeniška, atsiranda vidinių kraujavimo, hipoechogeninės nekrozės ir kalcifikacijos sričių. Šis radinys priešingas įprastiems gerybinių PNST požymiams, kurie pasižymi homogeniniu vaizdu. Tačiau heterogeniškumas, siekiant atskirti gerybinius ir piktybinius PNST, turėtų būti vertinamas atsargiai, nes tam tikras švonomų tipas, vadinamas senosios švonomos (angl. Ancient schwannomas), dažnai pasižymi vidiniais cistiniais pakiti-

mais ir kalcifikatais, t.y. heterogeniška išvaizda [6]. Kitas svarbus požymis yra naviko kraštai. Skirtingai nei gerybiniai PNST, kurie ultragarsiniu, KT ir MRT tyrimais paprastai turi aiškiai apibrėžtus kraštus, piktybiniai PNST dažnai, dėl infiltruojančio augimo pobūdžio, pasižymi neaiškiais, prastai apibrėžtais kraštais. T2 MRT sekose taip pat gali būti matoma hiperintensinė perinavikinė edema, kuri taip pat būdinga piktybiniam PNST [4]. Dar vienas svarbus skirtumas – navikų kontrasto kaupimo tipas. Piktybiniam PNST dažniau būdingas heterogeniškas ir daugiausia periferinis kontrasto kaupimas, tuo tarpu centrinis kontrasto kaupimas yra būdingesnis gerybiniam PNST. Be to, gerybiniam PNST dažniau pasireiškia uždelstas kontrasto kaupimas, o piktybiniam – greitas kontrastavimasis jau arterinėje fazėje [5].

Didelės raiškos dvigubo vaizdo ultragarsas (duplex HR-US) yra vertingas tyrimas, atskleidžiantis chaotišką hipervaskuliarumą, būdingą piktybiniam PNST. Jo metu nustatomos skirtingo intensyvumo vaskuliarizacijos zonos skirtinguose naviko regionuose. Taip pat dažnai nustatomi žemi rezistentiškumo indeksai, rodantys arterijų ir venų šuntinių kraujagyslių buvimą. Būdingas piktybinių PNST požymis yra spiralės formos neovaskuliarizacijos kraujagyslės (angl. corkscrew-like neovessels), kurios dažnai stebimos įeinančios į naviką iš proksimalinio ar distalinio poliaus. Šie požymiai skiriasi nuo tipiško gerybinių PNST požymių, kurie paprastai rodo periferinį hipervaskuliarumą su vienodomis dvigubos bangos formomis ir hierarchine kraujagyslių architektūra [6].

Pažangios MRT technologijos diferencinėje diagnostikoje. Naudojant pažangias MRT technologijas, tam tikri požymiai gali padėti atskirti gerybinius ir piktybinius PNST. Naudojant difuzijos tensoriaus vaizdavimą (angl. Diffusion tensor imaging, DTI), nervų traktai gerybiniuose navikuose dažnai yra beveik normalūs arba iš dalies pažeisti, tuo tarpu piktybiniuose navikuose nervų traktai dažniausiai yra iš dalies arba visiškai pažeisti [4]. Taip pat piktybiniai PNST pasižymi didesne difuzijos restrikcija. Naudojant difuzinį vaizdavimą, minimalios ADC vertės gerybiniuose navikuose dažniausiai būna $>1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, o piktybiniuose – $<1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [7]. Diferencijuoti galima taikant ir MRT spektroskopiją. Spektroskopijoje gerybiniuose navikuose trimetilamino frakcija paprastai būna $<50\%$, o piktybiniuose – $>50\%$. Trimetilamino frakcijos slenkstis, esant 50% , leidžia pasiekti 100% jautrumą ir $72,2\%$ specifiškumą, skiriant gerybinius PNST nuo piktybinių PNST [8]. Taip pat studijoje, atliktoje J. Yun ir kt., buvo ieškoma gerybinių ir piktybinių navikų diferenciacijos požymių, naudojant MRT tyrimą [9]. Jo metu buvo rasta, kad dviejų požymių – „fat split“ ženklo nebuvimas ir žemo ADC įverčio derinys – buvo labai naudingas, skiriant gerybinius nuo piktybinių PNST.

Išvados

1. Svarbiausi vaizdo tyrimai piktybinių ir gerybinių periferinių nervų dangalų navikų diferencinei diagnostikai yra MRT ir ultragarsinis tyrimas.

2. Gerybiniams periferinių nervų dangalų navikams būdingesni atsiskyrusio riebalų sluoksnio, fascikuliniai, taikinio požymiai, aiškios naviko ribos bei centrinis kontrasto kaupimas.

3. Piktybiniams periferinių nervų dangalų navikams būdinga heterogeniška struktūra, didesnis nei 5 cm skersmuo, neaiškūs, nelygūs kraštai, perinavikinė edema, heterogeniškas ir didesnis periferinis kontrasto kaupimas bei chaotiškas hipervaskuliarumas ultragarsiniame tyrime.

4. Pažangios MRT technologijos, tokios kaip DTI, minimali ADC vertė ir MRT spektroskopija, naudojant trime-tilamino frakciją, gali padėti tiksliau diferencijuoti šiuos navikus.

Literatūra

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-51.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(1):129-34.
<https://doi.org/10.2214/ajr.164.1.7998525>
- Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(2):395-402.
<https://doi.org/10.2214/ajr.164.2.7839977>
- Tagliafico AS, Isaac A, Bignotti B, Rossi F, Zaottini F, Martinoli C. Nerve Tumors: What the MSK Radiologist Should Know. *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 2019;23:76-84.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1676290>
- Soldatos T, Fisher S, Karri S, Ramzi A, Sharma R, Chhabra A. Advanced MR Imaging of Peripheral Nerve Sheath Tumors Including Diffusion Imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 2015;19:179-90.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1546823>
- Abreu E, Aubert S, Wavreille G, Gheno R, Canella C, Cotten A. Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions. *European Journal of Radiology* 2013;82(1):38-50.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.036>
- Lefebvre G, Le Corroller T. Ultrasound and MR imaging of peripheral nerve tumors: the state of the art. *Skeletal Radiol* 2023;52(3):405-19.
<https://doi.org/10.1007/s00256-022-04087-5>
- Fayad LM, Wang X, Blakeley JO, Durand DJ, Jacobs MA, Demehri S, et al. Characterization of Peripheral Nerve Sheath Tumors with 3T Proton MR Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(5):1035-41.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A3778>
- Yun JS, Lee MH, Lee SM, Lee JS, Kim HJ, Lee SJ, et al. Peripheral nerve sheath tumor: differentiation of malignant from benign tumors with conventional and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2021;31(3):1548-57.
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07234-5>

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT AND BENIGN PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMORS USING IMAGING TECHNIQUES

L. Kalytis, N. Martynova

Keywords: Malignant peripheral nerve sheath tumor, Benign peripheral nerve sheath tumor, Magnetic resonance imaging, Ultrasound, Advanced MRI technologies.

Summary

Peripheral nerve sheath tumors (PNSTs) encompass a wide spectrum ranging from benign schwannomas and neurofibromas to malignant peripheral nerve sheath tumors. Accurate differentiation between these tumors is essential for selecting an appropriate therapeutic strategy. This literature review examines the role of various imaging methods, particularly magnetic resonance imaging (MRI), advanced MRI technologies, and ultrasound diagnostics, in differentiating malignant and benign PNSTs. MRI provides excellent soft tissue contrast and detailed anatomical information, while advanced MRI technologies allow for more precise assessment of tumor structure, primarily based on diffusion parameters. Meanwhile, ultrasound serves as a valuable adjunct in the initial evaluation stages, during biopsies, and in assessing the vascular characteristics of the lesion. This literature review discusses key features for differentiating benign and malignant PNSTs and emphasizes the importance of integrating imaging methods to enhance diagnostic accuracy for PNSTs.

Correspondence to: lukas.kalytis@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-01-23

ELEKTROKONVULSINĖS TERAPIJOS VAIDMUO ŠIZOFRENIJOS GYDYME: NAUJAUSIOS IŽVALGOS APIE EFEKTYVUMĄ IR SAUGUMĄ

Gytis Kanapienis¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto
Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra*

Raktažodžiai: elektrokonvulsinė terapija, šizofrenija, gydymas, saugumas, efektyvumas.

Santrauka

Elektrokonvulsinė terapija (EKT) yra efektyvus sunkios depresijos gydymo metodas, rečiau naudojamas psichoziniams sutrikimams. Dažniausiai antipsichoziniai vaistai ir psichoterapija yra pagrindinės šizofrenijos gydymo galimybės, tačiau jos ne visada gali duoti norimų rezultatų arba gali sukelti reikšmingą šalutinį poveikį. Šio tyrimo tikslas yra išnagrinėti EKT reikšmę šizofrenijos gydyme, įvertinant jos efektyvumą bei saugumą, remiantis naujausia mokslinė literatūra.

Įvadas

Šizofrenija yra vienas sudėtingiausių psichikos sutrikimų. Šia liga sergantys pacientai dažnai susiduria su neigiamais socialiniais bei ekonominiais aspektais: sunkumais integruotis į darbo rinką, socialine izoliacija ir stigmatizacija. Tai yra viena iš 10 pagrindinių negalios priežasčių visame pasaulyje [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, liga paveikia maždaug 1 iš 300 žmonių (0,32 %) visame pasaulyje. Tarp suaugusiųjų šis rodiklis yra 1 iš 222 žmonių (0,45 %). Dažniausiai sutrikimas pasireiškia vėlyvoje paauglystėje ir dvidešimties metų amžiaus, vyrams dažniau nei moterims [2].

EKT terapija šizofrenijos ir kitų psichikos sutrikimų gydymui pradėta naudoti 1938 metais. Atsiradus chlorpromazinui ir toliau tobulėjant medikamentiniam gydymui, didėjant kontroversijai dėl galimo EKT šalutinio poveikio, EKT tapo vis mažiau naudojamu gydymo metodu JAV bei Europoje [3]. Nors antipsichotikai šiuo metu yra pirmaeilis šizofrenijos gydymo metodas, apie 25-30% pacientų išsivysto gydymui rezistentiška šizofrenija [4]. Tobulėjant EKT procedūros technikai, šis gydymo metodas taikomas vis dažniau, todėl

svarbu išsiaiškinti EKT efektyvumą bei saugumą, remiantis naujausiais tyrimais.

Tyrimo tikslas – išnagrinėti EKT reikšmę šizofrenijos gydyme, įvertinant jos efektyvumą bei saugumą, remiantis naujausia mokslinė literatūra.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Išanalizuotos 9 mokslinės publikacijos. Straipsnių paieška atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Paieškai buvo taikomi raktažodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: elektrokonvulsinė terapija, šizofrenija, gydymas, saugumas, efektyvumas. Į apžvalgą įtraukti anglų kalba publikuoti straipsniai nuo 2020 iki 2024 metų, atitinkę atrankos kriterijus.

Tyrimo rezultatai

Efektyvumas. 2021 metais atliktas tyrimas išanalizavo 2 131 Pekino psichiatrinės ligoninės pacientų medicininės istorijas. 3 ir 6 mėnesių pakartotinės hospitalizacijos rodikliai EKT grupėje (11,37% ir 17,94%) buvo žymiai mažesni nei pacientų, kuriems nebuvo taikoma EKT (18,79% ir 29,36%, abu $p < 0,001$). Pacientai, kurie gavo bent 9 EKT terapijas, patyrė mažiausiai pakartotinių hospitalizacijų. 3 mėnesių pakartotinės hospitalizacijos rodikliai: 8,4 % (≤ 9 EKT grupė) ir 15,4 % (> 9 EKT grupė) ($p = 0,012$), 6 mėnesių: 14,6% (≤ 9 EKT grupė) ir 24,2% (> 9 EKT grupė) ($p = 0,006$) [5].

Kitame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime palai-komoji EKT terapija per 6 mėnesių laikotarpį pasirodė esanti efektyvesnė nei klopazinas. Ji sumažino tiek teigiamą, tiek neigiamą simptomatiką, taip pat ir bendrą psichopatologiją pacientams, sergantiems gydymui atsparia šizofrenija [6].

Saugumas. EKT, kaip ir bet kuri kita medicininė intervencija, yra rizikinga ir gali sukelti šalutinį poveikį. 2023 metais atliktame apžvalginiam tyrime teigiama, jog po

seanso dažniausiai pasireiškia galvos skausmai, atminties sutrikimai, dezorientacija. Tobulėjant EKT technikai, anestezijos metodams bei gydymo taktikoms, ši intervencija tapo saugesnė [7]. EKT tapo įprasta procedūra, sumažėjo jos šalutinis poveikis, ypač kognityvinės veiklos sutrikimų. Buvo įrodyta, kad rimto šalutinio poveikio dažnis nėra didesnis nei kitų gydymo metodų [8].

EKT turi stiprų hemodinaminį atsaką: iš pradžių sukeliamas bradikardija dėl parasimpatinės nervų sistemos aktyvinimo, o iš karto po to – didesnis simpatinės sistemos suaktyvinimas, kuris lemia trumpalaikę tachikardiją ir hipertenziją. Toks efektas gali būti pavojingas pacientams, sergantiems išemine širdies liga, hipertenzija ar cerebrovaskulinėmis ligomis. Naujausi tyrimai analizuoja α 2-adrenerginių agonistų, tokių kaip deksmedetomidinas, įtaką hemodinaminiam atsakui bei EKT saugumui. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas ir atsitiktinių imčių, kryžminis, dvigubai aklas, kontroliuojamas tyrimas, atitinkamai atlikti 2020 ir 2021 metais, parodė, kad pacientams, kuriems prieš EKT buvo skirta deksmedetomidino, pastebėtas mažesnis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis, mažesnis vidutinis arterinis kraujospūdis ir mažesnis pulsas [8,9].

Išvados

1. EKT yra veiksmingas šizofrenijos gydymo metodas, sumažinantis simptomus ir pakartotinių hospitalizacijų dažnį.
2. Pastebėta, kad palaikomoji EKT yra efektyvesnė gydant atsparią šizofreniją nei klozapinas, nes ji veiksmingai mažina tiek teigiamus, tiek neigiamus simptomus.
3. Patobulėjus EKT taikymui bei anestezijos metodams, ši terapija tapo saugesnė, sumažėjo su ja susijusių kognityvinių sutrikimų ir hemodinaminių komplikacijų rizika.
4. α 2-adrenerginių agonistų, tokių kaip deksmedetomidinas, skyrimas prieš EKT padeda sumažinti hemodinaminius svyravimus ir EKT riziką pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis.

Literatūra

1. Velligan DI, Rao S. The epidemiology and global burden of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2023;84(1):45094.
<https://doi.org/10.4088/JCP.MS21078COM5>
2. World Health Organization: Schizophrenia. WHO 2022.
3. De Mangoux GC, Amad A, Quilès C, Schürhoff F, Pignon B. History of ECT in Schizophrenia: From Discovery to Current Use. *Schizophrenia Bulletin Open* 2022;3(1):sgac053.
<https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgac053>
4. Mishra BR, Agrawal K, Biswas T, Mohapatra D, Nath S, Maiti R. Comparison of acute followed by maintenance ECT vs clo-

zapine on psychopathology and regional cerebral blood flow in treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin* 2022;48(4):814-825.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbac027>

5. Ying YB, Jia LN, Wang ZY, Jiang W, Zhang J, Wang H, Yang NQ, Wang RW, Ren Y P, Gao F, Ma X, Tang YL, McDonald WM. Electroconvulsive therapy is associated with lower readmission rates in patients with schizophrenia. *Brain Stimulation* 2021;14(4):913-921.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.010>
6. Mukhtar F, Regenold W, Lisanby S H. Recent advances in electroconvulsive therapy in clinical practice and research. *Faculty Reviews* 2023;12(13).
<https://doi.org/10.12703/r/12-13>
7. Yıldırım YE, Aydın PÇ, Öztürk N. Turkish Validity and Reliability Study of the ECT Perception and Knowledge Scale. *Noro Psikiyatri Arsivi* 2023;60(1): 55-61.
<https://doi.org/10.29399/npa.28144>
8. Qiu Z, Zhou S, Zhang M, Guo N, Huang P, Xiang P, ... Li X. Preventive effect of dexmedetomidine on postictal delirium after electroconvulsive therapy: a randomised controlled study. *European Journal of Anaesthesiology* 2020;37(1), 5-13.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001113>
9. Subsoontorn P, Lekprasert V, Waleeprakhon P, Ittasakul P, Laopuangsak A, Limpoon S. Premedication with dexmedetomidine for prevention of hyperdynamic response after electroconvulsive therapy: a cross-over, randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2021;21:1-8.
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03406-9>

THE ROLE OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY SCHIZOPHRENIA TREATMENT: RECENT INSIGHTS INTO EFFICACY AND SAFETY

G. Kanapienis, V. Černel

Keywords: electroconvulsive therapy, schizophrenia, treatment, safety, effectiveness.

Summary

Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective treatment method for severe depression, but it is less commonly used for psychotic disorders. Antipsychotic medications and psychotherapy are typically the primary treatment options for schizophrenia; however, they do not always yield the desired results and can cause significant side effects. The aim of this study is to examine the role of ECT in the treatment of schizophrenia, assessing its efficacy and safety based on the latest scientific literature.

Correspondence to: gytis.kanapienis@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-12-02

ESTETROLIO/DROSPIRENONO EFEKTYVUMO IR NEPAGEIDAJAMŲ REAKCIJŲ ĮVERTINIMAS

Jurgita Karčiauskaitė¹, Ingrida Basevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Akušerijos ir ginekologijos klinika

Raktažodžiai: estetrolis, drospirenonas, sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai.

Santrauka

Dauguma dabartinių sudėtinių hormoninių kontraceptinių tablečių yra gaminamos su etinilestradioliu, kuris siejamas su tromboembolinių komplikacijų rizika. Neseniai patvirtintos sudėtinės hormoninės kontraceptinės tabletės, sudarytos iš estetrolio ir drospirenono, yra galima jų alternatyva. Šiame straipsnyje nagrinėjamos estetrolio ir drospirenono farmakologinės savybės, klinikinių tyrimų efektyvumo ir saugumo duomenys, pateikiamas palyginimas su kitomis sudėtinėmis hormoninėmis kontraceptinėmis tabletėmis.

Įvadas

Moterų, naudojančių modernius kontracepcijos metodus, skaičius pasaulyje beveik padvigubėjo – nuo 467 milijonų 1990 m. iki 874 milijonų 2021 metais. 2020 m. duomenimis, kontraceptines tabletes vartojo 150 milijonų moterų visame pasaulyje. Tai sudaro 15,7 proc. visų moterų, vartojančių kontracepciją [1]. Sudėtinių hormoninių tablečių (SHT) pagrindinį kontraceptinį efektą lemia progestinas, tačiau estrogeninė dalis užtikrina stabilų endometriumo atsaką, kuris svarbus siekiant išvengti aciklinių kraujavimų. Šiuo metu dauguma SHT yra gaminamos su sintetiniu estrogenu - etinilestradioliu (EE), kuris siejamas su tromboembolinių komplikacijų rizika. Dėl šios priežasties naujuose SHT įvairūs progestinai derinami su mažesnėmis EE dozėmis arba jis keičiamas kitais estrogenais. 2021 m. Europos vaistų agentūra ir Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) maisto ir vaistų administracija patvirtino SHT, sudarytas iš estetrolio ir drospirenono, kurios gali būti alternatyva anksčiau įregistruotoms SHT.

Tyrimo tikslas – įvertinti estetrolio/drospirenono efektyvumą bei nepageidaujamas reakcijas remiantis naujausios mokslinės literatūros duomenimis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed duomenų bazę ir Google Scholar informacijos paieškos sistemą. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: estetrol, drospirenone, combined hormonal contraceptives (estetrolis, drospirenonas, sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai). Į tyrimą įtraukti 2019-2024 metais anglų kalba publikuoti straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Estetrolis (E4) yra natūralus estrogenas, sintetinamas žmogaus vaisiaus kepenyse nėštumo metu. E4 turi vidutinį gebėjimą jungtis prie alfa ir beta estrogenų receptorių (ER), tačiau pirmenybė teikiama ER α [2]. Skirtingai nuo kitų natūralių estrogenų, kurie visus ER veikia agonistiškai, E4 stimuliuoja branduolio ER ir slopina membranų ER, todėl pasižymi selektyviu estrogeniniu poveikiu audiniuose. E4 veikia kaip branduolio receptorių agonistas gimdos ir makšties audiniuose bei efektyviai slopina ovuliaciją, mažindamas folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir liuteinizuojančio hormono (LH) koncentracijas plazmoje [2]. Iiklinikinių tyrimų duomenimis, jis gali apsaugoti nuo kaulų demineralizacijos ir teigiamai veikia širdies ir kraujagyslių funkciją [3]. Nors geriamųjų estrogenų vartojimas gali sukelti nepageidaujimų reakcijų dėl jų poveikio netiksliniams audiniams, E4 pasižymi selektyvesniu farmakologiniu profilium. Jis sukelia mažą estrogeninį poveikį kepenims ir hemostazei, todėl kelia mažesnę trombozės riziką. E4 krūties audinyje veikia kaip membranų ER α antagonistas, todėl, iiklinikiniais duomenimis, yra siejamas su mažesne krūtų karcinogenozės rizika, lyginant su kitais estrogenais [3]. Iš augalų susintetinta geriamoji farmacinė E4 forma pasižymi dideliu biologiniu prieinamumu (90 proc.) ir apie du kartus ilgesniu pusinės eliminacijos periodu (vidutiniškai 28-32 val.) nei EE. Priešingai nei EE, nėra nustatytos kliniškai reikšmingos E4 slopinančios ar indukuojančios sąsajos su citochromu P450 arba kitais kepenų fermentais [2]. Farmakologinis vertinimas

parodė, jog E4 gali būti naudojamas nėštumo prevencijai ir menopauzės simptomų lengvinimui [3].

Drospirenonas (DRSP) yra ketvirtos kartos progestagenas. DRSP slopina folikulų vystymąsi ir ovuliaciją, didina gimdos kaklelio gleivių klampumą bei pasižymi antiandrogeniniu ir antimineralkortikoidiniu poveikiu [4]. Nustatyta, jog DRSP keliama trombozių rizika yra didesnė nei antros – trečios kartos geriamųjų kontraceptikų [5]. Taip pat, vartojant DRSP, padidėja mažo ir didelio tankio lipoproteinų, cholesterolio bei trigliceridų koncentracija plazmoje [6]. Nepaisant to, meta analizės duomenimis, moterims, kurios DRSP vartojo ne mažiau nei 3 mėnesius, nustatytas nedidelis kūno masės indekso sumažėjimas ($0,6 \text{ kg/m}^2$) [6]. Jis gali būti siejamas su tuo, kad DRSP yra spironolaktono (aldosterono receptorių antagonistu) analogas, todėl mažina natrio reabsorbciją ir skatina vandens išskyrimą inkstuose [5]. Dėl antimineralkortikoidinio veikimo DRSP taip pat gali mažinti kraujospūdį bei kalio išsiskyrimą ir sukelti dažną šlapinimąsi [5,6]. Nustatyta, jog DRSP mažina vandens susilaikymą ir gerina į aknę linkusios odos būklę, priešingai nei levonorgestrelis [7]. Taip pat, vartojant DRSP, statistiškai reikšmingai rečiau pasireiškia aciklinis kraujavimas nei vartojant dezogestrelį [8]. Dėl gero toleravimo, reguliaraus menstruacijų ciklo ir retų aciklinių kraujavimų DRSP yra dažnai pasirenkamas kaip progestageninis komponentas sudėtinėje hormoninėje kontracepcijoje [7].

Estetrolis/drospirenonas yra sudėtinis hormoninis kontraceptikas. Buvo atlikti du 3 fazės E4/DRSP klinikiniai tyrimai: vienas - JAV ir Kanadoje, kitas – Europoje ir Rusijoje [9,10]. Buvo atrinktos sveikos, heteroseksualiai aktyvios, priešmenopauzinio amžiaus moterys, kurių kūno masės indeksas (KMI) $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ ir menstruacinis ciklas - reguliarus. Atmetimo kriterijai atitiko Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) nustatytas kontraindikacijas vartoti SHT, įskaitant tromboembolinius, širdies ir kraujagyslių ar cerebrovaskulinius sutrikimus, hipertenziją ir nikotino vartojimą, jei moteriai yra 35 metai ar daugiau. Iš viso abiejuose tyrimuose dalyvavo 3 417 pacienčių. Jos vartojo 15 mg estetrolio monohidrato (atitinka 14,2 mg E4) ir 3 mg DRSP vieną kartą per parą 24/4 dienų režimu iki trylikos 28 dienų ciklų [9,10].

Atlikta abiejų šių tyrimų jungtinė efektyvumo analizė parodė, kad perlo indeksas (PI) pirminėje grupėje buvo 1,52 nėštumų 100 moterų per metus. 16-25 m. amžiaus grupėje nustatytas PI buvo 1,61, o 26-35 m. grupėje – 1,43. Taip pat pastebėta sąsaja tarp kontraceptiko efektyvumo ir KMI. Pacientėms, kurių KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, buvo nustatytas PI - 2,27, palyginus su PI – 1,14, nustatytu pacientėms, kurių KMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ [11].

Klinikinių tyrimų kraujavimo pobūdžio jungtinė analizė parodė, jog 87,2-90,4 proc. visų dalyvių pranešė apie ciklinį

kraujavimą arba tepimą, kurių vidutinė trukmė buvo 4-5 dienos. Iš 2 234 dalyvių, baigusiu 13 gydymo ciklų, 40,8 proc. nurodė, kad aciklinio kraujavimo ir (arba) tepimo nebuvo, o 33,8 proc. tai patyrė tik 1 arba 2 ciklus. Ilgėjant vartojimo trukmei, pacientės nurodė mažiau neplanuotų tepimo epizodų (nuo 19,2 proc. 1 ciklo metu iki 9,5 proc. 12 ciklo metu). Svarbu paminėti, kad tik 3,0 proc. pacienčių nutraukė dalyvavimą tyrime dėl su kraujavimu susijusių nepageidaujamų reiškinių [12].

E4/DRSP sudėtinų geriamųjų kontraceptikų toleravimo ir saugumo jungtinė klinikinių tyrimų analizė parodė, kad apie pusė (52,3 proc.) dalyvių pranešė apie vieną ar daugiau nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV), kurių dauguma buvo vertinamos kaip lengvos ar vidutinės. Maždaug trečdalis (32,3 proc.) NRV pasireiškė 1-3 cikluose. Tyrėjai nustatė, jog su gydymu susijusios NRV pasireiškė 28,7 proc. pacienčių. Dažniausiai NRV buvo susijusios su kraujavimu (9,5 proc.), krūtų skausmu ar jautrumu (4,0 proc.), akne (3,3 proc.), nuotaikos sutrikimais (3,2 proc.), galvos skausmu (3,2 proc.), dismenorėja (2,5 proc.) ir svorio prieaugiu (2,2 proc.). Iš viso 9,9 proc. moterų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl NRV. 38 (1,1 proc.) dalyvės patyrė sunkias NRV, iš kurių, tyrėjų nuomone, 3 (0,1 proc.) buvo susijusios su gydymu. Buvo nustatyta viena hospitalizacija dėl depresijos paūmėjimo, vienas negimdinis nėštumas ir viena apatinės galūnės giliųjų venų trombozė (GVT). Po antikoaguliantinio gydymo GVT įvykis išnyko be pasekmių. Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio pokyčių tyrimo metu, o svorio pokyčiai buvo minimalūs (21,8 proc. dalyvių priaugo, o 14,1 proc. numetė ≥ 5 proc. pradinio svorio). Taip pat nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų serumo lipidų, gliukozės ir gliukoto hemoglobino pokyčių. Hiperkalemija ar padidėjęs kalio kiekis kraujyje buvo nustatytas 7 (0,2 proc.) dalyvėms, tačiau nei viena iš jų nepatyrė jokių su tuo susijusių simptomų [13].

Estetrolis/drospirenono palyginimas su kitais peroraliniais sudėtiniais hormoniniais kontraceptikais. Buvo atliktas tyrimas, siekiantis palyginti E4/DRSP ovuliacijos slopinimo efektyvumą su SHT, sudarytomis iš 20 μg EE ir 3 mg DRSP. Nustatyta, jog per 3 gydymo ciklus nei vienai iš 41 pacientės, vartojusios E4/DRSP, ovuliacija neįvyko, o iš 41 dalyvės, vartojusios EE/DRSP, vienai ovuliacija įvyko vieną, o kitai – du kartus. FSH ir LH koncentracijos slopinimas buvo mažesnis, naudojant E4/DRSP, nei naudojant EE/DRSP. Taigi, gydymas E4/DRSP parodė visišką ovuliacijos slopinimą, nepaisant mažesnio FSH ir LH slopinimo, lyginant su EE/DRSP [14].

Taip pat buvo atliktas tyrimas, siekiantis palyginti E4/DRSP poveikį hemostazei su SHT, sudarytomis iš 30 arba 20 mcg EE ir 150 mcg levonorgestrelio (LNG) arba 3 mg

DRSP. Po 6 ciklų šių SHT vartojimo buvo nustatyta, kad E4/DRSP neturi įtakos trombino susidarymui, tačiau tiek EE/LNG, tiek EE/DRSP didina krešėjimo faktorių gamybą. Taigi, EE vartojimas gali sukelti protrombozinę būklę, o E4 pasižymi neutraliu poveikiu hemostazei [15].

Tos pačios 3 SHT buvo lyginamos ir kitame tyrime, vertinančiame endokrininius ir metabolinius rodiklius. Po 6 ciklų SHT vartojimo buvo nustatyta, kad E4/DRSP mažiau veikia gonadotropinius hormonus nei EE/LNG ir EE/DRSP. Taip pat pacientėms, vartojusioms E4/DRSP, bendro kortizolio, kortizolį surišančio baltymo ir kepenų gaminamų baltymų (angiotenzinogeno, lytinius hormonus surišančio globulino), išskyrus C-reaktyvinio baltymo, koncentracija padidėjo, tačiau pokytis buvo mažiausias, lyginant su EE/LNG ir EE/DRSP vartojusiomis pacientėmis. E4/DRSP minimaliai paveikė lipidų rodiklius, tačiau poveikio angliavandenių apykaitai nenustatyta. Taigi, E4/DRSP mažiau veikia endokrininius ir metabolinius rodiklius nei SHT, kurių sudėtyje yra EE [16].

Išvados

1. Iki šiol turimais klinikinių tyrimų duomenimis, E4/DRSP yra veiksmingas ir daugumos moterų gerai toleruojamas sudėtinis hormoninis kontraceptikas, keliantis mažesnę NRV riziką nei SHT su EE.

2. Išsamūs tyrimai po vaisto registracijos ir patekimo į rinką yra būtini, norint patikimai įvertinti E4/DRSP efektyvumą ir ilgalaikį saugumą.

Literatūra

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Family Planning 2022: Meeting the Changing Needs for Family Planning - Contraceptive Use by Age and Method. New York: United Nations 2022.
- Fruzzetti F, Fidecicchi T, Guevara MMM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* 2021;10(23). <https://doi.org/10.3390/jcm10235625>
- Gérard C, Foidart JM. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. *Drugs RD* 2023;23(2):77-92. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00419-5>
- Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contracept X* 2020;2. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>
- Lee Y, Choi A, Noh Y, Jeon HL, Choe SA, Shin JY. Signal detection of drospirenone-containing oral contraceptives: a disproportionality analysis using the Korea Adverse Event Reporting System Database, 2008-2017. *BMJ Open* 2021;11:45948. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045948>
- Silva-Bermudez LS, Toloza FJK, Perez-Matos MC, de Souza RJ, Banfield L, Vargas-Villanueva A, et al. Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2020;9(10):978-98. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0423>
- Olszanecka-Glinianowicz M, Skrzypulec-Plinta V. Factors affecting the choice of drospirenone as the component of combined contraceptive pill in daily clinical practice: the results of nationwide survey. *Ginekol Pol* 2021;92(9):611-6. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0015>
- Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(6):1805-12. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05340-4>
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021;104(3):222-8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.05.002>
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG* 2022;129(1):63-71. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840>
- Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, et al. Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception* 2022;116:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.009>
- Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception* 2022;116:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.010>
- Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception* 2022;116:44-50. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.10.004>
- Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 2021;103:386-93. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.03.003>
- Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogné JM, Douxfils J. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 108:135-43. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac511>

-
16. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021;103:213-21.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001>

EVALUATION OF THE EFFICACY AND ADVERSE REACTIONS OF ESTETROL/DROSPIRENONE

J. Karčauskaitė, I. Basevičienė

Keywords: estetrol, drospirenone, combined hormonal contraceptives.

Summary

Most current combined hormonal contraceptive pills are manufactured with ethinylestradiol, which is associated with a risk

of thromboembolic complications. Recently approved combined hormonal contraceptive pills consisting of estetrol and drospirenone are a possible alternative. This article reviews the pharmacological properties of estetrol and drospirenone, the efficacy and safety data from clinical trials, and a comparison with other combined hormonal contraceptive pills.

Correspondence to: jurgita.karcauskaite@gmail.com

Gauta 2024-09-27

SISTEMINĖ SKLERODERMIJA: RIZIKOS VEIKSNIAI, KLINIKINIAI POŽYMIAI IR DIAGNOSTIKA

Ignas Karlonas¹, Daiva Grėskienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Vilniaus miesto klinikinė ligoninė, Vidaus ligų skyrius

Raktažodžiai: sklerodermija, jungiamojo audinio liga, sisteminė sklerozė.

Santrauka

Sisteminė sklerodermija yra lėtinė jungiamojo audinio liga, sukianti kraujagyslių pažeidimus ir kolageno perteklių odoje bei vidaus organuose. Liga turi dvi pagrindines formas: sisteminę sklerozę ir lokalizuotą sklerodermiją. Rizikos veiksniai gali būti tiek genetiniai, tiek aplinkos, pavyzdžiui, sąlytis su siliciu ar organiniais tirpikliais. Pagrindiniai klinikiniai požymiai yra Raynaud sindromas, odos sustorėjimas, vidaus organų pažeidimai (plaučių fibrozė, hipertenzija), taip pat gastroezofaginio reflukso liga ir inkstų funkcijos nepakankamumas. Tyrimo tikslas - apžvelgti literatūros šaltiniuose aprašomus sisteminės sklerodermijos rizikos veiksnius, klinikinę raišką ir diagnostikos būdus.

Įvadas

Sisteminė sklerodermija (sisteminė sklerozė, sisteminė progresuojanti sklerozė) - tai lėtinė jungiamojo audinio liga, kurios priežastis nėra žinoma. Kadangi šis susirgimas klinikinėje praktikoje pasitaiko retai, tai rodo, jog genetiniai ir aplinkos veiksniai, lemiantys polinkį sirgti šia patologija, taip pat yra itin reti [1]. Sisteminė sklerozė sukelia smulkiųjų kraujagyslių pažeidimus ir kolageno perteklių, kuris kaupiasi odoje ir vidaus organuose [2]. Sklerodermija turi dvi pagrindines klinikines formas: sisteminę sklerozę – tai kompleksinis autoimuninis sutrikimas, kuriam būdingi uždegimai, kraujagyslių patologijos ir per didelė fibrozė odoje bei vidaus organuose, ir lokalizuota sklerodermija, apsiribojanti oda arba poodiniais sluoksniais, dėl ko formuojasi kolageno sankaupos ir susidaro fibrozė [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti literatūros šaltiniuose aprašomus sklerodermijos rizikos veiksnius, klinikinę raišką ir diagnostikos būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros ir dokumentų apžvalga bei analizė, naudojantis kompiuterinėmis bibliografinėmis medicinos duomenų bazėmis, tokiomis kaip PubMed, Google Scholar ir UpToDate, paieškos laukelyje įrašius raktažodžius: „scleroderma“, „systemic sclerosis“, „connective tissue disorders“.

Tyrimo rezultatai

Rizikos veiksniai. Genetiniai ir aplinkos veiksniai laikomi svarbiais ligos etiologijoje, tačiau tikslūs mechanizmai, kaip vystosi sklerodermija, vis dar nėra pilnai išaiškinti [4]. Šeimos anamnezėje dokumentuota sisteminė sklerozė daugelį kartų buvo pripažinta pagrindiniu rizikos veiksniu sisteminės ligos manifestacijai. Pastebėta, kad didesnę polinkį sirgti šia liga turi moterys, taip pat Jungtinių Amerikos Valstijų ir Australijos gyventojai. Tarp aplinkos veiksnių, tyrinėtų kaip sisteminės sklerozės rizikos veiksniai, sąlytis su siliciu laikomas vienu iš svarbiausių. Literatūroje aprašomas, daugiausia diskusijų sukeliantis, aplinkos rizikos veiksnys yra sąlytis su organiniais cheminiais tirpikliais, tačiau sąlytis su šiomis cheminėmis medžiagomis dažniausiai buvo nustatomas remiantis tiriamųjų profesija. Tikėtina, kad šie asmenys, kurie dažniausiai yra kalnakasiai, kartu buvo veikiami kitų, minėtų, aplinkos veiksnių, kurie gali trukdyti rezultatams [1,4].

Klinikiniai požymiai. Sisteminei sklerodermijai būdingas Raynaud sindromas, kuris atsiranda dėl distalinės arterijos vazospazmo po sąlyčio su šalčiu ar temperatūros pokyčių. Tai yra dažniausias sisteminės sklerozės simptomas, kuris pasireiškia daugiau nei 95% pacientų [5]. Sistemine skleroze sergančiųjų nagai sumažėja, susisuka ir kartais visiškai išnyksta. Išnyksta veido raukšlės, nosies ir lūpų kontūrai praretėja [7].

Sisteminė sklerodermija pažeidžia vidaus organus – ji gali sukelti intersticinę plaučių ligą, plaučių arterinę hipertenziją, o pastaroji gali lemti širdies funkcijos nepakankamumą ir plaučių fibrozę, kurios yra dažniausios šia liga sergančiųjų

mirties priežastys [2]. Gastroezofaginio reflukso liga pasireiškia 75–90% pacientų, todėl pacientai gali skųstis įvairiais simptomais, įskaitant disfagiją ir dispepsiją. Sklerodermija gali paveikti sąnarius (artritas, artralgija), sausgysles (trynimai, tenosinovitas) ir raumenis (mialgija, silpnumas, retais atvejais – miozitas) [7].

Sunkiausia ligos komplikacija yra skleroderminė inkstinė krizė, kuri yra reta, bet gyvybei pavojinga būklė. Ji pasireiškia staiga atsirandančia piktybine hipertenzija ir ūminiu inkstų nepakankamumu [5,7].

Diagnostika. Sisteminės sklerodermijos diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis klinikiniais duomenimis, tokiomis kaip Raynaud sindromas, būdingas odos sustorėjimas ir vidaus organų pažeidimai. Laboratoriniai tyrimai paprastai padeda patvirtinti diagnozę; atliekamas C-reaktyvio baltymo kiekio kraujyje tyrimas ir eritrocitų nusėdimo greičio vertinimas [5]. Daugiau nei 90% pacientų, sergančių sisteminė sklerodermija, turi antinuklearinių antikūnų, o lokalizuotai ligos formai būdingi anticentromeriniai antikūnai. Difuzinei (sisteminei) ligos formai būdingi antikūnai prieš topoizomerazę-1. Krūtinės ląstos rentgeno nuotraukos turėtų būti atliekamos vertinant plaučių simptomus ir gali padėti diagnozuoti plaučių fibrozę [6]. Retais atvejais, kai liga pasireiškia neįprastai arba norint diferencijuoti sklerodermiją nuo kitų ją imituojančių ligų, atliekama odos biopsija [5].

Išvados

1. Sisteminė sklerodermija yra sudėtinga liga, kurios rizikos veiksniai apima genetinius ir aplinkos veiksnius, tačiau tikslūs mechanizmai dar nėra visiškai aiškūs.

2. Pagrindiniai klinikiniai požymiai yra Raynaud sindromas, odos sustorėjimas ir vidaus organų pažeidimai, kurie dažnai sukelia sunkius funkcinės būklės sutrikimus.

3. Diagnostika dažniausiai grindžiama klinikiniais simptomais, laboratoriniais tyrimais ir organų pažeidimo įvertinimu, siekiant nustatyti ligos sunkumą ir progresavimą.

Literatūra

- Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153(2):208-215. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05922-9>
- Zhao M, Wu J, Wu H, et al. Clinical Treatment Options in

Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2022;62:273-291.

<https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>

- Vona R, Giovannetti A, Gambardella L, Malorni W, Pietraforte D, Straface E. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview. *J Cell Mol Med* 2018;22:3308-3314. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13630>
- Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature, *Rheumatology Advances in Practice* 2018;2(2). <https://doi.org/10.1093/rap/rky041>
- Khanna, D. Diagnosis and treatment of systemic and localized scleroderma. *Expert Review of Dermatology* 2011;6(3):287-302. <https://doi.org/10.1586/edm.11.26>
- Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta Med Indones* 2008;40(2):109-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560030/>
- Odonwodo A, Badri T, Hariz A. Scleroderma (Archived). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726020/>

SYSTEMIC SCLERODERMA: RISK FACTORS, CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS

I. Karlonas, D. Grėskienė

Keywords: scleroderma, connective tissue disease, systemic sclerosis.

Summary

Systemic scleroderma is a chronic connective tissue disease that causes vascular damage and an excess of collagen in the skin and internal organs. The disease has two main forms: systemic sclerosis and localized scleroderma. Risk factors include genetic and environmental factors, such as exposure to silica and organic solvents. The main clinical signs are Raynaud's phenomenon, skin thickening, internal organ damage (pulmonary fibrosis, hypertension), as well as gastroesophageal reflux disease and renal insufficiency. The aim of the study is to review the risk factors, clinical presentation, and diagnostic methods of systemic scleroderma described in the literature.

Correspondence to: ignaskarlonas2@gmail.com

Gauta 2024-12-16

ŪMINIS BAKTERINIS TONZILITAS: PATOGENEZĖ, DIAGNOSTIKA IR GYDYMO PRINCIPAI

Ignas Karlonas¹, Urtė Puidokaitė¹, Žygimantas Mickus²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

Raktažodžiai: tonzilitas, tonzilito diagnostika ir gydymas, bakterinė infekcija.

Santrauka

Ūminis tonzilitas, dar vadinamas angina, yra infekcinis gomurio tonzilių uždegimas, kurį dažniausiai sukelia bakterijos arba virusai. Pagrindiniai ligos sukėlėjai yra A grupės β -hemoliziniai streptokokai (GABHS), tačiau retomis klinikinėmis situacijomis turi būti svarstomi ir kiti sukėlėjai, pavyzdžiui, grupės C ir G streptokokai, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae* ir *Neisseria gonorrhoeae*. Ligos pradžia dažnai būna staigi, jai būdinga gerklės skausmas, tonzilių padidėjimas, karščiavimas ir limfmazgių jautrumas. Diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais požymiais ir papildomais tyrimais, tokiais kaip greitas streptokoko testas ar tonzilių pasėlis. Ligos simptomams gydyti gali būti vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), o esant indikacijoms - ir antibiotikai. Tyrimo tikslas - apžvelgti literatūros šaltiniuose aprašomą ūminio bakterinio tonzilito patogenę, diagnostiką bei gydymo galimybes.

Įvadas

Ūminis tonzilitas, dar vadinamas angina, laikomas gomurio tonzilių uždegimu, kuris dažniausiai yra infekcinės kilmės. Jis gali būti ūminis arba lėtinis, o pagrindiniai sukėlėjai yra bakterijos arba virusai, nors diferenciacija tarp jų neretai būna sudėtinga [1]. Šia liga sergantiesiems pacientams retai prireikia hospitalizacijos, tačiau greita diagnostika ir tinkamas gydymas yra svarbūs siekiant išvengti komplikacijų, tokių kaip abscesai, reumatas, skarlatina ar ūminis glomerulonefritas [2]. Ši infekcija paveikia įvairaus amžiaus žmones, tačiau ypač dažnai serga kūdikiai ir paaugliai. Tinkamai gydant antibiotikais, ūminiu bakteriniu tonzilitu dažniausiai persergama be jokių pasekmių [3].

Tyrimo tikslas - apžvelgti literatūros šaltiniuose aprašomą ūminio bakterinio tonzilito patogenę, diagnostiką bei gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros ir dokumentų apžvalga bei analizė, naudojantis kompiuterinėmis bibliografinėmis medicinos duomenų bazėmis, tokiomis kaip PubMed, Google Scholar ir UpToDate, paieškos laukelyje įrašius raktažodžius: „tonsillitis“, „tonsillitis diagnosis and treatment“, „bacterial infection“.

Tyrimo rezultatai

Patogeneizė. Ūminės bakterinės infekcijos eiga dažniausiai prasideda tonzilių kriptų uždegimu ir užsikimšimu. Dėl šios priežasties veša bakterinė flora, vyksta leukocitų eksudacija, kas lemia uždegimą ir tonzilių eritemą [4]. Liga dažniausiai plinta lašelinio būdu, užsikrečiant nuo kitų pacientų, sergančių ūminiu bakteriniu tonzilitu. Labai retai infekciją gali perduoti asimptominiai nešiotojai. Galimas ir autoinfekcijos kelias, kai užsikrečiama per burnos ir ryklės normalią florą [5].

Ūminis bakterinis tonzilitas dažnai prasideda virusine infekcija ir dažniausiai yra polimikrobinės kilmės [4]. Pagrindiniai sukėlėjai, sukeliantys bakterinį tonzilitą, yra A grupės β -hemoliziniai streptokokai, tai yra *Streptococcus pyogenes*. Retomis klinikinėmis situacijomis turi būti svarstomi ir kiti sukėlėjai, pavyzdžiui, grupės C ir G streptokokai, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae* ir *Neisseria gonorrhoeae* [5].

Diagnostika. Daugumos tonzilitu sergančių pacientų būklė vertinama atliekant fizinę apžiūrą. Taip pat gali būti svarstomi greito antigeno testai arba gerklės kultūros tyrimai, atsižvelgiant į rizikos vertinimo skalę. Ūminio tonzilito pradžia paprastai būna staigi – pacientas gali skųstis gerklės skausmu, tonzilių padidėjimu, karščiavimu, jautriais kaklo limfmazgiais, nesant kosulio. Galimas skausmingas rijimas, ausų skausmas ir viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos požymiai, pavyzdžiui, knarkimas arba kvėpavimas per burną. Vienpusiai simptomai, tokie kaip vienos pusės gerklės skausmas ir tos pačios pusės ausies skausmas (ipsilateralinė otalgija), gali rodyti infekcijos plitimą už gomurio

tonzilės kapsulės ribų, pavyzdžiui, peritonozilinį pūlinį [6].

Paciento vertinimas turėtų prasidėti nuo detalaus anamnezės surinkimo ir apžiūros. Ši informacija būtina Centor balui apskaičiuoti, kuris remiasi šiais kriterijais: kūno temperatūra, padidėjusios ir (arba) apnašomis dengtos tonzilės, skausmingi kaklo limfmazgiai ir kosulio nebuvimas. Kiekvienas simptomas vertinamas vienu tašku. Vaikams nuo 3 iki 15 metų pridedamas papildomas taškas, o pacientams, vyresniems nei 45 metų, atimamas vienas taškas. Pacientams, surinkusiems 0–1 tašką, nereikia papildomų tyrimų ar gydymo antibiotikais. Tiems, kurie surenka 2–3 taškus, galima apsvaistyti greitojo streptokoko testo ar tonzilių pasėlio atlikimą. Jei pacientas surenka 4 taškus ir daugiau, rekomenduojama atlikti tyrimus ir pradėti empirinį gydymą antibiotikais [2].

Ištariant ūminį bakterinį tonzilitą, būtina įvertinti paciento anamnezę, klinikinius požymius ir laboratorinius rodiklius. Teigiami tyrimų rezultatai, tokie kaip C reaktyvio baltymo (CRB) padidėjimas, teigiami antistreptolizino O (ASO) titrai ir tonzilių tepinėlių tyrimo rezultatai, nepatvirtina tonzilito buvimo, jei pacientas nejaučia jokių simptomų [5]. A grupės β-hemolizinis streptokokas gali būti nustatomas atliekant gerklės kultūros tyrimą arba greitu antigeno testu. Paprastai vaizdo tyrimai nėra būtini, jei ligos eiga nekomplikuota, tačiau sudėtingų infekcijų atvejais, kai pacientų gyvybiniai rodikliai nestabilūs, pasireiškia toksinė būklė, negali ryti, vartoti maisto per burną arba pasireiškia trizmas, gali prireikti išsamesnio tyrimo [2].

Gydymas. Pagrindinis ūminio tonzilito simptominis gydymo būdas yra skausmo malšinimas ir tinkama hidratacija. Medikamentiniam simptominiam gydymui taikomi nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir paracetamolis. Esant dideliame skausmui, galima skirti papildomą gydymą vienkartinę deksametazono doze [2]. Esant suskaičiuotai didelei A grupės β-hemolizinio streptokoko rizikai ir teigiamam greitojo testo rezultatui, gali būti svarstomas gydymas antibiotikais [7]. Kaip pirmojo pasirinkimo antibiotikas bakterinio tonzilito gydymui yra skiriamas penicilinas, kurį rekomenduojama vartoti 10 dienų, siekiant maksimalios ligos sukėlėjo eradicacijos [8]. Alergijos penicilinui atveju pacientams gali būti taikomas gydymas azitromicinu arba cefalosporiniais, kurių veiksmingumas prilygsta terapijai penicilinu [9]. Pacientui nustačius pasikartojantį tonzilitą, kai per metus pasireiškia penki ar daugiau tonzilito epizodų, galima svarstyti chirurginį gydymą, pavyzdžiui, tonzilektomiją arba tonzilotomiją [6].

Išvados

1. Ūminio bakterinio tonzilito diagnostikai svarbūs klinikiniai simptomai, tokie kaip gerklės skausmas, tonzilių padidėjimas, karščiavimas ir limfmazgių jautrumas.

2. Diagnostikai svarbūs yra fizinis ištyrimas, Centor balas ir greitasis streptokoko testas. Šie metodai padeda įvertinti bakterinės infekcijos tikimybę ir nuspręsti dėl tolesnių tyrimų bei gydymo.

3. Gydymas antibiotikais, ypač penicilinu, yra pagrindinis bakterinio tonzilito gydymo metodas, siekiant užkirsti kelią komplikacijoms ir užtikrinti greitą pasveikimą.

Literatūra

- Haidara A, Sidibé Y, Samaké D, Coulibaly A, Touré M, Coulibaly B, Soumaoro S, Guindo B, Diarra K, Coulibaly K, Sanogo B, Kéita M, Mohamed A. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2019;8:98-105.
<https://doi.org/10.4236/ijohns.2019.83011>
- Anderson J, Paterek E. Tonsillitis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544342/>
- Gahleitner C, Hofauer B, Stark T, Knopf A. Predisposing factors and management of complications in acute tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 2016;136(9):964-8.
<https://doi.org/10.3109/00016489.2016.1170202>
- Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. *Infect Disord Drug Targets* 2012;12(4):271-6.
<https://doi.org/10.2174/187152612801319230>
- Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, et al. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:973-987.
<https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>
- Kraft, K. Tonsillitis. *MMW - Fortschritte der Medizin* 2011;153(18).
<https://doi.org/10.1007/BF03367852>
- Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, Takes RP, Ferlito A. Treatment of recurrent acute tonsillitis—a systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg* 2023;10:1221932.
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1221932>
- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 1:1-28.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>
- Di Muzio F, Barucco M, Guerriero F. Diagnosis and treatment of acute pharyngitis/tonsillitis: a preliminary observational study in General Medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(23):4950-4954.

ACUTE BACTERIAL TONSILLITIS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

I. Karlonas, U. Puidokaitė, Ž. Mickus

Keywords: tonsillitis, tonsillitis diagnosis and treatment, bacterial infection.

Summary

Acute tonsillitis, also known as angina, is an inflammation of the palatine tonsils, typically caused by infections from bacteria or viruses. The primary causative agents are Group A β -hemolytic streptococci, although polymicrobial infections can also occur. The onset of the disease is often sudden, with symptoms such as sore throat, enlarged tonsils, fever, and tender lymph nodes. Diagnosis is based on clinical symptoms and additional tests, such as a rapid strep test or throat culture. Treatment includes symptomatic the-

rapy, including pain relief, and antibiotics if a bacterial pathogen is identified. The aim of this study is to review the pathogenesis, diagnosis, and treatment options for acute bacterial tonsillitis as described in the literature.

Correspondence to: ignaskarlonas2@gmail.com

Gauta 2024-12-18

MITYBOS VAIDMUO VALDANT HASHIMOTO TIROIDITĄ

Urtė Kavaliauskaitė¹, Virginija Jocienė²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Respublikinė Klaipėdos ligoninė

Raktažodžiai: mityba, Hashimoto tiroiditas, skydliaukės funkcija, mineralai, vitaminai, dieta.

Santrauka

Hashimoto tiroiditas yra dažniausias autoimuninis skydliaukės sutrikimas ir pagrindinė hipotirozės priežastis regionuose, kuriuose jodo suvartojimas yra pakankamas. Jam būdingas padidėjęs antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę ir tiroglobuliną kiekis. Šių antikūnų padidėjimas gali sukelti skydliaukės audinių pažeidimą ir lemti pirminės hipotirozės išsivystymą. Ši būklė pasireiškia įvairiais fiziniais ir psichologiniais simptomais, įskaitant svorio padidėjimą, nuovargį, didesnę jautrumą šalčiui, sausą odą ir depresiją. Ligos priežastys siejamos su genetika, aplinkos veiksniais ir epigenetiniais pokyčiais. Nors pagrindinis Hashimoto tiroidito sukeltos hipotirozės gydymo būdas – visą gyvenimą trunkanti sintetinio skydliaukės hormono levotiroksino terapija, tyrimai rodo, jog įtakos ligos atsiradimui ir eigai turi ir mityba. Ligos eigą galima pagerinti laikantis priešuždegiminės dietos ir užtikrinant organizmo aprūpinimą reikalingomis maisto medžiagomis su maistu ar jo papildais.

Įvadas

Hashimoto tiroiditas (HT), dar žinomas kaip lėtinis limfocitinis tiroiditas, yra labiausiai paplitęs autoimuninis skydliaukės sutrikimas ir pagrindinė hipotirozės priežastis pakankamai jodo su maistu suvartojančiuose regionuose [1]. HT būdingas padidėjęs antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) ir tiroglobuliną (anti-Tg) titrų lygis. Tai lemia skydliaukės infiltraciją limfocitais, uždegimą, kuris laikui bėgant pažeidžia skydliaukės audinius ir galiausiai sukelia skydliaukės veiklos sumažėjimą – pirminę hipotirozę. Laboratoriniuose tyrimuose šiame etape stebimas padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) ir mažas tiroksino (T4) kiekis, kartu su padidėjusiu anti-TPO kiekiu. Hipotirozė pasireiškia įvairiais fiziniais ir psichologiniais simptomais, tokiais kaip svorio padidėjimas, nuovargis, didesnis jautrumas šalčiui, sausa oda, depresija [2]. Nors tiksliai

HT priežastis vis dar nėra visiškai suprantama, manoma, jog ji sukelia genetinio polinkio, aplinkos veiksnių bei epigenetinių pokyčių derinys [3]. Pagrindinis HT sukeltos hipotirozės gydymo būdas yra visą gyvenimą trunkanti pakaitinė skydliaukės hormonų terapija. Gydymui naudojamas sintetinis skydliaukės hormonas – levotiroksinas. Nors medikamentinis gydymas laikomas pagrindiniu, yra įrodymų, jog liga gali būti kontroliuojama laikantis tam tikrų mitybos principų [2].

Tyrimo tikslas - apžvelgti ir apibendrinti esamus tyrimus apie įvairių maistinių medžiagų ir mitybos strategijų įtaką Hashimoto tiroidito valdymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta išsami literatūros apžvalga, naudojantis duomenų bazėmis PubMed ir Google Scholar. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: nutrition, Hashimoto's thyroiditis, thyroid function, minerals, vitamins, diet. Atrinkti 34 straipsniai, parašyti anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Žarnyno mikrobiota ir nesandarus žarnynas. Į ryšį tarp žarnyno mikrobiotos ir sveikatos yra krepiama vis daugiau dėmesio, nes normali žarnyno mikrobiota yra svarbi žmogaus maistinių medžiagų apykaitai, ksenobiotikų ir vaistų metabolizmui, žarnyno gleivinės barjero struktūrinio vientisumo palaikymui, imunomoduliacijai ir apsaugai nuo patogenų. Vienas iš veiksnių, turinčių įtakos žarnyno mikrobiotai, yra mityba [4]. Netinkama mityba yra rizikos veiksnys, lemiantis žarnyno disbiozę – mikrobiotos disbalansą, kai kenksmingų bakterijų skaičius viršija naudingąsias. Šis disbalansas gali neigiamai paveikti virškinimą, imuninę funkciją ir bendrą sveikatą [2, 3]. Pažeistas žarnyno barjeras ir dėl to padidėjęs žarnyno pralaidumas leidžia antigenams lengviau patekti į kraują ir atitinkamai suaktyvinti imuninę sistemą arba sukelti kryžminę reakciją su skydliaukės audiniais. Be to, žarnyno mikrobiotos sudėtis turi įtakos būtinų skydliaukės mikroelementų, tokių kaip selenas, cinkas ir vitaminas D, prieinamumui [5]. Įtariant nesandarių žarnų sindromą, vertėtų atkreipti dėmesį į mitybą.

Rekomenduotina vengti dietų, turinčių daug gyvulinių baltymų, sočiųjų riebalų, cukraus, druskos ir perdirbtų produktų. Papildyti savo mitybą rekomenduojama sudėtiniais polisacharidais, augalinės kilmės baltymais, omega-3, polifenoliais ir mikroelementais [6, 7]. Veiksmingiausia dieta mikrobiotos įvairovei ir žarnyno vientisumui palaikyti laikoma Viduržemio jūros dieta. Ją daugiausia sudaro augalinis maistas: vaisiai, daržovės, grūdai, bulvės, pupelės, riešutai, ankštiniai augalai ir sėklos, o alyvuogių aliejus yra pagrindinis riebalų šaltinis. Žuvis ir jūros gėrybės valgomos bent du kartus per savaitę. Pieno produktai, kiaušiniai ir paukštiena vartojami saikingai. Tuo tarpu raudonos mėsos, perdirbto maisto ir cukraus yra vengiama [7, 8].

Oksidacinis stresas atsiranda, kai organizme sutrinka balansas tarp deguonies reaktyvių rūšių gamybos ir jų kaupimosi ląstelėse bei audiniuose, taip pat biologinės sistemos gebėjimo detoksikuoti šiuos reaktyvius produktus. Šio balanso sutrikimas gali sukelti ląstelių pažeidimus, apoptozę ir mirtį [9].

Yra žinoma, kad oksidacinis stresas susijęs su imunologinių ligų, įskaitant ir HT, patogenezę [10]. R. Ruggeri su kolegomis [11] atliko tyrimą, kurio tikslas buvo ištirti mitybos įpročių ryšį su oksidacijos-redukcijos homeostaze esant skyd liaukės autoimunitetui. Tyrime dalyvavo 200 tiriamųjų: 81 turintis eutiroidinį HT ir 119 - kontrolinėje grupėje, kurie pildė klausimynus apie mitybos įpročius. Tiriamieji, turintys HT, anketose nurodė vartojantys daugiau gyvulinės kilmės maisto produktų, tuo tarpu kontrolinė grupė nurodė dažniau vartojanti augalinį maistą. Tyrimo metu buvo nustatyta, jog mažesnis gyvulinės kilmės produktų (ypač mėsos) vartojimas ir Viduržemio jūros dietos laikymasis buvo susijęs su apsauginiu poveikiu skyd liaukės autoimuninei sistemai, taip pat su teigiama įtaka oksidacijos-redukcijos balansui.

Oksidacijos-redukcijos balansas taip pat gali būti reguliuojamas mineralinių medžiagų bei vitaminų pagalba. Dėl savo antioksidacinių savybių selenas, cinkas, vitaminai D ir C gali padėti kontroliuoti oksidacinę pažeidimą ir pagerinti HT prognozę [10]. Natūralūs antioksidantai randami maiste, ypač vaisiuose, daržovėse ir kituose augaliniuose produktuose. Daug antioksidantų turintys maisto produktai yra gervuogės, braškės, spanguolės, avietės, mėlynės, malti gvazdikėliai, graikiniai bei pekano riešutai, artiškakai ir nesaldintas šokoladas [12].

Jodas yra esminis skyd liaukės hormonų tiroksino (T4) ir trijodtironino (T3) komponentas, tačiau jis paprastai nerekomenduojamas žmonėms, sergantiems Hashimoto tiroiditu, kadangi šio mikroelemento perteklius gali pabloginti HT turinčių žmonių skyd liaukės veiklą [13,14]. Nors dauguma sveikų žmonių didesnę jodo suvartojimą toleruoja gerai, kai kuriems jodo perteklius gali paskatinti skyd liaukės autoimunitetą. Didesnę riziką patiria asmenys, kurie jau serga HT,

taip pat tie, kurie anksčiau yra susidūrę su jodo trūkumu [14].

Jautriems asmenims jodo perteklius skatina Th17 ląstelių infiltraciją į skyd liaukę ir slopina T reguliacinių ląstelių vystymąsi. Be to, jis sukelia nenormalią su naviko nekrozės faktoriumi susijusio apoptozę sukeliančio ligando ekspresiją skyd liaukės folikulinėse ląstelėse, taip sukeldamas apoptozę ir parenchimos sunaikinimą [15].

Jodo perteklius gali atsirasti dėl per didelio joduotos druskos, geriamojo vandens, jodo turinčio pieno, jūros dumblių ar jodo turinčių maisto papildų vartojimo [14]. Atsižvelgiant į jodo įtaką skyd liaukės sveikatai, sergantiems HT svarbu subalansuoti jo vartojimą. Per didelis jodo kiekis gali pakenkti, todėl sergantiems HT vertėtų nepadauginti jodo turinčių produktų.

Vitaminas D yra riebaluose tirpus vitaminas. Pagrindinės šio vitamino formos yra: vitaminas D3 (cholekaliferolis), kuris susidaro odoje veikiant ultravioletiniams spinduliams arba gaunamas iš maistinių šaltinių, ypač iš riebios žuvies, ir vitaminas D2 (ergokaliferolis), gaunamas iš augalų, grybų [16]. Manoma, kad vitaminas D3 yra veiksmingesnis didinant ir palaikant vitamino D kiekį kraujyje, lyginant su D2 [17]. Vitamino D trūkumas siejamas su didesne rizika atsirasti skyd liaukės autoimunitetui. Tuo tarpu pakankamas vitamino D kiekis gali turėti įtakos įvairiems imuniniams mechanizms, padėti valdyti autoimunitetą, gerinti skyd liaukės funkciją ir galbūt pagerinti klinikinius rezultatus pacientams, sergantiems HT [18, 19]. Aštuonių savaitių trukmės B. Bhakat ir kolegų klinikinis tyrimas parodė, jog gydymas 60 000 TV cholekaliferoliu kas savaitę buvo susijęs su reikšmingu antitirodinių antikūnų titrų sumažėjimu bei pagerino TSH lygį serume, lyginant su placebo [19].

Pagrindinis vitamino D šaltinis yra žuvis, ypač riebios rūšys, tokios kaip laukinė laiša, skumbrės ir menkių kepenų aliejus. Augalinės kilmės produktas, pasižymintis gausiu vitamino D kiekiu, yra grybai. Kiti vitamino D šaltiniai yra sūris, jautienos kepenėlės, kiaušiniai, juodasis šokoladas, taip pat vitaminu D papildytas maistas, pavyzdžiui, pienas ir jogurtas. Kadangi su maistu suvartoti pakankamai vitamino D yra sudėtinga, HT sergantiems asmenims rekomenduojama kartu vartoti vitamino D maisto papildus [20, 21].

Omega-3 polinesočiosios riebalų rūgštys. (PNRR) yra nepakeičiamos riebalų rūgštys, kurių organizmas negali pasigaminti pats. Dėl šios priežasties omega-3 riebalų rūgštys turi būti gaunamos su maistu ar papildais. Jos yra svarbios mažinant širdies ir kraujagyslių, uždegiminių ir autoimuninių ligų riziką [22, 23]. Kliniškai svarbiausios omega-3 PNRR yra α -linoleno rūgštis, eikozapentaeno rūgštis ir dokozaheksaeno rūgštis. Omega-3 polinesočiąjų riebalų rūgščių galima rasti žuvyje, žuvies produktuose, sėklose, riešutuose, žaliuose lapinėse daržovėse ir pupelėse [24]. J. Hahn su kolegomis

atliko tyrimą, kurio metu buvo tiriama, ar vitaminas D (2000 TV/d) ir omega-3 riebalų rūgštys (1000 mg/d) sumažina autoimuninių ligų, įskaitant autoimunines skydliaukės ligas, riziką [25]. Apytiksliai 5 metus trukusiame tyrime dalyvavo daugiau nei 25 000 dalyvių. Šis tyrimas parodė, kad kasdien vartojant vitamino D arba vitamino D ir omega 3 riebalų rūgščių derinį penkerius metus, sumažėja autoimuninių ligų dažnis. Ryškesnis poveikis pastebimas po dviejų metų vartojimo. Praėjus dvejiems metams po tyrimo pabaigos, apsauginis vitamino D poveikis išnyko, tačiau 1000 mg/d omega-3 riebalų rūgščių turėjo ilgalaikį poveikį mažinant autoimuninių ligų dažnį. Taigi, omega-3 turinčio maisto ar papildų įtraukimas į mitybos racioną gali turėti ilgalaikės naudos asmenims, sergantiems Hashimoto tiroiditu.

Selenas yra mikroelementas, būtinas palaikant įvairias fiziologines organizmo funkcijas. Jis veikia kaip tam tikrų fermentų, tokių kaip glutathiono peroksidazė ar tioredoksino reduktazė, kofaktorius ir atlieka vaidmenį apsaugant organizmą nuo oksidacinio streso, uždegimo ir vėžio [26, 27].

Pakankamas seleno suvartojimas gali turėti teigiamą poveikį skydliaukės autoantikūnams ir skydliaukės funkcijai, padidindamas antioksidacinį aktyvumą ir reguliuodamas aktyvuotas Treg ląsteles. Y. Hu ir kolegės atliko perspektyvinį atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, kurio metu seleno gydyta tiriamųjų grupė 6 mėnesius vartojo seleno papildytas mielių tabletes, o kontrolinė grupė nebuvo gydyta. Rezultatai parodė, kad gydymas seleno reikšmingai sumažino anti-TPO ir anti-Tg kiekį bei TSH lygį. Tuo tarpu seleno, glutathiono peroksidazės 3 ir selenoproteino P1 lygis padidėjo, lyginant su kontroline grupe [28].

Maiste selenas egzistuoja organinėmis formomis (pvz., selenometioninas, selenocisteinas), kurios yra lengviau pasisavinamos, lyginant su neorganinėmis formomis (selenitas ir selenatas), esančiomis papilduose [27]. Geriausi seleno šaltiniai yra maisto produktai, turintys daug baltymų. Taip yra todėl, kad maisto produktuose esantis selenas yra surištas su baltymais. Daugiausia seleno turintys maisto šaltiniai yra braziliški riešutai, jūros gėrybės, mėsa, paukštiena ir organų mėsa. Kiti šaltiniai yra grūdai, kiti javų bei pieno produktai [29].

Beglitimė dieta. Glitimas – tai baltymų grupė, esanti kviečiuose, rugiuose, miežiuose ir avižose. Pagrindiniai baltymai, sudarantys šią grupę kviečiuose, yra gliadinas ir gliuteninas [30]. Autoimuninis sutrikimas, kai glitimo vartojimas pažeidžia plonąją žarną ir turi įtakos maistinių medžiagų įsisavinimui, vadinamas celiakija [31]. Hashimoto tiroiditas ir celiakija, bei kiti su glitimu susiję sutrikimai (t.y. neceliakinis jautrumas glitimui, atsitiktinis teigiamų antikūnų prieš audinių transglutaminazę radimas be klinikinių simptomų ar histologinio celiakijos patvirtinimo) dažnai egzistuoja

kartu. Savo ruožtu autoimuninis tiroiditas yra vyraujantis autoimuninis sutrikimas, kuris kartu egzistuoja pacientams, sergantiems celiakija. Manoma, kad šios ligos koegzistuoja dėl bendrų etiopatogenetinių veiksnių, įskaitant panašius histokompatibilumo antigenų genus bei žarnyno mikrobiotos disbiozę [32, 33]. Mikrobiotos disbiozė didina žarnyno pralaidumą ir leidžia antigenams pro žarnyno gleivinę patekti į kraują, dėl to suaktyvinama imuninė sistema, kyla kryžminės reakcijos su audiniais už žarnyno sienelių. Dieta be glitimo yra vienintelis celiakijos gydymo būdas, tačiau ji taip pat gali turėti priešuždegiminį poveikį ir sergantiems kitomis autoimuninėmis ligomis. Beglitimė dieta gali padėti sumažinti priešuždegiminių citokinų kiekį, sumažinti žarnyno pralaidumą ir padidinti seleno bei vitamino D absorbciją, kurie yra svarbūs skydliaukės sveikatai [33].

R. Krysiak ir kolegų [34] atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 34 moterys, parodė, kad beglitimė dieta per 6 mėnesius sumažino skydliaukės antikūnų anti-TPO ir anti-Tg titrus bei padidino vitamino D kiekį serume. Tuo tarpu dietos nesilaikiusių moterų tyrimai išliko panašūs kaip ir pradžioje. Tačiau, nors kai kurie tyrimai rodo, kad dieta be glitimo gali būti naudinga pacientams, sergantiems Hashimoto tiroiditu, dabartiniai įrodymai nėra pakankamai tvirti, kad būtų galima rekomenduoti šį mitybos metodą visiems asmenims, kuriems diagnozuota ši liga.

Išvados

1. Netinkama mityba gali sutrikdyti normalią žarnyno mikrobiotą ir oksidacijos-redukcijos balansą. Sutrikęs oksidacijos-redukcijos balansas gali lemti skydliaukės ląstelių apoptozę, o atsiradusi žarnyno disbiozė gali pažeisti žarnyno barjerą, pro kurį antigenai, lengviau patekdamai į kraują, gali suaktyvinti imuninę sistemą arba kryžmiškai jungtis prie skydliaukės audinių. Disbiozė taip pat turi įtakos mikroelementų, kurie yra būtini skydliaukės veiklai, prieinamumui.

2. Tinkamiausia dieta, padedanti palaikyti normalų žarnyno mikrobiotos balansą bei pasižyminti antioksidaciniu poveikiu, yra laikoma Viduržemio jūros dieta.

3. Sergant Hashimoto tiroiditu, svarbu gauti pakankamą kiekį omega-3 riebalų rūgščių, seleno, cinko, vitamino D ir C.

4. Nors jodas yra būtinas skydliaukės hormonų gamybai, perteklinis jo vartojimas gali pabloginti ligos eigą, tad labai svarbu atidžiai stebėti jodo suvartojimą.

5. Populiarios dietos, tokios kaip dieta be glitimo, turi būti vertinamos atsargiai. Glitimo eliminacinė dieta rekomenduojama tik pacientams, kurie kartu serga celiakija arba turi kitų su glitimu susijusių sutrikimų.

Literatūra

1. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6):101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
2. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguzzo V, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews* 2020;19(10):102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
4. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
5. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients* 2020;12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
6. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules* 2023;28:619. <https://doi.org/10.3390/molecules28020619>
7. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scalfarri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* 2019;11:2393. <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
8. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
9. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
10. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Mol Cell Biochem* 2023;478(4):949-966. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04564-4>
11. Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Ali-brandi A, Vicchio TM, Giuffrida G, Aguenou MH, Malaguti M, Angeloni C, Trimarchi F, Hrelia S, Campenni A, Cannavò S. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid* 2021;31(1):96-105. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0299>
12. Rahaman MM, Hossain R, Herrera-Bravo J, Islam MT, Atolani O, Adeyemi OS, Owolodun OA, Kambizi L, Daştan SD, Calina D, Sharifi-Rad J. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food Sci Nutr* 2023;11(4):1657-1670. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3217>
13. Office of Dietary Supplements. "Iodine: Fact Sheet for Health Professionals." National Institutes of Health. 2024.
14. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1446(1):44-65. <https://doi.org/10.1111/nyas.14041>
15. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res* 2015;47(10):721-726. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559631>
16. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92(1):4-8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>
17. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1357-64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
18. Lebidziński F, Lisowska KA. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients* 2023;15(14):3174. <https://doi.org/10.3390/nu15143174>
19. Bhakat B, Pal J, Das S, Charabarty SK, SircarMedical NR, Kolkata, RGKar, NorthBengal, Siliguri. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Assoc Physicians India* 2023;71(1):1.
20. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2022;59(8): 517-554. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>
21. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res* 2022;92(2):118-125. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733>
22. Abhari K, Khaneghah AM. Chapter Two - Alternative extraction techniques to obtain, isolate and purify proteins and bioactive from aquaculture and by-products. Editor(s): Lorenzo JM, Barba FJ. *Advances in Food and Nutrition Research*. Academic Press 2020;92:35-52. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.12.004>
23. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Fatty Acids. Editor(s): Melton L, Shahidi F, Varelis P. *Encyclopedia of Food Chemistry*. Academic Press 2019:465-471. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21753-8>

24. Krupa KN, Fritz K, Parmar M. Omega-3 Fatty Acids. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
25. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubbes V, Kotler G, Lee IM, Manson JE, Costenbader KH. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
26. Chen Z, Lu Y, Dun X, Wang X, Wang H. Research Progress of Selenium-Enriched Foods. *Nutrients* 2023;15(19):4189.
<https://doi.org/10.3390/nu15194189>
27. Kieliszek M. Selenium-Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules* 2019;24(7):1298.
<https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
28. Hu Y, Feng W, Chen H, Shi H, Jiang L, Zheng X, Liu X, Zhang W, Ge Y, Liu Y, Cui D. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin Transl Sci* 2021;14(4):1390-1402.
<https://doi.org/10.1111/cts.12993>
29. Office of Dietary Supplements. "Selenium: Fact Sheet for Health Professionals." National Institutes of Health.2024.
30. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32 Suppl 1:78-81.
<https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
31. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet* 2022;399(10344):2413-2426.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
32. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients* 2021;13(6):1755.
<https://doi.org/10.3390/nu13061755>
33. Piticchio T, Frasca F, Malandrino P, Trimboli P, Carrubba N, Tumminia A, Vinciguerra F, Frittitta L. Effect of gluten-free diet on autoimmune thyroiditis progression in patients with no symptoms or histology of celiac disease: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1200372.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1200372>
34. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(7):417-422.
<https://doi.org/10.1055/a-0653-7108>

THE ROLE OF NUTRITION IN THE MANAGEMENT OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS

U. Kavaliauskaitė, V. Jocienė

Keywords: Nutrition, Hashimoto's thyroiditis, thyroid function, minerals, vitamins, diet.

Summary

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disorder and the leading cause of hypothyroidism in regions with sufficient iodine intake. It is characterized by increased levels of antibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin, and their increase can lead to damage to thyroid tissue and the development of primary hypothyroidism, which manifests itself in a variety of physical and psychological symptoms, including weight gain, fatigue, increased sensitivity to cold, dry skin, depression. The causes of the disease are linked to genetics, environmental factors and epigenetic changes. Although the main method of treatment for hypothyroidism caused by Hashimoto's thyroiditis is life-long therapy with the synthetic thyroid hormone levothyroxine, research shows that nutrition also has an influence on the onset and course of the disease. The course of the disease can be improved by following an anti-inflammatory diet and ensuring that the necessary nutrients are obtained through food or nutritional supplements.

Correspondence to: Urtekavaliauskait@gmail.com

Gauta 2024-11-27

UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS ASOCIACIJA SU PIRMINIU SKLEROZUOJANČIU CHOLANGITU: PAGRINDINIS PATOGENEZINIS RYŠYS

Domantas Jakubauskas, Aistis Lemežis
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: pirminis sklerozuojantis cholangitas, uždegiminė žarnų liga, patogenezė.

Santrauka

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL), įskaitant opinį kolitą (OK) ir Krono ligą (KL), yra lėtinės ir recidyvuojančios, paveikiančios pacientų gyvenimo kokybę ir psichologinę sveikatą. Apie 50% UŽL sergančių pacientų patiria ekstraintestines manifestacijas, kurios gali dar labiau pabloginti ligos eigą. Viena dažniausių ekstraintestinių UŽL formų yra kepenų ligos. Kepenų funkcijos rodikliai gali būti padidėję net 20-30% pacientų, nors šie pokyčiai nėra tiesiogiai susiję su UŽL aktyvumu.

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra progresuojanti cholestazinė, uždegiminė ir fibrozinė liga, glaudžiai susijusi su UŽL. Net 50-80 proc. PSC pacientų serga ir UŽL. Žarnyną ir kepenis sieja dvikryptis ryšys, kuriame svarbūs imunologiniai, genetiniai ir aplinkos veiksniai, o žarnyno barjero sutrikimai gali lemti bakterijų ir jų antigenų patekimą į kepenis. PSC-UŽL patogenezė apima keletą naujų teorijų, tokių kaip genetinis imlumas, imuninės sistemos sukeliama pažeidimai, žarnyno limfocitų „homing“ hipotezė, sutrikusi tulžies rūgščių homeostazė ir žarnyno mikrobiotos disbiozė. Vis dėlto, net ir esant geresniam ligos supratimui, nėra sukurto veiksmingo gydymo, galinčio paveikti PSC prognozę. Šiuo metu vienintelis veiksmingas PSC gydymas yra kepenų transplantacija.

Įvadas

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL), tokios kaip opinis kolitas (OK) ir Krono liga (KL), yra lėtinės, remituojančios ir recidyvuojančios, paveikiančios gyvenimo kokybę, socialinį funkcionavimą bei psichologinę sveikatą. Beveik 50% pacientų per savo gyvenimą patiria tam tikros formos ekstraintestines manifestacijas, kurios dar labiau paveikia ligos baigtį [1].

Kepenų ligos yra dažnos sergantiesiems uždegiminėmis žarnų ligomis, o nuolat padidėję kepenų funkcijos rodikliai nustatomi net 20-30 proc. asmenų, sergančių UŽL [2]. Padidėję kepenų funkcijos rodikliai nesusiję su UŽL aktyvumu ir yra linkę išnykti savaime, nesant kepenų ligos. Vis dėlto UŽL pacientų nuolatinė kepenų funkcijos rodiklių stebėseną yra svarbi. Žarnyno ir kepenų ašis yra dažnai vartojamas terminas, kuris reiškia dvikryptį ryšį tarp žarnyno ir jo mikrobiotos bei kepenų, atsirandantį dėl imunologinių, genitinių ir aplinkos veiksnių [2].

Žarnyno epitelis ir kraujagyslės yra pagrindiniai fizinio barjero elementai, kurie sutrinka sergant UŽL. Šis žarnyno barjero sutrikimas laikomas vienu iš esminių patofiziologijos mechanizmų, kuris sukelia bakterijų ir jų antigenų patekimą per vartų veną į kepenis. UŽL ir kepenų ligų priežastinį ryšį galima suskirstyti į 3 pagrindines kategorijas: 1) ekstraintestinė UŽL forma; 2) susijusi su vartojamų medikamentų toksiskumu; 3) pirminės kilmės kepenų sutrikimai, nesusiję su UŽL [3].

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra lėtinė, progresuojanti intra- ir ekstrahepatinių tulžies latakų liga, sukelianti fibrosklerozines stenozes ir tulžies latakų destruktiją. Morfologiškai PSC būdingas fibrozinis cholangitas („svogūno vaizdas“), portinis uždegimas su tulžies epitelio infiltracija, ūminis cholangitas ir skiltinė cholestazė [4]. PSC progresuoja lėtai, kol sukelia paskutinės stadijos kepenų ligą, kuriai išgydyti tenka atlikti kepenų transplantaciją praėjus apie 15-20 metų po PSC diagnozės [5]. PSC turi stiprų ryšį su UŽL ir net 50-80 proc. pacientų, sergančių PSC, turi UŽL [2]. Tokiu atveju svarbu išsiaiškinti, kokie yra pagrindiniai patogeneziniai keliai, susiję su PSC ir UŽL komorbidiškumu, nes šiuo metu veiksmingo patogenezinio PSC gydymo nėra. Atradus pagrindinius priežastinius ryšius tarp PSC ir UŽL, tikėtina, kad bus sukurti ligą modifikuojantys vaistai, todėl sumažės kepenų transplantacijos poreikis ir pagerės pacientų gyvenimo kokybė.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą apie pirminio sklerozuojančio cholangito patogenęžę sergant uždegimine žarnų liga.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, ScienceDirect elektroninėse duomenų bazėse ir kituose moksliniuose žurnaluose. Naudoti raktažodžiai: primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, pathogenesis. Atrinkti straipsniai buvo publikuoti nuo 2014 iki 2023 metų. Atrinktos ir išanalizuotos 37 tyrimui tinkamos publikacijos.

Tyrimo rezultatai

Patogenežė. Nors tiksli PSC-UŽL patogenęžė išlieka nežinoma, pastaruoju metu atlikti tyrimai rodo, kad genetinis imlumas, imuninės sistemos aktyvuoti keliai, apsisaugojimo nuo tulžies rūgščių defektai, žarnyno limfocitų „homing“ teorija ir žarnyno disbiozė gali prisidėti prie ligos atsiradimo.

Genetinis imlumas. Dažniausiai su PSC susiję genetiniai lokusai buvo susieti su žmogaus leukocitų antigenu (ŽLA) kompleksu 6 chromosomoje [6]. Susieti ne ŽLA genai su PSC beveik be išimties asocijuojasi su imuninio kelio aktyvacija arba autoimunine būkle. Genetiniai tyrimai atskleidė, kad pagrindiniai ŽLA aleliai, sukeliantys PSC, yra ŽLA-B8, ŽLA-DR3, ŽHLA-DR2, ŽLA-D6 ir ŽLA-DQ. ŽLA-DR2 ir ŽLA-DR3 asocijuojasi su blogesne prognoze, o ŽLA-DR4 turi protekcinį poveikį [6]. Šis ryšys tarp ŽLA ir PSC taip pat rodo, kad įgytas imunitetas gali atlikti svarbų vaidmenį PSC patogenęžėje. Vieno tyrimo duomenimis, ištyrus 20 pacientų su OK ir PSC bei 34 pacientus tik su OK, buvo rasta, kad ŽLA-B8 ir ŽLA DR3 turėjo atitinkamai 80 proc. ir 70 proc. PSC-UŽL pacientų, o tik su OK turėjo atitinkamai 32 proc. ir 35 proc. [7].

Vis dėlto PSC turi limituotą genetinį ryšį su UŽL, nors genetinė koreliacija tarp OK ir KL yra stipri. Pavyzdžiui, tik 5 proc. iš 200 identifiukuotų UŽL genų lokusų yra asocijuojami su PSC [8]. Stiprus PSC-UŽL komorbidiškumas, tikėtina, parodo atskirą ligos formą, kuri genetiškai skiriasi nuo klasikinių UŽL fenotipų. Todėl nors genetinis indėlis yra ribotas, tikėtina, kad jis sudaro <10 proc. ligos vystymosi, o aplinkos rizikos veiksniai gali būti svarbesni nei genetika [8].

Kitos specifinės genų mutacijos taip pat turi įtakos PSC-UŽL patogenęžėje. Tiriant 992 PSC pacientus ir 5162 sveikus asmenis, buvo rasta stipri asociacija tarp specifinių geno lokusų - 10p15 (IL2RA) ir 4q27 (IL-2) [9]. IL-2 genai lemia T limfocitų proliferaciją ir reguliacinių T limfocitų aktyvumą, o IL2RA asocijuojamas su CD122 ir yra didelio afiniškumo IL-2 receptorių. Šie radiniai gali pagrįsti T limfocitų infiltraciją tulžies lataku gleivinėje ir įgytojo imuniteto įtaką PSC vystymuisi. Kiti genai (PRDX5, TGR5, PSMG1, NFKB1,

REL) taip pat gali dalyvauti įgimto imuniteto atsake [10].

Kai kurie genai gali sukelti didesnę imlumą TR poveikiui, pavyzdžiui, Takeda G proteino receptorių 5 (TGR5) ir genai, koduojantys fermentą fukozyltriferazę 2 (FUT2), kurie sukuria glikokaliksą stabilumą, o glikokaliksas apsaugo cholangiocitus nuo TR toksinio poveikio [11].

Imuninės sistemos sukeltas pažeidimas. PSC patogenęžę apima tiek įgimto, tiek įgyto imuniteto sutrikimus. Cholangiocitai yra svarbūs išlaikant tulžies lataku gleivinės sluoksnio homeostazę. Cholangiocitai pasižymi ypatingu jautrumu sisteminiams imuniniams reakcijoms ir gebėjimu gaminti pro-uždegimines ir pro-fibrozes medžiagas. Šios tulžies lataku gleivinės ląstelės gali generuoti įgimto imuniteto atsaką, nes turi Toll-like receptorių (TLR), kurie sąveikauja su patogenais susijusiomis molekulinėmis struktūromis (angl. PAMPs), tarp jų su bakterijų lipopolisacharidais ir kitais antigenais, kurie cirkuliuoja kraujyje iš žarnyno [4]. Pakartotinis susidūrimas su PAMPs sukelia toleranciją šioms medžiagoms sveikose tulžies epitelio ląstelėse. Visgi, esant cholangiopatijoms, nebeišlaikoma homeostazė ir tolerancija šiems antigenams ir pasireiškia įgimto imuniteto atsakas, kaip prouždegiminių ir chemotaktinių citokinių (interleukinas (IL)-1 α , IL-6, monocitų chemotaktinis proteinas-1 (MCP-1) sintezė [12]. Esant glaudžiam PSC-UŽL ryšiu, cholangiocitai, tikėtina, susiduria su padidėjusiu LPS ir kitų antigenų kiekiu iš pažeisto uždegiminio žarnyno barjero, ir tai sukelia TLR signalizavimą ir uždegiminį atsaką. Vieno tyrimo duomenimis, buvo analizuojamas įgimtas imuninis atsakas pacientams, sergantiems PSC, alkoholine kepenų liga ir kontrolinės grupės asmenims, atsižvelgiant į TLR ir endotoksinų toleranciją [13]. Pažengusios eigos PSC kepenyse buvo aptikta padidėjusi TLR ekspresija ir nenormalus įgimto imuniteto atsakas į endotoksinų poveikį. Taip pat buvo padidėję interferono gamma ir tumoro nekrozės faktoriaus alfa kiekiai, kurie dar labiau padidina TLR ekspresiją. Be to, dėl TLR aktyvavimo indukuojamas ląstelės senėjimo procesas, nes sutrikdoma G1 ląstelės dalijimosi fazė, bei su ląstelės senėjimu susijusių prouždegiminių ir chemotaktinių citokinių gamyba. Taigi, esant cholangiopatijoms ir padidėjusiai TLR ekspresijai bei veikiant PAMPs, vystosi lėtinė uždegiminė reakcija tulžies lataku gleivinėje.

Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (CFTR) yra selektyviai ekspresuojamas cholangiocitų, kurie reguliuoja bikarbonatų sekreciją. Defektyvi CFTR funkcija aktyvuoja įgimto imuniteto atsaką ir yra viena iš cholangiopatijos priežasčių [14]. Vieno perspektyvinio tyrimo metu buvo iširta 19 pacientų, sergančių PSC, 17 su PBC, 18 su UŽL, 81 sergantis cistine fibroze, 51 sveikasis ir jų CFTR genotipo ir fenotipo ypatumai [14]. Buvo pastebėta, kad žymiai dažnesnis mutacijų ir variacijų skaičius CFTR gene

buvo tarp PSC pacientų. CFTR mutacijų dažnis tarp PSC pacientų buvo 37 proc., palyginus su 8,6 proc. kontroline grupe, ir visi 7 PSC pacientai su CFTR variacijomis turėjo UŽL.

Igytas imunitetas, susijęs su ŽLA genomu, taip pat vaidina svarbų vaidmenį PSC patogenezėje. Nuolatinė ŽLA – antigeno – limfocitų T sąveikos sukeltos egzogeninių ir endogeninių antigenų gali dalyvauti PSC vystymesi. Tai parodo limfocitų T, gaminančių IL-17A, infiltracija periporiniame trakte kepenyse tarp PSC pacientų [15]. T helperiai 17 dalyvauja autoimuniniuose procesuose ir yra padidėję pas PSC pacientus. Be to, manoma, kad IL-2 signalizuojantis kelias turi svarbų vaidmenį PSC vystymesi [16]. IL-2 veikia kaip augimo faktorius T limfocitams ir padidina citolitinį CD8 limfocitų aktyvumą. Kitas tyrimas taip pat parodė įgyto imuniteto svarbą PSC patogenezėje [17]. Naudojant tėkmės citometriją, buvo nustatomi PSC-OK ir tik OK sirgusių pacientų CD4 ir CD5 T limfocitų kiekiai. PSC-OK pacientų grupėje buvo nustatyti reikšmingai didesni CD4, CD5 T limfocitų kiekiai.

Nustatyta keletas autoantikūnų PSC pacientams, tokių kaip anti-neutrofilų citoplazminiai antikūnai (pANCA), antikūnai prieš tulžies latako epitelio ląsteles (BEC) ir antinukleariniai antikūnai (ANA) [18].

pANCA yra serologinis OK žymuo, todėl tikėtinas panašus patogenezinis mechanizmas į žarnyno antigenus. Sergant PSC, molekuliniai pANCA taikiniai yra laktoferinas ir tubulino-beta izotopas 5, o sergant tik OK, pANCA taikinyje yra branduolio histonai [19]. Be to, buvo tikrinamos pANCA IgG subklasės išsiaiškinti, ar egzistuoja padidėjusi tam tikro izotipo ekspresija PSC ir OK grupėse. Paaiškėjo, kad sergant PSC dominuojantys subtipai yra IgG1 ir IgG3, o sergant OK IgG1, vadinasi, IgG1 gali būti vienas iš patogenezinio mechanizmo veiksmų [19]. pANCA paplitimas siekia 26-94 proc., o ANCA 42-93 proc. tarp PSC pacientų [20]. Sergant PSC-OK, pANCA teigiamas 33-83 proc. atvejų. PSC-KL pacientų pANCA teigiamas rečiau, tik 0-27 proc. atvejų [20]. Taip pat svarbus PR3-ANCA, atipinis ANCA antikūnas, susijęs su PSC. Jis teikia galimybę diferencijuoti OK nuo KL. Pavyzdžiui, tiriant PR3-ANCA 283 OK ir 208 KL pacientų chemiluminescenciniu imunologiniu tyrimu, jis buvo rastas 31,1 proc. OK ir tik 1,9 proc. KL pacientų [21].

ANA paplitimas tarp PSC yra pakankamai platus, nuo 8 iki 77 proc., tačiau studijų, kuriose būtų tiriamas ANA paplitimas tarp PSC-UŽL, nėra [22]. Tikėtina, nes ANA nėra įprastas UŽL žymuo.

B. Xu ir kt. tyrė BEC antikūnų buvimą PSC, PBC, AIH ir kontrolinėje grupėje. Rado reikšmingai padidėjusį BEC antikūnų lygį PSC grupėje [23].

BEC antikūnai buvo padidėję pas 63 proc. pacientų, sergančių PSC, 37 proc. PBC, 16 proc. AIH ir tik 8 proc.

kontrolinėje grupėje. Kyla abejonių, ar autoantikūnų radimas gali būti vienas iš patogenezės mechanizmų dėl didesnio PSC paplitimo tarp UŽL sergančių vyrų (priešingai nei prie kitų autoimuninių ligų) ir dėl riboto imunosupresinių vaistų efektyvumo gydant šią ligą.

Žarnyno limfocitų „homing“ hipotezė. Žarnyno barjeras yra sudarytas iš glaudžiai sujungtų enterocitų su desmosomomis ir adhezijos molekulėmis, kurie riboja mikrobus ir kitų antigenų patekimą iš žarnyno spindžio. Esant žarnyno uždegimui, žarnyno barjeras tampa pralaidus, ir mikrobai bei jų antigenai gali patekti į portinę kraujotaką ir sukelti uždegiminį procesą kepenyse [3]. Tačiau uždegiminis procesas kepenyse gali vykti nepriklausomai nuo uždegimo žarnyne, nes yra pastebėta, kad PSC gali atsirasti pacientams praėjus daugeliui metų po proktokolektomijos [24]. Tokiu atveju galima žarnyno „homing“ limfocitų teorija [25]. Esant aktyviam žarnyno uždegimui, formuojasi efektorinės T ląstelės, kurios vėliau virsta atminties T ląstelėmis. Žarnyno adhezijos molekulės sudaro chemokinių ligandas 25 (CCL25) ir gleivinės adresino ląstelinė adhezijos molekulė (angl. MAdCAM-1). Fiziologinėmis sąlygomis šios molekulės yra tik žarnyno limfoidiniuose audiniuose. Žarnyno uždegimo metu šių adhezijos molekulių ekspresija padidėja. MAdCAM-1 ir kraujagyslių adhezijos proteino 1 (VAP-1) kartu su CCL25 ekspresija stebima tiek virškinimo sistemoje, tiek kepenyse pas PSC pacientus, todėl aktyvuoti T limfocitai gali prisijungti tiek prie žarnyno gleivinės, tiek prie kepenų endotelio. PSC pacientų portinio trakto infiltratuose buvo matomos atminties T ląstelės iš žarnyno, kurios ekspresuoja žarnyno integriną $\alpha 4\beta 7$ [26]. Taigi, žarnyno T limfocitai gali aktyvuotis kepenyse ir sukelti persistuojantį uždegimą, net jei uždegimo žarnyne nebėra.

Sutrikusi tulžies rūgščių homeostazė. Tulžies rūgštys (TR) yra svarbūs metabolizmo ir imuninės sistemos reguliatoriai. Cholangiocitai nuolatos veikiami didelių koncentracijų tulžies rūgščių, todėl jie gamina ir suformuoja bikarbonatų sluoksnį, kad apsisaugotų nuo TR toksikumo [27]. Manoma, kad PSC patogenezė yra susijusi su konjuguotų ir nekonjuguotų pirminių TR kiekių padidėjimu, ir tai parodo sutrikusią TR homeostazę. TR signalizavimą ir homeostazės palaikymą apima įvairūs receptoriai, tokie kaip su membrana susietas G baltymo receptoriaus (angl. TGR5) ir farsenoidinis X receptoriaus (FXR) [4]. TR yra ligandas FXR ir TGR5 ir tai užtikrina TR homeostazę, metabolinę reguliaciją ir uždegiminių citokinų inhibiciją. TGR5 lokalizuotas šalia CFTR cholangiocituose ir dalyvauja moduluojant bikarbonatų gamybą, todėl defektyvi bikarbonatų sekrecija gali būti susijusi su TGR5 sumažėjimu pas PSC pacientus [4]. TGR5 genas yra lokalizuotas netoli chromosomos vieno nukleotido polimorfizmo vietos

rs 12612347, kuris yra asocijuojamas su OK ir PSC [8].

FXR yra svarbus TR homeostazės užtikrinimui ir tiesioginiam TR sintezės reguliavimui bei imuniteto moduliavime. TR sintezė yra reguliuojama kepenų ir žarnyno neigiamuoju grįžtamoju ryšiu per enterohepatinę cirkuliaciją [4]. Klubinėje žarnoje TR jungiasi su FXR, todėl stimuliuojama fibroblastų augimo faktoriaus 19 (FGF19) gamyba, kuris reguliuoja TR sintezę. Hepatocituose FGF19 aktyvina FGF receptoriaus 4 (FGFR4) signalizavimo kelią ir supresuoja TR sintezę [4]. Nors atliktų tyrimų, kurie rodytų tiesioginį ryšį tarp FXR/FGF19/FGFR4, nėra, tačiau yra įrodyta, kad šio kelio aktyvavimas sumažina PSC pacientų cholestazę [28]. Be to, TR kaupimasis PSC pacientų kepenyse dažnai yra asocijuojamas su sumažėjusia FGF19 ekspresija [29]. Įgimto imuniteto moduliavime FXR taip pat turi svarbų vaidmenį. Tyrimo su pelėmis atlikta FXR geno abliacija buvo pastebėta reikšmingas ir perdėtas atsakas į žarnyno uždegimą, sintezuojant didelius kiekius prouždegiminių citokinų [30]. Kita studija tyrė žarnyno gleivinės mikrobiomą, genų ekspresiją ir ląstelinio imuniteto ypatumus tarp PSC-OK ir tik OK sergančių pacientų, ir buvo pastebėti reikšmingi sutrikimai TR signalizavimo keliuose PSC-OK pacientams [29].

Antrinės TR yra laikomos antiuždegiminėmis medžiagomis, nes inhibuoja tumoro nekrozės faktoriaus alfa, IL-1B ir IL-6 sintezę in vitro makrofaguose. Tyrėjai pastebėjo, kad antrinių TR kiekis buvo atvirkščiai proporcingas ligos aktyvumui, nes aukštos koncentracijos buvo stebimos pas sveikus individus, o žemos koncentracijos pas UŽL pacientus [31]. Vadinasi, tikėtina, kad uždegimas žarnyne sukelia disbiozę, todėl sumažėjo antrinių TR. Viena iš studijų tyrė 30 UŽL sergančių pacientų, iš kurių 15 turėjo ir PSC. Tyrimo rezultatai parodė neigiamą koreliaciją tarp išmatų antrinių TR kiekio ir endoskopinio uždegimo aktyvumo [32]. Todėl TR koncentracijos ir mikrobiomo-TR sąveikos gali turėti svarbų vaidmenį žarnyno uždegimo formavimuisi.

Žarnyno mikrobiotos disbiozė. Disbiozė UŽL pacientams pasireiškia sumažėjusia bakterijų įvairove ir padidėjusiu virulentiškų bakterijų kiekiu, kurios gali pagreitinti imuninį atsaką. Svarbu paminėti, kad PSC pacientų mikrobiota taip pat skiriasi nuo sveikų individų ir funkcinė prasme pasižymi sumažėjusiu vitamino B6 ir šakotų amino rūgščių kiekiu [33]. PSC pacientų žarnyno disbiozė skyrėsi nuo tų, kurie sirgo tik UŽL, nes buvo pastebėtas padidėjęs enterokokų, fusobakterijų ir laktobakterijų kiekis [34]. Vienoje studijoje, lyginant bakterijų DNR tarp PSC-UŽL pacientų, sveikų asmenų ir pacientų, sergančių OK, buvo pastebėta, kad PSC-UŽL pacientams sumažėjo bakterijų įvairovė ir jų sudėtis [35]. Taip pat nustatyta, kad PSC-UŽL pacientams *Veillonella* bakterijų genties kiekis buvo 4,8 karto didesnis nei sveikų individų ir 7,8 karto didesnis nei OK pacientų.

Veillonella yra siejama su uždegiminėmis ligomis, tokiomis kaip periodontitas ir spondilitas. Be to, jos didesni kiekiai buvo aptikti esant profibrotinei būklei, pvz., kepenų cirozei ir plaučių fibrozei [35]. Taigi, šių pacientų mikrobiomo įvairovė labiau priklauso nuo kepenų ligos nei UŽL. *Rothia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* kiekiai taip pat buvo gausesni PSC-UŽL pacientų žarnyne nei tik OK sergusių pacientų. Ši mikrobiotos įvairovė tarp skirtingų pacientų grupių parodo kompleksiską žarnyno-kepenų sąsieją PSC formavimuisi.

Kitame tyrime buvo atliekamas storosios žarnos audinio rRNR tyrimas tarp sergusių UŽL, PSC-UŽL ir sveikų individų [36]. Buvo aptikti didesni *Escherichia*, *Lachnospiraceae* ir *Megasphera* kiekiai PSC-UŽL pacientų grupėje lyginant su sveikų individų grupe. Be to, PSC-UŽL grupėje buvo aptikti mažesni *Prevotella* ir *Roseburia* kiekiai. Šios bakterijos pasižymi tuo, kad gamina butirata, kuris svarbus palaikant žarnyno barjerinį sluoksnį, užtikrinant mažesni patogeninių bakterijų kiekį ir veikia kaip antiuždegiminė medžiaga.

Kita svarbi bakterija, galinti dalyvauti PSC patogenezėje, yra *Klebsiella pneumoniae*. Ši bakterija gali sutrikdyti žarnyno epitelio barjerą ir inicijuoti bakterijų translokaciją. Išmatų perkėlimas iš PSC-UŽL į peles sukėlė Th17 ląstelių aktyvaciją kepenyse ir *K.pneumoniae* augimą mezenteriniuose limfmazgiuose, todėl manoma, kad *K.pneumoniae* gali sukelti hepatobiliarinio trakto pažeidimą ir sukelti Th17 aktyvaciją [37].

Išvados

1. Dažniausiai su PSC susiję genetiniai lokusai buvo susieti su žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) kompleksu 6 chromosomoje.

2. PSC patogenezė apima tiek įgimto, tiek įgyto imuniteto sutrikimus.

3. Žarnyno T limfocitai gali aktyvuotis kepenyse ir sukelti persistuojantį uždegimą, net jei uždegimo žarnyne nebėra. 4. PSC patogenezė yra susijusi su konjuguotų ir nekonjuguotų pirminių TR kiekių padidėjimu.

5. PSC-UŽL pacientų grupėje didesnis virulentiškų bakterijų kiekis, kuris gali sukelti uždegiminį procesą kepenyse.

Literatūra

1. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2021;161(6):1865-77. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.032>
2. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol* 2021;13(12):1956-1967. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1956>

3. Shu Y, Yang B, Liu X, Xu M, Deng C, Wu H. Causal effects from inflammatory bowel disease on liver function and disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne)* 2024;10:1320842.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1320842>
4. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Exp Mol Med* 2023;55(7):1380-7.
<https://doi.org/10.1002/s12276-023-01042-9>
5. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BWM, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepato Baltim Md* 2013;58(6):2045-55.
<https://doi.org/10.1002/hep.26565>
6. Rosini F. Liver pathology in IBD Patients. European Crohn's and Colitis Organisation 2019. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/item/liver-pathology-in-ibd-patients.html>
7. Schruppf E, Fausa O, Førre O, Dobloug JH, Ritland S, Thorsby E. HLA antigens and immunoregulatory T cells in ulcerative colitis associated with hepatobiliary disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(2):187-91.
<https://doi.org/10.3109/00365528209182038>
8. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49(2):269-73.
9. Srivastava B, Mells GF, Cordell HJ, Muriithi A, Brown M, Ellinghaus E, et al. Fine mapping and replication of genetic risk loci in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(7):820-6.
<https://doi.org/10.3109/00365521.2012.682090>
10. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67(6):1298-323.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>
11. Núñez F, P, Quera P, R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed* 2019;42(5):316-25.
<https://doi.org/10.1016/j.gastre.2019.02.030>
12. Harada K, Nakanuma Y. Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy: a recent update. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11(6):478-83.
<https://doi.org/10.2174/187152812803589976>
13. Mueller T, Beutler C, Picó AH, Shibolet O, Pratt DS, Pascher A, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011;31(10):1574-88.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02635.x>
14. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, Chopra S, Regan MM, Malmberg E, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet* 2003;113(3):286-92.
<https://doi.org/10.1007/s00439-003-0963-z>
15. Katt J, Schwinge D, Schoknecht T, Quaas A, Sobottka I, Burandt E, et al. Increased T helper type 17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepato Baltim Md* 2013;58(3):1084-93.
<https://doi.org/10.1002/hep.26447>
16. Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet* 2013;45(6):670-5.
<https://doi.org/10.1038/ng.2616>
17. Kekilli M, Tunc B, Beyazit Y, Kurt M, Onal IK, Ulker A, Haznedaroglu IC. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in the pathobiology of ulcerative colitis and concurrent primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2013;58(5):1250-5.
<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2511-y>
18. Da Cunha T, Vaziri H, Wu GY. Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 2022;10(3):531-42.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00344>
19. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol* 2019;32(2):124-33.
<https://doi.org/10.20524/aog.2019.0344>
20. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. Prevalence of anti-neutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis using an alkaline phosphatase technique. *Gut* 1992;33(10):1370-5.
<https://doi.org/10.1136/gut.33.10.1370>
21. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzler MJ, Csernok E, Damoiseaux J, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2013;424:267-73.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.005>
22. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. *World J Gastroenterol* 2008;14(24):3781-91.
<https://doi.org/10.3748/wjg.14.3781>
23. Xu B, Broome U, Ericzon BG, Sumitran-Holgersson S. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* 2002;51(1):120-7.
<https://doi.org/10.1136/gut.51.1.120>
24. Ong J, Bath MF, Swift C, Al-Naeef Y. Does colectomy affect the progression of primary sclerosing cholangitis? A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018;11(4):277-83.
25. Askari BS, Krajcinovic M. Dihydrofolate reductase gene varia-

- tions in susceptibility to disease and treatment outcomes. *Curr Genomics* 2010;11(8):578-83.
<https://doi.org/10.2174/138920210793360925>
26. Ponsioen CY, Kuiper H, Ten Kate FJ, van Milligen de Wit M, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunohistochemical analysis of inflammation in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(7):769-74.
<https://doi.org/10.1097/00042737-199907000-00015>
27. Hohenester S, Wenniger LM de B, Paulusma CC, van Vliet SJ, Jefferson DM, Elferink RPO, et al. A biliary HCO₃-umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatol Baltim Md* 2012;55(1):173-83.
<https://doi.org/10.1002/hep.24691>
28. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell S, Shiffman ML, Landis C, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Baltim Md* 2019;70(3):788-801.
<https://doi.org/10.1002/hep.30509>
29. Milkiewicz M, Klak M, Kempinska-Podhorodecka A, Wiechowska-Kozłowska A, Urasinska E, Blatkiewicz M, et al. Impaired Hepatic Adaptation to Chronic Cholestasis induced by Primary Sclerosing Cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:39573.
<https://doi.org/10.1038/srep39573>
30. Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2009;183(10):6251-61.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803978>
31. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013;62(4):531-9.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578>
32. Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6(1):112-22.
<https://doi.org/10.1177/2050640617708953>
33. Kummen M, Thingholm LB, Rühlemann MC, Holm K, Hansen SH, Moitinho-Silva L, et al. Altered Gut Microbial Metabolism of Essential Nutrients in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2021;160(5):1784-1798.e0.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.058>
34. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65(10):1681-9.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311004>
35. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, Nygård S, Vesterhus M, Høivik ML, et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017;66(4):611-9.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310500>
36. Quraishi MN, Sergeant M, Kay G, Iqbal T, Chan J, Constantinidou C, et al. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut* 2017;66(2):386-8.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311915>
37. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, et al. *Nat Microbiol* 2019;4(3):492-503.
<https://doi.org/10.1038/s41559-019-0870-x>

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ASSOCIATION WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS. WHAT IS THE MAIN PATHOGENESIS LINK?

D. Jakubauskas, A. Lemežis

Keywords: primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, pathogenesis.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD), such as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are chronic, relapsing conditions that significantly affect patients' quality of life and psychological health. About 50% of IBD patients experience extra-intestinal manifestations, which can further worsen the course of the disease. One of the most common extra-intestinal manifestations of IBD is liver disease, with liver function markers elevated in 20-30% of patients, although these changes are not directly associated with IBD activity. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a progressive cholestatic, inflammatory, and fibrotic liver disease that is strongly associated with IBD. Between 50-80% of PSC patients also have IBD. There is a bidirectional relationship between the gut and liver, with immunological, genetic, and environmental factors playing a significant role, and disturbances in the intestinal barrier allowing bacteria and their antigens to reach the liver. The pathogenesis of PSC-IBD includes several new theories, such as genetic predisposition, immune system-mediated damage, the gut lymphocyte "homing" hypothesis, impaired bile acid homeostasis, and gut microbiota dysbiosis. Despite a better understanding of the disease, no effective treatment has been developed to impact the prognosis of PSC. Currently, the only effective treatment is liver transplantation.

Correspondence to: domantas.jakubauskas@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-04-04

HEPATOTOKSIŠKUMAS, SUSIJĘS SU UŽDEGIMINĖS ŽARNŲ LIGOS FARMAKOLOGINIŲ GYDYMU: MECHANIZMAI, RIZIKOS VEIKSNIAI IR GYDYMO STRATEGIJOS

Domantas Jakubauskas, Aistis Lemežis

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: vaistų sukeltas kepenų pažeidimas, aminosalicilatai, tiopurinai, metotreksatas, infliksimabas.

Santrauka

Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (angl. Drug-Induced Liver Injury, DILI) yra reta, tačiau reikšminga klinikinė problema, galinti sukelti įvairius kepenų pažeidimo tipus – nuo asimptominio transaminazių padidėjimo iki ūminio kepenų nepakankamumo. DILI klasifikuojamas į tiesioginį, netiesioginį ir idiosinkratinį pažeidimą, kuriems būdingas skirtingas pasireiškimo mechanizmas, priklausomybė nuo dozės ir klinikinė eiga. Tiesioginis ir netiesioginis DILI dažnai pasireiškia per pirmąsias gydymo savaites, o jų eiga paprastai yra nuspėjama. Idiosinkratinis DILI pasireiškia rečiau ir nepriklauso nuo dozės, tačiau yra sunkiau prognozuojamas. Įvairūs vaistai, naudojami lėtinėms uždegiminėms ligoms, tokioms kaip uždegiminės žarnyno ligos (UŽL), gydyti, turi skirtingą poveikį kepenims. Aminosalicilatai, tiopurinai, metotreksatas ir infliksimabas yra dažniausiai vartojami vaistai, kurių hepatotoksiškumo mechanizmai yra gerai ištirti. Šie mechanizmai apima genetinius polimorfizmus, metabolinius kelius ir uždegiminių mediatorių poveikį. Diagnostikai ir DILI tikimybei įvertinti dažnai naudojama RUCAM sistema, o kepenų biocheminių rodiklių stebėjimas leidžia laiku atpažinti kepenų pažeidimą ir sumažinti jo komplikacijų riziką. Gydymo taktika priklauso nuo DILI tipo, simptomų sunkumo ir laboratorinių tyrimų rezultatų. Esant sunkiems pažeidimams, vaisto vartojimas nutraukiamas, o prireikus skiriami kortikosteroidai ar kiti imunosupresantai. Ateityje reikalingi išsamesni tyrimai siekiant suprasti genetinių ir aplinkos veiksnių įtaką DILI atsiradimui ir sukurti saugesnius gydymo metodus.

Įvadas

Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (DILI) yra viena pa-

grindinių ūmaus kepenų nepakankamumo priežasčių. DILI būdingas penkis ir daugiau kartų padidėjęs transaminazių aktyvumas, gelta ir su kepenų patologija susijusi koaguliopatija [1]. DILI gali būti tiesioginis, netiesioginis arba idiosinkratinis [2]. Tiesioginis DILI pažeidimas atsiranda, kai vaistas tiesiogiai yra hepatotoksiškas kepenims. Netiesioginis DILI pažeidimas įvyksta dėl vaisto veikimo mechanizmo, o ne dėl jo toksiškos sudėties. Šios dvi formos paprastai priklauso nuo dozės. Idiosinkratinis DILI yra susijęs su minimaliai arba visai ne toksiškais vaistais ir su kepenų metabolinėmis savybėmis. Idiosinkratinis DILI nepriklauso nuo dozės [2].

Tiesioginio ir netiesioginio kepenų pažeidimo atvejais padidėja transaminazės bei šarminė fosfatazė, hiperbilirubinemija pasitaiko retai, o nutraukus vaistą, kepenų fermentų kiekiai vėl sumažėja. Simptomai gali būti lengvi arba jų visai nebūti [3]. RUCAM vertinimo sistema leidžia įvertinti DILI tikimybę, skaičiuojant klinikinių, biocheminių, serologinių ir radiologinių kepenų pažeidimo požymių balus [3]. UŽL gydymo galimybės šiuo metu apima ne tik tradicinius vaistus, kaip pavyzdžiui, mesalazinas, imunomodulatoriai, kortikosteroidai ar naviko nekrozės faktoriaus inhibitoriai, bet taip pat ir naujus vaistus, tokius kaip anti-integrino ir anti-interleukino biologinė terapija, janus kinazės inhibitoriai.

Tyrimo tikslas – aptarti ir išanalizuoti naujausioje literatūroje aprašytus DILI klinikinius bruožus, patogenetinį mechanizmą, rizikos veiksnius bei gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška buvo atliekama PubMed, ScienceDirect, Medscape duomenų bazėse. Paieškai pasirinkti šie raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: Aminosalicylates, thiopurines, methotrexate, infliximab, drug induced liver injury, inflammatory bowel disease. Mokslinės publikacijos atrinktos įvertinus jų pavadinimus ir santraukas. Vertintos tik anglų kalba parašytos, per pastaruosius 15 metų paskelbtos publikacijos, kurių prieinamas visas tekstas. Atrinktos ir išanalizuotos 33 tyrimui tinkamos publikacijos.

Tyrimo rezultatai

Aminosalicilatai. Aminosalicilatams priklauso tokie vaistai kaip sulfasalazinas, sulfapiridinas ir 5-aminosalicilo rūgštis (5-ASA), dar žinoma kaip mesalazinas. Šie vaistai vartojami oraliai arba lokaliai, atliekant klizmas arba naudojant žvakutes indukuoti ir palaikyti lengvo-vidutinio sunkumo uždegiminės žarnyno ligos remisiją [4].

Sulfapiridino vartojimas buvo laipsniškai mažinamas dėl reikšmingo nepageidaujamo poveikio, įskaitant ūminį hepatitą [5]. Sulfalazino sudėtyje yra 5-ASA ir sulfapiridino, o sulfapiridinas sukelia toksinį poveikį. Sulfapiridinas kepenyse acetilinamas, o acetilinimo pajėgumas yra genetiškai determinuotas, todėl lėti acetilintojai turi didesnę laisvo sulfasalazino kiekį ir didesnę hepatotoksiškumo riziką [6]. Šis toksinis poveikis pasireiškia dėl padidėjusios kepenų hipersensityvumo reakcijos, kuri gali sukelti įvairias kepenų pažeidimo formas: granulomatozinį hepatitą, cholestazinę kepenų ligą ir retais atvejais ūminį kepenų nepakankamumą [7]. Hipersensityvumo reakcija išsivysto per 2 mėnesius, o atvejų dažnis siekia 0,4% [8]. Pagrindinius simptomus sudaro karščiavimas, bėrimai, hepatomegalija, limfadenopatija, atipinė limfocitozė ir eozinofilija [5].

Vienoje studijoje išnagrinėta ir įvertinta keletas biocheminių kelių, kurie gali būti susiję su sulfasalazino indukuotu kepenų pažeidimu [9]. Tai apima oksidacijos-redukcijos procesus, citochromo p450 kelią, glutationo metabolizmą, epidermio augimo faktoriaus receptorių veiklą ir citochromo p450 2C55 kelią.

Mesalazino hepatotoksiškumas išlieka žemas, nes yra minimaliai absorbuojamas ir pašalinamas kartu su išmatomis [10]. Klinikinio atsitikinių imčių tyrimo duomenimis, 1% pacientų, vartojančių mažiausią mesalazino dozę (1.5 g per dieną), turėjo padidintus transaminazės kiekius, kurie sumažėjo nutraukus vaisto vartojimą [11].

Jei yra reikšmingai padidėjusios transaminazės ir (arba) hipersensityvumo požymių, mesalazino ir sulfasalazino vartojimas turėtų būti nutrauktas ir atlikti kraujo bei vaizdo tyrimai. Jei tyrimų rezultatai yra neigiami, gydymą pradėti prednizonu, pradedant nuo 40 mg dozės ir palaipsniui ją mažinant, kartu papildomai skiriant antipiretikus ir antihistamininius preparatus [12].

Imunosupresantai. Tiopurinai. Azatioprinas (AZA) ir 6-merkaptopurinas (6-MP) yra tiopurinų grupės vaistai. Jie naudojami palaikyti UŽL remisiją kaip monoterapija arba kartu su anti-TNF biologine terapija. Tai padeda sumažinti antikūnų susidarymą ir užkirsti kelią šių vaistų veiksmingumo praradimui. Šie vaistai gali sukelti nuo dozės nepriklausomas alergines reakcijas, idiosinkratinės reakcijas arba nuo dozės priklausomas reakcijas, dažniausiai susijusias su TPMT aktyvumu, taip pat nepageidaujamą poveikį [1].

Kepenų pažeidimui būdinga gerybinė eiga ir pagerėjimas sumažinus dozę, o nutraukti terapiją prireikia tik 3-4% atvejų [13]. Apie 90% pacientų kepenų funkcijos rodikliai sugrįžta į normą sumažinus tiopurinų dozę arba nutraukus gydymą [14]. Tiopurinų vartojimas kartu su mesalazinu, sisteminiais kortikosteroidais ar anti-TNF nepadidina DILI rizikos [15]. Tačiau yra studijų, rodančių, kad hepatotoksiškumo rizika padidėja vartojant tiopurinus kartu su metotrekstatu, kai pacientai serga UŽL ir jau turi kepenų ligą [16]. Bendras tiopurinų sukeltas hepatotoksiškumo dažnis siekia tarp 3,7-13,3% [14]. Hepatotoksiškumas rečiau pasireiškia moterims, o dažniau – sergantiems kepenų ligomis (KL), pavyzdžiui, nealkoholinio kepenų suriebėjimo liga (NAFLD) ir rūkantiems [17]. Hepatotoksiškumas gali pasireikšti kaip asimptominis transaminazių padidėjimas arba ūmus hepatitas, dažniausiai cholestazės ar mišraus tipo [1]. Retesnės pažeidimo formos apima kraujagyslių endotelio pažeidimus, *peliosis hepatis* ir sinusoidinį sindromą [14].

Cholestazinis hepatitas ir padidėjusios aminotransferazės yra idiosinkratinės reakcijos, kurios gali pasireikšti per pirmus 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o kraujagyslių endotelio pažeidimai yra priklausomi nuo dozės ir dažniau pasireiškia tarp 3 mėnesių ir 3 metų po pradėto gydymo [18]. Asimptominis transaminazių padidėjimas yra dažnas reiškinys, pasireiškiantis 5-15% atvejų, vartojant AZA ar 6-MP [19].

Tiopurinų sukeltas kepenų pažeidimas yra asocijuojamas su tiopurinų S-metiltransferaze (TPMT), kuri dalyvauja AZA ir 6-MP metabolizme [14]. Esant šio fermento genetiniam polimorfizmui, gali sumažėti katabolizmo aktyvumo lygis ir padidėti tiopurino metabolitų kiekis, kuris sukelia hepatotoksiškumą [20]. 0,3% individų turi žemą, 11% – vidutinį, o 89% – normalų TPMT aktyvumą [4]. Be to, TPMT polimorfizmai asocijuojami su hematotoksiškumu, ypač neutropenija [14].

Alopurinolis neretai skiriamas kartu su AZA, nes turi įtakos jo metabolizmui. Alopurinolis slopina ksantino oksidazę, todėl padidėja 6-TGN kiekis. Pacientai, kurių didelis 6-MMP/6-TGN santykis, gali pasiekti mažesnę 6-MMP ir didesnę 6-TGN kiekį, vartodami AZA ir alopurinolio derinį. Mažesni 6-MMP kiekiai asocijuojami su mažesne hepatotoksiškumo rizika [21]. Be to, įrodyta, kad ilgalaikis alopurinolio ir AZA derinio skyrimas UŽL pacientams yra saugus ir efektyvus.

Dėl galimo kepenų pažeidimo rekomenduojama reguliariai atlikti kepenų biocheminius tyrimus. Pirmąjį mėnesį rekomenduojama tikrintis kas savaitę, antrą mėnesį – kas antrą savaitę, o po trečio mėnesio nuo gydymo pradžios – kas trečią mėnesį [22].

Metotreksatas. Metotreksatas yra antimetabolitas, kuriam būdingos antiproliferacinės ir imunosupresinės savybės. Jis veikia slopindamas dihidrofolato reduktazę, dėl ko sutrinka DNR sintezė. Tai lemia uždegiminių citokinų sintezės sumažėjimą ir limfocitų apoptozės padidėjimą. Metotreksatas šiuo metu dažniausiai skiriamas palaikyti KL remisiją. Dėl ilgalaikės metotreksato terapijos (MTX) kepenų ląstelėse kaupiasi MTX metabolitas poliglutamatas, kuris, tikėtina, yra toksiškas kepenims [23]. Kitas MTX sukulto kepenų pažeidimo mechanizmas asocijuojamas su folatų inhibicija ir sumažėjusia nukleotidų sinteze [24]. MTX gali sukelti įvairius histologinius pokyčius, tokius kaip makrovezikulinė steatozė, žvaigždinių ląstelių hipertrofija, portinis uždegimas ir fibrozė [25]. Kai kuriais atvejais MTX sukeltas kepenų pažeidimas pasireiškia trumpalaikiais kepenų funkcijos rodiklių pokyčiais, kurie normalizuojasi net ir tęsiant gydymą nekeičiant dozės [1]. Nustatyta, kad 15-50% pacientų, ilgą laiką gydomų mažomis MTX dozėmis, turi padidėjusį transaminazių kiekį [26].

Yra aptikta keletas genetinių polimorfizmų, kurie gali padidinti MTX sukeliama hepatotoksiškumo riziką. MTX inhibuoja įvairius fermentus, kurie dalyvauja folatų metabolizme, tarp jų ir dihidrofolato reduktazę (DHFR) [1]. Rs1650697 (C35T) polimorfizmas, kuris susijęs su DHFR geno promoteriumi, turi protekcinį poveikį prieš MTX hepatotoksiškumą [27]. Šis polimorfizmas dažnesnis RA nei UŽL pacientams.

Metileno tetrahydrofolato reduktazės A1298C polimorfizmas yra dažnesnis UŽL pacientams ir asocijuojasi su didesniu hepatotoksiškumu [23]. C677T polimorfizmas taip pat didina hepatotoksiškumo riziką.

MTX turėtų būti nutrauktas, jei ALT nuolat didesnis už normą daugiau nei 3 kartus, tačiau svarbu prieš tai atmesti kitas būkles, dėl kurių gali pakisti kepenų rodikliai, pavyzdžiui, NASH arba alkoholio vartojimas [26].

Papildomi rizikos veiksniai, susiję su MTX hepatotoksiškumu, yra alkoholio vartojimas, nutukimas, cukrinis diabetas, lėtinis virusinis hepatitas ir praityje padidėję kepenų biocheminiai rodikliai. Priešingai, folio rūgšties vartojimas turi protekcinį poveikį, nes asocijuojasi su sumažėjusiais serumo transaminazių kiekiais, todėl rekomenduojama kartu su MTX vartoti folio rūgštį [23]. Rekomenduojama dozė yra 5 mg kartą per savaitę arba 1 mg kasdien [27].

Kepenų biocheminių rodiklių tyrimai MTX gydomiems UŽL pacientams turėtų būti atliekami kas 2 savaites pirmus 2 mėnesius, vėliau – kas 3 mėnesius [28]. Kelių tyrimų duomenimis, elastografija ir Fibroscan yra naudingi tyrimo metodai įvertinti fibrozę MTX gydomiems UŽL pacientams, nes ilgalaikis gydymas MTX turi įtakos cirozės vystymuisi [28]. Ši rizika didėja esant didesnei kumuliacinei MTX dozei.

Elastografija turi būti atliekama MTX vartotojams, kurių didelė NAFLD rizika, turi metabolinį sindromą arba per daug vartoja alkoholio, net jei kepenų fermentų kiekiai yra normalūs [26].

Biologinė terapija. Naviko nekrozės faktoriaus inhibitoriai. TNF inhibitoriams priklauso infliksimabas, adalimumabas, golimumabas ir certolizumabas. Šios grupės vaistai yra veiksmingi indukuojant ir palaikant vidutinio-sunkaus laipsnio KL ir OK remisiją. Dažniausia anti-TNF hepatotoksiškumo forma yra ūmus hepatoceliulinis pažeidimas, kuris pasireiškia apie 75% atvejų ir atsiranda apie 13 savaitę (tarp 2-5 infuzijos ciklų) nuo gydymo pradžios [1]. Histologiniame vaizde matoma dalinė nekrozė tarp portinių latakų ir plazminių ląstelių infiltratas, o sunkiais atvejais – masyvi tiltinė nekrozė [23]. Lengvos formos cholestazė pasitaiko rečiau. Sužeidimai dažniausiai būna lengvo arba vidutinio sunkumo, sudarantys 93% atvejų [29]. Tiesioginis hepatotoksinis poveikis paprastai yra laikinas ir besimptomis, o sunki hipertransaminazemija pasitaiko retai, dažniausiai kartu vartojantiems kitą hepatotoksišią vaistą arba jau sergantiems kepenų liga dar prieš infliksimabo vartojimą [1].

Kadangi kepenų pažeidimas gali pasireikšti tik po vienos infuzijos, anti-TNF vaistų hepatotoksiškumas laikomas idiosinkraziniu [30]. Prospektyvinės studijos duomenimis, monitoravus 163 UŽL pacientus 1 metus, cholestazinio hepatito ir padidėjusių aminotransferazių dažnis siekė atitinkamai 2,5% ir 16% [29].

Infliksimabo sukeltas hepatotoksiškumas gali būti ir autoimuninio tipo. Autoimuniniam pažeidimui būdinga ANA, ASMA, anti-DsDNA autoantikūnų radimas, o histologiniame vaizde stebimas sandūros hepatito vaizdas [31]. Manoma, kad infliksimabas sukelia kepenų pažeidimą, pakeisdamas efektorinių ir reguliacinių T limfocitų balansą per TNF-alfa inhibiciją [32]. Kitas patofiziologinis DILI mechanizmas apima antikūnų formavimąsi prieš infliksimabą [25]. Rizikos veiksniams priskiriama ilgos trukmės UŽL, infliksimabo monoterapija, padidėjęs KMI ir kepenų steatozė [32].

Nors yra pranešimų apie pacientus, kuriems vartojant adalimumabą padidėjo aminotransferazės, atsirado cholestazinis ar autoimuninis hepatitas, kepenų pažeidimas šiuo atveju pasireiškia rečiau nei vartojant infliksimabą. Vienos studijos duomenimis, transaminazių padidėjimas gydant 135 UŽL pacientus su adalimumabu neviršijo 2 kartų normos [29].

Informacijos apie golimumabo ir certolizumabo sukeltą hepatotoksiškumą yra labai mažai. Remiamasi tik pranešimais apie pavienius atvejus [33].

Jei transaminazių kiekiai padidėja daugiau kaip 3 kartus, o kitos etiologijos kepenų pažeidimas yra atmetas, anti-TNF terapiją reikia nutraukti. Kepenų biocheminiai rodikliai turi

būti tikrinami pradedant anti-TNF terapiją ir vėliau reguliariai kas 4 mėnesius [29].

Išvados

1. Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (DILI) yra sudėtinga ir kliniškai reikšminga problema, reikalaujanti tikslios diagnostikos, atidaus stebėjimo ir individualizuoto gydymo. Nors tiesioginis ir netiesioginis DILI dažnai yra lengviau prognozuojami, idiosinkratinis pažeidimas kelia daugiau diagnostinių ir gydymo iššūkių. Šiuolaikinės diagnostinės priemonės, tokios kaip RUCAM sistema, ir genetiniai tyrimai padeda identifikuoti rizikos veiksnius ir laiku nustatyti pažeidimą.

2. DILI išsivystymui įtaką daro ne tik vaisto savybės, bet ir paciento genetiniai, imunologiniai bei aplinkos veiksniai. Idiosinkratinis pažeidimas išlieka sunkiai prognozuojamas, todėl būtina gilinti žinias apie jo mechanizmus.

3. Svarbu pasirinkti tinkamas gydymo strategijas, atsižvelgiant į DILI tipą bei paciento klinikinę būklę. Ankstyvas žalingo vaisto nutraukimas ir papildomas palaikomasis gydymas gali ženkliai pagerinti prognozę.

Literatūra

- Catanzaro R, Marotta F, Yazdani A, Sciuto M. Inflammatory Bowel Disease Therapies and Acute Liver Injury. *Toxics* 2024;12(6):421. <https://doi.org/10.3390/toxics12060421>
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381(3):264-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>
- Chalasan N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015;148(7):1340-52.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.004>
- Greenfield SM, Panchard NA, Teare JP, Thompson RP. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(4):369-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00110.x>
- Heidari R, Rasti M, Shirazi Yeganeh B, Niknahad H, Saeedi A, Najibi A. Sulfasalazine-induced renal and hepatic injury in rats and the protective role of taurine. *BioImpacts BI* 2016;6(1):3-8. <https://doi.org/10.15171/bi.2016.01>
- Azad Khan AK, Nurazzaman M, Truelove SC. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man. *J Med Genet* 1983;20(1):30-6. <https://doi.org/10.1136/jmg.20.1.30>
- Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol* 2022;14(2):319-37. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i2.319>
- Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(12):1597-609. <https://doi.org/10.1111/apt.14688>
- D'Haens G, Safroneeva E, Thorne H, Laoun R. Assessing the Clinical and Endoscopic Efficacy of Extended Treatment Duration with Different Doses of Mesalazine for Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis beyond 8 Weeks of Induction. *Inflamm Intest Dis* 2023;8(2):51-9. <https://doi.org/10.1159/000531372>
- Sun J, Yuan Y. Mesalazine Modified-Release Tablet in the Treatment of Ulcerative Colitis in the Remission Phase: A Chinese, Multicenter, Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Adv Ther* 2016;33(3):410-22. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0304-y>
- Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51(4):536-9. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.536>
- Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World J Gastroenterol* 2016;22(46):10103-17. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10103>
- Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, Poordad F, Simon K, Martin P, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2488-94. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01515.x>
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1518-27. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x>
- Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, van Marrewijk CJ, Klungel OH, Scheffer H, Franke B, Guchelaar HJ, de Jong DJ, Engels LG, Verbeek AL, Hooymans PM. TOPIC Recruitment Team. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(3):391-402. <https://doi.org/10.1111/apt.13879>
- Luber RP, Honap S, Cunningham G, Irving PM. Can We Predict the Toxicity and Response to Thiopurines in Inflammatory Bowel Diseases? *Front Med* 2019; 6:279. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00279>
- Van Moorsel SA, Deben DS, Creemers RH, Winkens B, Bus P, Pierik MJ, Simsek M, de Boer NK, van Bodegraven AA, Wong DR. Predictive Algorithm for Thiopurine-Induced Hepatotoxicity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2022;44(6):747-754. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001031>
- Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, Chalasan N, Hayashi PH, Hoofnagle JH, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-

- induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(1):63-9.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000568>
19. Mazor Y, Koifman E, Elkin H, Chowers Y, Krivoy N, Karban A, et al. Risk factors for serious adverse effects of thiopurines in patients with Crohn's disease. *Curr Drug Saf* 2013;8(3):181-5.
<https://doi.org/10.2174/15748863113089990033>
 20. Barnhill MS, Steinberg JM, Jennings JJ, Lewis JH. Hepatotoxicity of Agents Used in the Management of Inflammatory Bowel Disease: a 2020 Update. *Current Gastroenterology Reports* 2020;22(9):47.
<https://doi.org/10.1007/s11894-020-00781-3>
 21. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(9):775-82.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02636.x>
 22. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5(1):58.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
 23. Crowell F, Simsek M, Mulder CJ, Buijter HJ, De Boer NK. Thioguanine Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. A Practical Guide. *J Gastrointest Liver Dis J* 2020;29(4):637-45.
<https://doi.org/10.15403/jgld-2765>
 24. Wang Y, Li Y, Liu Y, Zhang Y, Ke Z, Zhang Y, et al. Patients With IBD Receiving Methotrexate Are at Higher Risk of Liver Injury Compared With Patients With Non-IBD Diseases: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Med* 2021;8:774824.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774824>
 25. Askari BS, Krajcinovic M. Dihydrofolate reductase gene variations in susceptibility to disease and treatment outcomes. *Curr Genomics* 2010;11(8):578-83.
<https://doi.org/10.2174/138920210793360925>
 26. Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, Allez M, Gornet JM. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol* 2017;9(13):613-26.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i13.613>
 27. Núñez FP, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-Induced Liver Injury Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2022;16(7):1168-76.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac013>
 28. Vejnović D, Milić V, Popović B, Damjanović T, Maksimović N, Bunjevački V, Krajcinović M, Novaković I, Damjanov N, Jekić B. Association of C35T polymorphism in dihydrofolate reductase gene with toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(3):253-257.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1563594>
 29. Llaó J, Masnou H, Romero C, Bargalló A, Gely C, Mañosa M, Gordillo J, Garcia-Planella E, Domènech E. Noninvasive assessment of liver fibrosis in Crohn's disease patients exposed to methotrexate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(6):794-798.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001799>
 30. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2012;44(2):123-7.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.09.015>
 31. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, Kubincova M, Hlavaty T, Toth J, et al. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol* 2017;23(22):4102-11.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.4102>
 32. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med* 2014;2014:956463.
<https://doi.org/10.1155/2014/956463>
 33. Bruno CD, Fremd B, Church RJ, Daly AK, Aithal GP, Björnsson ES, et al. HLA associations with infliximab-induced liver injury. *Pharmacogenomics J* 2020;20(5):681-6.
<https://doi.org/10.1038/s41397-020-0159-0>

**HEPATOTOXICITY ASSOCIATED WITH
 PHARMACOLOGICAL THERAPIES FOR
 INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: MECHANISMS,
 RISK FACTORS, AND MANAGEMENT STRATEGIES**
 D. Jakubauskas, A. Lemežis

Keywords: drug-induced liver injury, aminosaliclates, thiopurines, methotrexate, infliximab.

Summary

Drug-Induced Liver Injury (DILI) is a rare but significant clinical problem that can cause various types of liver damage, ranging from asymptomatic elevation of transaminases to acute liver failure. DILI is classified into direct, indirect, and idiosyncratic injury, each characterized by different mechanisms of manifestation, dose dependence, and clinical progression. Direct and indirect DILI often occur within the first weeks of treatment and typically follow a predictable course. Idiosyncratic DILI is less common, dose-independent, and more challenging to predict. Various drugs used to treat chronic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel diseases (IBD), have different impacts on the liver. Aminosaliclates, thiopurines, methotrexate, and infliximab are the most commonly used medications, with well-studied mechanisms of hepatotoxicity. These mechanisms involve genetic polymorphisms, metabolic pathways, and the effects of inflammatory mediators. The RUCAM system is often used to evaluate the probability of DILI, and monitoring liver biochemical markers enables timely detection of liver injury and reduces the risk of complications. Treatment strategies depend on the type of DILI, symptom severity, and laboratory findings. In severe cases, the offending drug is discontinued, and corticosteroids or other immunosuppressants may be administered if necessary. Future studies are needed to better understand the influence of genetic and environmental factors on DILI development and to create safer therapeutic approaches.

Correspondence to: domantas.jakubauskas@mf.stud.vu.lt
 Gauta 2025-04-04

MAŽAI FODMAP TURINČIOS DIETOS REIKŠMĖ

Radvilas Jančiauskas¹, Benediktas Kurlinkus²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas,
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika*

Raktažodžiai: FODMAP, virškinimo sistemos skundai, gydymas.

Santrauka

Mažai FODMAP (angl. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) turinti dieta yra vienas iš gydymo būdų įvairiomis virškinimo sistemos ligomis sergantiems žmonėms. Ši heterogeninė angliavandenių grupė yra intensyviai fermentuojama žarnyno bakterijų, bet prastai absorbuojama. Prieš daugiau nei 10 metų Australijoje išpopuliarėjusi dieta šiuo metu yra visuotinai patvirtinta kaip efektyvus gydymo metodas mažinant dirgliosios žarnos sindromu sergančiųjų simptomus. Gydymo schemoje labai svarbus atsakingas sutrikimo sekimas, nuolat peržiūrint simptomų dinamiką, būklės sunkumą, vartojamus FODMAP produktus ir visą bendrą fizinę bei psichologinę būklę. Jeigu simptomų valdymui reikalingas griežtas mažai FODMAP turinčios dietos laikymasis, ją reikėtų peržiūrėti maždaug po 4-6 savaitių. Laikantis griežto tokio tipo mitybos režimo ilgesnį laiką, neigiamai gali būti paveikiamas žarnyno mikrobiomas. Teigiamas mažai FODMAP turinčios dietos poveikis pastebėtas skirtingose studijose gydant ir kitus virškinimo sistemos sutrikimus, bet šios dietos įtraukimui į kitų ligų gydymo algoritmus dar trūksta išsamių perspektyvinių tyrimų.

Įvadas

FODMAP – trumpųjų grandinių angliavandeniai (pvz.: oligosacharidai, galaktooligosacharidai, disacharidai, monosacharidai, polioliiai), kurie prastai absorbuojami plonajame žarnyne, yra fermentuojami žarnyno bakterijų, kurios išskiria didelį kiekį įvairių dujų (pvz.: metano, butirato, propionato). Tokiu būdu sukuriama osmosinio slėgio pokytis, dėl kurio padidėja vandens ir dujų tūris žarnų sienelėje. Žarnų sienelėi išsitempus, sukliamas diskomforto jausmas ir skausmas, kurį ypač greitai pajaučia visceralinį hiperjautrumą turintys

žmonės. Vakarietiško tipo dietoje vyrauja aukštas FODMAP kiekis: pieno produktai, vaisiai, daržovės, ankštiniai augalai, sausieji pusryčiai, miltiniai patiekalai, saldinti gėrimai, džemai, šaldytas maistas ir kt. Prie padidėjusio FODMAP suvartojimo pastaruoju metu prisidėjo ir padidėjęs kukurūzų sirupo vartojimas, kurio dedama į įvairius maisto produktus (pvz.: sultys, duona, jogurtas, salotų padažai, makaronai, sūriai, granola batonėliai) [1-3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir apžvelgti mažai FODMAP turinčios dietos reikšmę įvairių virškinimo sistemos ligų gydymo procesui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros apžvalga ir analizė, naudojant PubMed mokslinę duomenų bazę. Siekiant apžvelgti mažai FODMAP turinčios dietos reikšmę, naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: FODMAP dieta, FODMAP dieta gastroenterologijoje, mažai FODMAP turinti dieta (angl. FODMAP diet, FODMAP diet in gastroenterology, low FODMAP diet). Į tyrimą įtraukti 2019-2024 metų laikotarpio straipsniai, publikuoti anglų kalba, labiausiai atitinkę nagrinėjamą temą.

Tyrimo rezultatai

Dirgliosios žarnos sindromas. Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) yra dažniausiai pasireiškiantis funkcinis gastrointestininis sutrikimas, kurio paplitimas pasaulyje yra 11,1%. DŽS siejamas su prastesne gyvenimo kokybe, mažiau aktyviu socialiniu gyvenimu bei blogėjančiais pasiekimais darbe. DŽS yra lėtinė liga, kurios metu pilvo skausmą lydi tuštinimosi sutrikimai. Diagnozuojama pasitelkus Romos IV kriterijus (išskyrus tuos atvejus, kai pasireiškia „aliarmo simptomai“). Patogenezė ne visiškai aiški, sudėtinga: žarnyno mikrobiotos pokyčiai, psichologinės būklės reikšmė, sutrikusi smegenų-žarnyno ašis. Dieta, kurioje gausu FODMAP, turi įtakos suintensyvėjusiam pilvo pūtimui, pilvo skausmui, diskomforto jausmui bei kitiems DŽS simptomams net 70% pacientų [4]. Dieta, kurioje mažai FODMAP, sumažina dau-

gelį nemalonių DŽS simptomų (pilvo pūtimą, diskomforto jausmą). Be to, sumažina dažnus ir garsius žarnyno garsus [2]. Dieta, kurioje mažai FODMAP, bei atsakingas probiotikų ir prebiotikų vartojimas yra dvi labiausiai tinkamos gydymo intervencijos prieš parenkant kitą farmakoterapinį gydymą [6]. Įrodyta, jog dieta, turinti mažai FODMAP, aktyvuoja Meisnerio mazgus, moduliuoja neurosensorinę transmisiją, kuri stimuliuoja žarnyno sekreciją ir judėjimą bei pagreitina maisto praeinamumą [5].

Bakterijų pertekliaus plonosiose žarnose sindromas (SIBO). Sindromo metu bakterijų perteklius plonosiose žarnose sukelia įvairius nespecifinius gastrointestininės sistemos skundus (pvz.: pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viduriavimas ir kt.) [7]. Fiziologinėmis sąlygomis bakterijų augimą plonosiose žarnose valdo rūgštinis skrandžio pH, kasos fermentai, žarnyno imuninės sistemos ląstelės, plonojo žarnyno peristaltika, ileocekalinis vožtuvas. Įvykus pokyčiams bent vienam iš šių mechanizmų, gali pradėti vystytis SIBO [6]. Gydymo tikslas yra simptomų sumažinimas arba panaikinimas, eradikuojant bakterijų perteklių plonosiose žarnose. Tai dažniausiai pasiekama antibiotikais ir probiotikais. Vis dėlto svarbus yra ir nefarmakologinis gydymas bei dietoterapija. Dieta, kurioje yra mažai fermentuojamų oligosacharidų, disacharidų, monosacharidų, poliolių, yra naudinga mažinant simptomus. Sumažėjus įvairių angliavandenių žarnose, sulėtėja bakterijų fermentacijos procesai, išsiskiria mažiau metabolitų bei pasireiškia mažesni osmosinio slėgio pokyčiai žarnose [7]. Dietos rekomendacijos gydant SIBO apima ir kitų fermentuojamų produktų suvartojimo mažinimą (pvz.: alkoholio, skaidulų, saldiklių). Mažai FODMAP turinti dieta gali būti naudinga, bet kol kas trūksta didelės imties studijų, kurios išsamiai ištyrė įvairių mitybos režimų poveikį gydant SIBO [6].

Funkcinė dispepsija. Funkcinė dispepsija – simptomai, kurie pasireiškia viršutinėje virškinimo trakto dalyje (gastroduodeniniame regione). Dažniausiai pasireiškia skausmas epigastriume srityje, rėmuo, pilnumo jausmas ir ankstyvas sotumo jausmas. Maždaug 80% sergančiųjų dispepsija neturėjo jokių organinių virškinimo sistemos ligų. Pasireiškia maždaug 16% sveikų bendrosios populiacijos asmenų. Valgant daug FODMAP turinčių maisto produktų gali pasunkėti funkcinės dispepsijos simptomai. FODMAP suaktyvina žarnyne vykstančius fermentacijos procesus, padidina dujų sintezę ir padidina osmosinį slėgį – padidėja dujų bei vandens tūris žarnoje. Tokiu būdu stimuliuojami mechanoreceptoriai, todėl simptomai paūmėja. Sergantieji funkcinė dispepsija greitai pajaučia padidėjusį diskomfortą pilvo srityje, suaktyvėjusią peristaltiką, pilvo pūtimą. Svarbu apsvarstyti mažai FODMAP turinčių produktų įtraukimą į sergančiųjų funkcinė dispepsija racioną, siekiant mažinti

nemalonius viršutinės virškinimo trakto dalies simptomus, susijusius su visceraliniu hiperjautrumu. Šiuo metu trūksta randomizuotų tyrimų, didelių imčių studijų, kurios galėtų padėti parengti išsamias mitybos rekomendacijas sergantiems funkcinė dispepsija [8].

Krono liga. Krono liga – lėtinė, progresuojanti uždegiminė žarnų liga, kuri gali paveikti bet kurią virškinimo trakto dalį. Literatūros apžvalgos rezultatai parodė, jog dieta, kurioje mažai FODMAP, turi teigiamą efektą mažinant nemalonius virškinimo trakto simptomus, sergantiems Krono liga. Vis dėlto reikalingi tolesni tyrimai, kurie nagrinėtų ir kitų dietų (pvz., Viduržemio jūros) teigiamą poveikį mažinant Krono ligos simptomus trumpuoju periodu ir ilgalaikėje perspektyvoje [3].

Opinis kolitas. Opinis kolitas – lėtinė, uždegiminė žarnų liga, kuriai būdingi paūmėjimų ir remisijų periodai. Dažniausiai diagnozuojama jauniems žmonėms (30-40 metų). Etiologija nėra aiški. Tyrinėjami įvairūs genetiniai, imunologiniai, aplinkos veiksniai, kurie turi įtakos ligos patogenezai. Dažniausias ir pirmasis ligos simptomas – kraujas išmatose. Taip pat būdingas skubus noras tuštintis, suaktyvėję žarnyno judesiai, tuštinimasis naktį, diskomfortas pilvo srityje (skausmas, spazmai), nuovargis, dehidratacija, mitybos nepakankamumas ir kt. Mažai FODMAP turinčios dietos taikymas sergantiems opiniu kolitu teigiamai veikia simptomus. Pastebėta, jog sumažėjo pilvo skausmas, pilvo pūtimas. Tuštinimasis tapo reguliaresnis, išmatos labiau suformuotos. Pažymima, jog mažai FODMAP turinti dieta opiniu kolitu sergantiems pacientams naudinga dėl simptomų palengvinimo, bet neveikia uždegiminių procesų žarnoje. Produktų eliminavimas neturėtų tęstis ilgą laiką, nes gali sukelti malnutriciją. Be to, trūkstant FODMAP, mažiau bus pagaminama trumpagrاندžių riebiųjų rūgščių, kurios svarbios imuninei funkcijai. Viduržemio jūros stiliaus dieta turi geriausią gydymąjį efektą žarnyno mikrobiotai, kolonocitams ir visam žmogaus funkcionavimui. Svarbu atsiminti, jog kiekvienam pacientui negalima taikyti šabloniškos dietos ir būtina modifikuoti įvairių produktų įtraukimą bei atmetimą (įskaitant ir mažai FODMAP turinčius maisto produktus) [10].

Celiakija. Celiakija – lėtinė imuninės sistemos liga, kuri paveikia apie 1% populiacijos. Gydymas apima visą gyvenimą trunkančią dietą be gliuteno (vengti kviečių, rugių, miežių). Griežtas begliutenės dietos laikymasis dažniausiai lemia gerus gydymo rezultatus, bet 38% gydytų pacientų išlieka gastrointestiniai simptomai. Randomizuotos kontrolinės studijos ir dviejų tiriamųjų studijų duomenimis, buvo stebėtas mažai FODMAP turinčios dietos poveikis pacientams, su kontroliuojama celiakija. Pastebėta, jog šios dietos įtraukimas turėjo teigiamą poveikį mažinant pilvo skausmą. Taip pat pastebėta, jog išmatos buvo labiau su-

formuotos. Mažai FODMAP turinti dieta turėjo teigiamą poveikį celiakija sergantiesiems. Šie pacientai turi laikytis griežtos begliutenės dietos, todėl dar vieno mitybinio režimo įtraukimas į racioną gali būti labai sudėtingas. Tokia padėtis gali pasunkinti ne tik fizinę, bet ir psichologinę būseną bei lemti mitybos sutrikimų vystymąsi [11].

FODMAP dieta sportininkams. Ištvėrmės sporto atletai dažnai susiduria su apatinės virškinimo trakto dalies skundais, panašiais į tu, kurie serga dirgliosios žarnos sindromu (pvz.: spazmai, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, viduriavimas ir kt.). Manoma, jog šių simptomų atsiradimą lemia įvairių veiksnių sąveika – mechaninių, fiziologinių, psichologinių bei mitybos sukeltų. Sportininkų mityboje vyravo dideli kiekiai FODMAP (tiek valgant prieš varžybas, po treniruočių, tiek poilsio dienomis). Tik 4 iš 430 tyrime dalyvavusių atletų laikėsi mažai FODMAP turinčios dietos. Didžioji dauguma tyrime dalyvavusių sportininkų mityboje vyravo dideli FODMAP kiekiai. Svarbu paminėti, jog dideli FODMAP kiekiai buvo aptikti ir daugelyje populiarių sporto mitybos produktų (pvz.: atsistatymo geliai, elektrolitų ir angliavandenių gėrimai, baltymų milteliai ir kt.). Tyrimai, kurių metu būtų analizuojami sportininkų patiriami virškinimo sistemos skundai, tiriami psichologinė ir fiziologinė būklė, stebimas mitybos racionas padėtų sudaryti išsamesnes bei maistingesnes maisto produktų rekomendacijas sportininkams [12].

Išvados

1. Mažai FODMAP turinti dieta yra išsamiai ištirtas, patikrintas ir efektyvus gydymo būdas daugumai dirgliosios žarnos sindromu sergančių asmenų.

2. Sergantiesiems bakterijų pertekliaus plonojoje žarnoje sindromu (angl. *SIBO*), funkcinė dispepsija, Krono liga, opiniu kolitu - mažai FODMAP dietos taikymas sumažino nemalonius simptomus. Vis dar trūksta išsamių, didelės apimties tyrimų, kurie leistų sudaryti išsamias mitybos rekomendacijas, padedančias atrasti aiškią mažai FODMAP turinčios dietos reikšmę šių ligų gydymui.

3. Nors gausus FODMAP kiekis sportininkų mitybos racione yra mažai tirta sritis, bet pastebėta, jog produktų, kuriuose gausu FODMAP sumažinimas, profesionalių ištvėrmės sportininkų mityboje galėtų padėti išvengti diskomforto pilvo srityje, defekacijos pokyčių, skausmų treniruočių, varžybų metu bei kasdienybėje.

Literatūra

- Lucas Zapata P, García Navarro E, Ribes Koninckx C. The low-FODMAP diet. *An Pediatría Engl Ed* 2024;101(1):36-45. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.06.005>
- Galica AN, Galica R, Dumitraşcu DL. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. *J Med Life* 2022;15(2):174-179.

<https://doi.org/10.25122/jml-2022-0028>

- Popa SL, Pop C, Dumitrascu DL. Diet Advice for Crohn's Disease: FODMAP and Beyond. *Nutrients* 2020;12(12):3751. <https://doi.org/10.3390/nu12123751>
- Manning LP, Yao CK, Biesiekierski JR. Therapy of IBS: Is a Low FODMAP Diet the Answer? *Front Psychiatry* 2020;11:865. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00865>
- Xie CR, Tang B, Shi YZ, Peng WY, Ye K, Tao QF, et al. Low FODMAP Diet and Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:853011. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.853011>
- Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10(10):e00078. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000078>
- Souza C, Rocha R, Cotrim HP. Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence? *World J Clin Cases* 2022;10(15):4713-6. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i15.4713>
- Rettura F, Lambiase C, Grosso A, Rossi A, Tedeschi R, Ceccarelli L, et al. Role of Low-FODMAP diet in functional dyspepsia: "Why", "When", and "to Whom." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2023;62-63:101831. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101831>
- Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet* 2020;396(10263):1689-702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4)
- Radziszewska M, Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L, Pogodziński D. Nutrition and Supplementation in Ulcerative Colitis. *Nutrients* 2022;14(12):2469. <https://doi.org/10.3390/nu14122469>
- Van Megan F, Skodje GI, Lergenmuller S, Zühlke S, Aabakken L, Veierød MB, et al. A Low FODMAP Diet Reduces Symptoms in Treated Celiac Patients With Ongoing Symptoms-A Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2258-2266.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.011>
- Killian LA, Muir JG, Barrett JS, Burd NA, Lee SY. High Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols (FODMAP) Consumption Among Endurance Athletes and Relationship to Gastrointestinal Symptoms. *Front Nutr* 2021;8:637160. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637160>

THE ROLE OF LOW FODMAP DIET

R. Jančiauskas, B. Kurlinkus

Keywords: low FODMAP diet, gastrointestinal complaints, treatment.

Summary

Low FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols) diet is one of the treatment

methods for people with gastrointestinal tract diseases. This heterogeneous group of carbohydrates is fermented by gut bacteria but is poorly absorbed by small intestine. This diet became popular more than 10 years ago in Australia but nowadays it is internationally accepted treatment method for people with irritable bowel syndrome (IBS). Experience in gastrointestinal disorder management, consideration of symptom types, severity, baseline FODMAP intake, and overall nutritional content, meal pattern and overall patient physical and psychological state are crucial in the assessment of the patient. If a strict low-FODMAP diet is deemed necessary, it should only be used for an initial period of 4-6 weeks. If this time

is exceeded, gut microbiome will be affected negatively. The positive impact of low FODMAP diet in treating other gastrointestinal disorders is shown in different studies. It should be mentioned that large prospective studies should be done to create treatment algorithms with the low FODMAP diet in them.

Correspondence to: radvilas.janciauskas@gmail.com

Gauta 2025-03-29

PSORIAZĖS IR PSICHOSOMATIKOS ŠĄSAJOS

Gintarė Juknienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: psoriazė, psichosomatika, stresas, psichinė sveikata.

Santrauka

Psichinė sveikata ir psoriazės atsiradimas ar jos paūmėjimas yra glaudžiai susiję. Neabejojama, jog psoriaze sergantys pacientai žymiai dažniau patiria su stresu susijusius įvykius, jiems dažniau nustatoma depresija ir nerimo sutrikimai. Šiuo metu dar nėra visiškai aišku, kaip psichinės sveikatos problemos sukelia odos pažeidimus. Šiame straipsnyje nagrinėjamos psoriazės ir psichinės žmogaus sveikatos abipusės sąsajos.

Įvadas

Apskaičiuota, kad psichosomatiniai veiksniai pasireiškia mažiausiai trečdaliui pacientų, sergančių dermatologinėmis ligomis. Yra daug literatūros, nagrinėjančios sudėtingą ir abipusį psichosocialinių veiksnių bei dermatologinių ligų, tokių kaip psoriazė, atopinis dermatitas, židininė alopecija, baltmė ir paprastieji spuogai, ryšį. Be to, psichikos sutrikimai dažnai pasitaiko dermatologiniams pacientams ir yra glaudžiai susiję su žemesne gyvenimo kokybe [1].

Psoriazė yra daugiaveiksnis sutrikimas, susijęs su dideliu psichologiniu stresu, socialine stigmatizacija, psichikos ligomis ir kitais psichosocialiniais veiksniais. Psoriaze sergantys pacientai teigia, kad jų liga sukelia įvairių psichologinių ir psichosomatinų pasekmių, tokių kaip pyktis, depresija, nerimas ir socialinės izoliacijos jausmas [1]. Niežėjimo intensyvumo laipsnis stipriai koreliuoja su depresine psichopatologija. Be to, psichosocialinė našta turi didelę įtaką paciento suvokimui apie ligos sunkumą, gyvenimo kokybę ir ligos eigą. Žinios apie proto ir kūno sąveiką gali padėti pagerinti pacientų odos būklę ir jų gyvenimo kokybę [2].

Tyrimo tikslas – apžvelgti psoriazės ir psichosomatikos sąsajas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta mokslinių straipsnių apžvalga bei analizė. Mokslinės literatūros paieškai buvo naudojamos PubMed, Google Scholar ir Cochrane duomenų bazės. Literatūros apžvalgai

buvo naudoti viso teksto straipsniai, parašyti anglų kalba, kurių pavadinimas ar santrauka nurodė, jog tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: psoriasis, psychosomatic, mental health (psoriazė, psichosomatika, psichinė sveikata).

Tyrimo rezultatai

Psichologinio streso vaidmuo psoriazės atsiradimui ir paūmėjimui yra ginčytinas klausimas, tačiau plačiai pripažįstama, kad psoriazė gali išprovokuoti stresas. Manoma, kad streso sukeltų psoriazės paūmėjimų mechanizmas yra susijęs su nervų, endokrinine ir imunine sistemomis.

Terminą „stresas“ pirmą kartą pavartojo vengrų kilmės Kanados gydytojas endokrinologas Hans Selye (Hansas Sėljė, Šėjė; tikrieji vardai Hans Hugo Bruno) 1936 metais, sukūręs antinksčių žievės ir jos reakcijos į stresą sistemos sampratą. Ankstesnis terminas „psichosomatinė liga“ apibūdina ligas, kurių raidą lemia psichologinės (minčių, emocijų ir elgesio) problemos. Priešingai, somatopsichinės ligos samprata aiškina biologinės ligos poveikį psichinei žmogaus sveikatai [3]. Psichokutaninė medicina nagrinėja minčių, smegenų ir odos sąsajas. Smegenys ir oda yra kilę iš to paties gemalo sluoksnio, t.y. embriono ektodermos, ir yra veikiami tų pačių hormonų bei neurotransmiterų [4].

Žvynelinė (psoriazė) yra dažna, lėtinė ir pasikartojanti uždegiminė odos liga, kuriai būdingos ribotos, eriteminės, sausos, įvairaus dydžio pleiskanojančios plokštelės. Tai imuninės sistemos sąlygota būklė, kuri padidina odos ląstelių susidarymą dėl uždegimo. Ligos dažnis yra 1-2% visos populiacijos. Stresas veikia kaip psoriazės atsiradimo ir paūmėjimo katalizatorius [3]. B. Farber ir kitų tyrėjų suformuluota psoriazės neurogeninio uždegimo hipotezė teigia, kad neuropeptidai, tokie kaip medžiaga P ir nervų augimo faktorius, veikia kaip esminis patogenezės veiksnys. Stresiniai gyvenimo įvykiai yra susiję su didesniu medžiagos P lygiu gyvūnų modeliuose, tiek centrinėje, tiek ir periferinėje nervų sistemoje [5].

Psoriazė yra dažna dermatologinė liga, kurią lydi greutinės psichikos ligos, dažnai nepastebėtos ir negydomos. Psoriazė labiau siejama su psichikos ligomis nei kitos der-

matologinės ligos. Tyrėjai nustatė, kad psoriaze sergantys pacientai patiria psichikos ir psichosocialinę naštą, kuri nėra proporcinga odos pažeidimų mastui [6].

JAV nacionalinis psoriazės fondas pažymi, kad greta fizinio poveikio, psoriazė daro didelę įtaką psichinei ir emocinei veiklai. Psoriazė yra nepriklausomai susijusi su depresija. Psoriaze sergantiems pacientams mintys apie savižudybę kyla dvigubai dažniau, nei bendrojoje populiacijoje ir žmonėms, sergantiems kitomis lėtinėmis ligomis. Apie 10% apklaustų pacientų pareiškė norą mirti. Yra ryšys tarp psoriazės ir streso bei elgesio sutrikimų. Socialinis ir emocinis ligos poveikis labiausiai jaučiamas moterims, jaunimui ir mažumoms. Nesveika mityba ir sėdimas gyvenimo būdas yra dažnesni psoriaze sergantiems pacientams nei nesergantiems šia liga [7].

Atvejų kontrolės tyrimas, atliktas su didele populiacija, parodė nepriklausomą ryšį tarp su stresu susijusių sutrikimų ir psoriazės. Tyrimas parodė, kad maždaug 68% suaugusių pacientų prieš psoriazės paūmėjimą patyrė didelį stresą. Be to, retrospektyvūs duomenys parodė, kad psoriaze sergantys pacientai dažniau patiria psichiką traumuojančius įvykius vaikystėje ir suaugus. Taip pat nustatyta, kad stresas ir nerimas yra veiksniai, trukdantys pagyti odai psoriaze sergantiems pacientams, kuriems taikomas atitinkamas gydymas [8].

Išsami apklausa, kurioje dalyvavo 502 vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze sergantys amerikiečiai, atskleidė, kad psoriazė sukelia ne tik fizinę, bet ir psichologinę bei socialinę naštą sergantiesiems. Analizė parodė, kad daugiau nei trečdalis psoriaze sergančių pacientų patiria su liga susijusių kasdienės veiklos sutrikimų, kurie paveikia jų mokymąsi, darbą, socialinius ryšius, pramogas ir intymumą. Sergantieji psoriaze jautė nepasitikėjimą savimi, socialinę stigmą ir izoliaciją. Tyrimai parodė, kad psoriaze sergantys pacientai patiria didesnę stigmatizaciją, susijusią su liga, nei kiti dermatologinės ligomis sergantys asmenys. Be to, socialinės stigmos jausmas turi didelę įtaką ligos sunkumui ir psoriaze sergančių pacientų gyvenimo kokybei [9].

Atsižvelgdami į tai, kad psichologinis stresas gali sukelti psoriaze sergančių pacientų odos paūmėjimą, kai kurie mokslininkai teigia, kad į psoriazės gydymo gaires turėtų būti įtrauktos ir psichinės sveikatos palaikymo rekomendacijos. Yra įrodymų, kad sąmoningumu pagrįsta kognityvinė terapija ir kognityvinė elgesio terapija yra veiksmingos psoriaze sergantiems pacientams ir gali turėti įtakos fiziniams rezultatams. Viename tyrime nustatyta, kad psoriaze sergantys pacientai, dalyvavusieji psichologinėje intervencijoje, skirtoje nerimo ir streso mažinimui, ligoje gydėsi trumpiau [10]. Taigi, psichoterapinės ir psichologinės intervencijos yra neabejotinai naudingos psoriaze sergantiems pacientams.

Išvados

1. Psoriazė ir psichosomatinė simptomatika yra tarpriai susijusios. Nėra visiškai aišku, ar psichopatologija veikia kaip etiologinis veiksnys psoriazei atsirasti, tačiau manoma, jog nerimas, depresija bei didelis stresas yra vieni iš psoriazės rizikos veiksnių.

2. Be esamų farmakologinių psoriazės gydymo būdų, psichoterapinės ir psichologinės intervencijos galėtų papildyti sergančiųjų psoriaze gydymo įvairovę.

Literatūra

- Janković S, Raznatović M, Marinković J, Maksimović N, Janković J, Djikanović B. Relevance of psychosomatic factors in psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2009;89(4):364-368
<https://doi.org/10.2340/00015555-0669>
- Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994;56:36-40
<https://doi.org/10.1097/00006842-199401000-00005>
- Sathyanarayana Rao TS, Basavaraj KH, Das K. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health. *Indian J Psychiatry* 2013;55(4):313-315.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.120531>
- Gupta AK. Psychocutaneous disorders. In: Saddock B, Saddock V, Ruiz P, editors. *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia, USA 2009:2423-4.
- Dimsdale JE, Irwin MR, Keefe PT, Stein MB. Stress and psychiatry. In: Saddock B, Saddock V, Ruiz P, editors. *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia USA 2009:2407-8.
- Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. *Int J Dermatol* 2012;51(1):12-26.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05071.x>
- Gowda S, Goldblum OM, McCall WV, Feldman SR. Factors affecting sleep quality in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:114-23.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.003>
- Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:885-92
<https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03537.x>
- Young M. The psychological and social burdens of psoriasis. *Dermatol Nurs* 2005;17(1):15-19.
- Li X, Liu L, Zhang Y, Li L. Efficacy of psychological intervention for patients with psoriasis vulgaris: a prospective study. *J Int Med Res* 2020;48(10):300060520961674.
<https://doi.org/10.1177/0300060520961674>

**THE LINK BETWEEN PSORIASIS AND
PSYCHOSOMATICS****G. Juknienė**

Keywords: psoriasis, psychosomatics, mental health.

Summary

Mental health and the development or exacerbation of psoriasis are closely linked. It is clear that patients with psoriasis experience significantly more stress-related events, and are more likely to be diagnosed with depression and anxiety disorders. However,

it is not entirely clear how exactly mental health problems cause skin lesions. This article analyzes the link between psoriasis and mental health.

Correspondence to: gintare.jukniene@gmail.com

Gauta 2025-03-31

ĮGIMTA NERANDĖJANTI SKALPO ALOPECIJA: KLINIKINIS ATVEJIS IR DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Akvilė Vėlavičiūtė¹, Jorinta Jokubaitė^{2,3}, Inga Kisielienė^{2,4}

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,*

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika,

³*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Dermatovenerologijos centras,*

⁴*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vaikų ligoninė*

Raktažodžiai: įgimta alopecija; vaikų amžius; židininė alopecija; trikampė alopecija; įgimta odos aplazija; įgimta hipotrichozė; riebalinis apgamas.

Santrauka

Plaukų slinkimas arba visiškas jų netekimas (alopecija) yra būklė, dažnai pasitaikanti ir vaikams. Alopecija skirstoma į randėjančią ir nerandėjančią. Nors plaukų netekimo priežasčių diferencinė diagnostika itin plati, išsamus klinikinis ir instrumentinis tyrimas gali padėti nustatyti alopecijos priežastį ir laiku paskirti tinkamą gydymą. Šiame straipsnyje aprašomas 7 metų mergaitės, sergančios nerandine alopecija, atvejis, pasižymintis išskirtiniais klinikiniais požymiais. Labiausiai tikėtina šios būklės priežastis yra įgimta trikampė alopecija. Pacientei numatytas gydymas plaukų folikulų transplantacija, siekiant pagerinti gyvenimo kokybę.

Įvadas

Nuplikimas, arba alopecija, yra dažnas nusiskundimas pirminės sveikatos priežiūros įstaigose. Plikimą gali sukelti įvairios priežastys. Įgimta plaukų anomalija gali pasireikšti sveikam vaikui arba būti genetinio sindromo požymis [1]. Dažniausios tokių atvejų diferencinės diagnozės vaikų amžiuje yra įgimta židininė alopecija, įgimta trikampė alopecija, įgimta odos aplazija, įgimta hipotrichozė ir riebalinis apgamas. Siekiant nustatyti tikslią diagnozę, svarbu surinkti išsamią anamnezę, atidžiai atlikti apžiūrą, iširti dėl grybelinės infekcijos, atlikti plaukų traukimo testą ir šviesos mikroskopiją arba trichoskopiją. Esant abejonių dėl diagnozės, rekomenduojama atlikti odos prakalo biopsiją ir įvertinti histologinius pokyčius. Vis dėlto daugumos šių būklių diagnostikos ir gydymo galimybės yra labai ribotos, todėl gy-

dytojui ir pacientui kyla sunkumų siekiant suvaldyti ligą [2].

Tyrimo tikslas – pristatyti retą įgimtos nerandėjančios alopecijos klinikinį atvejį ir aprašyti diferencinę diagnostiką.

Klinikinis atvejis

7 metų mergaitės tėvai kreipėsi į vaikų ligų klinikos dermatovenerologą dėl nuo gimimo esančio išplikimo židinio vaiko skalpo odoje. Kitais atžvilgiais pacientė buvo sveika, o jos artimiesiems panašūs simptomai nepasireiškė. Išplikimo židinio vietoje nebuvo patinimo ar paraudimo, oda nebuvo traumaota. Fizinės apžiūros metu stebėtas didelis (11x11 cm) išplikimo židinis skalpo centrinėje dalyje. Pacientės oda šioje srityje buvo sustorėjusi, neinfilttruota ir neskausminga palpuojant. Atlikus trichoskopiją buvo aptiktos tipiškos odos struktūros ir trumpi *vellus* tipo plaukai. Antakiai, blakstienos ir nagai buvo nepakitę. Ultragarsinio odos tyrimo metu stebėtas sustorėjęs poodis be struktūrinių pokyčių. Iš alopecijos židinio buvo paimta 2 mm skersmens biopsija. Histopatologinės analizės metu nustatyti maži hipoplastiški *vellus* tipo plaukų folikulai. Nustačius nepatikslingos nerandinės alopecijos diagnozę, dermatovenerologo konsultacijos metu rekomenduota gydytojo genetiko konsultacija, siekiant nustatyti galimas reikšmingas mutacijas, galinčias sukelti įgimtą alopeciją. Artimiausiu metu planuojama atlikti chirurginį plaukų persodinimą.

Diskusija

Židininė alopecija (Alopecia areata). Židininė alopecija yra autoimuninė liga, kuriai būdingas nerandėjantis nuplikimas. Dažniausiai liga pasireiškia lygiais, aiškiai apibrėžtais nuplikimo židininiais skalpo odoje, tačiau gali apimti ir kitas plaukuotąsias kūno vietas. Ligos paplitimas bendroje populiacijoje yra 2%, tačiau tarp vaikų jis gali siekti iki

50% [3]. Nors tikslios ligos priežastys nėra visiškai aiškios, manoma, kad jos išsivystymui didelės įtakos turi genetinė predispozicija ir kitos autoimuninės ligos, pavyzdžiui, baltmė ar Hašimoto tiroiditas. Diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis klinikinio tyrimo duomenimis. Apžiūrint skalpo odą, stebimi aiškių ribų nerandėjantys išplikimo židiniai. Neretai matomi nagų pokyčiai, pavyzdžiui, trachonichija ir nagų duobutės. Trichoskopiniam vaizdui būdingi radiniai yra šauktuko formos, nulūžę plaukai, juodi ir geltoni taškai [4]. Esant abejonių dėl diagnozės, gali būti atliekama odos prakalo biopsija ir histologinis tyrimas, kurio metu dažniausiai stebimi limfocitų infiltratai aplink plaukų folikulus. Kol kas nėra efektyvaus vaisto, tinkančio vaikų židininės alopecijos gydymui, todėl dažniausiai gydymas pradamas vietinio veikimo gliukokortikosteroidais, vietine imunoterapija su difenilciklopropenonu, ditranoliu ar kalcineurino inhibitoriais. Sunkesniais atvejais skiriami sisteminio veikimo gliukokortikosteroidai ar biologinė terapija [3].

Mūsų aprašomai pacientei būdingas židininę alopeciją primenantis klinikinis vaizdas, tačiau trichoskopijos ir odos prakalo biopsijos duomenys paneigia šią diagnozę.

Įgimta trikampė alopecija (*Alopecia triangularis congenita*). Trikampė alopecija, dar vadinama Brauerio apgamu, kliniškai pasireiškia trikampio arba ovalo formos nerandėjančios alopecijos židiniu frontotemporalinėje srityje. Pažeidimas dažniausiai būna vienpusis. Ligos paplitimas siekia apie 0,11%. Šio tipo alopecijos išsivystymo priežastis nėra žinoma, pavieniais atvejais nustatoma teigiama šeiminė anamnezė. Liga dažniausiai pasireiškia 1-5 metų vaikams ir yra diagnozuojama remiantis klinikiniu vaizdu. Trichoskopijos metu stebima plaukų folikulų miniatiūrizacija, vellus tipo plaukai, židininei alopecijai būdingų požymių nestebima. Diagnozė patvirtinama atliekant skalpo odos prakalo biopsiją. Histologiškai matomas nepakitusių plaukų folikulų skaičiaus sumažėjimas, pavieniai vellus tipo plaukai, alopecijos zona, juosiam nepakitusių plaukų folikulų. Dažniausiai ši liga gydoma chirurginiu būdu ar atliekant plaukų folikulų transplantaciją, kadangi kitų efektyvių gydymo metodų nėsama [5]. Galima alopecijos ploto ekscizija, o esant defektui, didesniam nei 3-4 cm, gali būti reikalingas lopas ar audinio plėtimas [6].

Nors mūsų aprašomos pacientės išplikimo židinio vieta ir forma neatitinka trikampės alopecijos kriterijų, iki 20% pacientų ši liga pasireiškia netipinėse vietose, todėl galėtų būti svarstyta kaip tikėtina diagnozė. Be to, trichoskopijos metu stebėtos struktūros atitinka būdingas įgimtai trikampei alopecijai.

Įgimta odos aplazija (*Aplasia cutis congenita*). Tai odos apsigimimas, pasireiškiantis lokalizuotu odos defektu. Ši būklė pasitaiko 1 iš 10 000 naujagimių [7]. Manoma, kad

įgimtos odos aplazijos priežastys yra intrauterininė infekcija, kraujagyslinės malformacijos ir teratogenų poveikis. Kliniškai dažniausiai pastebimi aiškiai apibrėžti išopėję arba membrana padengti židiniai skalpo odoje, tačiau pasitaiko atvejų, kai pažeidžiamas liemuo arba galūnės. Būklė nustatoma klinikiu būdu ir dažniausiai praicina savaime, sudarydama hipertrofinius arba atrofinius randus. Trichoskopiškai būdingi odos priedai nestebimi. Jei pažeidimas yra didesnis nei 3 cm skersmens, gali būti atliekamas odos lopo persodinimas [2].

Šiuo atveju įgimta odos aplazija yra mažai tikėtina diagnozė, kadangi nėra duomenų apie pacientės gimimą su tokiu defektu.

Įgimta hipotrichozė (*Hypotrichosis congenita*). Įgimta hipotrichozė yra reta liga, kuri paprastai pasireiškia ženkliai suplonėjusiais plaukais ir sumažėjusiu plaukų folikulų skaičiumi. Ši būklė gali būti paveldima ir neretai yra susijusi su kitomis būklėmis, pavyzdžiui, epilepsija ar įgimtais medžiagų apykaitos sutrikimais. Tokiu atveju pacientą svarbu iširti genetiškai, nes hipotrichozė gali būti vienas iš sindromo pasireiškimo požymių. Hipotrichozė dažniausiai gydoma chirurginiu būdu [2].

Mūsų nagrinėjamu atveju pacientei stebimi išplikimo židiniai. Įgimtos hipotrichozės diagnozė mažai tikėtina.

Riebalinis apgamas (*Naevus sebaceus*). Riebalinis apgamas, dar vadinamas Jadassohn apgamu, yra įgimta odos malformacija, susiformavusi iš pilosebacinio vieneto embriogenezės metu. Šis darinys aptinkamas maždaug 0,3% naujagimių. Riebaliniam apgamui būdingi aiškių formų apvalūs arba linijiniai plaukų slinkimo židiniai lygiu paviršiumi; prasidėjus brendimui, paviršius tampa verukozinis. Diagnozė nustatoma kliniškai ir dažniausiai papildomi tyrimai nėra indikuotini. Riebaliniai apgamai dažniausiai šalinami chirurgiškai, nes ateityje iš šių darinių gali išsivystyti gerybiniai odos navikai ar karcinomos [8].

Mūsų aptariama pacientė turi požymių, būdingų šiam dariniui, tačiau histologinio tyrimo metu nestebėta pakitimų pilosebacinuose vienetuose.

Išvados

1. Siekiant išsiaiškinti įgimtos alopecijos priežastį, itin svarbus nuodugnus paciento ištyrimas. Kai reikia, pacientas turėtų būti siunčiamas gauti gydytojo genetiko konsultaciją.

2. Įgimtos nerandėjančios alopecijos pagrindinės diferencinės diagnozės yra įgimta židininė alopecija, įgimta trikampė alopecija, įgimta odos aplazija, įgimta hipotrichozė ir riebalinis apgamas.

3. Pasireiškus vaiko nuplikimui, nesant kontraindikacijų bei atsižvelgus į paciento psichologinę sveikatą, derėtų svarstyti plaukų persodinimo operaciją, siekiant pagerinti vaiko gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Alves R, Grimalt R. Hair Loss in Children. In: Ioannides D, Tosti A, editors. *Current Problems in Dermatology* S. Karger AG 2015;47:55-66.
<https://doi.org/10.1159/000369405>
2. Xu L, Liu KX, Senna MM. A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Hair Loss in Children and Adolescents. *Front Med* 2017;4:112.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00112>
3. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun* 2019;98:74-85.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.12.001>
4. Darwin E, Hirt P, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez J. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichology* 2018;10(2):51.
https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_99_17
5. Yin Li V, Yesudian P. Congenital triangular alopecia. *Int J Trichology* 2015;7(2):48.
<https://doi.org/10.4103/0974-7753.160089>
6. Fernandez-Crehuet P, Cabeza-Calleja P, Fernandez-Crehuet Serano JL, Martinez-Prieto V. Localised alopecia -- a case study. *Aust Fam Physician* 2013;42(5):313-4.
7. E Rogvi R, Sommerlund M, Vestergaard ET. [Aplasia cutis congenita is a rare and possibly overlooked congenital anomaly]. *Ugeskr Laeger* 2014;176(48):V05140276.
8. Baigrie D, Troxell T, Cook C. Nevus Sebaceus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482493/>

**CONGENITAL NONSCARRING ALOPECIA OF
THE SCALP: CLINICAL CASE REPORT AND
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

A. Vėlavičiūtė, J. Jokubaitė, I. Kisieliene

Keywords: congenital alopecia; pediatric; alopecia areata; triangular alopecia; aplasia cutis congenita; congenital hypotrichosis; nevus sebaceous.

Summary

Hair loss or complete loss of hair (alopecia) are common conditions in the pediatric population. Alopecia is divided into scarring and nonscarring groups. Although the differential diagnosis of the causes of hair loss is extremely broad, a thorough clinical examination and instrumental tests can help identify the cause of alopecia and start appropriate treatment. We report a rare case of nonscarring alopecia in a 7-year-old girl with exceptional clinical features, the most likely cause being congenital triangular alopecia. The patient is scheduled for treatment with hair follicle transplantation to improve her quality of life.

Correspondence to: jorinta.jokubaite@gmail.com

Gauta 2025-09-04

STRANGULIACINIO ŽARNYNO NEPRAEINAMUMO DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Renatas Kedikas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: stranguliacinis žarnyno nepraeinamumas, žarnų obstrukcija.

Santrauka

Šiame straipsnyje nagrinėjamas stranguliacinis žarnyno nepraeinamumas, atkreipiant dėmesį į šios būklės pavojų sveikatai. Aptariamos pagrindinės priežastys, dėl kurių vystosi stranguliacinis žarnyno nepraeinamumas, klinikiniai simptomai bei gydymas. Straipsniu siekiama praplėsti visuomenės ir sveikatos priežiūros specialistų supratimą apie šią pavojingą būklę ir ankstyvos diagnostikos bei gydymo svarbą.

Ivadas

Žarnyno nepraeinamumas – tai virškinamojo trakto turinio slinkimo natūralia kryptimi sutrikimas, sukeliantis sunkius patologinius fiziologinius virškinamojo trakto ir viso organizmo pokyčius [1]. Žarnyno nepraeinamumas sudaro 20% chirurginių ūminio pilvo atvejų, iš kurių iki 80% yra plonosios žarnos lygyje [2].

Žarnyno nepraeinamumas gali būti klasifikuojamas į du tipus: dinaminį ir mechaninį. Stranguliacinė obstrukcija yra visiška arba dalinė mechaninė žarnyno obstrukcija, kuri atsiranda dėl sutrikusio kraujo pritekėjimo į užtvėrtą žarnos segmentą. Tai sukelia išemiją, vystosi audinių nekrozė. Dažniausiai ši būklė pasitaiko esant uždaros kilpos obstrukcijai (angl. closed-loop), kai sutrinka turinio patekimas tiek į žarnos kilpą, tiek iš jos. Esant atviros kilpos obstrukcijai (angl. open-loop) nustatomas sutrikęs žarnyno turinio slinkimas distaline kryptimi, tačiau proksimalinė dekompresija gali įvykti vemiant.

X. Huang ir kt. studija parodė, kad pacientams, sergantiems stranguliaciniu plonosios žarnos nepraeinamumu, mirties rizika padidėja nuo 2 iki 10 kartų, palyginti su pacientais, turinčiais nestranguliacinį žarnyno nepraeinamumą [3]. Stranguliacija paprastai reiškia visišką spindžio obstrukciją, tačiau kai kuriais atvejais dalinė obstrukcija taip pat gali komplikuotis stranguliaciniu nepraeinamumu. Nestranguliaciniam žarnyno nepraeinamumui ryškus kraujotakos sutrikimas nėra būdingas [3,4].

Diagnozavus stranguliacinį žarnyno nepraeinamumą, operacija turėtų būti atlikta kuo greičiau, kad būtų išvengta transmuralinės žarnų nekrozės ir perforacijos. Atidėjus operaciją daugiau nei 24 valandas nuo simptomų pradžios, pacientams, sergantiems žarnyno stranguliacija, mirtingumas padidėja tris kartus. Stranguliacinis žarnyno nepraeinamumas diagnozuojamas 30% visų plonosios žarnos obstrukcijos atvejų, o žarnyno nekrozė nustatoma 15% atvejų. Galutinė stranguliacinio nepraeinamumo diagnozė patvirtinama operacijos metu [1,8,10,11].

Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą ir pateikti naujausius mokslinių tyrimų duomenis apie stranguliacinio žarnyno nepakankamumo poveikį sveikatai, jo diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška buvo vykdoma PubMed, Google Scholar, ClinicalKey duomenų bazėse. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktažodžius: stranguliacinis žarnyno nepakankamumas, žarnų obstrukcija (angl. intestinal failure due to strangulation, intestinal obstruction).

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Dažniausios stranguliacinio žarnyno nepraeinamumo priežastys: įgimtos arba pooperacinės intraperitoninės sąaugos, įstrigusi vidinė ar išorinė išvarža.

Kitos retesnės galimos priežastys yra žarnos invaginacija bei žarnos apsisukimas apie savo ašį (lot. volvulus). Pavojingiausias, dažniau sukeliančios stranguliacinį plonosios žarnos nepraeinamumą, yra pavienės sąaugos. Ankstyvuojuoju pooperaciniu laikotarpiu atsiradusi obstrukcija dažniausiai būna dalinė ir retai susijusi su stranguliacija [5].

Klinikiniai simptomai. Tiksliai nustatyti destruktinį žarnyno nepraeinamumą remiantis klinikiniais požymiais yra sudėtinga ir ne visada įmanoma. Stranguliacinis žarnų nepraeinamumas yra susijęs su padidėjusia sergamumu ir

mirtingumo rizika, todėl labai svarbu atpažinti ankstyvus stranguliacijos požymius. Keturi pagrindiniai simptomai, susiję su ūminiu mechaniniu žarnyno nepraeinamumu, yra pilvo skausmas, vėmimas, vidurių pūtimas ir vidurių užkietėjimas. Stranguliaciniam žarnyno nepraeinamumui taip pat būdingas karščiavimas, tachikardija, kraujingos išmatos. Klinikinių požymių sunkumas ir progresavimas skiriasi priklausomai nuo obstrukcijos vietos ir sunkumo [8].

Kolikos tipo pilvo skausmas, susijęs su žarnyno nepraeinamumu, pasireiškia priepuoliniais diegliais kas 4–5 minutes. Rečiau tai pasitaiko esant distalinei obstrukcijai. Pykinimas ir vėmimas dažniau pasireiškia didesnės obstrukcijos atvejais. Tai gali būti vieninteliai simptomai pacientams, sergantiems sunkiu žarnyno nepraeinamumu. Paciento karščiavimas rodo galimą žarnyno stranguliaciją. Apžiūrint pilvą stebimas išsipūtimas, kuris priklauso nuo obstrukcijos sunkumo bei vietos. Apžiūros metu dėmesys kreipiamas ir į ankstesnius chirurginius randus. Ankstyvoje žarnyno nepraeinamumo stadijoje paprastai stebimos peristaltinės bangos, ypač liesiems pacientams. Auskultuojant girdima suintensyvėjusi žarnyno veikla dėl suintensyvėjusios peristaltikos. Vėlesnėje stadijoje žarnyno garsai yra minimalūs arba jų visai nėra.

Destrukciniam plonosios žarnos nepraeinamumui taip pat būdingi pilvaplėvės dirginimo reiškiniai, pilvo sienos rigidiškumas; apžvalginėje pilvo rentgenogramoje matomi skysčio ir dujų paviršiai plonosios žarnos projekcijoje ir nematyti dujų šešėlių storosios žarnos projekcijoje [1].

Diagnostika. Klinikinėje praktikoje žarnyno nepraeinamumo diagnozę nustatyti nesudėtinga, daug sunkiau įvertinti nepraeinamumo pobūdį. Remiantis anamnezės duomenimis, galima nustatyti kliūtis žarnyne galimą lokalizaciją ir nepraeinamumo priežastį, tačiau tiksliai šio sutrikimo priežastis nustatoma atlikus instrumentinius tyrimus arba įvertinus operacinius radinius.

Kompiuterinė tomografija (KT) su intraveniniu kontrastavimu tebėra auksinis standartas, kurio jautrumas svyruoja nuo 73% iki 100%, o specifiskumas nuo 61% iki 100%, diagnozuojant stranguliacinį žarnyno nepraeinamumą [9]. Sumažėjęs žarnyno sienelės tankis (hipodensiškumas) KT vaizduose yra specifiskiausias žarnyno išemijos požymis, kurio specifiskumas yra nuo 94% iki 100%.

Įtarus stranguliacinį žarnyno nepraeinamumą ar žarnyno išemiją, būtina atlikti KT, kadangi šiuo atveju kiekviena uždelsta minutė gali lemti negrįžtamus pakitimus žarnyne. Jeigu atliekama pilvo KT su intraveniniu kontrastavimu, nemandama destruktinio žarnyno nepraeinamumo ir atliekamas kontrasto slinkimo rentgenologinis tyrimas, rentgenogramą rekomenduojama atlikti po 4 ir 24 val. nuo kontrastinės masės išgėrimo.

Trys KT radiniai: padidėjęs žarnyno sienos hipoden-

siškumas (ir neryškėjimas sušvirkštus kontrastą), uždaro kilpos obstrukcija ir difuzinis mezenterinis miglotumas yra pakankami ir tikslūs diagnozuoti stranguliacinį žarnyno nepraeinamumą [4].

Kiti obstrukcijai būdingi radiniai yra žarnyno sienelės sustorėjimas (>3 mm) dėl jos edemos, skysčio buvimas tarp žarnyno kilpų ir silpnas intraveninis kontrastavimas dėl hipoperfuzijos. Kiti vertinami požymiai: žarnos pasaito pilnakraujystė arba kraujosruva, dujos žarnos sienelėje, neįprasta mezenterinių kraujagyslių eiga, ascito kiekis. Vis dėlto, žarnos išemijos ir infarktacijos požymių nebuvimas neatmeta stranguliacijos galimybes.

Esant kontraindikacijų arba nesant galimybių atlikti KT, pirmo pasirinkimo tyrimas yra apžvalginė pilvo rentgenograma. Požymiai, kuriems esant būtina atlikti apžvalginę pilvo rentgenogramą, yra: išpūstas lignonio pilvas, vėmimas, suaktyvėjusi peristaltika, anksčiau buvę obstipacijų epizodai, ankstesnės pilvo organų operacijos, pacientas vyresnis nei 50 metų.

Plonosios žarnos nepraeinamumui būdinga: kintantis skysčio ir dujų santykis skrandyje, „Kloiberio dubenėliai“, žarnos „arkos“, dujų nebuvimas storioje žarnoje.

Storosios žarnos nepraeinamumui būdinga: fekalijų kaupimasis virš kliūtis, storosios žarnos išsipūtimas, taurės ir arkos storosios žarnos linkių aukštyje, stebimas gigantinis ir vienas oro tarpas.

Stranguliacinis žarnyno nepraeinamumas dėl įstrigusios pilvo sienos išvaržos daugumai lignonų kliniškai nustatomas gan lengvai ir laiku. Jei įstrigimas komplikuojasi stranguliacija, tai paprastai žarnos nekrozė įvyksta iki atvykimo į lignoninę. Operaciją, esant nekrozei, beveik visada pavyksta užbaigti pirmine žarnos jungtimi [9,11]

Ultragarso naudojimas diagnozuojant obstrukciją yra labai ribotas, o pakankamai vizualizacijai gali trukdyti oras, tačiau pilvo sonografija vis tiek gali padėti diagnozuoti stranguliacinę obstrukciją.

Diagnozuojant obstrukciją magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) jautrumas yra panašus į KT, tačiau tai prasčiau prieinamas bei gerokai ilgesnės trukmės tyrimas, todėl jis nėra pirmo pasirinkimo. MRT tyrimas taikomas hemodinamiškai stabilios būklės pacientams, kuriems yra kontraindikacijų dėl radiacinės apšvitos ir tik retais atvejais, nesant kitų pasirinkimų. Nustatant storosios žarnos nepraeinamumą, auksinio standarto tyrimas yra kolonoskopija.

Pacientams, kuriems diagnozuotas arba įtariamas žarnyno nepraeinamumas, reguliariai reikia tirti natrio, chloro, kalio, bikarbonato jonų ir kreatinino koncentraciją serume. Esant stranguliacijai, gali būti nustatyta leukocitozė, tačiau padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius nebūtinai nurodo stranguliacinį žarnyno nepraeinamumą. Ir atvirkščiai, leuko-

citozės nebuvimas neleidžia atmesti stranguliacijos. Padidėjęs laktato kiekis gali rodyti žarnyno išemiją arba nekrozę.

Galimi laboratoriniai radiniai, esant stranguliaciniam žarnų nepraeinamumui, yra leukocitozė ($>10\,000/\text{mm}^3$), padidėjęs laktato kiekis, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis ($>75\text{ mg/l}$). Labai didelis amilazės kiekis gali nurodyti išemiją, perforaciją ar pankreatitą.

Literatūroje aptinkama straipsnių, kuriuose aprašomi biocheminiai kraujo tyrimų žymenys, galintys specifiskai diagnozuoti besiformuojančią stranguliaciją bei nekrozę: žarnos sienelės riebalinės rūgšties baltymas I-FABF, kuris yra ypač specifiškas ir stebimas pacientams, sergantiems žarnų išemija, alfa gliutinationo S transferazė α -GST, kurios jautrumas siekia nuo 20 iki 80%, o specifiskumas iki 85% [12].

Gydymas. Pacientų, sergančių žarnyno nepraeinamumu, operacinis gydymas datuojamas III-IV a. prieš Kristų, kai Praksagoras aprašė atliktą enterokutaninę fistulę žarnyno nepraeinamumui palengvinti. Nepaisant šio sėkmingo operacinio gydymo, iki pat XIX a. pabaigos pacientai dažniausiai būdavo gydomi konservatyviai, įprastai bandant manipuluoti išvaržomis, vartojant vidurių laisvinamuosius vaistus, pasitelkiant sunkiuosius metalus (pvz., šviną, gyvsidabrį) ir bandant pašalinti toksines medžiagas iš kraujo. Vėliau, pradėjus taikyti antiseptines ir aseptines priemones, operatyvinė intervencija tapo saugesnė ir priimtinesnė [13].

Mirtingumas nuo negydomo stranguliacinio žarnyno nepraeinamumo yra 100%, todėl esant visiškam žarnyno nepraeinamumui ir nustatius žarnos išemiją, ligonis turi būti operuojamas. Absoliučios kontraindikacijos konservatyviam gydymui yra įtariama išemija, storosios žarnos nepraeinamumas, uždaro ciklo obstrukcija, ūmi įstrigusis išvarža ir perforacija.

Pradinis pacientų, sergančių plonosios žarnos nepraeinamumu, gydymas turėtų būti nukreiptas į gydymą skysčiais ir skrandžio nazogastrinę dekompresiją, kad būtų išvengta tolesnio žarnyno skysčio ir oro kaupimosi. Beto, nazogastrinė dekompresija sumažina aspiracijos galimybę ir palengvina vėmimą [11,14]. Operacijos metu užsisukusi žarna atsukama ir fiksuojama, o įvykus nekrozei – rezekuojama.

Esminiai chirurginio gydymo momentai: pašalinti kliūtį. Po to - rezekuoti nekrotinį ar abejotiną segmentą. Galiausiai - vientisumo atkūrimas arba kolostomos ar enterostomos suformavimas. Esant įstrigusiai išvaržai, išlaisvinama žarna. Priklausomai nuo situacijos, atkūrus žarnyno kraujotaką, žarnų būklė vertinama operacijos metu ar atliekama pakartotinė operacija, siekiant įvertinti praėjusios operacijos naudą. Nustačius akivaizdžią plonosios žarnos gangreną ir įvertinus paciento būklę, viena iš galimybių yra užsiūti laparotominę žaizdą ir kaip paliatyvų gydymą skirti narkotinius analgetikus.

Antibiotikai gali palengvinti stranguliacijos sukeltus simp-

tomus esant uždaro kilpos obstrukcijai. Antros kartos cefalosporinai arba pirmos kartos cefalosporino ir metronidazolo derinys yra racionali praktika perioperacinei profilaktikai tiek esant įprastai, tiek stranguliacinei obstrukcijai [3].

Išvados

1. Destrukcinio žarnyno nepraeinamumo klinikiniai simptomai: pilvo skausmas, vėmimas, vidurių pūtimas ir vidurių užkietėjimas.

2. Tikslią žarnyno nepraeinamumo diagnozę galima nustatyti tik atlikus instrumentinius tyrimus ir kompiuterinę tomografiją.

3. Svarbi ankstyva diagnostika, kad būtų išvengta negrįžtamų žarnyno pažeidimų ir sumažinta sergamumo bei mirtingumo rizika.

Literatūra

- Pundzius J. Chirurgija. I tomas. Kaunas: Vitae Litera, 2013.
http://www.esparama.lt/es_parama_pletra/failai/ESFproduktai/2013_Tomas_1_Chirurgija_bendroji_dalis.pdf
- Burkill G, Bell J, Healy J. Small bowel obstruction: the role of computed tomography in its diagnosis and management with reference to other imaging modalities. *Eur Radiol* 2001;11(8):1405-22.
<https://doi.org/10.1007/s003300100882>
- Huang X, Fang G, Lin J, Xu K, Shi H, Zhuang L. A Prediction Model for Recognizing Strangulated Small Bowel Obstruction. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:7164648.
<https://doi.org/10.1155/2018/7164648>
- Millet I, Boutot D, Faget C, Pages-Bouic E, Molinari N, Zins M, et al. Assessment of Strangulation in Adhesive Small Bowel Obstruction on the Basis of Combined CT Findings: Implications for Clinical Care. *Radiology* 2017;285(3):798-808.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2017162352>
- Jones J. Small bowel obstruction | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. <https://radiopaedia.org/articles/small-bowel-obstruction>
- Griffiths S, Glancy DG. Intestinal obstruction. *Surg - Oxf Int Ed* 2017;35(3):157-64.
<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.12.005>
- Intestinal Obstruction: Evaluation and Management. <https://read.qxmd.com/read/30215917/intestinal-obstruction-evaluation-and-management>
- Jancelewicz T, Vu LT, Shawo AE, Yeh B, Gasper WJ, Harris HW. Predicting strangulated small bowel obstruction: an old problem revisited. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13(1):93-9.
<https://doi.org/10.1007/s11605-008-0610-z>
- Millet I, Taourel P, Ruyer A, Molinari N. Value of CT findings to predict surgical ischemia in small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25(6):1823-35.

<https://doi.org/10.1007/s00330-014-3440-2>

10. Schwartz's Principles of Surgery. 11e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2576>
11. Sabiston Textbook of Surgery. 20th Edition. <https://www.elsevier.com/books/sabiston-textbook-of-surgery/townsend/978-0-323-29987-9>
12. van Oudheusden TR, Aerts BA, de Hingh IH, Luyer MD. Challenges in diagnosing adhesive small bowel obstruction. *World J Gastroenterol* 2013;19(43):7489-93. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7489>
13. Ojha A, Jalaj A, Tiwari S, Mujalde V. Diagnosis and management of subacute intestinal obstruction: a prospective study. *J Evol Med Dent Sci* 2014;3(26):7326-7340.
14. Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(6):28. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0566-9>

STRANGULATING BOWEL OBSTRUCTION: DIAGNOSIS AND TREATMENT

R. Kedikas

Keywords: intestinal failure due to strangulation, intestinal obstruction.

Summary

This article focuses on strangulating bowel obstruction and highlights the health risks of this condition. It discusses the main causes, clinical symptoms, and treatment of strangulating bowel obstruction. The aim of the article is to increase public and healthcare professionals' understanding of this dangerous condition and to promote early diagnosis and treatment.

Correspondence to: renatas.kedikas@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-09-25

GELEŽIES STOKOS ANEMIJA: ETIOLOGIJA, KLINIKINIAI SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Vilius Kerpauskas¹, Vaiva Kručiūtė¹, Gintarė Petreikytė²

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

² Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

Raktažodžiai: geležies stokos anemija, etiologija, simptomai, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Geležies stokos anemija (GSA) yra dažniausia anemijos forma visame pasaulyje, ypač paplitusi tarp vaisingo amžiaus moterų, vaikų ir vyresnio amžiaus žmonių. GSA išsivysto dėl nepakankamo geležies kiekio organizme, kuris lemia sumažėjusią hemoglobino gamybą ir sutrikusią deguonies pernašą į audinius. Pagrindinės GSA priežastys – nepakankamas geležies suvartojimas su maistu, sutrikęs jos pasisavinimas, padidėjęs poreikis arba geležies netekimas dėl kraujavimo. Klinikiniai simptomai įvairūs – nuo nuovargio ir dusulio iki pažinimo sutrikimų. Diagnozė nustatoma remiantis laboratoriniais tyrimais, tokiais kaip hemoglobino ir feritino koncentracijų nustatymas. Gydymui taikomi geležies preparatai, kurie gali būti skiriami per burną arba intraveniniu būdu, atsižvelgiant į deficito sunkumą ir preparatų toleravimą. Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra būtini siekiant išvengti komplikacijų ir pagerinti paciento gyvenimo kokybę.

Įvadas

Geležies stokos anemija yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų anemijos formų, kuri atsiranda dėl nepakankamo geležies kiekio organizme. Ši būklė dažniausiai pasitaiko vaisingo amžiaus moterims, vaikams bei vyresnio amžiaus žmonėms [1]. Geležies trūkumas lemia nepakankamą hemoglobino gamybą, dėl kurios pablogėja deguonies pernešimas į audinius. Tai gali sąlygoti įvairių simptomų pasireiškimą – nuo lėtinio nuovargio ir dusulio iki sumažėjusio darbingumo ir pažinimo funkcijų sutrikimų. Geležies stokos anemija vystosi dėl įvairių priežasčių, tarp kurių yra netinkama mityba, sutrikęs geležies pasisavinimas, padidėjęs jos poreikis ar praradimas dėl kraujavimo. Straipsnyje apžvelgiamos

pagrindinės šios būklės etiologinės priežastys, klinikiniai požymiai, diagnostikos metodai ir efektyvūs gydymo būdai, padedantys laiku atpažinti ir gydyti šią dažną, tačiau vis dar nepakankamai įvertinamą sveikatos problemą [1-4].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir apžvelgti geležies stokos anemijos etiologiją, klinikinius simptomus, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizė atlikta naudojant mokslinių publikacijų duomenų bazes. Literatūros ieškota PubMed, Cochrane Library, Google Scholar duomenų bazėse. Buvo naudoti raktažodžiai: geležies stokos anemija, etiologija, simptomai, diagnostika, gydymas (angl. iron deficiency anemia, etiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment). Į literatūros apžvalgą įtraukta 10 straipsnių anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Geležies stokos anemiją sukeliančius veiksnius galima sugrupuoti į tris pagrindines kategorijas: nepakankamas geležies pasisavinimas ar gavimas, padidėjęs geležies poreikis bei geležies netekimas dėl kraujavimo [1,4].

Nepakankamas geležies gavimas gali būti dėl mažai hemo geležies turinčios vegetariškos ar veganiškos dietos. Taip pat geležies stoka dažna skurdžiose šalyse, kuriose vyrauja maisto nepritekliai [1,4].

Nepakankamas geležies pasisavinimas gali būti susijęs su geležies absorbcijos inhibitorių, pvz. fitatų ir polifenolių, vartojimu. Fitatų galima rasti įvairiose pupelėse, sėklose ir riešutuose, o polifenolių gausu kavoje, arbatoje, vyne bei ankštiniuose augaluose. Fitatai ir polifenoliai slopina ne hemo geležies pasisavinimą, o, pavyzdžiui, kalcis inhibuoja tiek hemo, tiek ne hemo geležies pasisavinimą [5].

Geležies poreikis didesnis būna vaikams ir nėščiosioms. Šį poreikį didina eritropoezę stimuliuojančių preparatų vartojimas [1,4,5].

Kliniškai bene svarbiausia geležies stokos anemiją sukelianti priežastis yra kraujavimas. Su kiekvienu ml kraujo netenkama apie 0,4-0,5 mg geležies. Premenopauzinio amžiaus moterys geležies daugiausia netenka menstruacijų metu. Tuo tarpu moterys po menopauzės ir vyrai dažniausiai kraujuoja iš virškinamojo trakto. Kraujo donorystė taip pat didina geležies stokos anemijos riziką, nes duodant kraujo netenkama apie 250 mg geležies [1,4,6].

Klinikiniai simptomai. Jeigu anemija vystosi lėtai, simptomų gali ir nebūti. Tokiais atvejais anemija gali būti atsitiktinis radinys, atliekant bendrą kraujo tyrimą. Kai simptomų yra, jie būna dvejopos kilmės. Dėl anemijos pacientą gali varginti galvos skausmas, nuovargis, sumažėjusi išvermė bei dusulys fizinio krūvio metu. Kita grupė simptomų pasireiškia dėl geležies trūkumo. Tai šalčio netoleravimas, sunkumas susikaupti ir alopecija. Taip pat galimas pika fenomenas, pasireiškiantis potraukiu valgyti molį, muilą, smėlį ir kitus nevalgomus daiktus [1,4,6,7].

Diagnostika. Geležies stokos anemijos diagnozė paremta fiziniu paciento ištyrimu bei laboratoriniais kraujo tyrimais.

Atliekant objektyvų paciento ištyrimą, galima pastebėti tachikardiją, blyškią odą bei nagų guolius, silpno prisipildymo pulsą, sistolinį širdies ūžesį. Nepriklausomai nuo to, ar yra ar nėra anemijos, dėl geležies stokos pacientas gali skųstis difuzine alopecija, sausa oda, koilonichija (neįprastai ploni, plokšti ar net įgaubti nagai), burnos kampų uždegimu, glositu [1,4,7].

Pagal PSO, anemija diagnozuojama, kai hemoglobino lygis kraujyje yra mažesnis nei 130 g/L vyrams ir mažesnis nei 120 g/L moterims [6]. Norint patvirtinti geležies stoką kaip anemijos priežastį, atliekamas feritino tyrimas. Skirtingoje literatūroje žemutinė feritino riba nurodoma nuo 15 iki 30 µg/L. Tačiau feritinas yra ūmios fazės baltymas ir jo padaugėja esant lėtiniam uždegimui. Tiriant tokios būklės pacientą, žemutinė feritino riba yra 100 µg/L. Transferino, baltymo, pernešančio geležį organizme, koncentracija būna padidėjusi. Tačiau transferinas yra neigiamas ūmios fazės baltymas ir, esant lėtinei ligai ar uždegimui, jo koncentracija gali sumažėti arba būti normali. Serumo geležies koncentracija ir transferino saturacija taip pat būna sumažėjusios. Ilgai trunkant geležies stokos anemijai, eritrocitai būna mikrocitiški ir hipochromiški. Tą parodo sumažėję MCV ir MCH. Tačiau šių rodiklių diagnostinė reikšmė gali būti ribota, nes dėl sąlyginai ilgų eritrocitų gyvavimo trukmės šie ląstelių pokyčiai įvyksta gana vėlai [1-4,8].

Diagnozavus geležies stokos anemiją, svarbu rasti ją sukėlusią priežastį. Vyrus bei postmenopauzinio periodo moteris reikėtų iširti dėl kraujavimo iš virškinamojo trakto. Šiam tikslui turėtų būti atliekama gastrokopija bei kolonoskopija. Premenopauzinio amžiaus moterys šiems tyrimams

turėtų būti siunčiamos, jeigu joms pasireiškė žarnyno ligos simptomai arba jų ar pirmos eilės giminaičių anamnezėje yra kolorektalinis vėžys. Taip pat jos turėtų būti siunčiamos endoskopiniams tyrimams, jeigu nepavyko surasti kitos priežasties, tiksliai paaiškinančios geležies stokos anemiją. Jeigu atlikus šiuos tyrimus patologijos nenustatyta, vertėtų ieškoti kitų geležies stokos anemijos priežasčių. Galima atlikti tyrimus dėl celiakijos, autoimuninio gastrito, H. pylori infekcijos ir kitus [6].

Gydymas. Geležies stokos anemija gydoma geležies preparatais. Šie preparatai gali būti vartojami peroraliai arba parenteraliai.

Peroraliai dažniausiai skiriamos geležies druskos, pavyzdžiui, geležies sulfatas. Atliekami tyrimai ir su kitomis geležies formomis, tokiomis kaip liposominė geležis arba hemo geležies polipeptidas, tačiau geležies druskos šiuo metu išlieka aukšiniu standartu [1,9].

Geriamieji geležies preparatai gali sukelti įvairių nepageidaujamą poveikį. Dažniausiai pasireiškia diskomfortas pilve, pykinimas, vidurių užkietėjimas arba viduriavimas [1,9].

Anksčiau buvo įprasta skirti geriamuosius geležies preparatus didelėmis dozėmis kelis kartus per dieną. Šiuo metu daugėja duomenų, kad mažesnės ir per vieną kartą skiriamos dozės, pvz., 15 mg elementinės geležies per parą, turi tokį patį efektą serumo feritino koncentracijai kaip ir didelės, pvz., 150 mg elementinės geležies, per kelis kartus išskaidytos dozės. Taip pat vieną kartą per dieną skiriant mažesnę dozę, sumažėja ir nepageidaujamų reakcijų dažnis. Kartu su geležies preparatais reikėtų skirti ir vitamino C preparatus – jie pagerina absorbciją [1,2,4,9,10].

Parenteriniai geležies preparatai skiriami, kai pacientas nereaguoja į gydymą geriamąja geležimi arba jos netoleruoja. Taip pat parenterinė geležis rekomenduojama pacientams, turintiems žinomų absorbcijos sutrikimų, pvz., po žarnyno ar bariatrinės operacijos. Parenterinė geležis taip pat indikuotina, kai geležies poreikis yra toks didelis, kad jo negalima kompensuoti geriamaisiais geležies preparatais. Dar viena indikacija yra nuolatinis kraujavimas [9,10].

Išvados

1. Geležies stokos anemija yra dažniausia anemijos forma, įprastai susijusi su mitybos nepakankamumu, sutrikusiu geležies pasisavinimu ar kraujavimu.

2. Ankstyvieji simptomai gali būti neaiškūs, todėl liga dažnai nustatoma atsitiktinai, atliekant kraujo tyrimus.

3. Diagnozei nustatyti svarbūs laboratoriniai tyrimai, įskaitant hemoglobino ir feritino koncentracijų matavimus.

4. Efektyviausias gydymo būdas yra geležies preparatų skyrimas, tačiau svarbu nustatyti ir pašalinti pagrindinę geležies trūkumo priežastį.

Literatūra

1. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am* 2017;101(2):319-332.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004>
2. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev* 2017;31(4):225-233.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>
3. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* 2022;9(1):e000759.
<https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
4. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021;397(10270):233-248.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0)
5. Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>
6. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* 2021;70(11):2030-2051.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
7. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)* 2021;21(2):107-113.
<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0582>
8. Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(49):847-856.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290>
9. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol* 2019;142(1):8-12.
<https://doi.org/10.1159/000496966>
10. van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, et al. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol* 2024;99(7):1338-1348.
<https://doi.org/10.1002/ajh.27220>

**IRON DEFICIENCY ANEMIA: ETIOLOGY,
CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND
TREATMENT**

V. Kerpauskas, V. Kručiūtė, G. Petreikytė

Keywords: Iron deficiency anemia, etiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment.

Summary

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common form of anemia worldwide, particularly prevalent among women of reproductive age, children, and the elderly. IDA develops due to insufficient iron levels in the body, leading to decreased hemoglobin synthesis and impaired oxygen transport to tissues. The main causes of IDA include inadequate dietary intake, reduced iron absorption, increased iron demand, or iron loss due to bleeding. Clinical symptoms vary, ranging from fatigue and shortness of breath to cognitive impairments. The diagnosis is based on laboratory tests such as hemoglobin and ferritin levels. Treatment involves iron supplementation, both oral and intravenous, depending on the severity of the deficiency and patient tolerance. Early detection and appropriate treatment are crucial for preventing complications and improving patient outcomes.

Correspondence to: viliuskerpaukas123@gmail.com

Gauta 2024-12-03

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CELL ANALYSIS FOR DISEASE IDENTIFICATION

Tadas Kraujalis^{1,2}, Rūta Degutytė¹

¹*Department of Applied Informatics at Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania,*

²*Institute of Cardiology at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Keywords: artificial intelligence, machine learning, deep learning, cell recognition, diseases identification.

Summary

This paper presents a review of traditional machine learning algorithms and artificial neural networks for identifying cellular morphological features, subcellular structures, changes in cell division, and viability. It also discusses their applications in predicting and diagnosing various diseases. Finally, it addresses the limitations and challenges that still persist in cell imaging analysis and the restrictions on the broader use of artificial intelligence in medicine.

Introduction

With the development of technology and increasing computational efficiency, advancements in artificial intelligence (AI) have accelerated. AI has become a highly popular tool in many fields, including biomedical research, fundamentally changing the approach recognizing pathologies. Conventional methods for cell imaging analysis frequently entail manual examination of extensive datasets of microscopic data, which are time-consuming, limited by the complexity and the increasing risk of human error. As the quantity of biomedical imaging data continues to expand, there is a necessity to automate the analysis of imaging data and provide accurate solutions for identifying potential pathologies in a relatively short period of time.

The application of AI-based cell recognition enables researchers to analyze large datasets of images in a more efficient and precise manner. A variety of pathologies are linked to alterations in cellular morphology, division, or viability, which can lead to various diseases. By training AI models on key cell features such as size, shape, and texture, these models can be utilized for a range of tasks, including cell counting, classification, anomaly detection, cell tracking, and analysis. AI models are frequently used to identify alterations

in cellular structures, facilitating the diagnosis and prediction of various diseases, including cancers, Alzheimer's disease, and diabetic retinopathy [1]. In cell image analysis, different AI techniques are employed, with a particular focus on deep learning (DL) algorithms based on convolutional neural networks (CNNs), contingent on the specific problem at hand. CNNs have demonstrated efficacy in the detection of intricate cellular patterns, morphologies, and textures within expansive image datasets.

In this paper, we review AI methods for cells recognition and applications in various diseases prediction or identification. We also discuss limitations and the need for further advancements to make AI-based models more reliable for medical use.

The aim of this review is to provide an overview of the artificial intelligence methods that have been employed for cell recognition and to examine their applications in disease prediction and identification.

Methods

Publications were retrieved from two databases, PubMed and Google Scholar. The papers were selected based on the following keywords and their combinations: artificial intelligence, cell recognition, cell segmentation, transfer learning, and machine learning, disease prediction. The paper includes a total of 22 peer-reviewed articles.

Results

Artificial intelligence (AI)-based models are widely used for the identification of cellular changes, facilitating the diagnosis and prediction of a range of diseases. Machine learning (ML) models are widely applied to detect, classify, and interpret various cell types or structures. For the basic tasks automation such as cell counting or classification, traditional machine learning algorithms, including Random Forests [2], k-Nearest Neighbors (k-NN) [3, 4], and others [5], are used. These models are based on manually extracted

cell features from images, which are then used to determine differences between cells. For example, a k-NN algorithm was used to categorize white blood cells in cases of acute myeloid leukemia by comparing the nearest feature similarities between labeled and unlabeled samples [3]. A total of six features were used as inputs for the training and testing of the classifier. Another application of k-NN approach involved the classification of blasts in acute leukemia into two major forms: acute myelogenous leukemia and acute lymphocytic leukemia [4]. A total of 12 features were extracted from the images of blood samples from patients with acute leukemia. In order to facilitate the process of cell counting a training data preparation and the detection framework were introduced which is based on the multiple random forests algorithm [2]. Additionally, support vector machine algorithm has been applied in drug discovery studies to evaluate the relationship between the resistance of anti-cancer drugs and cancer cell properties [6].

Deep learning is another AI method used to recognize cells by using convolutional neural networks (CNNs) or other neural architectures. This represents a more sophisticated approach that obviates the necessity for manual cell feature extraction, as the model is capable of learning features from images. The images are transformed into pixel values and passed through the neural network's layers, with each layer performing feature extraction. In deeper layers, higher-level features, such as the nucleus, are identified. One of the most prevalent segmentation techniques for cell imaging is U-Net, a specific type of CNN architecture. The primary benefit of this approach is the capacity to attain high levels of segmentation accuracy, even when the quantity of available training data is limited [7]. U-Net and modified U-Net architectures, are commonly used for a range of tasks, including cell counting and detection [8], identification of overlapping cells [9], recognition of subcellular structures [10, 11] and extraction of other cell features [12]. This feature extraction capability has led to the application of U-Net in the diagnosis of various cancers, including breast [13], lung [14], and liver by analyzing liver cell nuclei from histopathology images [15]. Furthermore, a modified U-Net architecture was employed for the segmentation of cellular changes in the retina, with the objective of detecting diabetic retinopathy [16]. Another DL architecture used for cellular image analysis is recurrent neural networks (RNNs). These are designed to process sequential data, such as time series analysis, where future values are predicted based on past data. RNNs have been employed for the purpose of cell tracking through time-lapse microscopy images to detect changes in cell behavior over time, such as cells migration velocity, growth, or mitosis [1]. In the context of blood cell classification, a combination

of CNN and RNN models has been demonstrated to achieve higher accuracy than alternative techniques [17].

CNN-based imaging analysis demonstrates efficacy when models are trained on large target datasets, such as those comprising microscopic images of cells. Nevertheless, the acquisition of a substantial quantity of training data is frequently challenging in the biomedical domain. Training a CNN on a small dataset is generally impractical, as it can lead to poor model performance with unacceptable classification accuracy. Furthermore, training a model from scratch can be a costly and time-consuming process. To address these limitations, transfer learning (TL) models are frequently used in biomedical image analysis. These models are based on the pre-training of deep neural networks on a large dataset (e.g., ImageNet) for generic object recognition, followed by fine-tuning them on target datasets such as microscopic images of cells. This approach reduces the time required for training and improves performance because the majority of layers in the neural network, which recognize common features (e.g., edges, shapes or texture in images), remain unchanged, while only small proportion of layers are retrained on the specific dataset. This approach is especially advantageous when the target dataset limited in size but related to the dataset used for pre-training. Transfer learning is widely used for various biomedical image classification tasks [18]. For example, it has been applied to identify 11 distinct categories of serous cells based on their morphology and texture [19], to classify oral squamous cell carcinoma histopathology images [20], and to identify white blood cells as healthy or diseased in blood cancer such as leukemia [21]. TL has also been successfully used in the segmentation of subcellular structures, including nuclei, which is a crucial parameter for the detection and grading of cancerous cells [22].

Traditional ML algorithms like random forest or k-NN, are capable of performing well across a range of tasks. However, their accuracy is often constrained by the quality of manual feature extraction. Despite the significant progress in deep learning algorithms and their advanced performance across numerous fields, there remain some challenges in applying them to the biomedical domain. Training DL models requires large amounts of high quality, annotated data to properly learn millions of parameters. However, the process of gathering and annotating large datasets in the biomedical field is costly and time-consuming largely due to the necessity for highly specialized expertise. A further common issue in the biomedical domain using machine learning is that of overfitting. This occurs when a model performs well on the training data but is unable to make accurate predictions or classifications on new, unseen data. Overfitting may occur when the training data is limited or

noisy, resulting in the model learning not only the underlying patterns but also irrelevant details or noise. Additionally, some cell imaging analysis models based on AI demonstrate satisfactory performance on the data they were trained on but may exhibit reduced accuracy when new datasets are used from disparate research centers or imaging techniques. Deep learning models are regarded as a class of black box systems, making it difficult to interpret how their results were obtained. This lack of interpretability presents a challenge to the direct application of such models in clinical workflows. Consequently, the outputs of these models are often treated as recommendations for experts in the field rather than definitive conclusions. Another limitation is the difficulty of integrating AI-based models into laboratories or clinics in a rapid and straightforward manner. This would enable researchers or clinicians to use these models in their daily work. Furthermore, training DL models from scratch remains computationally expensive process, requiring the use of specialized hardware, such as graphics processing units (GPUs), to handle the large volumes of data. This leads to high power demands and is often time-consuming.

Conclusions

1. This paper presents a review of the various artificial intelligence models that have been demonstrated as advancing techniques for cellular analysis, enabling the identification and classification of cells for disease diagnosis and prediction. Furthermore, this paper examines the shortcomings of existing machine learning-based methods for cell recognition and considers the challenges associated with the implementation of these approaches in a clinical setting.

2. Given these limitations, it is evident that algorithms and models require more precise tuning in order to facilitate accurate problem identification.

References

- Liu Z, Jin L, Chen J, Fang Q, Ablameyko S, Yin Z, et al. A survey on applications of deep learning in microscopy image analysis. *Computers in biology and medicine* 2021;134:104523. <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2021.104523>
- Jiang N, Yu F. A cell counting framework based on random forest and density map. *Applied sciences* 2020;10(23):8346. <https://doi.org/10.3390/app10238346>
- Prakisya NPT, Liantoni F, Hatta P, Aristyagama YH, Setiawan A. Utilization of K-nearest neighbor algorithm for classification of white blood cells in AML M4, M5, and M7. *Open Engineering* 2021;11(1):662-8. <https://doi.org/10.1515/eng-2021-0065>
- Supardi N, Mashor M, Harun N, Bakri F, Hassan R, editors. Classification of blasts in acute leukemia blood samples using k-nearest neighbour. 2012 IEEE 8th international colloquium on signal processing and its applications; 2012: IEEE. <https://doi.org/10.1109/CSPA.2012.6194769>
- Zhang J, Wu J, Zhou XS, Shi F, Shen D, editors. Recent advancements in artificial intelligence for breast cancer: Image augmentation, segmentation, diagnosis, and prognosis approaches. *Seminars in Cancer Biology*; Elsevier 2023. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.09.001>
- Dara S, Dhamecherla S, Jadav SS, Babu CM, Ahsan MJ. Machine learning in drug discovery: a review. *Artificial Intelligence Review* 2022;55(3):1947-99. <https://doi.org/10.1007/s10462-021-10058-4>
- Ronneberger O, Fischer P, Brox T, editors. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Medical image computing and computer-assisted intervention-MICCAI 2015: 18th international conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, proceedings, part III* 18; 2015: Springer.
- Falk T, Mai D, Bensch R, Çiçek Ö, Abdulkadir A, Marrakchi Y, et al. U-Net: deep learning for cell counting, detection, and morphometry. *Nature Methods* 2019;16(1):67-70. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0261-2>
- Nurçin FV, Imanov E. Segmentation of overlapping red blood cells for malaria blood smear images by U-net architecture. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics* 2021;11(8):2190-3. <https://doi.org/10.1166/jmihi.2021.3757>
- Long F. Microscopy cell nuclei segmentation with enhanced U-Net. *BMC Bioinformatics* 2020;21(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3332-1>
- Alom MZ, Yakopcic C, Taha TM, Asari VK, editors. Nuclei segmentation with recurrent residual convolutional neural networks based U-Net (R2U-Net). *NAECON 2018-IEEE National Aerospace and Electronics Conference*; 2018: IEEE. <https://doi.org/10.1109/NAECON.2018.8556686>
- Siddique N, Paheding S, Elkin CP, Devabhaktuni V. U-net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications. *IEEE access*. 2021;9:82031-57. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3086020>
- Lu X, You Z, Sun M, Wu J, Zhang Z. Breast cancer mitotic cell detection using cascade convolutional neural network with U-Net. *Math Biosci Eng* 2021;18:673-95. <https://doi.org/10.3934/mbe.2021036>
- Naseer I, Akram S, Masood T, Rashid M, Jaffar A. Lung cancer classification using modified U-Net based lobe segmentation and nodule detection. *IEEE Access* 2023;11:60279-91. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3285821>
- Lal S, Das D, Alabhya K, Kanfode A, Kumar A, Kini J. NucleiSegNet: Robust deep learning architecture for the nuclei segmentation of liver cancer histopathology images. *Computers in Biology and Medicine* 2021;128:104075. <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2020.104075>

16. Sambyal N, Saini P, Syal R, Gupta V. Modified U-Net architecture for semantic segmentation of diabetic retinopathy images. *Bio-cybernetics and Biomedical Engineering* 2020;40(3):1094-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2020.05.006>
17. Patil A, Patil M, Birajdar G. White blood cells image classification using deep learning with canonical correlation analysis. *IRBM* 2021;42(5):378-89. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2020.08.005>
18. Atasever S, Azginoglu N, Terzi DS, Terzi R. A comprehensive survey of deep learning research on medical image analysis with focus on transfer learning. *Clinical Imaging* 2023;94:18-41. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.11.003>
19. Baykal E, Dogan H, Ercin ME, Ersoz S, Ekinci M. Transfer learning with pre-trained deep convolutional neural networks for serous cell classification. *Multimedia Tools and Applications* 2020;79:15593-611. <https://doi.org/10.1007/s11042-019-07821-9>
20. Panigrahi S, Nanda BS, Bhuyan R, Kumar K, Ghosh S, Swarnkar T. Classifying histopathological images of oral squamous cell carcinoma using deep transfer learning. *Heliyon* 2023;9(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13444>
21. Saleem S, Amin J, Sharif M, Anjum MA, Iqbal M, Wang S-H. A deep network designed for segmentation and classification of leukemia using fusion of the transfer learning models. *Complex & Intelligent Systems* 2021:1-16. <https://doi.org/10.1007/s40747-021-00473-z>
22. Reis HC, Turk V. Transfer learning approach and nucleus segmentation with MedCLNet colon cancer database. *Journal of Digital Imaging* 2023;36(1):306-25. <https://doi.org/10.1007/s10278-022-00701-z>

DIRBTINIO INTELEKTO TAIKYMAS LIGŲ DIAGNOSTIKAI: LAŠTELIŲ VAIZDŲ ANALIZĖ

T. Kraujalis, R. Degutytė

Raktažodžiai: dirbtinis intelektas, mašininis mokymasis, g-
luminis mokymasis, ląstelių atpažinimas, ligų identifikavimas.

Santrauka

Šiame straipsnyje nagrinėjamas tradicinių mašininio mokymo
algoritmų ir dirbtinių neuroninių tinklų taikymas ląstelių morfolo-
ginių savybių, viduląstelių struktūrų, dauginimosi procesų ir mo-
bilumo pokyčių identifikavimui. Aptariama, kaip šie metodai gali
būti naudojami nustatant įvairių ligų pradžią ar pažengusias jų for-
mas. Be to, analizuojami trūkumai ir iššūkiai, kurie riboja dirbtinio
intelektu taikymą ląstelių atpažinime ir medicinoje.

Adresas susirašinėti: tadas.kraujalis@lsmu.lt

Gauta 2024-11-15

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS ENDOTIPAI IR JŲ GYDYMO SPECIFIKA

Matas Kuncė¹, Arnoldas Morozas²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Ausų, nosies, gerklės ligų centras*

Raktažodžiai: obstrukcinė miego apnėja, endotipas, patofiziologija, tikslinis gydymas.

Santrauka

Obstrukcinė miego apnėja yra anatomiškai ir fiziologiškai nevienalytė liga. Anatominių ypatumų nulemtas viršutinių kvėpavimo takų polinkis subliukšti yra pagrindinis obstrukcinės miego apnėjos etiopatogenetinis veiksnys. Tačiau kvėpavimo sutrikimų sunkumas ir patofiziologiniai mechanizmai skiriasi skirtingose pacientų grupėse. Neanatominiai obstrukcinę miego apnėją nulemiantys veiksniai apima sutrikusią viršutinių kvėpavimo takų raumenų funkciją, žemą kvėpavimo sužadavimo slenkstį bei atsako kilpą. Kiekvienas iš šių endotipų obstrukcinę miego apnėją sergančiam pacientui gali pasireikšti kartu arba atskirai. Endotipų nustatymas leidžia taikyti individualizuotą obstrukcinės miego apnėjos gydymą.

Įvadas

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra lėtinė liga, kuriai būdingas dalinis (hipopnėja) arba visiškas (apnėja) viršutinių kvėpavimo takų (VKT) subliūškimas, sukiantis epizodines hipoksijas ir miego fragmentaciją [1]. OMA paplitimas bendroje populiacijoje siekia maždaug 54% ir dažniau nustatomas vyresniame amžiuje, nutukusiems asmenims ir vyrams [2]. Pagrindiniai OMA simptomai, pasireiškiantys nakties metu, yra knarkimas ir pabudimas su dusulio pojūčiu. Dienos metu pasireiškiantys simptomai yra padidintas mieguistumas, galvos skausmas ir dirglumas. Ilgainiui šie simptomai gali lemti kognityvinių funkcijų blogėjimą [3]. OMA patogenezėje išsivystanti hipoksemija, oksidacinis stresas, uždegimas, simpatinės nervų sistemos aktyvacija, smegenų žievės sužadinimas, tachikardija ir vazokonstrikcija ilgainiui gali lemti medžiagų apykaitos, širdies ir kraujagyslių sistemos bei smegenų kraujotakos komplikacijas [4]. OMA yra sudėtingas ir nevienalytis sutrikimas, kurio įvairialypiškumą nulemia simptomai, gretutinės ligos, anatominiai ypatumai ir

patofiziologiniai mechanizmai [5]. OMA sunkumo laipsnis apibrėžiamas polisomnografiniu apnėjos-hipopnėjos indeksu (AHI), o gydymas remiasi individualizuoto gydymo lūkesčių neatitinkančiu nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose palaikymu (angl. continuous positive airway pressure, CPAP) [6]. Pacientų suskirstymas į mažesnes ir homogeniškesnes grupes, remiantis ligą nulemiančiais patofiziologiniais mechanizmais, yra vadinamas endotipavimu. Išskiriami keturi pagrindiniai OMA endotipai, atsižvelgiant į vyraujančią patofiziologinį mechanizmą: VKT anatominis pokyčius, sutrikusią VKT raumenų funkciją, žemą kvėpavimo sužadavimo slenkstį ir atsako kilpą [7]. OMA endotipų pritaikymą klinikinėje praktikoje sąlygoja gebėjimas juos kiekybiškai išmatuoti ir keisti, pritaikant tikslinius gydymo metodus [8].

Tyrimo tikslas – apžvelgti skirtingus obstrukcinės miego apnėjos endotipus, kiekybinį jų vertinimą ir gydymo ypatumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta „PubMed“, „ScienceDirect“ medicinos duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Detalesnei analizei atrinkti ne senesni nei 5 metų literatūros šaltiniai, naudojant raktažodžius: obstructive sleep apnea, endotype, pathophysiology, tailored treatment (liet. obstrukcinė miego apnėja, endotipas, patofiziologija, tikslinis gydymas).

Tyrimo rezultatai

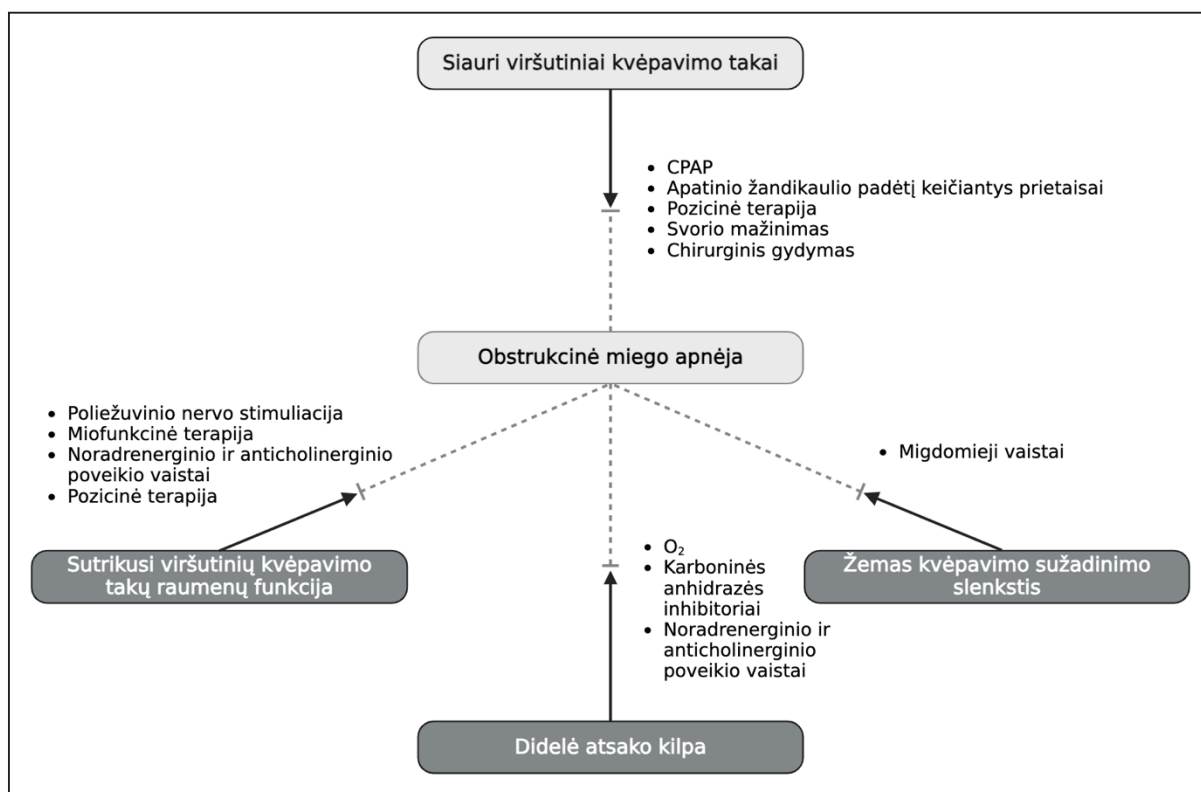
Viršutinių kvėpavimo takų (VKT) anatominiai pokyčiai. VKT susiaurėjimą lemia anatominių struktūrų, tokių kaip minkštojo gomurio, liežuvio, viršutinio ir apatinio žandikaulių, poliežuvinio kaulo, padėties ar matmenų pokyčiai [9]. Ilgas minkštasis gomurys sumažina kvėpavimo takų praeinamumą nosiaryklėje, o didelis liežuvis – burnaryklėje. Sumažėjęs ryklės plotas lemia VKT subliūškimo riziką miego metu [10]. Nutukimas yra pagrindinis siaurų kvėpavimo takų rizikos veiksnys [11]. Riebalinio audinio sankaupos liežuvio

ir ryklės raumenyse arba centrinis nutukimas, mažindamas plaučių tūrį, padidina kvėpavimo takų subliūškimo riziką [1]. OMA gali pasireikšti ir nutukimo neturintiems asmenims, dėl retrognatijos, mažesnių kaukolės ir veido struktūrų ar skysčių persiskirstymo gulint ant nugaros miego metu, dėl to gali padidėti ryklės audinių spaudimas [12].

Kritinis subliūškimo slėgis (P_{crit}) yra standartinis rodiklis, naudojamas nustatyti slėgį, kuris lemia VKT subliūškimą pasyviomis sąlygomis. Kuo didesnė teigiama P_{crit} reikšmė, tuo didesnė VKT subliūškimo rizika. Sveikų suaugusiųjų asmenų P_{crit} yra -13,3 cmH₂O [13]. Daugiau nei pusės OMA sergančių asmenų VKT subliūšksta esant atmosferos slėgiui P_{crit} nuo -2 iki +2 cm H₂O [1]. VKT subliūškimą taip pat galima vertinti pasitelkiant polisomnografijos rodiklius bei antropometrinius duomenis. Rodikliai, tokie kaip hipopnėjų procentas (angl. fraction of hypopneas, $F_{hypopneas}$), apnėjos indeksas ir kvėpavimo įvykio gylis (angl. event depth) vidutiniškai koreliuoja su P_{crit} rodikliu ir leidžia nustatyti didesnę VKT subliūškimo riziką vyresniame amžiuje, esant didesniam kūno masės indeksui (tik kvėpavimo įvykio gylis) ir vyrams [14]. Terapinis CPAP slėgis yra netiesioginis VKT subliūškimo rodiklis, kadangi mažesnis terapinis

CPAP slėgis koreliuoja su labiau neigiamomis P_{crit} vertėmis (kvėpavimo takai yra mažiau linkę subliūšksti) [15]. Tyrėjų įrodyta, kad vertinimo sistema, jungianti juosmens apimtį, obstrukcinių apnėjų procentą, vidutinę apnėjos trukmę ir REM miego fazės metu nustatytą AHI, leidžia efektyviai atskirti dideles ir mažas P_{crit} vertes [16].

Gydymas CPAP aparatu, parinkus optimalų slėgį, užtikrina VKT pralaidumą, tačiau iki 80% pacientų gydymo rekomendacijų nesilaiko [17]. Apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai yra veiksmingiausi asmenims, turintiems nedidelių ar vidutinių struktūrinių defektų ir palankių neanatominių savybių, tokių kaip mažas kilpos atsakas bei gera VKT raumenų funkcija [18]. Dviem trečdaliams pacientų, sergančių OMA, kvėpavimo įvykių skaičius padvigubėja gulint ant nugaros, todėl pozicinė terapija yra veiksminga mažinant VKT subliūškimo riziką pacientams, turintiems pozicinės OMA fenotipą [8]. Svorio mažinimas, pasitelkiant gyvenimo būdo ir mitybos įpročių korekciją, bariatrinę chirurgiją ir farmakologinius gydymo būdus taip pat sumažina VKT riziką subliūšksti. Į gliukagoną panašūs peptido 1 (angl. glucagon-like peptide-1, GLP-1) receptorių agonistai, o konkrečiai GLP-1 ir nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio



1 pav. Obstrukcinės miego apnėjos endotipai ir tiksliniai gydymo metodai

polipeptido (angl. glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) receptoriaus junginys tirzepatidas yra veiksmingi mažinant svorį ir VKT subliūškimo riziką [19]. Minkštųjų audinių operacijos taip pat gali sumažinti OMA sunkumo laipsnį, tačiau, esant mažai ar vidutinei VKT subliūškimo rizikai, anatominių defektų gydymo efektyvumas priklauso nuo patofiziologinių mechanizmų [8].

Sutrikusi viršutinių kvėpavimo takų raumenų funkcija. Ryklės praeinamumą užtikrina plečiamieji raumenys, tokie kaip smakrinis liežuvio raumuo (lot. *musculus genioglossus*) [11]. Šie raumenys gauna nervinius impulsus iš smegenų kamieno ir suaktyvėja įkvėpimo metu. Tačiau nervinių impulsų perdavimas miego metu sumažėja, o tai lemia VKT subliūškimą OMA sergantiems pacientams [12]. Kvėpavimą skatinantys dirgikliai, įskaitant slėgio ar kraujo dujų pokyčius, miego metu gali padidinti plečiamųjų raumenų aktyvumą, tačiau ši OMA endotipą turinčių pacientų raumenų atsakas yra nepakankamas [20]. Sutrikęs nervinių impulsų perdavimas ir knarkimo sukeltas raumenų skaidulų persiskirstymas dėl nuovargio taip pat gali lemti VKT subliūškimą.

Elektromiografija yra standartinis invazinis metodas, naudojamas vertinti VKT raumenų funkciją. Kiti VKT raumenų kompensacijos efektyvumo vertinimo metodai remiasi oro srauto pokyčių nustatymu. Aktyvus P_{crit} yra rodiklis, leidžiantis įvertinti VKT raumenų kompensacijos efektyvumą [8]. Didelis AHI REM miego fazės metu rodo veiksmingą raumenų kompensaciją NREM miego fazės metu [21].

Poliežuvinio nervo stimuliacija gali sumažinti OMA simptomus ir AHI iki 70% [22]. Miofunkcinė terapija veiksmingai padidina ryklės plečiamųjų raumenų tonusą ir sumažina AHI iki 50% [23]. Noradrenerginio ir anticholinerginio poveikio vaistai kombinacijoje, kaip pavyzdžiui atomoksetinas ir oksibutininas, gali pagerinti ryklės plečiamųjų raumenų atsaką į nervinius impulsus miego metu ir sumažinti AHI iki 65% [24]. Tyrimų duomenimis, nustatyta, kad pozicinė terapija gali pagerinti VKT raumenų kompensacinę funkciją šoninėje gulimoje padėtyje [8].

Žemas kvėpavimo sužadinimo slenkstis. Žievėje kylantis kvėpavimo sužadinimas nėra būtina sąlyga kvėpavimo takams atsiverti. Maždaug 20% kvėpavimą sutrikdančių įvykių miego metu įvyksta be kvėpavimo sužadinimo, o 20% atvejų sužadinimas įvyksta, atsivėrus kvėpavimo takams [25]. Apie 30% OMA sergančių pacientų turi žemą kvėpavimo sužadinimo slenkstį. Tokie pacientai pabunda vos tik atsiranda minimalus kvėpavimo pastangų poreikis, dar prieš atsirandant ryklės refleksams, kurie aktyvuoja VKT plečiamuosius raumenis [7]. Tai lemia nepakankamą VKT raumenų aktyvaciją, blogą takų pralaidumą, miego fragmentaciją ir kvėpavimo ritmo sutrikdymą [12].

Dažni prabudimai naktį nulemia miego trūkumą ir padidintą mieguistumą dienos metu.

Kvėpavimo sužadinimo slenkstis įprastai yra vertinamas naudojant slėgio kateterius, kurie yra įstatomi ties antgerklui arba stemplėje [8]. Tačiau kvėpavimo sužadinimo slenkščio rodiklis, apimantis minimalų deguonies įsotinimą (angl. nadir oxygen saturation), AHI ir hipopnėjų procentą, leidžia numatyti, ar asmuo turi žemą kvėpavimo sužadinimo slenkstį, išvengiant invazinių matavimo metodų [26].

Migdomieji vaistai, tokie kaip ezopiklonas, zopiklonas ir zolpidemas, gali padidinti kvėpavimo sužadinimo slenkstį iki 20-30% [8]. Tačiau ši vaistų grupė nėra pakankamai veiksminga mažinant OMA sunkumo laipsnį, nes didelėmis dozėmis vartojami migdomieji vaistai gali prailginti apnėjų epizodus ir ženkliai sumažinti saturaciją.

Atsako kilpa. Pagrindinis OMA požymis – nestabilus kvėpavimas miego metu, kurį reguliuoja dalinio anglies dioksido (CO_2) slėgio pokyčiai. Organizmo jautrumą šiems pokyčiams paaikškina atsako kilpos sąvoka, atspindinti ventiliacijos atsako ir kvėpavimo sutrikimo santykį. Atsako kilpa priklauso nuo to, kaip efektyviai plaučiai, kraujas ir audiniai kaupia ir reguliuoja CO_2 koncentraciją. Ji taip pat priklauso nuo laiko, per kurį CO_2 koncentracijos pokyčiai yra aptinkami kraujyje, ir chemoreceptorių jautrumo CO_2 pokyčiams [27]. Didelio atsako kilpa rodo pernelyg jautrią ventiliacijos kontrolės sistemą, kai ir nežymus kvėpavimo sutrikimas gali sukelti stiprų ventiliacijos atsaką [28].

Polisomnografiniai duomenys, rodantys didelio atsako kilpą, yra NREM miego fazės OMA, aukštas AHI NREM miego fazės metu, trumpesni kvėpavimo įvykiai NREM miego fazės metu, daugiau centrinių ar mišrių kvėpavimo įvykių, didesnis apnėjų procentas, periodinis kvėpavimas (pvz., *Cheyne-Stokes*), trumpi hiperventiliacijos periodai po apnėjos įvykių ir trumpos pauzės tarp kvėpavimo įvykių [8].

Gydymas deguonies terapija ir karboninės anhidrazės inhibitoriais, tokiais kaip acetazolamidas, gali sumažinti atsako kilpą ir 30% sumažinti AHI [29]. Atomoksetinas ir oksibutininas yra veiksmingi mažinant atsako kilpą [8].

Obstrukcinės miego apnėjos endotipai ir tiksliniai gydymo metodai pavaizduoti 1 paveiksle.

Išvados

1. Obstrukcinė miego apnėja yra sudėtinga ir nevienalytė liga, kurios sunkumą lemia endotipai: viršutinių kvėpavimo takų anatominiai ypatumai, sutrikusi viršutinių kvėpavimo takų raumenų funkcija, žemas kvėpavimo sužadinimo slenkstis ir atsako kilpa.

2. Patofiziologiniai mechanizmai, lemiantys didesnę obstrukcinės miego apnėjos sunkumo laipsnį, yra reikšmingi

tuomet, kai viršutinių kvėpavimo takų subliuškimo rizika yra maža ar vidutinė.

3. Obstrukcinės miego apnėjos endotipų nustatymas yra naudingas parenkant pirminį gydymo metodą, numatant gydymo nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takuose palaikymo aparatu efektyvumą ir nustatant asmenų grupes, kurioms reikalingas papildomas gydymas, veikiantis pagrindinius patofiziologinius mechanizmus.

Literatūra

- Pépin JL, Eastwood P, Eckert DJ. Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care. *The European Respiratory Journal* 2022;59. <https://doi.org/10.1183/13993003.01788-2021>
- de Araujo Dantas AB, Gonçalves FM, Martins AA, Alves GÂ, Stechman-Neto J, Corrêa C de C, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep and Breathing* 2023;27:2083-109. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02810-7>
- Iannella G, Magliulo G, Greco A, de Vincentiis M, Ralli M, Maniaci A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042459>
- Liu Y, Abdul Ghafoor A, Hajipour M, Ayas N. Role of precision medicine in obstructive sleep apnoea. *BMJ Medicine* 2023;2(1):e000218. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000218>
- Romero-Peralta S, García-Río F, Resano Barrio P, Viejo-Ayuso E, Izquierdo JL, Sabroso R, et al. Defining the Heterogeneity of Sleep Apnea Syndrome: A Cluster Analysis With Implications for Patient Management. *Arch Bronconeumol* 2022;58(2):125-34. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.022>
- Turnbull CD, Stradling JR. Endotyping, phenotyping and personalised therapy in obstructive sleep apnoea: Are we there yet? *Thorax* 2023;78:726-32. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220037>
- Malhotra A, Mesarwi O, Pepin JL, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2020;26:609-14. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000724>
- Edwards BA, Landry SA, Thomson LDJ, Joosten SA. Sleep apnea endotypes and their implications for clinical practise. *Sleep Medicine* 2025;126:260-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.12.021>
- Garofalo E, Neri G, Perri LM, Lombardo N, Piazzetta G, Antonelli A, et al. Assessment of cephalometric parameters and correlation with the severity of the obstructive sleep apnea syndrome. *J Transl Med* 2024;22(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05194-8>
- Hartfield PJ, Janczy J, Sharma A, Newsome HA, Sparapani RA, Rhee JS, et al. Anatomical determinants of upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2023;68. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101741>
- Tan SN, Yang HC, Lim SC. Anatomy and Pathophysiology of Upper Airway Obstructive Sleep Apnoea: Review of the Current Literature. *Sleep Med Res* 2021;12(1):1-8. <https://doi.org/10.17241/smr.2020.00829>
- Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023;8. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01496-3>
- Kazemeini E, Van de Perck E, Dieltjens M, Willemen M, Verbraecken J, Op de Beeck S, et al. Critical to Know Pcrit: A Review on Pharyngeal Critical Closing Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Neurology* 2022,13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.775709>
- Vena D, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Op De Beeck S, Marques M, Vanderveken OM, et al. Clinical polysomnographic methods for estimating pharyngeal collapsibility in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2022;45(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac050>
- Osman AM, Tong BK, Landry SA, Edwards BA, Joosten SA, Hamilton GS, et al. An assessment of a simple clinical technique to estimate pharyngeal collapsibility in people with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020;43(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa067>
- Genta PR, Schorr F, Edwards BA, Wellman A, Lorenzi-Filho G. Discriminating the severity of pharyngeal collapsibility in men using anthropometric and polysomnographic indices. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2020;16(9):1531-7. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8600>
- Milinic K, Pavlinac Dodig I, Lusic Kalcina L, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, et al. Adherence to CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Study on Quality of Life and Determinants of Use. *Eur J Investig Health Psychol Educ* 2024;14(9):2463-75. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14090163>
- Finnsson E, Arnardóttir E, Cheng WJ, Alex RM, Sigmarsdóttir ÞB, Helgason S, et al. Sleep apnea endotypes: from the physiological laboratory to scalable polysomnographic measures. *Frontiers in Sleep* 2023;2. <https://doi.org/10.3389/frsle.2023.1188052>
- Al-Sabah S, Al-Khairi I, Jamal M, Qaddoumi M, Alajmi F, Kumar J, et al. Effect of Dual Glucagon-Like Peptide 1/ Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonist (Tirzepatide) versus Bariatric Surgery on Weight Loss and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medical Principles and Practice* 2024;33(5):478-90.

- <https://doi.org/10.1159/000540534>
20. Suzuki M. Obstructive sleep apnea -consideration of its pathogenesis. *Auris Nasus Larynx Elsevier Ireland Ltd* 2022;49:313-21.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.10.007>
 21. Joosten SA, Landry SA, Wong AM, Mann DL, Terrill PI, Sands SA, et al. Assessing the Physiologic Endotypes Responsible for REM- and NREM-Based OSA. *Chest* 2021;159(5):1998-2007.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.080>
 22. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Neurotherapeutics* 2021;18(1):91-99.
<https://doi.org/10.1007/s13311-021-01012-x>
 23. Koka V, De Vito A, Roisman G, Petitjean M, Pignatelli GRF, Padovani D, et al. Orofacial myofunctional therapy in obstructive sleep apnea syndrome: A pathophysiological perspective. *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG 2021;57.
<https://doi.org/10.3390/medicina57040323>
 24. Bruyneel M. Obstructive sleep apnea phenotypes eligible for pharmacological treatment. *Frontiers in Sleep* 2023;2.
<https://doi.org/10.3389/frsle.2023.1261276>
 25. Carter SG, Eckert DJ. Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: Novel insights into pathophysiology and treatment. *Sleep Medicine Reviews* 2021;58.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101492>
 26. Thomson LDJ, Landry SA, Singleton R, Wong AM, Joosten SA, Beatty CJ, et al. The effect of hypopnea scoring on the arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society 2020;202:1308-11.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0589LE>
 27. Antonaglia C, Citton GM, Soave S, Salton F, Ruaro B, Confalonieri P, et al. Deciphering loop gain complexity: a primer for understanding a pathophysiological trait of obstructive sleep apnea patients. *Respiratory Medicine* 2024;234
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107820>
 28. Finnsson E, Ólafsdóttir GH, Loftsdóttir DL, Jónsson SA, Helgadóttir H, Ágústsson JS, et al. A scalable method of determining physiological endotypes of sleep apnea from a polysomnographic sleep study. *Sleep* 2021;44(1).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa168>
 29. Sands SA, Collet J, Gell LK, Calianese N, Hess LB, Vena D, et al. Combination pharmacological therapy targeting multiple mechanisms of sleep apnoea: a randomised controlled cross-over trial. *Thorax* 2024;79(3):259-68.
<https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220184>

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ENDOTYPES AND SPECIFICS OF THEIR TREATMENT

M. Kuncė, A. Morožas

Keywords: obstructive sleep apnea, endotype, pathophysiology, tailored treatment.

Summary

Obstructive sleep apnea is an anatomically and physiologically heterogeneous disease. The anatomical susceptibility of the upper airway to collapse is a major aetiopathogenetic factor. However, the pathophysiological mechanisms of respiratory disturbances vary between different patient groups. Non-anatomical factors contributing to obstructive sleep apnea include impaired upper airway muscle function, low respiratory arousal threshold and high loop gain. Each of these endotypes may occur alone or in combination in a patient with obstructive sleep apnea. Endotyping enables personalized treatment of obstructive sleep apnea.

Correspondence to: matas.kunce@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-01-25

POOPERACINIŲ UŽDEGIMINIŲ REAKCIJŲ KONTROLĖ PO TREČIOJO KRŪMINIO DANTIES ŠALINIMO

Otilija Lieščinskaitė, Gabrielė Berniūtė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademijos

Veido ir žandikaulių chirurgijos klinika

Raktažodžiai: trečiojo krūminio danties šalinimo procedūra, edema, pooperacinis skausmas, deksametazonas, kortikosteroidai.

Santrauka

Tikslas. Šia literatūros apžvalga siekiama surinkti informaciją apie deksametazono įtaką pooperacinių uždegiminių reakcijų, pasireiškiančių po trečiojo krūminio danties šalinimo, valdymui, išsiaiškinti medikamento privalumus ir trūkumus.

Medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalgai buvo ieškoma straipsnių, paskelbtų 2018-2024 metais, parašytų anglų kalba, naudojant šiuos raktažodžių derinius Cochrane ir PubMed duomenų bazėse anglų kalba: (impacted third molar OR third molar surgery) AND (dexamethasone OR corticosteroids OR swelling OR pain) (liet. (retinuotas trečiasis krūminis dantis AR trečiojo krūminio danties operacinis šalinimas) IR (deksametazonas AR kortikosteroidai AR tinimas AR skausmas)). Google Scholar paieškos sistemoje atlikta rankinė paieška.

Rezultatai. Atrinkti 6 moksliniai straipsniai, atitinkantys raktažodžius ir literatūros apžvalgai keliamus kriterijus. Pagrindinės komplikacijos, pasireiškiančios po trečiojo krūminio danties šalinimo: skausmas, tinimas (edema), taip pat alveolitas, ribotas išsižiojimas, kraujavimas, parastezija bei žandikaulio lūžis. Deksametazonas turi priešuždegiminį poveikį, kuris itin svarbus skausmo bei tinimo kontrolei po chirurginės intervencijos – trečiojo krūminio danties šalinimo.

Išvados. Deksametazonas yra veiksminga priemonė pooperacinių komplikacijų, tokių kaip skausmas, tinimas bei uždegimas, valdymui, tačiau injekuojamo medikamento vartojimą būtina vertinti pagal paciento individualią sveikatos būklę bei galimą šalutinį poveikį. Dėl to, jei planuojama chirurginė intervencija – trečiojo krūminio danties šalinimas, svarbu iš anksto surinkti išsamią

paciento anamnezę, kad būtų galima išvengti komplikacijų išsivystymo, susijusio su po chirurginio gydymo paskiriamu deksametazonu.

Įvadas

Chirurginis trečiojo krūminio danties šalinimas yra viena iš dažniausių procedūrų burnos chirurgijoje. Ši procedūra atliekama ne tik išsivysčius uždegiminiams procesams dantų bei žandikaulių srityse, bet ir tada, kai, pavyzdžiui, planuojamas ortodontinis gydymas – retinuotų ar iš dalies išdygusių trečiųjų krūminių dantų šalinimas būtinas dėl vietos trūkumo dantų lanke, kuriame dantys prieš ortodontinį gydymą pozicijuojasi netaisyklingoje padėtyje [5]. Be to, tretieji krūminiai dantys gali būti šalinami ir dėl cistų susiformavimo priešastinio danties srityje ar dėl prasidėjusios šalia esančių krūminių dantų šaknų rezorbcijos [2]. Nors trečiųjų krūminių dantų šalinimas itin svarbus norint išvengti infekcijos išplitimo ir gretimų dantų pažeidimo, invazyvi chirurginė procedūra gali inicijuoti ir komplikacijų atsiradimą. Komplikacijų metu pasireiškiančių simptomų intensyvumas gali priklausyti nuo trečiojo krūminio danties lokalizacijos ir jo pozicijos dantų lanke. Pooperacinės komplikacijos atsiradimui neretai įtakos gali turėti chirurginių veiksnių metodikos, danties pozicija ar jo atstumas iki apatinio alveolinio nervo, gretutinės ligos, tuo metu vartojami medikamentai, paciento amžius ar jo žalingi įpročiai – rūkymas, alkoholio vartojimas [6]. Dažnai komplikacijos pastebimos ne chirurginės intervencijos metu, o pooperaciniu laikotarpiu. Dėl to svarbu išsiaiškinti priemones, galinčias efektyviau sustabdyti sudėtingesnių komplikacijų išsivystymą bei greičiau sumažinti diskomfortą pooperaciniu laikotarpiu po trečiojo krūminio danties šalinimo procedūros.

Tyrimo tikslas – sužinoti komplikacijas, dažniausiai pasireiškiančias po trečiojo krūminio danties šalinimo, surinkti informaciją apie pooperacinių uždegiminių reakcijų kontrolei naudojamą deksametazoną, išsiaiškinti deksametazono privalumus bei trūkumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimui atrinkti straipsniai, parašyti anglų kalba ir publikuoti pastarųjų šešerių metų laikotarpiu nuo 2018 iki 2024 metų. Straipsnių paieška atlikta elektroninėse tarptautinėse duomenų bazėse PubMed, Google Scholar ir ClinicalKey. Paieškai naudoti raktažodžiai bei jų deriniai anglų kalba: (impacted third molar OR third molar surgery) AND (dexamethasone OR corticosteroids OR swelling OR pain) (liet. (retinuotas trečiasis krūminis dantis AR trečiojo krūminio danties operacinis šalinimas) IR (deksametazonas AR kortikosteroidai AR tinimas AR skausmas)). Duomenų bazėse iš viso rasti 1 074 straipsniai, atitinkantys raktažodžius bei publikacijos metus. Peržvelgus gautus straipsnius, atmesti pasikartojantys (53) ir neatitikę tyrimo temos (997) straipsniai. Perskaičius likusius 24 straipsnius ir pritaikius atrankos kriterijus, atmesta dar 18 straipsnių. Apžvalgai panaudoti 6 straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Komplikacijos. Po trečiojo krūminio danties šalinimo gali būti inicijuojama ne viena komplikacija, prie kurių priskiriamas osteomielitas, pūlingo eksudato išsiskyrimas, alveolitas, ribotas išsižiojimas, kraujavimas, parestezija, hematoma ar žandikaulio lūžis, tačiau dažniausiai diagnozuojamos komplikacijos yra skausmas ir edema. [3] Skausmo pojūtį, jaučiamą pooperaciniu laikotarpiu, neretai gali išprovokuoti chirurginės intervencijos – trečiojo krūminio danties šalinimo procedūros sudėtingumas, taikytos anestezijos technika ar incizijos, reikalingos atliekant retinuočių dantų šalinimą, metodika. Edema gali atsirasti ne tik dėl prasidėjusių uždegiminių procesų aplinkinėse pašalinto danties srityse, bet ir dėl minkštųjų audinių pažeidimo invazinės procedūros metu [1].

Deksametazonas. Atlikti tyrimai įrodo, jog po atliktos invazinės procedūros – trečiojo krūminio danties šalinimo skausmo pojūtį gali sumažinti deksametazonas. Tai sintetinis kortikosteroidas (Dexamethason 4 mg/ml injekcinis tirpalas) [5]. Deksametazonas pasižymi imunosupresiniu, priešuždegiminiu bei antialerginiu poveikiu. Priešuždegiminė savybė sumažina ne tik pooperacinį skausmą, bet ir tinimą pašalinto trečiojo krūminio danties srityje. Po danties pašalinimo yra sudirginami ir aplinkiniai audiniai, dėl to, gali būti inicijuojama uždegiminė reakcija, kuri išsivysto būtent dėl prostaglandinų gamybos – tai mediatoriai, skatinantys skausmo, tinimo bei uždegimo atsiradimą. Šių pooperacinių uždegiminių reakcijų kontrolei įtakos turi deksametazonas, kuris gali slopinti fermento fosfolipazės A2, atsakingo už prostaglandinų gamybos pradžią, veikimą [3]. Taip pat medikamentas sumažina histamino, mažinančio kraujagyslių pralaidumą ir neleidžiančio skysčiams kauptis aplinkiniuose audiniuose, išsiskyrimą. Nustatyta, jog deksametazonas taip

pat gali sulėtinti leukocitų migravimą į pažeidimo vietą, tokiu būdu sumažindamas uždegiminę reakciją [1]. Be to, išsiaiškinta, jog deksametazonas gali turėti įtakos ir alveolitų išsivystymo dažniui. Ištirta, kad pacientams, kuriems po retinuočių trečiųjų krūminių dantų šalinimo buvo injekuojamas deksametazono tirpalas, rečiau buvo diagnozuojamas alveolitas (alveolės srityje išsivystęs uždegimas) nei tiems pacientams, kuriems medikamentas nebuvo skirtas [6].

Kortikosteroido privalumai ir trūkumai. Vienas iš pagrindinių deksametazono privalumų yra veiksmingas tinimo bei uždegimo rizikos mažinimas po trečiojo krūminio danties šalinimo procedūros. Medikamentas taip pat gali būti itin veiksmingas ne tik siekiant sumažinti ar net išvengti pooperacinio skausmo, bet ir slopinti alergines reakcijas, prie kurių priskiriama alergija anestetikams ar kitiems medikamentams. Vis dėlto deksametazonas gali sukelti nepageidaujamą šalutinį poveikį: pykinimą, vėmimą, skrandžio dirginimą, galvos svaigimą ir sutrikdyti hormonų pusiausvyrą (nes deksametazonas yra kortikosteroidas), tačiau šie reiškiniai dažniausiai pasitaiko tik ilgą laiką vartojant injekuojamą deksametazoną. Ilgalais kortikosteroidų vartojimas gali paskatinti antinksčių funkcijos sutrikimus. Itin retai, bet kartais užfiksuojamos ir alerginės reakcijos deksametazono tirpalui [2, 4].

Išvados

1. Deksametazonas yra efektyvus pooperacinių uždegiminių reakcijų valdymo procese, tačiau turi ir trūkumų: gali sukelti laikinus tam tikrų organų veiklos sutrikimus arba alerginę reakciją.

2. Dažniausios komplikacijos, pasireiškiančios po trečiojo krūminio danties šalinimo procedūros yra osteomielitas, pūlingo eksudato išsiskyrimas, alveolitas, ribotas išsižiojimas, kraujavimas, parestezija, hematoma, žandikaulio lūžis, tačiau vienos iš pagrindinių komplikacijų yra skausmas ir edema.

3. Nors kortikosteroidai leidžia sumažinti gydymo komplikacijų riziką, reikėtų daugiau tyrimų, leidžiančių tai patvirtinti ilgalaikėje perspektyvoje.

Literatūra

1. Almadhoon HW, Hamdallah A, Abu Eida M, Al-Kafarna M, Atallah DA, AbuIriban RW, Asla MM, Abdelsalam A, Awad AA, Nawar AA, Elsayed SM, Almotairy N. Efficacy of different dexamethasone routes and doses in reducing the postoperative sequelae of impacted mandibular third-molar extraction. *J Am Dent Assoc* 2022;153(12):1154-1170.e60. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2022.08.017>
2. Sreesha S, Ummar M, Sooraj S, Aslam S, Roshni A, Jabir K. Postoperative pain, edema and trismus following third molar surgery - A comparative study between submucosal and

- intravenous dexamethasone. *J Family Med Prim Care* 2020 ;9(5):2454-2459.
https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_188_20
3. Adelyn Ai Lyn Lau, Rohana Kumara De Silva, Murray Thomson, Harsha De Silva, Darryl Tong, Third Molar Surgery Outcomes: A Randomized Clinical Trial Comparing Submucosal and Intravenous Dexamethasone. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2021;79(2):295-304.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.09.020>
 4. Kaewkumnert S, Phithaksinsuk K, Changpoo C, Nochit N, Muensaiyat Y, Wilaipornsawai S, Piriyaiphokai U, Powcharoen W. Comparison of intraosseous and submucosal dexamethasone injection in mandibular third molar surgery: a split-mouth randomized clinical trial, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020;49(4):529-535.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.10.006>
 5. Hiriyanna NM, Degala S. Objective and subjective comparison of submucosal and intravenous routes of single-dose preoperative dexamethasone for mandibular third molar surgery-a prospective randomized observer-blind study. *Oral Maxillofac Surg* 2021;25: 207-213.
<https://doi.org/10.1007/s10006-020-00904-0>
 6. Chugh A, Singh S, Mittal Y, Chugh V. Submucosal injection of dexamethasone and methylprednisolone for the control of postoperative sequelae after third molar surgery: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47(2):228-233.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.009>

CONTROL OF POSTOPERATIVE INFLAMMATORY REACTIONS AFTER THE REMOVAL OF THE THIRD MOLAR

O. Lieščinskaitė, G. Berniūtė

Keywords: third molar removal procedure, edema, postoperative pain, dexamethasone, corticosteroids.

Summary

Aim: to collect information about dexamethasone used to control postoperative inflammatory reactions, to find out the advantages and disadvantages of dexamethasone.

Material and methods: for this literature review, we searched for articles published between years 2018 and 2024, written in English using the following terms in the Cochrane and PubMed databases: (impacted third molar OR third molar surgery) AND (dexamethasone OR corticosteroids OR swelling OR pain). In addition, a manual search was carried out in Google Scholar.

Results. The main complications that occur after the removal of the third molar: pain, swelling (edema), alveolitis, bleeding, paraesthesia and jaw fracture. Dexamethasone has an anti-inflammatory effect, which is extremely important for the control of pain and swelling after surgical intervention – removal of the third molar.

Correspondence to: otilija.liesc@gmail.com

Gauta 2024-12-11

DEPRESIJOS IR NERIMO VYSTYMO SI MECHANIZMAI PO MIOKARDO INFARKTO

Gabrielė Linkevičiūtė¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institute
Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra*

Raktažodžiai: depresija, nerimas, miokardo infarktas.

Santrauka

Depresija ir nerimas yra dažnos psichologinės reakcijos į miokardo infarktą (MI), didinančios pakartotinio kardiovaskulinio įvykio riziką, mirtingumą ir bloginančios gyvenimo kokybę. Neretai depresija laikoma natūralia žmogaus reakcija į ligą, tačiau vyrauja tam tikri patofiziologiniai mechanizmai, siejantys širdies ir kraujagyslių ligas (ŠKL) su nerimu ir depresija. Apžvelgus literatūrą, išskirti keli mechanizmai, apimantys uždegiminius procesus, koaguliacinę sistemą, pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašį, genetinius ir aplinkos veiksnius.

Įvadas

Kardiovaskulinių simptomų ir nerimo glaudus ryšys žinomas jau seniai ir istorijoje turėjo skirtingus pavadinimus, keli iš jų – da Kosta sindromas arba „kareivio širdis“, neurocirkuliacinė astenija, dirglios širdies sindromas. Šie psichologinės etiologijos sindromai pasireiškėdavo dažnu širdies plakimu, prakaitavimu, krūtinės skausmu, dusuliu ir imituodavo širdies ligas. Dabartiniai klinikiniai tyrimai rodo, kad 17-30 proc. kardiovaskulinėmis ligomis sergančių pacientų turi depresijos simptomų, 30-40 proc. – nerimo simptomus [1–3]. Depresija yra viena dažniausių psichologinių reakcijų po MI ir 2-2,5 karto didina pakartotinio kardiovaskulinio įvykio riziką, blogina gyvenimo kokybę ir didina mirtingumą [4–6]. Nors vyrauja tam tikri patofiziologiniai depresijos po MI vystymosi mechanizmai, vis dėlto ši būseną dažnai laikoma natūralia žmogaus emocine reakcija į fizinę ligą, ir tik 20 proc. gydymui tinkančių pacientų yra gydomi. Šių mechanizmų supratimas gali pagerinti pacientų išgyvenamumą, gyvenimo kokybę ir antrinę prevenciją [7].

Tyrimo tikslas – apžvelgti literatūrą, aprašančią depresijos vystymosi mechanizmus po MI.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga išanalizavus 12 mokslinių publikacijų. Straipsnių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Straipsniai atrinkti pagal raktinius žodžius bei jų kombinacijas.

Tyrimo rezultatai

Deguonies trūkimui pažeidus miokardą, aktyvuojamas uždegiminis atsakas, kuriame dalyvauja citokinai IL-6, IL-1β, TNF-α. Uždegimas skatina depresijos vystymąsi trimis mechanizmais: paveikdamas neurotransmiterių, tokių kaip serotoninas, dopaminas, norepinefrinas gamybą bei metabolizmą, didindamas N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių agonistų gamybą ir mažindamas smegenų kilmės neurotrofinio faktoriaus (BDNF) gamybą. NMDA svarbus sinapsiniam plastiškumui, mokymuisi ir atminčiai, o BDNF skatina neuronų augimą ir yra stipriai susijęs su depresijos patofiziologija dėl savo didelės raiškos smegenų srityse, atsakingose už nuotaikos reguliavimą, įskaitant hipokampą, prefrontalinę žievę ir migdolą. Iki klinikiniai ir klinikiniai tyrimai nuosekliai parodė, kad BDNF lygis smegenyse sumažėja emocinio ir psichologinio streso bei depresijos metu. Be to, MI metu jaučiamas emocinis stresas aktyvuoja PHA ašį ir simpatinę antinksčių sistemą, dėl to padidėja kortizolio kiekis kraujyje ir sumažėja jo paros variacija, prisidedanti prie neurotransmiterių disreguliacijos [5].

BDNF sumažėjimui įtaką daro ir koaguliacinė sistema. Audinių plazminogeno aktyvatorius (t-PA) – trombolitinis fermentas, konvertuojantis plazminogeną į plazminą ir svarbus neuronų sinapsiniam plastiškumui. Jo veiklą slopina plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius (PAI-1), skatinantis trombų formavimąsi ir didinantis kardiovaskulinių įvykių riziką. PAI-1 koduoja SERPINE1 genas, kuris siejamas su padidėjusiu polinkiu į depresiją ir daro įtaką terapiniam atsakui į selektyvius serotoninino reabsorbcijos inhibitorius. PAI-1

lygis padidėja esant psichologiniam stresui ir depresijai, o šis padidėjimas lemia BDNF sumažėjimą [5]. H. Jiang ir kt. tyrime depresija sergančių pacientų tPA ir BDNF lygis prieš skiriant antidepresantus buvo žemas, tačiau po 8 savaičių gydymo reikšmingai padidėjo. Taigi, antidepresantai koregavo tPA-BDNF kaskados disfunkciją [8].

Svarbūs ir genetiniai veiksniai. C. Otte ir kt. tyrime nustatyta, kad serotonino transporterio geno variantas 5-HTTLPR yra susijęs su padidėjusia depresijos rizika po MI ir blogesniu atsaku į gydymą antidepresantais [9]. A. Schins ir kt. apžvalgoje nustatyta, kad padidėjusi tromboembolinių įvykių rizika pacientams, sergantiems depresija ir ŠKL, gali būti susijusi su serotonino receptorių 5-HT2A/1B padidėjimu ir (arba) padidėjusiu jautrumu bei serotonino transporterio 5-HTT receptorių sumažėjimu. Be to, serotonino transporterio geno polimorfino regiono S alelis buvo siejamas tiek su depresijos simptomais, tiek su kardiovaskuliniais įvykiais [10].

Reikšmingas vaidmuo tenka psichosocialiniams ir aplinkos veiksniams. Vienas iš jų – socialinės paramos trūkumas. Nepakankama emocinė ir buitinė šeimos, draugų ar sveikatos priežiūros specialistų parama skatina izoliacijos, liūdesio ir nerimo jausmus. Stresas – kitas veiksnys, didinantis MI riziką. Jis didėja pacientams, kuriems sunku prisitaikyti prie gyvenimo būdo pokyčių (subalansuota mityba, reguliarus fizinis aktyvumas, rūkymo metimas, suvartojamo alkoholio kiekio mažinimas). Prisideda ir finansinis stresas, kylantis dėl medicininės priežiūros išlaidų, pajamų praradimo ar nebegalėjimo dirbti. Kyla nerimas ir baimė dėl ateities, o tai stipriai veikia paciento psichologinę būseną [11]. Kartu nerimas didėja dėl didelės pakartotinio kardiovaskulinio įvykio rizikos bei sumažėjusio fizinio pajėgumo. Dėl šios priežasties pacientai gali pradėti vengti fizinės veiklos [12].

Išvados

1. Depresijos vystymasis po MI yra sudėtingas procesas, apimantis uždegiminius, biologinius, genetinius ir aplinkos veiksnius.
2. Uždegiminiai procesai sutrikdo neurotransmiterių ir neurotrofinių veiksmų veiklą.
3. Koaguliacinė sistema depresijos po MI patogenezėje veikia per PAI-1 lygio padidėjimą, skatinantį trombo susidarymą, ir BDNF lygio sumažėjimą.
4. Genetiniai veiksniai, tokie kaip serotonino transporterio geno variantai, didina depresijos riziką ir apsunkina atsaką į gydymą antidepresantais.
5. Socialinės paramos trūkumas, gyvenimo būdo pokyčių iššūkiai bei finansiniai sunkumai daro reikšmingą poveikį paciento psichologinei savijautai po MI.

Literatūra

1. Feng L, Li L, Liu W, Yang J, Wang Q, Shi L and Luo M. Prevalence of depression in myocardial infarction: A PRISMA-compliant meta-analysis *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14596. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014596>
2. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006;21:30-8. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x>
3. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis *Psychosom Med* 2010;72:563-9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181dbff97>
4. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:203-16. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2011.02.007>
5. Garrels E, Kainth T, Silva B, Yadav G, Gill G, Salehi M, Gunturu S. Pathophysiological mechanisms of post-myocardial infarction depression: a narrative review. *Front Psychiatry* 2023;14:1225794. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1225794>
6. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, Fauerbach JA. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:337-41. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01675-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01675-7)
7. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction *Am J Cardiol* 2006;98:319-24. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.033>
8. Jiang H, Chen S, Li C, Lu N, Yue Y, Yin Y, Zhang Y, Zhi X, Zhang D, Yuan Y. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Transl. Psychiatry* 2017;7 (4):e1079. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.43>
9. Otte C, McCaffery J, Ali S, Whooley MA. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2007;164:1379-84. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101617>
10. Schins A, Honig A, Crijns H, Baur L, Hamulyák K. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003;65(5): 729-737. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000088596.42029.10>

11. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and Depression After a Cardiac Event: Prevalence and Predictors. *Front Psychol* 2019;10:3010. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.03010>
12. Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 2013;18:627-44. <https://doi.org/10.1080/13548506.2012.749355>

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF
DEPRESSION AND ANXIETY FOLLOWING
MYOCARDIAL INFARCTION**

G. Linkevičiūtė, V. Černel

Keywords: depression, anxiety, myocardial infarction.

Summary

Depression and anxiety are common psychological reactions to myocardial infarction, increasing the risk of recurrent cardiovascular events, mortality, and reducing quality of life. While depression is often seen as a natural reaction to illness, specific pathophysiological mechanisms link cardiovascular diseases with anxiety and depression. A review of the literature identifies several mechanisms, including inflammatory processes, the coagulation system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, genetic factors, and environmental influences.

Correspondence to: gabriele.linkeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-11-19

PCSK9 INHIBITORIŲ EFEKTYVUMAS GERINANT PACIENTŲ LIPIDŲ PROFILĮ PO MIOKARDO INFARKTO

Gabrielė Linkevičiūtė¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto
Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra*

Raktažodžiai: dislipidemija, hipercholesterolemija, PCSK9 inhibitoriai, miokardo infarktas.

Santrauka

Miokardo infarktą patyrusių pacientų labai didelė kartotinio ūmaus koronarinio įvykio rizika. Naujausiose Europos kardiologų draugijos antrinės prevencijos gairėse nurodomi mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) kiekio siektini tikslai neatitinka klinikinės praktikos realybės. Skiriant didelio intensyvumo lipidus mažinančią statinų terapiją, dažnai neįgyvendinamos rekomendacijos, todėl reikalingas pakopinis gydymo optimizavimas, naudojant vaistų derinius. Naujausias MTL-Ch mažinimo terapijos atradimas – PCSK9 inhibitoriai. Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinius straipsnius, kuriuose pateikiamas gydymo PCSK9 inhibitoriais efektyvumas.

Įvadas

Miokardo infarktas (MI) yra viena iš pagrindinių mirties ir neįgalumo priežasčių išsivysčiusiose šalyse, tapusi socioekonominė našta [1]. Nors ilgalaikė pacientų prognozė po MI reikšmingai pagerėjo, vis dėlto šių pacientų išeminių mirtinų ir nemirtinų įvykių pasikartojimo dažnis per 3 metus siekia 20-30 proc. [2]. Keli antrinės prevencijos tyrimai parodė tiesioginę koreliaciją tarp lipidų mažinimo terapijos metu pasiektą MTL-Ch lygio ir aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) rizikos [3,4]. Todėl naujausiose Europos kardiologų draugijos (EKD) gairėse pabrėžiama, kad maksimalus MTL-Ch sumažinimas lemia maksimalų kraujagyslių įvykių rizikos sumažėjimą. Pacientai po MI patenka į labai didelės rizikos grupę, ir jiems rekomenduojama siekti tikslinio MTL-Ch kiekio, mažesnio nei 1,4 mmol/l. Didelių dozių statinai, kartu su sveika gyvensena, yra pradinė terapija visiems pacientams. Tačiau klinikinė praktika ir registrai rodo, kad tik trečdalis pacientų pasiekia tikslinį MTL-Ch <1,4 mmol/l kiekį, net ir

skiriant didelių dozių statinų terapiją; be to, statinų vartojimas neretai siejamas su šalutiniu poveikiu [5]. Todėl EKD gairėse rekomenduojamas pakopinis gydymas, pridedant ezetimibą ir proproteino konvertazės 9 tipo subtilizino-keksino inhibitorius (PCSK9i) [6]. Klinikiniai tyrimai su neseniai patvirtintais PCSK9i evolokumabu ir alirokumabu parodė 40-65 proc. MTL-Ch sumažėjimą [7–9].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinius straipsnius, kuriuose pateikiamas gydymo PCSK9 inhibitoriais efektyvumas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Išanalizuota 16 mokslinių publikacijų. Straipsnių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Straipsniai atrinkti pagal raktažodžius bei jų derinius: dislipidemija, hipercholesterolemija, PCSK9 inhibitoriai, miokardo infarktas.

Tyrimo rezultatai

PCSK9i veikimo mechanizmas. PCSK9 yra kepenų proteazė, kuri kepenyse sunaikina MTL cholesterolį pašalinančius receptorius, todėl padidėja MTL-Ch lygis kraujyje. Blokuojant arba slopinant PCSK9 baltymo veikimą, daugiau receptorių lieka aktyvūs, todėl jie gali pašalinti MTL-Ch, taip sumažindami jo kiekį kraujyje [10]. PCSK9 inhibitoriai (alirokumabas, evolokumabas) – tai monokloniniai antikūnai, leidžiami po oda kas 2-4 savaites.

PCSK9i efektyvumas mažinant MTL-Ch. M. Sabatine ir kt. tyrime stebėti 27 564 pacientai, iš kurių 81,1 proc. anamnezėje persirgę MI. Šie pacientai suskirstyti į evolokumabą vartojančių ir placebo grupes. 69,3 proc. pacientų prieš tyrimą vartojo didelių dozių, 30,4 proc. vidutinių dozių, 5,2 proc. mažų dozių statinų terapiją. Pacientų MTL-Ch vidurkis prieš tyrimą buvo 2,4 mmol/l. Kai prie jau vartojamos statinų terapijos buvo pridėtas evolokumabas, po 48 savaičių MTL-Ch kiekis, lyginant su placebo grupe,

vidutiniškai sumažėjo 59 proc. (2,4 mmol/l → 0,78 mmol/l) [8]. D. Bhatt tyrime dalyvavo 68 pacientai po ST segmento pakilimo MI (STEMI) be pradinio statinų vartojimo. Po 45 dienų MTL-Ch sumažėjo 72,9 proc. pacientų, vartojusių alirokumą, grupėje, o kontrolinėje grupėje, sumažėjo 48,1 proc. Šiame tyrime patvirtinta labai ankstyvo PCSK9i pradėjimo galimybė tiems, kuriems nustatytas STEMI ir atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI). Net per 24 val. įmanomas MTL-Ch sumažėjimas, viršijantis intensyvios statinų terapijos gydymo poveikį [11]. M. Lipinski ir kt. analizėje tirti 13 083 pacientai, iš kurių 8250 vartojo PCSK9i, 846 ezetimibą, 30 – ezetimibą derinyje su PCSK9i, 3957 buvo placebo grupėje. Šių pacientų MTL-Ch vidurkis prieš tyrimą buvo $3,2 \pm 0,9$ mmol/l, bendras cholesterolis (Bchol) – $5,2 \pm 1$ mmol/l, apolipoproteinas B (apoB) $2,5 \pm 0,6$ mmol/l. PCSK9i derinys su ezetimibu MTL-Ch sumažino 69 proc., Bchol – 46 proc., apoB 53 proc. PCSK9i monoterapija MTL-Ch sumažino 57 proc. ($1,8 \rightarrow 1,3 \pm 0,8$ mmol/l), Bchol – 36 proc., apoB – 46 proc. Ezetimibo monoterapija MTL-Ch sumažino 21 proc., Bchol – 16 proc. [9]. Pastebėta, kad PCSK9i taip pat reikšmingai padidina didelio tankio lipoproteinų cholesterolį (DTL-Ch) bei sumažina kardiovaskulinių įvykių tikimybę ir mirtingumą nuo jų [9]. G. Schwartz ir kt. tyrime įtraukti 18 924 pacientai, kurie vartojo didelių dozių statinų terapiją ir nepasiekė tikslinio MTL-Ch kiekio. Tiriamųjų bazinis MTL-Ch buvo $2,38 \pm 0,80$ mmol/l. Po 4 mėn. alirokumabo injekcijų vidutinis MTL-Ch buvo 0,98 mmol/l, po 12 mėn. – 1,1 mmol/l, po 48 mėn. – 1,4 mmol/l, ir, lyginant su placebo grupe, atitinkamai sumažėjo 62,7 proc., 61 proc., 54,7 proc. [12]. Palyginimui, intensyvi statinų monoterapija viename iš tyrimų MTL-Ch vidurkį sumažino 31 proc. ($2,6 \rightarrow 1,8$ mmol/l) [13]. Kitame tyrime, prie statinų terapijos pridėjus ezetimibą, MTL-Ch sumažėjo 22 proc. ($1,8 \rightarrow 1,4$ mmol/l) [14].

PCSK9i efektyvumas mažinant ateromos tūrį.

PCSK9i poveikis aterosklerozinėms plokštelėms yra plačiai tiriamas. L. Räber ir kt. tyrimas pateikė įrodymų apie aterosklerozinės plokštelės regresiją, skiriant PCSK9i. Į tyrimą įtraukti 300 pacientų, kuriems per mažiau nei 24 val. nuo atliktos PKI pradėtos atlikti poodinės alirokumabo injekcijos kas dvi savaites, kartu skiriant didelių dozių statinų terapiją. Po 52 savaičių atliekant intrakraujagyslinį ultragarsinį tyrimą pastebėtas reikšmingas aterosklerozinio tūrio procentinis sumažėjimas, lyginant su placebo grupe (-2,13 proc. ir -0,92 proc. atitinkamai) [15]. S. Nicholls ir kt. tyrimas įtraukė 150 pacientų, patyrusių nestabilią krūtinės anginą be ST segmento pakilimo. Tiems, kurie buvo gydomi evolokumabu, stebėtas didesnis plokštelės stabilizacijos rodiklių pagerėjimas – lipidų sandaigų, fibrozinės kepurėlės storio ir makrofagų indekso sumažėjimas [16].

Išvados

1. Tyrimų rezultatai rodo, kad PCSK9 inhibitorių vartojimas gali sumažinti MTL-Ch lygį nuo 57 iki 73 proc. Šis sumažėjimas priklauso nuo bazinio MTL-Ch kiekio: kuo jis didesnis gydymo pradžioje, tuo didesnis procentinis sumažėjimas.

2. PCSK9i sumažina Bchol ir apoB kiekį, tuo pačiu padidindami DTL-Ch lygį. Efektyviausias buvo PCSK9i derinys su ezetimibu.

3. Didžiausias MTL-Ch kiekio sumažėjimas stebėtas ankstyvame gydymo periode.

4. PCSK9i taip pat turi reikšmingą poveikį stabilizuojant aterosklerozines plokšteles ir jų tūrį.

5. Gauti duomenys rodo, kad šių vaistų skyrimas padeda pasiekti EKD gairių rekomenduojamus tikslus ir pabrėžia poreikį optimizuoti gydymo strategijas ir pacientų priežiūrą.

Literatūra

- Palasubramaniam J, Wang X, Peter K. Myocardial Infarction-From Atherosclerosis to Thrombosis: Uncovering New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39 (8):e176-e185.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312578>
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thureson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
- Danchin N, Simon T. High-intensity lipid-lowering regimens in patients with stable coronary artery disease: the intriguing question of all-cause mortality. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:328-30.
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz049>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Barrios V, Pintó X, Escobar C, Varona JF, Gámez JM. Real-World Attainment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease Treated with High-Intensity Statins: The TERESA Study. *J Clin Med* 2023;12:3187.
<https://doi.org/10.3390/jcm12093187>
- Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet J-P, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, ESC Scientific Document Group, Halvorsen S,

- Jernberg T, Jortveit J, Blöndal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10(2):224-33.
<https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037>
7. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang C-E, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey K W, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PhG. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:387-96.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.039>
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
9. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-45.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv563>
10. Page MM. PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. *Clin Pharmacol* 2016;39.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.060>
11. Bhatt DL. Early initiation of PCSK9 inhibition in myocardial infarction could be EPIC for patient care *EuroIntervention* 2022;18: e865-7.
<https://doi.org/10.4244/EIJ-E-22-00047>
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby J-F, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
13. Cannon CP, Rouleau JL, Skene AM. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2024;350(15):1495-504.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott S D, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
15. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner J D, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns R-J, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Stortecky S, Spirk D, Siontis GCM, Saleh L, Matter C M, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engström T, Lang IM, Koskinas KC. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 2022;327:1771-81.
<https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
16. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, Hucko T, Aradi D, Herrman J-PR, Hermanides RS, Wang B, Wang H, Butters J, Di Giovanni G, Jones S, Pompili G, Psaltis PJ. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction *JACC Cardiovasc. Imaging* 2022;15:1308-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>

THE EFFECTIVENESS OF PCSK9 INHIBITORS IN DYSLIPIDEMIA TREATMENT

G. Linkevičiūtė, V. Černel

Keywords: dyslipidemia, hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors, myocardial infarction.

Summary

Patients who have experienced a myocardial infarction are at a very high risk of recurrent acute coronary events. The most recent guidelines from the European Society of Cardiology on secondary prevention set target levels for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) that are often difficult to achieve in clinical practice. High-intensity statin therapy frequently fails to meet recommended targets, highlighting the need for optimized treatment strategies that include drug combinations. One of the most recent advancements in LDL-C lowering therapy is the use of PCSK9 inhibitors. This study aims to review the literature on the effectiveness of these agents.

Correspondence to: gabrielle.linkeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-09-20

IDIOPATINIS VYRŲ NEVAISINGUMAS. PATOFIZIOLOGIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Pijus Mikailas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: idiopatinis vyrų nevaisingumas, vyrų nevaisingumo gydymas, vyrų nevaisingumo diagnostika, varikocelė, MiOXSYS.

Santrauka

Idiopatinis vyrų nevaisingumas yra nereta būklė, kelianti rimtus iššūkius reprodukciniai sveikatai. Tokiai vyrų nevaisingumo formai būdingi spermogramos pokyčiai, nesant aiškių juos sukėlusiu priežasčių. Spermograma bei detalus paciento urologinis ištyrimas yra šios būklės diagnostikos pagrindas. Taip pat vis dažniau naudojamas oksidacinės pažaidos spermoje tyrimas (MiOXSYS), parodantis galimą oksidacinio streso įtaką nevaisingumo patofiziologijoje. Idiopatinio vyrų nevaisingumo gydymui gali būti svarbūs gyvenimo būdo pokyčiai, dažnai skiriama hormonų bei antioksidacinė terapija. Pagalbinės reprodukcinės technologijos taip pat yra efektyvios gydant idiopatinį vyrų nevaisingumą.

Įvadas

Nevaisingumas yra nereta sveikatos būklė, su kuria susiduria apie 9 proc. porų. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, vyrų vaisingumo problemos nulemia apie pusę visų nevaisingumo atvejų [1]. Etiologiniai vyrų nevaisingumo veiksniai yra įvairūs: endokrinopatijos, įgimtos anominės anomalijos, sėklidžių disfunkcija, rūkymas, nutukimas ir kt. Apie 30-50% atvejų yra nežinomos tikslios blogų spermos rodiklių ir nevaisingumo priežastys [2]. Tokia būklė vadinama idiopatinium vyrų nevaisingumu.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą idiopatinio vyrų nevaisingumo tema ir aprašyti šios būklės apibrėžimą, etiologinius veiksnius, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizė buvo vykdoma 2024 metų rugsėjo mėnesį. Buvo naudojamos Google Scholar ir PubMed duomenų bazės. Ieškota straipsnių, išleistų 2014-2024 metų laikotarpiu. Naudoti raktažodžiai: idiopatinis vyrų nevai-

singumas, vyrų nevaisingumo gydymas, vyrų nevaisingumo diagnostika, varikocelė, MiOXSYS.

Rezultatai

Apibrėžimas, patofiziologija ir rizikos veiksniai. Pasaulio sveikatos organizacija nevaisingumą apibrėžia kaip negalėjimą pastoti bent metus, turint reguliarius ir nesaugius lytinius santykius. Vyrų nevaisingumo priežastys yra įvairios: varikocelė, sėklidžių disfunkcija, genetinės priežastys ir kt. Bent 30% atvejų tiksliai vyrų nevaisingumo priežastis nėra nustatoma [1]. Būklė, esant spermos rodiklių pokyčiams, nesant aiškios priežasties bei nenustatant moters vaisingumo sutrikimų, vadinama idiopatinium vyrų nevaisingumu. Viena iš galimų šios būklės priežasčių yra oksidacinis stresas. Laisvieji radikalai yra įprasti šalutiniai biocheminių reakcijų produktai, svarbūs tinkamam ląstelių funkcionavimui. Vis dėlto, esant laisvųjų radikalų pertekliui ir antioksidantų trūkumui, gali būti sutrikdyta vaisingumo funkcija. Oksidacinis stresas gali pažeisti spermatozoido membraną bei DNR, sutrikdyti kapacitaciją. Dabartinių tyrimų duomenimis, padidėję oksidacinio streso rodikliai stebimi daugiau nei 80% idiopatinį nevaisingumą turinčių vyrų [3]. Su šia būkle siejamos ir tam tikros genetinės mutacijos bei epigenetiniai veiksniai, tačiau informacija apie genetinių veiksnių įtaką idiopatiniam vyrų nevaisingumui yra ribota [4]. Rūkymas bei metabolinis sindromas dažnai yra įvardijami kaip pagrindiniai idiopatinio vyrų nevaisingumo rizikos veiksniai [5].

Diagnostika. Paciento anamnezė ir fizinė apžiūra gali suteikti svarbios informacijos nevaisingumo priežasčių vertinimui. Reikia surinkti duomenis apie praeityje patirtas dubens ir lytinių organų traumas, reprodukcinę istoriją, lėtines ligas (inkstų funkcijos nepakankamumą), žalingus įpročius, operacijas, ypač dubens srityje, lytiškai plintančias infekcijas, vartojamus medikamentus, libido pokyčius ir kt. Fizinės apžiūros metu svarbu įvertinti paciento antrinius lytinius požymius: išorinius lytinius organus, galimą ginekomastiją, kūno plaukuotumo pasiskirstymą. Reikia atmesti svarbias vyrų nevaisingumo priežastis – kriptorchizmą bei varikocelę.

Ištyrimui dėl endokrinopatijų svarbūs hormoniniai tyrimai. Ypač reikšmingas FSH rodiklis – šio žymens padidėjimas gali rodyti sutrikusią spermatogenezę. Esant idiopatiniam vyrų nevaisingumui, konkrečios patologijos nerandama.

Spermės analizė yra pagrindinis laboratorinis tyrimas vertinant vyrų nevaisingumą. Dėl dažno spermės rodiklių kintamumo svarbu ištirti bent du mėginius, tarp kurių laiko tarpas būtų mažiausiai savaitė. Pacientas turi būti informuojamas apie tinkamą mėginio paėmimą, kad įvairūs išoriniai veiksniai nedarytų įtakos spermės rodikliams. Tyrimo metu vertinamas spermės tūris, pH, spermatozoidų koncentracija, judrumas, gyvybingumas ir kt. [6]. Esant reikšmingiems šių rodiklių nuokrypiams bei neradus aiškios to priežasties, galima teigti, jog pacientas turi idiopatinį vyrų nevaisingumą.

Oksidacinio streso vertinimas tampa vis reikšmingesnis vaisingumo diagnostikoje. Oksidacinės pažeidimos spermėje tyrimas (MiOXSYS) leidžia kiekybiškai įvertinti oksidacinę biologinių mėginių pažeidimą. Tai itin svarbu svarstant gydymą antioksidacine terapija [3]. Kita svarbi tyrimų grupė yra genetiniai tyrimai. Genetinės mutacijos gali būti idiopatinio nevaisingumo priežastis, todėl tokie tyrimai yra reikšmingi nevaisingumo diagnostikai. Genetiniai testai yra rekomenduojami pacientams, kuriems nustatyta reikšminga oligozoospermija (<5 mln. spermatozoidų/ml) arba azospermija. Tikėtina, jog ateityje tokių tyrimų svarba tik augs.

Gydymas. Nenustačius konkrečios blogų spermės rodiklių priežasties, gydymo pasirinkimas gali būti sudėtingas. Pacientui, turinčiam idiopatinį nevaisingumą, gali būti rekomenduojami gyvenimo būdo pokyčiai: rūkymo atsisakymas, alkoholio vartojimo ribojimas, dažnesnis fizinis aktyvumas, nutukimo gydymas, streso mažinimas. Nėra klinikinių tyrimų, įrodančių pirčių, karštų vonių, aptempto apatinio trikotažo vengimo naudą [6].

Vienas iš galimų medikamentinio gydymo būdų, naudojamų idiopatiniam vyrų nevaisingumui, yra hormonų terapija. Vaisingumo gerinimui gali būti skiriami selektyvūs estrogenų receptorių moduliatoriai (pvz., klomifeno citratas), aromatazės inhibitoriai (pvz., anastrozolas) ar gonadotropinai (pvz., žmogaus chorioninis gonadotropinas). Hormonų terapijos efektyvumas yra kliniškai įrodytas gydant endokrinopatijų sukeltą nevaisingumą, tačiau tokios terapijos veiksmingumas nėra aiškus esant idiopatiniam nevaisingumui. Skiriant hormonų terapiją, nereti ir nepageidaujami reiškiniai: selektyvūs estrogenų receptorių moduliatoriai gali sukelti ginekomastiją, svorio priaugimą, alopeciją. Sumažėjęs lytinis potraukis, padidėję kepenų fermentai yra būdingi aromatazės inhibitoriams. Nepaisant šių medikamentų trūkumų, hormonų terapija išlieka populiari. Amerikos urologijos asociacijos duomenimis, net du trečdaliai klinikistų naudoja šią terapiją idiopatinio vyrų nevaisingumo gydymui.

Kitas svarbus gydymo būdas yra antioksidacinė terapija. L-karnitinas, selenas, N-acetil-cisteinas, kofermentas Q10, vitaminas E, vitaminas C, ubikvinolis mažina laisvųjų radikalų sukeltą biologinę pažeidimą [3]. Klinikiniai tyrimai aiškiai rodo šių antioksidantų teigiamą efektą spermės rodikliams [7]. Duomenų apie antioksidacinės terapijos efektyvumą pastojimui yra mažiau, tačiau kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose stebėtas teigiamas L-karnitino, folio rūgšties, seleno, cinko, vitamino E, vitamino C poveikis nėštumų rodikliams [8]. Prieš antioksidacinės terapijos skyrimą svarbu kiekybiškai įvertinti biologinę oksidacinio streso pažeidimą. Tam dažniausiai rekomenduojamas oksidacinės pažeidimos spermėje tyrimas (MiOXSYS).

Pagalbinės reprodukcinės technologijos yra efektyvios idiopatinio nevaisingumo gydymo priemonės. Pats paprasčiausias metodas – intrauterinė inseminacija. Šios procedūros metu specialiu kateteriu sperma suleidžiama į pacientės gimdą. Efektyvesnė priemonė yra in vitro fertilizacija (IVF). IVF metu apvaisinimas įvyksta laboratorinėmis sąlygomis, o apvaisinti kiaušinėliai perkeliama į moters organizmą. Procedūros efektyvumas siekia nuo 10 iki 45 procentų. Sunkiausiai nevaisingumo atvejais gali būti naudojama intracitoplazminė spermatozoido injekcija (ICSI). Šis metodas yra panašus į IVF, tačiau apvaisinimui naudojama speciali mikropipetė, su kuria spermatozoidas tiesiogiai įšvirškščiamas į kiaušinėlį. Metodo efektyvumas siekia apie 60 procentų. Pagalbinės reprodukcinės technologijos yra kontraindikuotinos, jei nerandama gyvybingų spermatozoidų [3].

Išvados

1. Būklė, kai spermogramos rodikliai yra prasti, tačiau nerandama konkrečių nevaisingumo priežasčių, vadinama idiopatinio vyrų nevaisingumu.
2. Spermograma, MiOXSYS tyrimas bei kitų priežasčių atmetimas yra svarbiausios diagnostinės priemonės, naudojamos įtariant idiopatinį vyrų nevaisingumą.
3. Konkretaus etiologinio veiksnio nebuvimas sunkina idiopatinio vyrų nevaisingumo gydymą, tačiau šiai būklei gydyti naudojamos efektyvios priemonės: gyvenimo įpročių kaita, medikamentinė terapija bei pagalbinės reprodukcinės technologijos.

Literatūra

1. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafat M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet* 2021;397(10271):319-333.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
3. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, Matloob R, Abbate C, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men With Idiopathic Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:801125
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.801125>
 4. Bracke A, Peeters K, Punjabi U, Hoogewijs D, Dewilde S. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. *Reprod Biomed Online* 2018;36(3):327-339.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.12.005>
 5. Dupont C, Faure C, Daoud F, et al. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. *Basic Clin Androl* 2019;29(9).
<https://doi.org/10.1186/s12610-019-0090-x>
 6. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258>
 7. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2022;13(2):586-594.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmab127>
 8. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20(6):711-23.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.008>
 9. Castleton P, Gyawali P, Mathews N, Mutuku SM, Sharkey DJ, McPherson NO. MiOXSYS® and OxiSperm® II assays appear to provide no clinical utility for determining oxidative stress in human sperm-results from repeated semen collections. *Andrology* 2023;11(8):1566-1578.
<https://doi.org/10.1111/andr.13356>

**IDIOPATHIC MALE INFERTILITY.
PATHOPHYSIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSIS
AND TREATMENT**

P. Mikailas

Keywords: idiopathic male infertility, male infertility treatment, male infertility diagnosis, varicocele, MiOXSYS.

Summary

Idiopathic male infertility is a common condition that poses serious challenges for reproductive health. This form of male infertility is characterised by changes in the spermogram, with no clear underlying cause. The spermogram and a detailed urological examination of the patient are therefore the diagnostic basis for this condition. The test for oxidative damage in semen (MiOXSYS) is also increasingly used to indicate the possible role of oxidative stress in the pathophysiology of infertility. Lifestyle changes may be important in the treatment of idiopathic male infertility, and hormonal and antioxidant therapies are often prescribed. Assisted reproductive technologies are also effective in the treatment of idiopathic male infertility.

Correspondence to: pmikailas@gmail.com

Gauta 2024-12-13

HEMORAGINIS CISTITAS. ETIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Pijus Mikailas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: hemoraginis cistitas, jatrogeninis cistitas, hiperbarinė oksigenacija ir cistitas.

Santrauka

Hemoraginis cistitas yra uždegiminė šlapimo pūslės liga, kuriai būdingas įvairaus laipsnio kraujavimas iš gleivinės. Etiologiniai ligos veiksniai dažniausiai skirstomi į infekcinius ir neinfekcinius. Infekcinio hemoraginio cistito sukėlėjai dažniausiai yra bakterijos, o neinfekcinio labiausiai paplitusi priežastis – anksčiau taikytas chemoterapinis ar radioterapinis dubens navikų gydymas. Pacientai neretai skundžiasi dizurija, dažnu šlapinimusi, taip pat hematurija. Iš anamnezės dažnai sužinoma apie anksčiau taikytą chemoterapinį ar radioterapinį gydymą. Įtariant hemoraginį cistitą, tikslinga atlikti cistoskopiją. Hemodinaminės būklės stabilizavimas, šlapimo pūslės plovimas fiziologiniu tirpalu, cistoskopijos taikymas yra svarbiausi hemoraginio cistito gydymo būdai. Aliuminio tirpalai, aminokaprono rūgštis, hiperbarinė oksigenacija, prostaglandinų terapija yra kiti galimi efektyvūs gydymo metodai, negerėjant būklei.

Įvadas

Hemoraginis cistitas yra uždegiminė šlapimo pūslės būklė, kuriai dėl įvairių infekcinių ir neinfekcinių priežasčių būdingas kraujavimas iš gleivinės. Ūminis hemoraginis cistitas dažniausiai yra sukeltas įvairių infekcinių sukėlėjų, o lėtinio hemoraginio cistito etiologija dažniausiai yra susijusi su anksčiau taikyta chemoterapija ar radioterapija dubens onkologiniams susirgimams gydyti. Šiame straipsnyje pateikiamas hemoraginio cistito apibrėžimas, dažniausi etiologiniai veiksniai, aptariamoms diagnostikos ir gydymo galimybės [1].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą hemoraginio cistito tema ir aprašyti šios būklės apibrėžimą, etiologinius veiksnius, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizė buvo vykdoma 2024 metų rugsėjo mėnesį. Buvo naudojamos Google Scholar ir PubMed duomenų

bazės. Ieškota straipsnių, išleistų 2014-2024 metų laikotarpiu. Naudoti raktažodžiai: hemoraginis cistitas, jatrogeninis cistitas, hiperbarinė oksigenacija ir cistitas.

Rezultatai

Apibrėžimas, patofiziologija ir rizikos veiksniai. Hemoraginis cistitas yra difuzinė uždegiminė šlapimo pūslės liga, kuriai būdingas kraujavimas iš gleivinės. Kraujavimo intensyvumas gali būti įvairus: nuo silpno, savaime praeinančio kraujavimo iki intensyvios, gyvybei pavojingos ir chirurginės intervencijos reikalaujančios hemoragijos. Vela-Ojeda klasifikacija išskiria keturis hemoraginio cistito sunkumo laipsnius: 1 laipsnis – mikroskopinė hematurija, 2 laipsnis – makroskopinė hematurija, 3 laipsnis – hematurija su krešuliais, 4 laipsnis – hematurija su krešuliais bei obstrukcija [2].

Hemoraginio cistito etiologinius veiksnius galima išskirti į infekcinius ir neinfekcinius. Infekciniai sukėlėjai dažniausiai sukelia ūminį hemoraginį cistitą. Labiausiai paplitę bakteriniai sukėlėjai – *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* [1]. *Polyomaviridae* yra dažnas virusinis hemoraginio cistito sukėlėjas. Šis virusas labai paplitęs pediatrijoje populiacijoje ir, esant imunosupresivei būklei, gali reaktyvuotis bei sukelti hemoraginį cistitą. Grybeliniai sukėlėjai taip pat yra galimi, ypač esant imuninės sistemos supresijai.

Neinfekcinio hemoraginio cistito dažniausios priežastys yra jatrogeninės. Chemoterapiniai medikamentai neretai sukelia šią būklę. Ciklofosfamidai ir ifosfamidai naudojami onkologinių bei autoimuninių ligų gydymui, tačiau yra nustatytas ryšys su hemoraginio cistito atsiradimu. Radioterapijos naudojimas dubens navikų gydymui taip pat yra siejamas su padidėjusia hemoraginio cistito išsivystymo rizika. Cistitas įprastai neišsivysto anksčiau kaip 90 dienų po procedūros, tačiau būklė gali pasireikšti ir 10 metų po radioterapijos taikymo. Šiuo metu nėra žinoma, kurie populiacijos veiksniai didina hemoraginio cistito išsivystymo riziką po radioterapijos. Neinfekciniai hemoraginiai cistitai įprastai yra kliniškai sunkesni, lyginant su infekcijų sukeltais hemoraginiais cisti-

tais. Mokslinėje literatūroje kaip galimi etiologiniai veiksniai įvardijami aplinkos toksinai ir sisteminės ligos [1,3,4].

Diagnostika. Anamnezė ir fizinė apžiūra yra esminiai veiksniai, užtikrinantys tinkamą hemoraginio cistito diagnostiką. Pacientai gali skųstis įprastais cistito simptomais: dizurija, dažnu šlapinimusi po truputį, skausmu pilvo apačioje. Hematurija yra kitas svarbus simptomas, tačiau hematurijos intensyvumas gali būti labai įvairus: nuo mikroskopinės, nepastebimos, iki matomų kraujo krešulių šlapime. Svarbi tinkamai surinkta paciento anamnezė, ypač skiriant dėmesį anksčiau taikytoms gydymo priemonėms. Anksčiau buvę dubens srities navikai, gydyti radioterapija ar chemoterapija, yra informacija, būdinga turintiems hemoraginį cistitą. Ši liga pasireiškia praėjus vidutiniškai 35 mėnesiams po gydymo. Taip pat svarbu paklausti paciento apie šiuo metu vartojamus medikamentus, ypač antikoagulantus. Fizinės apžiūros metu atliekama pilvo srities apžiūra bei palpacija, gali būti reikalingas vaginalinis bei rektalinis ištyrimas, ginekologinių ar proktologinių ligų atmetimui.

Laboratorinių tyrimų atlikimas taip pat yra reikalingas tinkamam paciento ištyrimui. Bendras šlapimo tyrimas, šlapimo pasėlis leistų įvertinti galimą infekcinį ligos komponentą. Dėl hemoraginiam cistitui būdingo kraujavimo reikalingas bendras kraujo tyrimas, šlapalo bei kreatinino ištyrimas, koagulograma.

Esant nežinomos kilmės hematurijai, įprastai rekomenduojama atlikti cistoskopiją. Cistoskopijos metu gali būti paimama biopsija, taip pat gali būti taikomas endoskopinis gydymas. Tad cistoskopija yra reikšminga tiek kaip diagnostinė, tiek kaip gydomoji priemonė.

Neretai pacientams, kuriems įtariamas hemoraginis cistitas, buvo taikomas gydymas dėl piktybinių dubens srities susirgimų. Tad detalesnis paciento ištyrimas dėl galimų onkologinių ligų būtų rekomenduotinas. Šlapimo citologinis tyrimas naudojamas piktybinių šlapimo takų ligų diagnostikai. Jis taip pat gali būti atliekamas, kai pasireiškia neaiškios kilmės hematurija. Detalesniam ištyrimui rekomenduojama KT urograma ar MRT [2,5].

Gydymas. Svarbiausia hemoraginio cistito gydymo dalis yra hemodinaminės būklės stabilizavimas. Tam gali būti naudojama infuzinė terapija bei kraujo transfuzijos. Svarbus ir galimos infekcijos gydymas: empirinė antibiotikograma gali būti skiriama dar prieš gaunant šlapimo pasėlio rezultatus. Adekvatus nuskausminimas analgetikais dažniausiai taip pat yra reikalingas. Nesustojant kraujavimui, į šlapimo pūslę reikia įstumti trijų kanalų Foley kateterį ir pradėti plovimą fiziologiniu tirpalu. Tokiu būdu pašalinami šlapimo pūslėje esantys krešuliai bei stabdomas kraujavimas. Besitęsiant kraujavimui, rekomenduojama gydymo strategija yra cistoskopijos atlikimas. Šios procedūros metu įvertinama šlapimo

pūslės gleivinės būklė, pašalinami likę kraujo krešuliai bei elektrokoaguluojamos kraujuojančios gleivinės vietos. Nesant būklės pagerėjimo, reikalingas papildomas hemoraginio cistito gydymas.

Vienas iš gydymo metodų yra kalio aliuminio sulfato ar aliuminio amonio sulfato suleidimas intravezikaliai. Tipiškai naudojamas 1 procento tirpalas. Tirpalas sukelia baltymų precipitaciją, taip skatindamas kapiliarų endotelio vazokonstrikciją bei sklerozę. Svarbu, jog prieš tirpalo suleidimą šlapimo pūslėje nebūtų likę krešulių, nes kalio aliuminio sulfatas gali skatinti tolesnę krešulių agregaciją. Šio metodo efektyvumas, stabdant hematuriją, siekia 60-100%. Įprastai gydymas skiriamas nuo trijų iki keturių dienų, tačiau kartais tenka skirti ir savaitę. Galimi aliuminio toksiškumo reiškiniai: mikrocitinė hipochrominė anemija, demencija, osteomalacija, metabolinė acidozė ir kt. Šio tirpalo negalima skirti, jei yra inkstų funkcijos sutrikimų, nes gali pasireikšti sisteminė absorbcija [1,2].

Aminokaprono rūgštis yra efektyvus hemoraginio cistito gydymo būdas. Šio preparato hemostatinis poveikis pasireiškia per plazminogeno ir plazmino inhibiciją, taip slopinant fibrinolizę. Galimas tiek intravezikinis, tiek peroralinis skyrimas. Keletas klinikinių tyrimų parodė aukštą aminokaprono rūgšties efektyvumą, gydant hemoraginį cistitą: pasveikusių pacientų dalis siekė nuo 92 iki 100 procentų. Šalutiniai reiškiniai yra reti, dažniau pasireiškia paskyrus vaistą oraliniu būdu. Miopatija, rbdomiolizė, trombotinės komplikacijos yra aprašyti aminokaprono rūgšties šalutiniai reiškiniai [12].

Estrogenų terapija laikoma vienu iš galimų hemoraginio cistito gydymo būdų. Tikslus veikimo mechanizmas nėra žinomas. Literatūroje minimas galimas poveikis mikrokraujagyslėms, imuninės sistemos atsakui bei audinių pažeidimo korekcijai. Atlikti klinikiniai tyrimai rodo injekcinės estrogenų terapijos efektyvumą gydant tiek suaugusiuosius, tiek vaikus [6, 7]. Vis dėlto literatūra nėra vienareikšmė. 2017 metais atliktas randomizuotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 56 pacientai, parodė, kad estrogenų terapija nebuvo veiksminga gydant hemoraginį cistitą. Šio tyrimo rezultatams galėjo daryti įtaką vaisto forma (estrogenai buvo skirti tabletėmis) bei mažesnė dozė [8]. Gydymo metodo efektyvumui vertinti reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai.

Literatūroje minima prostaglandinų terapija. Manoma, jog prostaglandinų veikiami susitraukia lygieji kraujagyslių raumenys, todėl galimas gleivinės kraujavimo stabdymas. Taip pat svarstoma, kad hemostatinis poveikis gali būti dėl trombocitų agregacijos aktyvavimo. Vienas iš galimų šalutinių reiškinų – intensyvūs šlapimo pūslės susitraukimai. Vis dėlto optimali dozė, efektyvumas, skyrimo laikas kol kas dar nėra nustatyti.

Hiperbarinė oksigenacija istoriškai taip pat naudota

hemoraginio cistito gydymui. Keletas klinikinių tyrimų patvirtina šio metodo efektyvumą [9,10]. Vis dar trūksta duomenų apie hiperbarinės oksigenacijos taikymą pediatrinei populiacijai. Hiperbarinės oksigenacijos veikimas paremtas deguonies koncentracijos didinimu audiniuose, kuris skatina kapiliarų angiogenezę bei pažeisto urotelio gijimą [5].

Formalino tirpalas (40% formaldehidas) gali būti skiriamas nepavykus sustabdyti kraujavimo kitais konservatyviais gydymo būdais. Tai yra vienas iš efektyviausių intravezikinių hemostatinių preparatų. Įvairūs tyrėjai rekomenduoja prieš šio gydymo metodo taikymą atlikti cistogramą ir įvertinti, ar nėra vezikouterinio reflukso ar šlapimo pūslės perforacijos [1].

Nepasiekus efekto jokiais konservatyviais gydymo metodais, galimas invazyvių procedūrų taikymas. Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, selektyvios embolizacijos taikymas buvo efektyvus 22 iš 25 pacientų, turėjusių sunkią hemoraginio cistito formą [11]. Esant ypač sunkiai ar rezistentiškai ligos formai, galimas ir chirurginis gydymo būdas.

Išvados

1. Anksčiau taikytas chemoterapinis ar radioterapinis dubens navikų gydymas yra dažniausias hemoraginio cistito etiologinis veiksnys.

2. Pagrindinis skundas, esant hemoraginiam cistitui, yra hematurija, o tiksliausias diagnostinis tyrimas - cistoskopija.

3. Būklės stabilizavimas, šlapimo pūslės plovimas fiziologiniu tirpalu, cistoskopijos taikymas išlieka hemoraginio cistito gydymo pagrindu. Galimi ir papildomi gydymo metodai, tačiau jų efektyvumui patvirtinti reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai.

Literatūra

- Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol* 2010;26(2):159-66. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.65380>
- de Vries CR, Fuad SF. Hemorrhagic cystitis: a review. *The Journal of Urology* 1990;143(1):1-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)39848-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39848-8)
- Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, Kerr GS, Hoffman GS, Fauci AS, Sneller MC. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124(5):477-84. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003>
- Haldar S, Dru C, Bhowmick NA. Mechanisms of hemorrhagic cystitis. *Am J Clin Exp Urol* 2014;2(3):199-208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4219308/>
- Petca R, Popescu R, Toma C, Dumitrascu MC, Petca A, Sandru F, Chibelea CB. Chemical hemorrhagic cystitis: Diagnostic and therapeutic pitfalls (Review). *Exp Ther Med* 2021;21:624. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10056>
- Heath J, Mishra S, Mitchell S, et al. Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:23-526. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705280>
- Miller J, Burfield GD, Moretti KL. Oral Conjugated Estrogen Therapy for Treatment of Hemorrhagic Cystitis. *Journal of Urology* 1994;151(5):1348-50. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35249-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35249-7)
- Mousavi SA, Moazed V, Mohebbi N, et al. Conjugated Estrogen in Late-Onset Hemorrhagic Cystitis Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11(1):13-18.
- Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91620-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91620-2)
- Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of Radiation Induced Hemorrhagic Cystitis With Hyperbaric Oxygen. *Journal of Urology* 2003;169(6):2200-2. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063640.41307.c9>
- McIvor J, Williams G, Southcott RD. Control of severe vesical haemorrhage by therapeutic embolisation. *Clinical Radiology* 1982;33(5):561-7. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(82\)80180-3](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(82)80180-3)
- Jefferson FA, Linder BJ. Hemorrhagic Cystitis: Making Rapid and Shrewd Clinical and Surgical Decisions for Improving Patient Outcomes. *Research and Reports in Urology* 2023;15:291-303. <https://doi.org/10.2147/RRU.S320684>

HAEMORRHAGIC CYSTITIS. AETIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

P. Mikailas

Keywords: haemorrhagic cystitis, iatrogenic cystitis, hyperbaric oxygenation and cystitis.

Summary

Haemorrhagic cystitis is an inflammatory disease of the bladder, characterised by varying degrees of bleeding from the mucosa. The aetiological factors of the disease are mainly divided into infectious and non-infectious. Infectious haemorrhagic cystitis is most often caused by bacteria, while non-infectious cystitis is most often caused by previous chemotherapeutic or radiotherapeutic treatment of pelvic tumours. Patients often complain of dysuria, frequent urination and haematuria. The medical history often reveals a history of previous chemotherapy or radiotherapy treatment. Cystoscopy is appropriate when haemorrhagic cystitis is suspected. Stabilisation of the haemodynamic state, flushing of the bladder with saline and cystoscopy are the most important treatment options for haemorrhagic cystitis. Aluminium solutions, aminocaproic acid, hyperbaric oxygenation, prostaglandin therapy are other possible effective treatment methods.

Correspondence to: pmikailas@gmail.com

Gauta 2024-12-13

DAŽNIAUSIOS ODOS MANIFESTACIJOS UŽDEGIMINĖMIS ŽARNŲ LIGOMIS SERGANTIEMS PACIENTAMS

Ieva Mikulytė¹, Goda Sadauskaitė^{1,2}, Ieva Stundienė^{1,2}

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto liginė Santaros klinikos*

Raktažodžiai: uždegiminė žarnų liga, ekstraintestininės manifestacijos, odos manifestacijos, mazginė eritema, gangreninė pioderma.

Santrauka

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL), apimančios Krono ligą ir opinį kolitą, yra sisteminės ligos, pasireiškiančios ne tik virškinamojo trakto pažeidimu, bet ir plačiu ekstraintestininių manifestacijų spektru. Tarp jų vienos dažniausių yra odos apraiškos, tokios kaip mazginė eritema ir gangreninė pioderma. Mazginė eritema, nustatoma iki 15 % pacientų, dažniausiai siejama su pagrindinės ligos aktyvumu ir paprastai praeina be specifinio gydymo. Gangreninė pioderma, nors ir retesnė, pasižymi komplikuota eiga bei dažnu recidyvavimu, todėl dažnai reikalauja intensyvios sisteminės terapijos. Šios odos manifestacijos ne tik atspindi UŽL sisteminį pobūdį, bet ir gali reikšmingai paveikti pacientų gyvenimo kokybę bei apsunkinti gydymo procesą. Tinkama diagnostika, žarnyno uždegimo kontrolė ir biologinė terapija yra būtinos siekiant optimalaus ligos valdymo. Efektyvus gydymas reikalauja daugiadalykio specialistų bendradarbiavimo.

Įvadas

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL) – lėtinės autoimuninės virškinimo trakto ligos, pasižyminčios kompleksine patogenezė, kurią lemia genetinių, aplinkos, imuninės sistemos, epitelio ir mikrobiotos veiksnių sąveika [1]. UŽL skirstomos į du pagrindinius potipius – Krono ligą (KL) ir opinį kolitą (OK), kurie pasižymi aiškiais klinikiniais, histologiniais ir endoskopiniais skirtumais [2].

Per pastaruosius dešimtmečius UŽL sergamumas reikšmingai padidėjo. KL ir OK yra tarp dažniausiai diagnozuojamų virškinamojo trakto ligų išsivysčiusiose Vakarų šalyse – jų paplitimas siekia daugiau nei 1 atvejį 1000 gyventojų. Be to, sergamumas sparčiai auga Azijoje, Afrikoje ir Pietų Amerikoje – regionuose, kur ši liga anksčiau buvo reta [4, 5].

Šios daugiasisteminės ligos dažnai pažeidžia ne tik virškinimo traktą, bet ir kitas organizmo sistemas. Tarp jų yra raumenų ir kaulų, odos, inkstų, plaučių ir hepatobiliarinės sistemos [6, 7]. Ekstraintestininių manifestacijų (EIM) paplitimas svyruoja nuo 6% iki 47%. Jos reikšmingai pablogina pacientų gyvenimo kokybę bei kelia didelę fizinę ir psichologinę naštą [6, 7]. Tarp EIM odos pažeidimai yra vieni iš dažniausių [6]. Jie gali būti pirmasis UŽL požymis, pasireikšti kartu su virškinimo trakto simptomais arba atsirasti vėliau [5]. Odos apraiškos nustatomos iki 15% pacientų, nors kai kuriuose tyrimuose nurodomi ir didesni paplitimo rodikliai [7]. UŽL odos apraiškos klasifikuojamos į penkias pagrindines kategorijas, tarp kurių reaktyvūs pažeidimai, tokie kaip mazginė eritema ir gangreninė pioderma, yra dažniausiai pasitaikančios ir kliniškai reikšmingos būklės [1, 2].

Šių pažeidimų svarba klinikinėje praktikoje yra akivaizdi, nes jie ne tik atspindi UŽL sisteminį poveikį, bet ir gali padėti anksčiau diagnozuoti ligą, stebėti jos eigą bei įvertinti gydymo veiksmingumą. Odos apraiškos dažnai koreliuoja su pagrindinės ligos aktyvumu ir gali būti naudojamos kaip papildomi klinikiniai indikatoriai optimizuojant gydymo strategijas.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinės literatūros duomenis apie dažniausiai pasitaikančias odos ekstraintestines manifestacijas pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga. Straipsniai atrinkti naudojantis PubMed, Google Scholar, ScienceDirect duomenų bazėmis. Atrinkti straipsniai, paskelbti anglų kalba, ne senesni nei 5 metų.

Tyrimo rezultatai

Mazginė eritema. Mazginė eritema (ME), arba *erythema nodosum*, yra dažniausia odos apraiška pacientams, sergantiems UŽL. Literatūros duomenimis, ligos paplitimas siekia

2–10 % pacientų, sergančių OK, ir 5–15 % KL atveju. ME gali pasireikšti bet kurioje amžiaus grupėje, tačiau dažniau nustatoma 20–30 metų amžiaus moterims ir kiek dažniau pasireiškia KL metu [1, 4, 6, 7]. Paprastai ME pasireiškia jau po UŽL diagnozės, tačiau maždaug 15 % atvejų ji nustatoma dar prieš pagrindinės ligos diagnozavimą [1, 7].

ME nėra specifinė vien UŽL – ją taip pat gali predisponuoti infekcijos, sarkoidozė, piktybiniai navikai, nėštumas ir kai kurie vaistai. Tai dažniausia klinikinė septinio panikulito – poodinio riebalinio audinio uždegimo – forma [5, 7].

Kliniškai ME pasireiškia skausmingais, iškiliais, raudonos arba violetinės spalvos poodiniais mazgeliais, kurių skersmuo siekia 1–5 cm. Pažeidimai paprastai lokalizuojasi apatinių galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose, dažniausiai priekinėje blauzdų srityje, tačiau retesniais atvejais gali atsirasti ant liemens, kaklo, veido ar viršutinių galūnių [1, 5, 7]. Ligą dažnai lydi sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, mialgija, artralgija, galvos skausmas, nuovargis ar kosulys. Retesniais atvejais gali būti stebima hepatomegalija, splenomegalija ar pleuritas [2].

ME diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis klinikiniais požymiais, o biopsija atliekama tik išimtiniais atvejais [6, 8]. Jei atliekamas histopatologinis tyrimas, dažniausiai nustatomas septinis panikulitas. Tiesioginės imunofluorescencijos metu galima aptikti perivaskulines imunoglobulinų ir komplemento sankaupas, kurios leidžia įtarti nenormalią imunologinę reakciją į bendrus antigenus, esančius žarnyno bakterijose ir odoje [7].

ME pasireiškimas dažnai koreliuoja su UŽL aktyvumu ir paūmėjimais, tačiau ligos sunkumas ne visada tiesiogiai atitinka žarnyno ligos aktyvumo intensyvumą [7, 8]. Daugeliu atvejų ME bėrimai pranyksta savaime per 2–8 savaites arba tinkamai gydant pagrindinę ligą, nepalikdami opų, randų ar audinių atrofijos [1, 7]. Recidyvų dažnis vidutiniškai siekia apie 20 % [8].

ME gydymas pirmiausia nukreiptas į pagrindinės ligos kontrolę. Papildomos priemonės apima kojų pakėlimą, kompresines kojines bei nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimą. Sunkiais atvejais, kai pažeidimai yra labai skausmingi, pirmo pasirinkimo gydymu tampa sisteminiai kortikosteroidai [3, 7]. Jei ME yra atspari gydymui arba dažnai atsinaujina, gali būti skiriami imunosupresantai, tokie kaip azatioprinas, arba TNF- α inhibitoriai [7].

Gangreninė pioderma. Gangreninė pioderma (GP), arba *pyoderma gangrenosum*, yra antra pagal dažnumą ekstraintestininė odos apraiška pacientams, sergantiems UŽL [6]. Jos paplitimas svyruoja nuo 0,5 iki 2,6 %, dažniau diagnozuojama pacientams, sergantiems OK. Nors ši būklė gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, ji dažniausiai diagnozuojama

vyresnio amžiaus moterims, apie 50-uosius gyvenimo metus [1, 2, 8]. GP gali pasireikšti prieš UŽL simptomų atsiradimą, tuo pačiu metu arba po jų, ir reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę [3, 7].

GP yra uždegiminė neutrofilinė odos liga, pasižyminti sudėtinga ir nenusipėjama klinicine eiga, kurią gali apsunkinti stiprus skausmas, dažni recidyvai, randų susidarymas, antrinės infekcijos ar net sepsis [1, 3, 5]. Šiai būklei yra būdingas patergijos fenomenas – bėrimai atsiranda traumuotose odos vietose [2, 7]. Tačiau kai kuriais atvejais nekrotinės opos išsivysto spontaniškai, net ir nesant traumos anamnezėje [1]. GP dažniausiai pasireiškia praėjus dešimtmečiui nuo UŽL pradžios ir yra dažniau stebima ligos paūmėjimo metu [4].

Pradinėse ligos stadijose odoje formuojasi eriteminės pustulės ar papulės, kurios per kelias dienas progresuoja į skausmingas nekrotines opas su netaisyklingais, violetinės spalvos kraštais ir periferine eritema [1, 6, 7]. Opų dydis gali svyruoti nuo 2 cm iki 20 cm, tačiau itin sunkiais atvejais jos gali apimti ir visą galūnę. Opos gali būti pavienės arba daugybinės, atsirasti vienoje ar abiejose kūno pusėse. Nors opos gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, dažniausiai jos stebimos apatinių galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose ir pooperacinės stomos vietose [1, 7]. GP gali lydėti sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ar bendras negalavimas [8].

GP diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis klinikiniais požymiais, tačiau papildomi tyrimai padeda atmesti kitas odos būkles: infekcijas, nekrotizuojantį vaskulitą, arterines ar venines trofines opas bei piktybinius navikus. Histologinis tyrimas nėra specifinis, jo metu dažniausiai stebima perivaskulinė limfocitinė infiltracija ir ryški dermos neutrofilinė infiltracija [7].

GP gydymo principas – imunosupresija. Ankstyviems ir lengviems pažeidimams gydyti gali būti veiksminga lokali terapija, naudojant vietinius kortikosteroidus ar kalcineurino inhibitorius, kartu užtikrinant kasdienę žaizdų priežiūrą. Esant atsparių ar išplitusių pažeidimų, būtinas sisteminis gydymas. Pirmo pasirinkimo vaistais laikomi kortikosteroidai. Kitos galimos terapinės priemonės yra geriamasis sulfasalazinas, dapsonas ir imunosupresiniai vaistai, tokie kaip azatioprinas, ciklofosfamidas, ciklosporinas, metotreksatas, takrolimusas ir mikofenolato mofetilis [5, 7]. Biologinė terapija, ypač TNF- α inhibitoriai (infliksimabas, adalimumabas), yra veiksminga atsparios ligos atvejais. Kai kurie specialistai TNF- α inhibitorius laiko pirmo pasirinkimo vaistais sunkios GP atvejais. Jei liga yra peristominė, stomos uždarymas gali padėti sumažinti pažeidimų plotą. Pacientams, sergantiems opiniu kolitu, kartais prireikia kolektomijos, tačiau ši procedūra ne visada užtikrina visišką GP remisiją [7].

Išvados

1. Uždegiminių žarnų ligų ekstraintestininės odos apraiškos, tokios kaip mazginė eritema ir gangreninė pioderma, yra dažnos, tačiau jų paplitimas, klinikiniai požymiai ir eiga priklauso nuo pagrindinės ligos tipo bei aktyvumo. Mazginė eritema dažniausiai yra lengva ir gali praeiti be specifinio gydymo, o gangreninė pioderma pasižymi sudėtinga, skausminga eiga bei dažniais recidyvais, reikalaujančiais intensyvesnio gydymo.

2. Šių odos manifestacijų tinkama diagnostika ir gydymas yra esminiai siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę ir sumažinti komplikacijų riziką. Žarnyno uždegimo kontrolė yra pagrindinis gydymo principas, tačiau kai kurioms būklėms, tokioms kaip gangreninė pioderma, būtinas sisteminis gydymas.

3. Efektyviam šių odos apraiškų gydymui reikalingas daugiadalykis požiūris, apimantis gastroenterologų, dermatologų ir kitų specialistų bendradarbiavimą.

4. Tolesni tyrimai yra būtini, siekiant geriau suprasti šių odos manifestacijų patogenezę ir optimizuoti diagnostikos bei gydymo strategijas.

Literatūra

- He R, Zhao S, Cui M, Chen Y, Ma J, Li J, Wang X. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease: basic characteristics, therapy, and potential pathophysiological associations. *Frontiers in Immunology* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1234535>
- Alvarez-Payares J, Ramirez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Urbe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus* 2021;13(8):e17191. <https://doi.org/10.7759/cureus.17191>
- Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, de Jong EM, Hoentjen F, van Dop WA. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J* 2020;8(9):1031-1044. <https://doi.org/10.1177/2050640620958902>
- Amatore F, Colombel JF, Delaporte E. Mucocutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2024;151(3):103301. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2024.103301>
- Marotto D, Atzeni F, Ardizzone S, Monteleone G, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacological Research* 2020;161:105206. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105206>
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* 2021;161(4):1118-1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>
- Ungureanu L, Cosgarea R, Badea MA, Vasilovici AF, Cosgarea I, Şenilă SC. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 2019;20(1):31. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8321>
- Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021;10(2):364. <https://doi.org/10.3390/jcm10020364>

THE MOST COMMON CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

I. Mikulytė, G. Sadauskaitė, I. Stundienė

Keywords: Inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, cutaneous manifestations, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are chronic, relapsing conditions that include two main types – Crohn’s disease and ulcerative colitis. While these diseases primarily affect the gastrointestinal tract, extraintestinal manifestations (EIM) are relatively common and can involve various organ systems. Among the most frequently observed EIM are cutaneous manifestations, such as erythema nodosum and pyoderma gangrenosum. Erythema nodosum, occurring in up to 15% of patients, is often linked to active intestinal disease and usually resolves without specific treatment. In contrast, pyoderma gangrenosum is less common but presents a more complex clinical course, with frequent recurrences that often require intensive systemic therapy. These dermatological manifestations not only highlight the systemic nature of IBDs but also significantly affect patients’ quality of life and complicate disease management. Accurate diagnosis, effective control of intestinal inflammation, and biological therapies are crucial for optimal outcomes. Multidisciplinary collaboration among healthcare professionals is essential for successfully managing these conditions.

Correspondence to: ieva.mikulyte1@gmail.com

Gauta 2025-01-14

LAMBER-EATON MIASTENINIS SINDROMAS: KLINIKINIAI POŽYMIAI, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Jonas Navalinskas, Emilija Damažekaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Lamber-Eaton miasteninis sindromas, klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Lambert-Eaton miasteninis sindromas yra reta paraneoplastinė arba idiopatinė neuroraumeninės jungties liga. Ją sukelia antikūnai, susidarę prieš įtampos valdomus kalcio kanalus, atsakingus už acetilcholino išsiskyrimą. Kliniškai liga pasireiškia požymių triada: proksimaliniu galūnių, labiau kojų nei rankų, silpnumu, kuris laikinai išnyksta po krūvio, autonomine disfunkcija ir hipo/arefleksija. Ligos patvirtinimui reikalingas anti-VGCC antikūnų radimas kraujo serume bei ritminės nervo stimuliacijos radiniai. Diagnozavus ligą, svarbu pradėti patikrą dėl onkologinio proceso, kadangi LEMS yra itin dažnai asocijuotas su smulkialąsteline plaučių karcinoma. Gydymas pradedamas amifampridinu, kuris didina acetilcholino kiekį sinapsėje ir taip mažina simptomus. Papildomai gali būti taikomas piridostigminas, o esant neefektyviam gydymui – imunosupresiniai vaistai (IVIg). Jeigu nustatomas vėžinis procesas, jo gydymui turėtų būti teikiamas prioritetas, norint efektyviau kontroliuoti LEMS.

Įvadas

Lambert-Eaton miasteninis sindromas (LEMS) – tai reta paraneoplastinė arba pirminė autoimuninė (idiopatinė) neuromuskulinės jungties liga. Jai būdingas proksimalinis raumenų silpnumas, autonominės nervų sistemos disfunkcija ir sausgyslių refleksų susilpnėjimas ar išnykimas. Šią charakteringą požymių triadą sukelia antikūnai, kurie susidaro prieš presinapsinius P/Q-tipo įtampos valdomus kalcio kanalus (angl. voltage gated calcium channels, VGCC). Šie kanalai yra atsakingi už acetilcholino išsiskyrimą neuroraumeninėje jungtyje. Šiam procesui neįvykus, sutrinka depoliarizacija ir raumens susitraukimas [1]. LEMS yra labai reta liga, kurios sergamumas yra 0,17-0,4 atvejo 1 000 000 gyventojų per metus, o ligotumas siekia 2,32-2,5 atvejo 1 000 000 gyventojų. Manoma, kad realus paplitimas gali būti didesnis dėl

neteisingos pirminės diagnostikos [2]. Daugiau nei pusė LEMS atvejų yra asocijuoti su smulkialąsteline plaučių karcinoma. Paraneoplastine forma dažniausiai serga vyrai, kurių vidutinis amžius yra 60 metų, o netumoringa (idiopatinė) forma dažniau diagnozuojama moterims dviem amžiaus pikais – apie 35 ir 60 metų [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgus duomenų bazėse atrinktą mokslinę literatūrą, aptarti Lambert-Eaton miasteninio sindromo klinikinius požymius, diagnostikos ypatumus ir gydymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Mokslinės literatūros analizėje naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, clinical features, diagnosis, treatment (Lambert-Eaton miasteninis sindromas, klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas). Į tyrimą buvo įtraukti straipsniai, publikuoti nuo 2014 iki 2025 metų.

Tyrimo rezultatai

Klinikiniai požymiai. LEMS pasireiškia proksimaliniu galūnių silpnumu, autonominės nervų sistemos sutrikimais ir sausgyslių hipo/arefleksija. Simptomai dažniausiai atsiranda palaipsniui ir ligos pradžioje lieka nepastebėti, tačiau pasitaiko ir poūmių atvejų [3]. Skirtingai nuo miastenijos, dažniausios neuromuskulinės jungties patologijos, pirmiausiai simetriškas proksimalinių raumenų nusilpimas stebimas ne rankose, o kojose – pasidaro sunku eiti, lipti laiptais, atsisototi nuo kėdės [4]. Viršutinių galūnių proksimalinių dalių silpnumą patiria apie 50 % pacientų [2], o okulobulbariniai raumenys pažeidžiami rečiau ir jau pažengusiose ligos stadijose – tuomet gali pasireikšti ptozė, diplopija, disfagija, dizartrijs, tačiau ši raumenų grupė paveikiama mažiau nei sergant miastenija [5]. Charakteringas LEMS požymis yra trumpalaikis jėgos pagerėjimas ir sausgyslių refleksų sustiprėjimas, atsirandantis po raumenų darbo, ypač po trumpo

poilsio periodo [6]. Autonominė disfunkcija dažniausiai pasireiškia burnos sausumu, rečiau – erekcijos sutrikimais vyrams, vidurių užkietėjimu, akių išsausėjimu, šlapinimosi sunkumais [3]. Pažengusiose ligos stadijose gali pasireikšti ir kvėpavimo nepakankamumas, tačiau ši klinikinė išraiška yra gana reta.

Diagnostika. Esant klinikiniam įtarimui, LEMS diagnozė patvirtinama pasitelkiant serologinius tyrimus ir elektrodiagnostinius metodus. Anti-VGCC antikūnių suradimas kraujo serume yra ganėtinai patikimas diagnostinis požymis, kadangi daugiau nei 90% visų ir iki 100% pacientų, sergančių smulkialąsteline plaučių karcinoma, yra seropozityvūs [4]. Diagnozė turėtų būti patvirtinta, remiantis būdingais elektroneuromiografijos radiniais. Pasirinkimo metodu yra laikoma ritminė nervo stimuliacija, kurios metu stebimas žemas suminis raumens veikimo potencialas ramybės būsenoje, žemas raumenų atsakas ir dekrementas, sudarantis bent 10 % sumažėjimą stimuliuojant nervą nedideliu dažniu. Pastebimas raumenų atsako pagerėjimas ir dekremento išnykimas po krūvio ar didelio dažnio nervo stimuliacijos [7]. Būtent šis požymis leidžia patikimiau atskirti LEMS nuo miastenijos. Diagnozavus Lambert-Eaton miasteninį sindromą, svarbu greitai pradėti išankstinės patikros tyrimus dėl onkologijos, ypač smulkialąstelinės plaučių karcinomos, kuri dažnai būna besimptomė [8].

Gydymas. Idiopatiniam LEMS gali užtekti simptominio gydymo – vaistų, kurie didina acetilcholino kiekį sinapsėje. Šiuo metu efektyviausiu ir saugiu preparatu laikomas amifampridinas (3,4-diaminopiridinas) [9]. Šis vaistas blokuoja presinaptinius su įtampa susijusius kalio kanalus, ilgindamas depoliarizaciją neuromuskulinėje jungtyje. Dėl to kalcio kanalai ilgiau išlieka atviri, todėl padidėja kalcio koncentracija motorinio nervo terminale ir atpalaiduojamas didesnis acetilcholino kiekis [10]. Be amifampridino arba kartu su juo gali būti skiriamas ir acetilcholinesterazės inhibitorius piridostigminas, kuris yra saugus ir palyginti efektyvus, tačiau turi mažiau klinikiniais tyrimais grįstų įrodymų [7]. Pacientams, kuriems simptominis gydymas nepakankamai efektyvus arba netoleruojamas, taikomas imunomoduliuojantis gydymas gliukokortikosteroidais, dažniausiai prednizolonu, arba kitais imunosupresiniais vaistais, pavyzdžiui, azatioprinu [3]. Intraveninis imunoglobulinas (IVIG) yra laikomas pirmo pasirinkimo vaistu, esant refrakteriniam LEMS [6], tačiau jo poveikis yra trumpalaikis. Pacientams, sergantiems paraneoplastiniu LEMS, naviko pašalinimas ženkliai sumažina simptomus, todėl, esant galimybei, prioritetas turėtų būti teikiamas onkologinės ligos gydymui [7].

Išvados

1. Lambert-Eaton miasteniniam sindromui būdingas

proksimalinių raumenų grupių silpnumas, kuris pirmiausia pasireiškia kojose. Ligai progresuojant, silpnumas gali apimti ir rankų bei okulobulbarinius raumenis. Be to, šiam sindromui charakteringa hipo/arefleksija ir autonominė disfunkcija, dažniausiai pasireiškianti burnos sausumu.

2. Įtariant LEMS, diagnozei patvirtinti būtina atlikti serologinius tyrimus, siekiant nustatyti anti-VGCC antikūnus kraujo serume. Reikalingas ir elektrodiagnostinis tyrimas – ritminė nervo stimuliacija, kurios metu stebimi specifiniai ligos požymiai.

3. Šiuo metu efektyviausiu simptominiu – didinančiu acetilcholino kiekį sinapsėje – vaistu yra laikomas amifampridinas, kartu arba atskirai gali būti vartojamas ir piridostigminas. Esant nepakankamam atsakui, turėtų būti skiriamas imunosupresinis gydymas, o prie refrakterinės ligos formos taikomas IVIG.

4. Diagnozavus LEMS, svarbu pradėti onkologinio proceso paiešką, pirmiausia įtariant smulkialąstelinę plaučių karcinomą. Suradus naviką, jo gydymas turėtų būti kertinis aspektas, siekiant sukontroliuoti LEMS simptomatiką.

Literatūra

1. Raja SM. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Botulism. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2022;28(6):1596. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001205>
2. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022;21(2):176-88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00297-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00297-0)
3. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 2018;36(2):379. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>
4. Pascuzzi RM, Bodkin CL. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: New Developments in Diagnosis and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:3001. <https://doi.org/10.2147/NDT.S296714>
5. Lipka AF, Verschuuren JJGM. Chapter 18 - Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: Giometto B, Pittock SJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology* 2024;200:307-25. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823912-4.00012-8>
6. Jayarangaiah A, Lui F, Theetha Kariyanna P. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
7. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - Diagnosis, pathogenesis and therapy *Clin Neurophysiol.* 2014;125(12):2328-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.031>
8. Wang Y, Xu C, Wang Y, Feng F, Wang H, Zhang Y, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome in Lung Cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022(1):3912376.

<https://doi.org/10.1155/2022/3912376>

9. Oh SJ. Amifampridine for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(10):991-1007.

<https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1670061>

10. Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 2021;39(1):133-46.

<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.007>

**LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME:
CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT**
J. Navalinskas, E. Damažekaitė

Keywords: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, clinical features, diagnosis, treatment.

Summary

Lambert-Eaton myasthenic syndrome is a rare paraneoplastic or idiopathic neuromuscular junction disorder caused by the formation of antibodies to voltage-gated calcium channels, which are responsible for the release of acetylcholine. Clinically, the di-

sease manifests itself in a triad of signs: proximal weakness of the limbs, more so in the legs than in the arms, which temporarily resolves after exertion, autonomic dysfunction and hypo/areflexia. Diagnosis of the disease consists of finding anti-VGCC antibodies in serum and repetitive nerve stimulation. Once the disease is diagnosed, an extensive search for malignancy should be carried out, as LEMS is particularly frequently associated with small cell lung carcinoma. Treatment usually starts with amifampridine, which increases acetylcholine levels at the synapse and thus reduces symptoms. Pyridostigmine may also be used, and in case of ineffective treatment, immunosuppressive drugs, IVIG. In addition, once a cancerous process has been identified, its treatment should be prioritised in order to control LEMS more effectively.

Correspondence to: jonas.navalinskas@gmail.com

Gauta 2025-01-14

PSICHONEUROIMUNOLOGIJOS REIKŠMĖ POGIMDYMINĖS DEPRESIJOS BEI NERIMO SUTRIKIMŲ VYSTYMUISI: NAUJAUSIOS GYDYMO GAIRĖS

Grėta Nekrasovaitė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Psichiatrijos klinika

Raktažodžiai: psichoneuroimunologija, depresija, nerimo sutrikimas, nėštumas.

Santrauka

Depresija ir nerimo sutrikimai kartu yra laikomi dažniausia psichine nėštumo ir gimdymo komplikacija visame pasaulyje. Vieno tyrimo duomenimis, depresijos (lengvos ir sunkios formos) paplitimas siekia 8,5–11 % nėštumo metu ir 6,5–12,9 % pirmaisiais metais po gimdymo, kito tyrimo duomenimis – 18,4 % nėštumo metu ir 19,2 % per pirmuosius tris mėnesius po gimdymo [1]. Šioje literatūros apžvalgoje bus pateikiama neurouždegiminių procesų reikšmė pogimdyminio laikotarpio psichiatrinį sutrikimų patogenezėje, akcentuojant pagrindinius mediatorius, citokinus, telomerų ilgio ir pagumburio–hipofizės–antinksčių (PHA) ašies įtaką. Analizuojama, kaip šie mechanizmai prisideda prie depresijos bei nerimo sutrikimų vystymosi nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais, pateikiamos naujausios pogimdyminės depresijos gydymo gairės.

Įvadas

Nėštumas yra susijęs su reikšmingais motinos fiziologiniais pokyčiais, tarp kurių itin svarbi yra imunomoduliacija nėštumo metu. Vaisius, pusiau alogeninis organizmas motinos kūne, priešingai nei kiti alogeniniai arba „svetimi“ audiniai, nėra atmetamas motinos organizmo įprasto nėštumo metu. Šis unikalus biologinis reiškinys parodo, kad nėštumas yra laikotarpis, pasižymintis reikšmingais imunomoduliaciniais procesais [2]. Šių procesų disbalansas gali paskatinti neurouždegimą, kuris prisideda prie psichikos sutrikimų, tokių kaip perinatalinė depresija ar nerimo sutrikimai, vystymosi.

Perinatalinė depresija (PPD) apibrėžiama kaip depresija, kurios pradžia pasireiškia nėštumo metu arba iki keturių

savaičių po gimdymo [3]. Ilgalaikės pasekmės gali apimti motinos liūdesį, kaltės jausmą ir nevilį, taip pat poveikį vaikui, įskaitant elgesio, raidos ir pažintinių gebėjimų sutrikimus, kurie gali tęstis ilgai po kūdikystės. Tik neseniai mokslininkai atkreipė dėmesį į prieš- ir pogimdyminės psichopatologijos poveikį kūdikių neurokognityvinei raidai. Neurobiologiniai tyrimai rodo, kad perinatalinė motinos depresija gali reikšmingai paveikti vaikų prefrontalinės žievės struktūrą ir funkciją bei moduluoti pažintinių gebėjimų vystymąsi dar gimdoje [4]. Tačiau ankstyvos PPD stadijos dažnai lieka nepastebėtos dėl staigaus liūdesio pojūčio pirmosiomis dienomis po gimdymo (angl. baby blues), kuris paveikia iki 80 % motinų [5]. Depresija nėštumo metu ir po gimdymo paveikia iki 20 % nėščiųjų, tačiau biologiniai mechanizmai iki šiol nėra visiškai suprausti.

Nėštumo metu imuninė sistema prisitaiko, kad palengvintų vaisiaus vystymąsi, todėl dar nėštumo laikotarpiu pastebimi reikšmingi prouždegiminių veiksnių svyravimai [3]. Nustatyta, kad moterys, patiriančios PPD, neturi tokio T ląstelių atsako, koks pastebimas sveikų moterų pogimdyminiu laikotarpiu. Specifiškai, pogimdyminiu laikotarpiu stebimas TH1 ir T reguliacinių ląstelių kiekio padidėjimas, kurio nėra PPD sergančioms moterims, o tai rodo galimą T ląstelių disfunkciją PPD atveju. Šie atradimai leidžia manyti, kad padidėjusi depresijos rizika pogimdyminiu laikotarpiu susijusi su uždegiminiais signalais, apimančiais tiek pro-, tiek antiuždegiminius veiksnius [6]. Todėl depresija perinataliniu laikotarpiu gali būti laikoma specifiniu uždegimo sukeltos depresijos tipu [3].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinės literatūros duomenimis, peržvelgti atliktų tyrimų išvadas ir pateikti išsamią psichoneuroimunologinių procesų perinataliniu laikotarpiu reikšmę depresijos bei nerimo sutrikimų vystymuisi, pateikti naujausias pogimdyminės depresijos gydymo gaires.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje pagal pasirinktus terminus ir jų derinius (angl. psychoneuroimmunology, postpartum depression, anxiety disorder during pregnancy). Į literatūros apžvalgą įtraukti 23 straipsniai, paskelbti 2006-2024 metais. Pagal pirminius raktažodžius rasta daugiau nei 24 265 publikacijos. Pritaikius konkretesnius raktažodžius bei atsirenkant aktualius tyrimus, išfiltruota iki pagrindinių, panaudotų šioje apžvalgoje. Įtraukimo kriterijai: straipsniai, kuriuose nagrinėjami psychoneuroimmunologijos pokyčiai nėštumo metu, aiškinamos sąsajos tarp uždegimo ir pogimdyminės depresijos vystymosi; rašant gydymo gaires, naudoti tik 2024 metų duomenys. Atmetimo kriterijai: studijos, kuriose nenagrinėjamos sąsajos tarp uždegimo ir pogimdyminės depresijos vystymosi, bei senesnės nei 2024 metų gydymo gairės.

Tyrimo rezultatai

Igimtos imuninės sistemos reguliavimas vyksta per pro-uždegiminių ir anti-uždegiminių citokinų sintezę bei išskyrimą. Pro-uždegiminiai citokinai, tokie kaip interleukinas-1-beta (IL-1 β), IL-2, IL-6, naviko nekrozės faktorius alfa (TNF- α), interferonas alfa (IFN- α) ir interferonas gama (IFN- γ), yra baltymai, kuriuos išskiria aktyvuoti leukocitai. Jų išskyrimas inicijuoja sisteminį uždegiminį atsaką, pasireiškiantį karščiavimu, nuovargiu, sumažėjusiu aktyvumu, apetito sutrikimais ir, remiantis tyrimais, depresinėmis nuotaikomis [7]. Tai patvirtina atlikti tyrimai, kurių išvadose nurodoma, jog net ir nanomolinių koncentracijų pro-uždegiminių citokinų suleidimas pacientams, sergantiems vėžiu, hepatitu C ar kitomis ligomis, indukuoja depresijos simptomus, o asmenims, jau kenčiantiems nuo depresijos, IL-1 β , IL-6 ir TNF- α lygiai dažnai nustatomi padidėję [7]. Įdomu tai, kad kai kurie tyrimai nustatė tiesioginę koreliaciją tarp citokinų koncentracijos ir depresijos sunkumo. Tyrimai rodo, kad IL-1 β , IL-6 ir chinolino rūgšties koncentracija yra susijusi su depresijos sunkumu ir/arba didesne tikimybe pasiekti aukštesnį Edinburgo pogimdyminės depresijos skalės balą. Konkrečiau, didesnis IL-6 lygis siejamas su sunkesne depresijos forma ir didesne depresijos simptomų rizika, o IL-1 β padidėjimas susijęs su depresijos simptomų pablogėjimu ir padidėjusia rizika patirti reikšmingus depresijos simptomus [3]. Įdomu ir tai, kad citokinų lygiai taip pat gali skirtis priklausomai nuo vaisiaus lyties. Moterys, nešiojančios moteriškos lyties vaisių, pirmąjį trimestrą pasižymi mažesniais pro-uždegiminių citokinų, tokių kaip IFN- γ ir IL-12, lygiais, tačiau antrąjį trimestrą šie lygiai yra aukštesni nei moterų, nešančių vyriškos lyties vaisių [6].

Norint išlaikyti pusiausvyrą ir išvengti per didelio uždegimo, įsijungia antiuždegiminiai mechanizmai. Imuninė

sistema išskiria antiuždegiminius citokinus, tokius kaip IL-4, IL-10 ir transformuojantį augimo veiksnį beta (TGF- β), kurie slopina prouždegiminius atsakus. Nustatyta, kad šių citokinų disbalansas yra susijęs su psichikos sutrikimais, ypač depresija, bei įrodyta, kad ilgalaikis prouždegiminių citokinų, tokių kaip IL-6 ir TNF- α , aktyvavimas gali sutrikdyti neurotransmiterių funkciją ir sukelti depresijos simptomus [7].

Be imuninių pokyčių, reikšmingi hormoniniai svyravimai nėštumo ir gimdymo metu taip pat turi didelę įtaką psichinei sveikatai. Nėštumo ir gimdymo metu taip pat įvyksta reikšmingi pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies (HPA) funkcijos pokyčiai. Motinų kortikotropiną išskiriantis hormonas (CRH), AKTH ir kortizolio lygiai žymiai padidėja gimdymo metu, pasiekdami aukščiausią tašką trečiajame trimestre. Tačiau po gimdymo šių hormonų lygis greitai sumažėja per pirmąsias 3 dienas, tačiau centrinės ašies slopinimas yra panašus į egzogeninių steroidų vartojimo nutraukimą, sukeliant atitinkamus simptomus [7]. G. Chrousos ir Gold iškėlė hipotezę, kad HPA ašies disfunkcija gali būti geriausiai apibūdinta U formos kreive, kurią galima susieti su depresija, disforija, savižudiškomis mintimis ir visais neurovegetaciniais depresijos simptomais [8]. Svarbu paminėti, kad šie hormoniniai pokyčiai glaudžiai sąveikauja su imunine sistema. Klasikiniai depresijos modeliai pabrėžia padidėjusio HPA ašies aktyvavimo vaidmenį, tačiau daugelis autorių taip pat akcentuoja ir imuninės sistemos svarbą depresijos etiologijoje, ypač uždegiminės reakcijos sistemos (IRS) aktyvumą, kuris veikia HPA ašį, keičia 5-hidroksitriptamino (5-HT) ir katecholaminų metabolizmą, taip padidindamas depresijos riziką tiek gyvūnams, tiek žmonėms [9].

Ne mažiau svarbūs ir hormonų lygio svyravimai po gimdymo, kurie taip pat veikia smegenų funkciją. Estradiolis nėra vienintelis kiaušidžių hormonas, kurio sumažėjimas po gimdymo veikia moterų smegenis. Progesterono lygis, nėštumo metu padidėjęs 20 kartų, taip pat staigiai sumažėja po placentos gimimo ir toliau mažėja iki menstruacinio ciklo lygių apie trečią dieną po gimdymo [10]. Tyrimuose su gyvūnais toks greitas estrogenų lygio sumažėjimas siejamas su nerimo ir depresijos simptomų pasireiškimu, o svarbiausia, su smegenų neurogenezės pokyčiais [11]. Atliktuose tyrimuose su moterimis po gimdymo, didesnis estrogeno ir progesterono kiekis pogimdyminiu laikotarpiu buvo siejamas su nuotaikos pokyčiais ir padidėjusia prouždegimine veikla [12]. Toks staigus progesterono lygio pokytis ir neurosteroidų poveikis, veikiantis GABA-erginį signalizavimą, pavyzdžiui, dėl GABA receptorių subvienetų disreguliacijos, gali lemti nerimo padidėjimą ir nuotaikos pablogėjimą, ypač moterims, kurių padidėjusi genetinė depresijos predispozicija [10]. Šie pokyčiai rodo, kad hormonų ir neuromediatorių pusiausvyrą yra esminė nuotaikos reguliavimo dalis.

Svarbų vaidmenį pogimdyminės depresijos vystymesi atlieka ir uždegimo žymenys. Yra įrodymų, kad ne tik IL-6, bet ir didelio jautrumo C reaktyvinio baltymo (Hs-CRP) kiekis po gimdymo moterims, turinčioms depresiją, yra žymiai didesnis nei sveikoms. Nustatyta, kad Hs-CRP serumo lygių didėjimas koreliuoja su depresijos sunkėjimu, o statistiškai reikšmingo ryšio tarp IL-6 ir Hs-CRP lygio bei amžiaus nenustatyta. Biologinis mechanizmas, jungiantis uždegiminius žymenis (Hs-CRP ir IL-6) su pogimdymine depresija, vis dar nėra aiškus. Vis dėlto citokinių depresijos teorija teigia, kad prouždegiminiai citokinai, veikdami kaip neuromodulatoriai, gali turėti įtakos neurocheminiams procesams ir prisidėti prie depresijos simptomų atsiradimo. Tai iliustruoja tyrimas, kurio išvadose pateikta, jog sėkmingas gydymas antidepresantais didžiųjų depresinių sutrikimų atveju sumažina serumo citokinių, tokių kaip IL-1β ir IL-6, lygius [13].

Galiausiai, ląstelių senėjimo procesai, tokie kaip telomerų trumpėjimas, taip pat susiję su uždegimu ir depresija. Telomerai, chromosomų galuose esantys DNR sekos fragmentai, apsaugo chromosomas nuo degradacijos. Jų praradimas vyksta ląstelės dalijimosi metu ir dažniausiai nėra atkuriamas daugelyje diferencijuotų žmogaus ląstelių. Aktyvuoti limfocitai geba taisyti telomerų pažeidimus per fermentą telomerazę. Literatūroje sutrumpėjęs telomero ilgis (TL), laikomas senėjimo žymeniu, siejamas su nepalankiais gyvenimo įvykiais, tokiais kaip stresas, depresija, vaikystės trauma, nepalanki socialinė-ekonominė padėtis ir oksidacinis stresas. Taip pat pastebima tendencija, jog, kontroliuojant amžiaus veiksnį, egzistuoja ryšys tarp TL ir uždegimo. Įrodyta, kad uždegimo žymenys, tokie kaip IL-6, gali turėti įtakos telomerų ilgiui, o uždegimas dažnai siejamas su disforinėmis nuotaikomis ir stresu [14–16].

Naujuose tyrimuose vis dažniau nagrinėjamas neurouždegimas. Naujausi tyrimai, atlikti naudojant pozitronų emisijos tomografiją (PET) ir translokatoriaus baltymą (TSPO), atskleidžia šio baltymo svarbą kaip neurouždegimo žymenį. TSPO aktyvuojamas mikroglijų ir astrocitu, yra susijęs su didžiosios depresijos sutrikimu (MDD), Alzheimerio liga, išsėtine skleroze, obsesiniu-kompulsiniu sutrikimu, kanapių vartojimu bei šizofrenija. Jis veikia biologinius mechanizmus, lemiančius šių ligų ar sutrikimų atsiradimą ir progresavimą. PPD pelių modelyje nustatyta, kad TSPO ligando ZBD-2 vartojimas slopina mikroglijų peraktyvaciją hipokampe ir migdoliniame kūne, taip pat mažina depresijos tipo elgesį per mitochondrinį mechanizmą. Taigi, TSPO atlieka svarbų vaidmenį PPD vystymesi ir gydyme. Be to, ankstyvuojami pogimdyminiu laikotarpiu žmonėms buvo atliekama PET, siekiant įvertinti monoaminooksidazės A (MAO-A) tankį, todėl šis metodas galėtų būti naudojamas tirti TSPO ir kitus neurouždegimo biožymenis [6].

Nėščiosios, sergančios psichikos sutrikimais, susiduria su didesne nėštumo komplikacijų rizika, įskaitant preeklampsiją, Cezario pjūvį ir nėščiųjų diabetą. Priešgimdyvinė depresija yra susijusi su mažu motinos svorio prieaugiu nėštumo metu, padidėjusia priešlaikinio gimdymo rizika bei mažu naujagimio svoriu. Pastebėtas didesnis rūkymo, alkoholio ir kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimo dažnis bei prastesnė bendra sveikatos būklė. Tyrimai rodo, kad vaikai, kurių motinos sirgo perinataline depresija, pasižymi aukštesniu kortizolio lygiu nei tų motinų, kurios depresijos nepatyrė, o šis poveikis išlieka iki paauglystės, todėl motinos depresijos gydymas nėštumo metu gali padėti normalizuoti kūdikių kortizolio koncentraciją [1].

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu pasireiškia ne tik depresija, bet ir nerimo sutrikimai. Nauja metaanalizė rodo, kad 20,7% moterų patiria vieną ar daugiau nerimo sutrikimų nėštumo bei pogimdyminiu laikotarpiais. Kita metaanalizė nurodo, kad 8,5% moterų po gimdymo patiria nerimo sutrikimus. Nerimo sutrikimai dažnai pasireiškia kartu su kitais psichiniais sutrikimais, ypač didžiąja depresija, todėl nerimas gali būti vertinamas ir kaip depresijos simptomas, o ne atskiras sutrikimas [17].

Moterims, sergančioms sunkiais nerimo sutrikimais, esant depresijos ir nerimo būklėms kartu ar rizikai pakenkti sau arba naujagimiui, būtina psichiatro konsultacija ir nuolatinė priežiūra. Vis dėlto dažnai moterys nėra tiriamos dėl nerimo nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais [17].

Gydant pogimdyminę depresiją reikėtų sutelkti dėmesį į pagrindinio psichikos sutrikimo valdymą, o ne vien į nerimo simptomų mažinimą. Kalbant apie gydymą, verta paminėti, kad antidepresantų reikėtų vengti moterims, turinčioms nerimo ir dvipolinės depresijos būklės kartu, prioritetą teikiant nuotaikos stabilizatoriams, tokiems kaip lamotriginas ar kvetiapienas. Kadangi benzodiazepinų vartojimas pirmajame trimestre gali padidinti lūpos ir gomurio nesuaugimo riziką, šių vaistų reikėtų vengti. Vis dėlto moterims, sergančioms sunkiu nerimu, galima apsvarstyti trumpalaikį benzodiazepinų kursą (iki dviejų savaitių) [17].

Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) šiuo metu yra dažniausiai taikomas depresijos nėštumo metu gydymo būdas, tačiau jie veiksmingi tik maždaug 50% pacienčių. SSRI vartojimas susijęs su tam tikra rizika nėštumo metu, pavyzdžiui, naujagimių nutraukimo sindromu ir pogimdymine hemoragija motinai [18,19]. Nepaisant šios rizikos, dėl mažos toksinio poveikio perdozavus rizikos ir paprasto dozavimo, remiantis naujausiomis gydymo gairėmis, SSRI terapija turėtų būti svarstoma kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas. Tačiau jei pacientei anksčiau gerai tiko kitas medikamentas, tikslinga jį atnaujinti. SSRI dozę reikėtų pradėti nuo pusės rekomenduojamos ir palaipsniui didinti kas

keturias dienas, kol pasiekiamas terapinis poveikis. Sertralinas yra pirmo pasirinkimo SSRI žindančioms motinoms, nes esami duomenys rodo nedidelę riziką kūdikiui. Sertralinas, paroksetinas, fluvoksaminas ir fluoksetinas laikomi L2 (saugesnės) laktacijos rizikos kategorijoje, tačiau Amerikos pediatrių akademija (AAP) priskiria šiuos vaistus aukštesnei rizikos kategorijai, remdamiesi jų koncentracija motinos kraujo serume. Tai reiškia, kad šie vaistai gali prasiskverbti į motinos pieną proporcingai jų koncentracijai kraujyje. Nors per pieną kūdikiui perduodamos vaisto dozės paprastai yra mažos, AAP akcentuoja, kad didesnės vaisto koncentracijos serume gali padidinti galimą riziką kūdikiui, pavyzdžiui, dėl ilgalaikio ar didesnių dozių vartojimo [20].

Tricikliai antidepresantai į motinos pieną patenka nežymiais kiekiais, todėl jų vartojimas laikomas saugiu. Duomenų apie netipinių antidepresantų vartojimą žindymo metu kol kas trūksta [20].

2019 metais JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino intraveninę breksanolono (Zulresso) infuziją, skirtą pogimdyminei depresijai gydyti [20]. Breksanolonas, būdamas teigiamas GABA-A receptorių alosterinis modulatorius, yra pirmasis FDA patvirtintas vaistas pogimdyminei depresijai gydyti [21]. Šis vaistas skiriamas kaip vienkartinė intraveninė infuzija, trunkanti 60 valandų. Šiuo metu jis yra prieinamas tik sertifikuotose sveikatos priežiūros įstaigose, per riboto platinimo programą [20]. Dviejuose dvigubai akluose, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose III fazės tyrimuose nustatytas reikšmingas simptomų sumažėjimas praėjus 60 valandų nuo infuzijos, palyginti su placebo grupe [22]. Breksanolono veikimo mechanizmas apima uždegiminių mediatorių gamybos slopinimą ir atsako į TLR4 bei TLR7 aktyvatorių mažinimą. Šie duomenys patvirtina, kad uždegimas vaidina svarbų vaidmenį pogimdyminės depresijos patogenezėje, o uždegimo kelių slopinimas prisideda prie breksanolono terapinio veiksmingumo [23].

Palaikomasis pogimdyminės depresijos gydymas turėtų trukti nuo 6 iki 24 mėnesių arba ilgiau, siekiant užkirsti kelią simptomų pasikartojimui bei atkurti pradinį funkcinį lygį ir gyvenimo kokybę. Palaikomoji terapija ypač rekomenduojama moterims, turinčioms šias problemas [20]:

- trijų ar daugiau depresijos epizodų anamnezę,
- lėtines ligos formas,
- psichotinius ar sunkiai gydomus epizodus,
- reikšmingas komorbidines būkles (psichiatrinės ar somatinės),
- likusius simptomus dabartinio epizodo metu arba depresijos atkryčio istoriją nutraukus gydymą antidepresantais.

Be gydymo, pogimdyminės depresijos trukmė vidutiniškai siekia 7 mėnesius, tačiau nuo 15 iki 85% moterų patiria bent vieną ligos atkrytį po gydymo nutraukimo [20].

Apibendrinant galima teigti, kad nėštumo ir pogimdyminės

depresijos patogenezėje imuniniai mechanizmai atlieka itin svarbų vaidmenį. Prouždegiminių citokinų padidėjimas ir antiuždegiminio atsako sutrikimas skatina sisteminių uždegimą, kuris glaudžiai sąveikauja su hormoniniais pokyčiais ir HPA ašies disfunkcija. Be to, naujausi tyrimai apie uždegiminius žymenis, neurouždegimą ir telomerų trumpėjimą pabrėžia sisteminių organizmo procesų įtaką psichikos sveikatai. Šių veiksnių tarpusavio sąveika ne tik paaiškina depresijos vystymosi mechanizmus, bet ir suteikia naujų galimybių diagnozuoti bei gydyti šį sutrikimą. Ateities tyrimai, nagrinėjantys imuninių procesų reguliavimą, gali padėti kurti efektyvesnes terapines strategijas, kurios prisidėtų prie nėščiųjų ir pogimdyminio laikotarpio moterų psichinės sveikatos gerinimo.

Išvados

1. Prouždegiminiai citokinai (pvz., IL-1 β , IL-6, TNF- α) yra svarbūs depresijos vystymosi veiksniai nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu, o jų padidėjusi koncentracija tiesiogiai koreliuoja su depresijos simptomų sunkumu ir pasireiškimu.

2. Antiuždegiminių citokinų disbalansas (pvz., IL-4, IL-10) nepakankamai reguliuoja uždegiminį atsaką, o tai lemia lėtinio uždegimo vystymąsi ir padidina depresijos riziką.

3. Hormoniniai svyravimai nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiais, ypač staigus estrogenų ir progesterono lygio sumažėjimas, turi reikšmingą poveikį nuotaikos reguliavimui ir imuninės sistemos atsakui.

4. Pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies (HPA) disfunkcija skatina depresijos simptomus, o jos sąveika su uždegiminiais procesais prisideda prie depresijos patogenezės.

5. Uždegiminiai biožymenys, tokie kaip didelio jautrumo C reaktyvinis baltymas (Hs-CRP) ir IL-6, gali būti naudojami kaip pogimdyminės depresijos biologiniai rodikliai, siejant jų lygio padidėjimą su depresijos sunkumu.

6. Ląstelių senėjimas ir telomerų trumpėjimas yra susijęs su uždegimu ir depresijos simptomų intensyvumu, o tai rodo sisteminių procesų reikšmę psichinei sveikatai.

7. Neurouždegimas ir mikroglijų peraktyvacija yra veiksniai, prisidedantys prie depresijos vystymosi. Tyrimai, susiję su translokatoriaus baltymu (TSPO), atveria naujas pogimdyminės depresijos gydymo galimybes.

8. Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) yra pirmo pasirinkimo vaistai dėl jų saugumo ir veiksmingumo balanso, tačiau gydymas turėtų būti pritaikytas atsižvelgiant į paciento istoriją ir ankstesnį atsaką į gydymą.

Literatūra

1. Payne JL. Psychiatric Medication Use in Pregnancy and Breastfeeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2021;48(1):131-49. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.11.006>

2. Sherer ML, Posillico CK, Schwarz JM. The psychoneuroimmunology of pregnancy. *Front Neuroendocrinol* 2018;51:25-35. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.006>
3. Sha Q, Madaj Z, Keaton S, Escobar Galvis ML, Smart L, Krzyzanowski S, et al. Cytokines and tryptophan metabolites can predict depressive symptoms in pregnancy. *Transl Psychiatry* 2022;12(1):35. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01801-8>
4. Severo M, Ventriglio A, Bellomo A, Iuso S, Petito A. Maternal perinatal depression and child neurocognitive development: A relationship still to be clarified. *Front Psychiatry* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1151897>
5. Schnakenberg P, Hahn L, Stickel S, Stickeler E, Habel U, Eickhoff SB, et al. Examining early structural and functional brain alterations in postpartum depression through multimodal neuroimaging. *Sci Rep* 2021;11(1):13551. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92882-w>
6. Garcia de Leon R, Hodges TE, Brown HK, Bodnar TS, Galea LAM. Inflammatory signalling during the perinatal period: Implications for short- and long-term disease risk. *Psychoneuroendocrinology* 2024;172:107245. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107245>
7. Corwin EJ, Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17(9):1529-34. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0725>
8. Chrousos GP. The Concepts of Stress and Stress System Disorders. *JAMA* 1992;267(9):1244. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
9. Drozdowicz-Jastrzębska E, Mach A, Skalski M, Januszko P, Jabiry-Zieniewicz Z, Siwek M, et al. Depression, anxiety, insomnia and interleukins in the early postpartum period. *Front Psychiatry* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1266390>
10. Sacher J, Chechko N, Dannlowski U, Walter M, Derntl B. The peripartum human brain: Current understanding and future perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2020;59:100859. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100859>
11. Hedges VL, Heaton EC, Amaral C, Benedetto LE, Bodie CL, D'Antonio BI, et al. Estrogen Withdrawal Increases Postpartum Anxiety via Oxytocin Plasticity in the Paraventricular Hypothalamus and Dorsal Raphe Nucleus. *Biol Psychiatry* 2021;89(9):929-38. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.11.016>
12. Sha Q, Achtyes E, Nagalla M, Keaton S, Smart L, Leach R, et al. Associations between estrogen and progesterone, the kynurenine pathway, and inflammation in the post-partum. *J Affect Disord* 2021;281:9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.052>
13. Orsolini L, Pompili S, Tempia Valenta S, Salvi V, Volpe U. C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder? *Int J Mol Sci* 2022;23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031616>
14. Groer M, Louis-Jacques A, Szalacha L, Redwine L, Dracxler R, Keefe D. Relationship of Anxiety, Inflammation, and Telomere Length in Postpartum Women: A Pilot Study. *Biol Res Nurs* 2020;22(2):256-62. <https://doi.org/10.1177/1099800419890424>
15. Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(5):533-58. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171123201142>
16. Malouff JM, Schutte NS. A meta-analysis of the relationship between anxiety and telomere length. *Anxiety Stress Coping* 2017;30(3):264-72. <https://doi.org/10.1080/10615806.2016.1261286>
17. Sharma V. Peripartum anxiety: parsing heterogeneity in clinical settings. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2022;44(1):4-5. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-1952>
18. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal Abstinence Syndrome After In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Term Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(2):173. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.2.173>
19. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan SG. Postpartum Hemorrhage and Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2016;127(3):553-61. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001200>
20. Sciscione A. Postpartum Depression. *Ferri's Clinical Advisor* 2025. Elsevier Inc; 2025:902.e2-902.e3.
21. Edinoff AN, Odisho AS, Lewis K, Kaskas A, Hunt G, Cornett EM, et al. Brexanolone, a GABAA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.699740>
22. Cirino N. Brexanolone for Postpartum Depression: Promising, but Will It Deliver? *AHC MEDIA: OB/GYN Clinical Alert*, 2019;35(379).
23. Balan I, Patterson R, Boero G, Krohn H, O'Buckley TK, Meltzer-Brody S, et al. Brexanolone therapeutics in post-partum depression involves inhibition of systemic inflammatory pathways. *EBioMedicine* 2023;89:104473. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104473>

**THE ROLE OF PSYCHONEUROIMMUNOLOGY IN
THE DEVELOPMENT OF POSTPARTUM
DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS,
LATEST TREATMENT GUIDELINES**

G. Nekrasovaitė, A. Musneckis

Keywords: psychoneuroimmunology, depression, anxiety disorder, pregnancy.

Summary

The incidence of maternal mental illness is staggering—indeed, depression and anxiety combined are considered the most common complication of pregnancy and childbirth nationwide. Specifically, prevalence rates for depression (major and minor combined) are

estimated at 8.5% – 11% during pregnancy and 6.5% – 12.9% in the first year postpartum in one study and at 18.4% during pregnancy and 19.2% in the first 3 months postpartum in another [1]. This literature review explores the role of neuroinflammatory mechanisms in pregnancy-related psychiatric disorders, focusing on key mediators like cytokines, telomere length, and the HPA-axis. We examine how these mechanisms contribute to the onset of conditions such as depression and anxiety during pregnancy and postpartum periods. Identifying these processes could guide future research and therapeutic interventions.

Aim: To review the findings of previous research and provide a comprehensive overview of the significance of psychoneuroimmunological processes during the perinatal period in the development of depression and anxiety disorders, based on scientific literature data, and to present the latest guidelines for the treatment of postpartum depression.

Materials and methods: A literature review was conducted using the PubMed database with selected terms and their combinations (e.g., “psychoneuroimmunology,” “postpartum depression,” “anxiety disorder during pregnancy”). The review includes 23 articles published between 2006 and 2024. An initial search using primary keywords yielded more than 24,265 publications. By applying more specific keywords and selecting relevant studies, the results were filtered to the core articles used in this review. Inclusion criteria: Articles examining psychoneuroimmunological changes during pregnancy, studies exploring the links between inflammation and the development of postpartum depression, and only 2024 data were used when writing treatment guidelines. Exclusion criteria: Studies that did not explore the links between inflammation and the development of postpartum depression, and treatment guidelines published prior to 2024.

Conclusions: Pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α , are critical factors in the development of depression during pregnancy and the postpartum period. Elevated levels

of these cytokines are directly correlated with the severity and manifestation of depressive symptoms. Additionally, an imbalance in anti-inflammatory cytokines, such as IL-4 and IL-10, fails to adequately regulate inflammatory responses, contributing to chronic inflammation and increasing the risk of depression.

Hormonal fluctuations during pregnancy and the postpartum period, particularly the abrupt decline in estrogen and progesterone levels, significantly impact mood regulation and immune system responses. Furthermore, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction exacerbates depressive symptoms, and its interaction with inflammatory processes plays a pivotal role in the pathogenesis of depression.

Inflammatory biomarkers, such as high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) and IL-6, have emerged as potential biological indicators of postpartum depression, as their elevated levels are associated with increased depression severity. Similarly, cellular aging and telomere shortening, linked to inflammation, highlight the systemic processes underlying mental health and their influence on the intensity of depressive symptoms.

Neuroinflammation and microglial overactivation further contribute to the development of depression. Studies on the translocator protein (TSPO) provide promising avenues for novel therapeutic approaches in managing postpartum depression. Despite these advances, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) remain the first-line therapy due to their balance of safety and efficacy. However, treatment should be tailored to the patient’s medical history and previous response to therapy, ensuring optimal outcomes.

Correspondence to: gretan.nekrasoivaite@gmail.com

Gauta 2024-12-18

VĖŽIU SERGANČIŲ VAIKŲ IR PAAUGLIŲ VAISINGUMO IŠSAUGOJIMAS

Marija Nemunytė¹, Greta Naruševičiūtė¹, Giedrė Rutkauskienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: vaisingumo išsaugojimas, vėžys, vaikų vaisingumo išsaugojimas, kiaušidžių užšaldymas, embrionų užšaldymas, oocitų užšaldymas, kiaušidžių transpozicija, sėklidžių audinio užšaldymas, spermos užšaldymas.

Santrauka

Tobulėjant onkologinių ligų gydymo metodams ir nuolat didėjant vėžiu sergančių vaikų bei paauglių išgyvenamumo rodikliams, aktualia tema tapo vaisingumo išsaugojimo galimybė. Mergaičių ir berniukų vaisingumo išsaugojimo galimybės priklauso nuo to, ar jau yra prasidėjęs lytinis brendimas.

Šiame straipsnyje nagrinėjama onkologinių susirgimų įtaka nevaisingumui, taip pat įvairūs vaisingumo išsaugojimo metodai, tokie kaip kiaušidžių, embrionų, oocitų, sėklidžių audinio ir spermos užšaldymas, bei kiaušidžių transpozicijos operacija. Prieš pradėdant onkologinės ligos gydymą, svarbu įvertinti nevaisingumo riziką ir išsamiai informuoti pacientus bei jų artimuosius apie vaisingumo išsaugojimo galimybes. Taip pat svarbu atsižvelgti į etinius aspektus ir šeimos pageidavimus dėl vaisingumo išsaugojimo.

Įvadas

Dėl tobulėjančių onkologinių ligų gydymo metodų, nuolat didėja vaikų ir paauglių, kuriems diagnozuotas piktybinis navikas, išgyvenamumo rodikliai. Per pastarąjį dešimtmetį 5 metų išgyvenamumas buvo didesnis kaip 80% [1]. Didelė dalis pasveikusiuųjų suaugę patiria nevaisingumą ir kitus ilgalaikius šalutinius reiškinius, susijusius su agresyviu vėžio gydymu [1,2]. Nevaisingumą po vėžio gydymo patiria 46% vyrų ir 13% moterų [3]. Todėl prieš pradėdant onkologinės ligos gydymą būtina aptarti vaisingumo išsaugojimo galimybes su pacientu ir (arba) jo tėvais ar globėjais [4]. Tiek mergaičių, tiek berniukų vaisingumo išsaugojimo galimybės priklauso nuo to, ar jau yra prasidėjęs lytinis brendimas.

Vaikams iki lytinio brendimo vienintelis galimas metodas yra kiaušidžių užšaldymas ir kiaušidžių transpozicijos operacija arba sėklidžių audinio užšaldymas. Mergaitėms, prasidėjus lytiniam brendimui, gali būti pasiūlytas embrionų, oocitų bei kiaušidžių audinio užšaldymas, o pubertinio amžiaus berniukams – spermos užšaldymas bei sėklidžių audinio užšaldymas [5,6]. Šiame straipsnyje bus aptartas onkologinių ligų gydymo poveikis vaisingumui, jo išsaugojimo galimybės vaikų ir paauglių amžiuje bei su tuo susiję medicininiai ir etiniai iššūkiai.

Tyrimo tikslas - išanalizuoti ir apibendrinti mokslinėje literatūroje pateiktą informaciją apie vėžiu sergančių vaikų ir paauglių vaisingumo išsaugojimo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieškai naudota PubMed duomenų bazė. Paieškai naudoti nurodyti raktažodžiai anglų kalba. Į literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, publikuoti ne seniau kaip prieš 5 metus.

Tyrimo rezultatai

Onkologinių susirgimų gydymo įtaka nevaisingumui.

Nevaisingumas dažnai susijęs su įvairiais onkologinių susirgimų gydymo metodais, tokiais kaip reprodukcinų organų operacijos, spindulinė terapija, veikianti lytines liaukas, pagumburį ir hipofizę, bei chemoterapija, ypač naudojant alkilinančius ir platinos preparatus [3]. Nors šių veiksmų poveikis vaisingumui neabejotinas, sudėtinga atskirai įvertinti kiekvieno iš jų keliamą nevaisingumo riziką, nes dažnu atveju gydymas taikomas derinant kelis metodus arba chemoterapinius preparatus [5].

Vyrų nevaisingumas paprastai yra daug jautresnis agresyviu vėžio gydymui nei moterų [5]. Sėklidėse yra du ląstelių tipai – Sertoli ląstelės, kurios svarbios spermatogenezėi ir Leidigo ląstelės, atsakingos už testosterono gamybą. Spermatogenezė gali sutrikti ir nesant žymaus Leidigo ląstelių pažeidimo, tačiau būtent šios ląstelės svarbios kuriant terpe,

kurioje gali vystytis ir bręsti lytinės ląstelės, todėl pažeidus Leidigo ląsteles, spermatogenezė neatkuriama [7]. Sėklidžių kamieninėms ląstelėms būdingas ne tik gebėjimas spermatogenezės metu subręsti ir virsti spermatozoidais, bet ir regeneruoti. Chemoterapija, spindulinė terapija sėklidžių srityje ir chirurginis gydymas gali sutrikdyti spermatogenezę ir sukelti laikiną arba nuolatinę azoospermiją. Jei lytinių kamieninių ląstelių lieka pakankamai, vaisingumas gali būti atkurtas vėliau, tačiau jei pažeista per daug lytinių ląstelių, nevaisingumas tampa nuolatinis [3]. Tai priklauso nuo gydymo derinių ir bendros chemoterapijos dozės [7]. Centrinės nervų sistemos spindulinė terapija gali pažeisti pagumburio ir hipofizės ašį, sukeldama hiperprolaktinemiją ir testosterono nepakankamumą [8].

Priešingai nei vyrai, moterys gimsta su tam tikru lytinių ląstelių skaičiumi, kuris laikui bėgant mažėja ir prasideda menopauzė. Gonadotoksinis vėžio gydymas chemoterapija arba spinduline terapija dubens srityje bei chirurginės kiaušidžių manipuliacijos šį procesą pagreitina. Maždaug 6% mergaičių per 5 metus po gydymo patiria ūminį kiaušidžių nepakankamumą, kuris dažniausiai sukelia nevaisingumą. Dar 11% moterų gresia priešlaikinė menopauzė, nors ji ne visada lydi nevaisingumo [3]. Su gydymu susiję veiksniai, didinantys priešlaikinės menopauzės riziką, yra didesnės alkilinančių medžiagų, tokių kaip ciklofosfamido, busulfano, prokarbazino, dozės. Didėjančios spindulinės terapijos dozės ir vienpusė ooforektomija taip pat yra priešlaikinės menopauzės rizikos veiksniai [9]. Yra žinoma, kad priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas didina ne tik nevaisingumo, bet ir širdies ir kraujagyslių ligų, osteoporozės, nuotaikos sutrikimų riziką, o šios priežastys lemia reikšmingą gyvenimo kokybės blogėjimą [10]. Pvz., spindulinė terapija gali paveikti tiek smegenis, tiek kiaušides, priklausomai nuo švitinamos zonos. Kai švitinamos smegenys, nevaisingumas gali pasireikšti hipotalamine amenorėja. Didelių dozių kranialinė spindulinė terapija (35–40 Gy) gali sukelti hipogonadizmą dėl poveikio pagumburio-hipofizės ašiai. Dubens, pilvo ar stuburo spindulinė terapija gali paveikti kiaušides. Oocito lėtali radioterapijos dozės mediana yra mažesnė nei 2 Gy [11].

Vaisingumo išsaugojimo galimybės berniukams. *Spermų užšaldymas* galimas berniukams po lytinio brendimo pradžios [1]. Šis vaisingumo išsaugojimo metodas yra paprastas, lengvai prieinamas, pigus ir saugus [12]. Paprasčiausias ir patikimiausias metodas yra spermos surinkimas masturbacijos būdu. Pacientams, kurie negali gauti spermos mėginio masturbacijos būdu, kaip neinvazinė alternatyva gali būti naudojama varpos vibrostimuliacija. Galimos ir invazyvios procedūros, tokios kaip elektroejakuliacija ir sėklidžių spermos ekstrakcija, tačiau šios procedūros turėtų būti pasirenkamos gerai įvertinus naudos ir žalos santykį

[1,13]. Idealiu atveju turėtų būti paimami du arba trys spermos mėginiai, kurių pakaktų būsimam vaisingumo gydymui. Paimti mėginiai užšaldomi ir saugojami iki pagalbinio apvaisinimo [14].

Nesubrendusio sėklidžių audinio užšaldymas yra vienintelė vaisingumo išsaugojimo galimybė berniukams iki lytinio brendimo, kuriems dar negalimas subrendusių spermatozoidų išsaugojimas [2]. Šis metodas kol kas yra eksperimentinis [14]. Jo tikslas – išsaugoti spermatogenines kamienines ląsteles [2]. Iš vienos arba abiejų sėklidžių chirurginiu būdu yra paimami nedideli nesubrendusio sėklidžių audinio gabalėliai ir užšaldomi [15]. Vaisingumo išsaugojimas atliekant berniukų dar nesubrendusio sėklidžių audinio užšaldymą vis dar yra eksperimentinis, nes iš žmogaus spermatogonijų subrandinti spermatozoidų, turinčių reprodukcinį potencialą, dar nepavyko. Apie sėklidžių audinio užšaldymą diskutuojama jau daugiau nei 20 metų, bet tai vis dar išlieka tiek etinis, tiek teisinis iššūkis [2]. Tačiau daugelio atliktų apklausų rezultatai atskleidė, kad tėvai yra linkę pritariti šiam eksperimentiniam metodui, vildamiesi, kad ateityje, vaikams užaugus, vis tobulėjančios reprodukcinės technologijos padės atkurti vaisingumą [1].

Kiti galimi vaisingumo atkūrimo metodai yra nesubrendusio sėklidžių audinio persodinimas, sėklidžių kamieninių ląstelių injekcija į sėklidę ir jų subrandinimas *in vitro* [13]. Pagrindinis nesubrendusio sėklidžių audinio persodinimo privalumas yra sėklidžių kamieninių ląstelių išsaugojimas jų pirminėje vietoje. Taip sudaromos palankesnės sąlygos audinių brendimui, kamieninių ląstelių diferenciacijai [1]. Šio metodo vengti rekomenduojama pacientams, kurie vaikystėje sirgo kraujo arba metastazuoti linkusiu vėžiu. Tokiu atveju navikinės ląstelės gali būti vėl sugražintos į organizmą, o tai padidina recidyvo riziką [13]. Kamieninių ląstelių subrandinimas *in vitro* arba jų injekcija į sėklides leidžia išvengti vėžio atsinaujinimo [1].

Vaisingumo išsaugojimo galimybės mergaitėms. *Kiaušidžių audinio užšaldymas* yra vienintelė vaisingumo išsaugojimo galimybė mergaitėms iki lytinio brendimo bei lytiškai subrendusioms mergaitėms, kurioms negalima atidėti chemoterapijos pradžios. Šios procedūros pagrindinis privalumas yra tai, kad ji gali būti atliekama skubiai, tam tikrais atvejais jau pradėjus chemoterapiją, nereikalauja kiaušidžių stimuliacijos bei aktyvios kiaušidžių funkcijos; tai ypač aktualu mergaitėms iki lytinio brendimo [16]. Laparoskopinės operacijos būdu išpjauinama maždaug 50% vienos kiaušidės žievės ir ji užšaldoma būsimam naudojimui [16]. Gali būti naudojamas lėtas užšaldymas arba vitrifikacija. Pacientei pasirengus atkurti kiaušidžių funkciją ir vaisingumą, užšaldytas audinys atšildomas ir implantuojamas ortotopiškai (ant likusios kiaušidės, pilvaplėvės ertmėje) arba heterotopiškai

(dilbio, pilvo sienos, krūtų paodis, subperitoninis audinys). Ortotopinė retransplantacija yra dažniausias metodas, sukuriantis spontaninio pastojimo galimybę dėl šalia esančių kiaušintakių, o heterotopinės retransplantacijos atveju pastojimas galimas tik pagalbinio apvaisinimo būdu [1]. Svarbu paminėti, kad tam tikrais atvejais (ypač kraujo vėžio ir metastazuoti į kiaušides linkusių navikų atvejais), kiaušidėse gali būti išlikę navikinių ląstelių, kurios retransplantuotos gali sukelti recidyvą [14]. Kiaušidžių funkcija atsinaujina maždaug 95% pacienčių praėjus 60–240 dienų po implantacijos ir tęsiasi nuo 4 iki 7 metų, priklausomai nuo folikulų kiekio, esančio kiaušidėse jų užšaldymo metu [3].

Oocitų užšaldymas (hormoninė kiaušidžių stimuliacija ir oocitų paėmimas) yra apvaisinimo nereikalaujantis metodas, todėl tai yra paplitęs ir plačiai pasaulyje naudojamas vaisingumo išsaugojimo būdas. Tačiau, kalbant apie vaikų vaisingumo išsaugojimą, reikia atsižvelgti į tam tikrus veiksnius. Visų pirma, kiaušialąsčių užšaldymas gali būti atliekamas tik sulaukus lytinio brendimo. Tam, kad priešvėžinis gydymas nebūtų uždelstas, dažniausiai yra naudojamas atsitiktinės pradžios kiaušidžių stimuliacijos protokolai, kurių pritaikant yra gaunami geros kokybės oocitai [17,18].

Prieš nusprendžiant pritaikyti oocitų užšaldymą, reikia įsitikinti, kad šio metodo panaudojimas neuždels chemoterapijos pradžios. Nors kiaušidžių stimuliaciją galima pradėti bet kuriuo menstruacinio ciklo laikotarpiu, svarbu, kad po procedūros liktų bent 10 dienų iki chemoterapijos pradžios [19].

Nepaisant gerų rezultatų, kiaušidžių stimuliacija yra susijusi su tam tikromis komplikacijomis, tokiomis kaip: kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, kraujavimas pilvo ertmėje, su anestezija susijusios komplikacijos. Taip pat oocitų paėmimui gali prireikti transvaginalinės kiaušidžių punkcijos, todėl reikalingas nuodugnus pacienčių ir jų artimųjų konsultavimas, paaiškinant, kad po procedūros yra galimybė atlikti mergystės plėvės atkūrimą [20].

GnRH agonistų terapija kiaušidžių veiklos slopinimui gydymo metu. GnRH agonistų terapija yra hormonu slopinantis medikamentinis vaisingumo išsaugojimo būdas, leidžiantis sumažinti chemoterapijos poveikį reprodukcinės sistemos organams, slopinant šių organų hormoninį aktyvumą. Buvo pastebėta, kad chemoterapinį gydymą baigusios suaugusios moterims, kurioms buvo skirta GnRH agonistų terapija, atsinaujino normalus menstruacinis ciklas, lyginant su kontroline grupe, kuriai ši terapija nebuvo skiriama. Tačiau trūksta duomenų, pagrindžiančių šio metodo veiksmingumą. Vis dėlto, priešpubertinio amžiaus mergaičių gonadų stimuliacija iki lytinio brendimo pradžios yra minimali, todėl šiai populiacijai GnRH agonistų terapija nėra veiksmingas vaisingumo išsaugojimo būdas [6].

Kiaušidžių pakėlimo dubenyje operacijos, vengiant žalojančio spinduliuotės poveikio. Planuojant spindulinį gydymą dubens srityje, chirurginis kiaušidžių pakėlimas virš spinduliuojamos zonos ribų gali sumažinti bendrą kiaušidžių apšvitą, išvengiant kiaušidžių pažeidimo rizikos. Procedūra gali būti atliekama laparoskopiniu būdu arba per laparotomiją prepubertinio amžiaus ir lytinės brandos sulaukusioms mergaitėms. Svarbu paminėti, kad ooforopeksija galima tik tuo atveju, jei kiaušidžių mikroskopinių metastazių rizika yra labai maža. Kiaušidės iš dubens yra perkeliama prieš pradedant priešvėžinį gydymą ir grąžinama atgal gydymui pasibaigus [6,20–22]. Dažniausiai kiaušidės yra perkeliama ties klubakaulių keteromis, virš *m. psoas*, ties parakolinėmis kišenėmis [23]. Galimos komplikacijos po kiaušidžių transpozicijos yra dubens sąaugų susidarymas, dubens skausmas, kiaušidžių ir kiaušintakių nekrozė, kiaušidės migravimas į pirminę vietą dubenyje, sunkumai nustatant kiaušidžių vietą oocitų paėmimui [17].

Anksčiau atliktuose tyrimuose nustatyta, kad vaisingumo išsaugojimo rodiklis taikant šį metodą gali siekti 89 proc. Atliekant tinkamą pacientų atranką kiaušidžių transpozicijos operacijai, reikėtų atsižvelgti į įvairius veiksnius. Visų pirma, švitinama zona turėtų apimti dubens sritį, o pacientei skiriama dozė turėtų būti gonadotoksiška. Manoma, kad 1000 cGy dozė yra žalinga poveikį sukianti dozė, galinti išprovokuoti ankstyvą kiaušidžių nepakankamumą. Taip pat, reikia atsižvelgti į tai, jog kiaušidės turi būti perkeltos į pasirinktą anatomicinę lokalizaciją, nepažeidžiant kraujotakos, tam, kad būtų išvengta išemijos ir atrofijos. Dėl šios priežasties prieš spindulinę terapiją turėtų būti atliktas išsamus pacientės anatomicinis ištyrimas, leidžiantis aiškiai nustatyti lokalizaciją kiaušidės transpozicijai [24].

Nors kiaušidžių transpozicija išsaugo kiaušidžių funkciją po dubens švitinimo, ji gali turėti ilgalaikį poveikį kiaušidžių funkcijai. Ankstesnių tyrimų rezultatuose pranešama apie didesnę ankstyvos menopauzės tikimybę. Nėra aišku, ar operacijos tipas gali turėti įtakos kiaušidžių funkcijai, tačiau manoma, kad operacijų metu pasitaikantys kiaušidžių kraujagyslių sužalojimai gali sukelti kraujotakos nepakankamumą [21].

Vaisingumo išsaugojimo eiga ir etiniai aspektai. Prieš pradedant vėžio gydymą, visiems pacientams turėtų būti įvertinama nevaisingumo rizika. Pacientai ir jų atstovai turėtų būti informuojami apie galimą nevaisingumą ir hormonų sutrikimus ilgalaikėje perspektyvoje [3]. Svarbu išsiaiškinti paciento ir jo tėvų/globėjų pageidavimus dėl vaisingumo išsaugojimo ir siūsti juos reprodukcinės sveikatos specialistams [14].

Vaikų onkologijos srityje vis dar sunkiai sekasi įvertinti naujai diagnozuotų pacientų nevaisingumo riziką, nes nėra

1 lentelė. Nevaisingumo rizikos nustatymo sistema [26].

Veiksny	Minimaliai padidėjusi rizika	Žymiai padidėjusi rizika	Aukštas padidėjusios rizikos laipsnis
Alkiliuojančios medžiagos (CED)	Prepubertinė: CED < 8 gm/m ² Pubertinė: CED < 4 gm/m ²	Prepubertinė: CED < 8 gm/m ² Pubertinė: CED 4–8 gm/m ²	CED > 12 gm/m ² Pubertinė: CED > 8 gm/m ²
Sunkieji metalai (mg/m ²)	Cisplatina, karboplatina	–	–
Kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija	–	–	Alkiliatoriai +/- viso kūno apšvita, mieloabliaciniai ir mažesnio intensyvumo režimai
Radiacija – kiaušidės (prepubertinė)	–	< 15 Gy	≥ 15 Gy
Radiacija – kiaušidės (pubertinė)	–	< 10 Gy	≥ 10 Gy
Radiacija – hipotalamas	22–29,9 Gy	30–39,9 Gy	≥ 40 Gy

Pastabos: CED – ciklofosfamido ekvivalentinė dozė; Gy – grejus (Gray)

Šaltinis: Meacham L. ir kt., *Adolescent and Young Adult Oncology*, 2020 m. gegužė; *Pediatric Initiative Network of the Oncofertility Consortium*

standartizuoto rizikos vertinimo. Prieš trejus metus Pediatrijos iniciatyvų tinklas (angl. Pediatric Initiative Network, PIN), priklausantis Onkofertilumo konsorciui, paskelbė naują nevaisingumo rizikos nustatymo sistemą. Buvo pristatytos trys rizikos kategorijos: minimaliai padidėjusi rizika, reikšmingai padidėjusi rizika ir labai padidėjusi rizika, lyginant su nevaisingumo rizika bendroje populiacijoje [25]. Rizika nustatoma remiantis chemoterapinio preparato rūšimi ir doze arba apšvitos doze (1 lentelė) [26]. Tačiau svarbu ne tik nustatyti nevaisingumo riziką prieš pradinį gydymą, bet ir atsižvelgti į kitus veiksnius, pavyzdžiui, papildomą gydymą, kurio gali prireikti ligai atsinaujinus [25].

Vaisingumo išsaugojimo klausimas kelia nemažai iššūkių. Daugeliu atvejų apsispręsti reikia greitai, prieš pradėdant gydymą. Šis laikotarpis pacientams ir jų tėvams/globėjams jautrus, keliantis nerimą ir stresą, dažnai reikalaujantis daug išteklių priimti diagnozę, nepasimesti informacijos gausoje. Vaisingumo išsaugojimo klausimas gali būti nepatogus, ypač paaugliams, tačiau konsultacija apie vaisingumo išsaugojimą yra būtina siekiant priimti palankiausias sprendimus dėl tolesnių veiksmų [27]. Dažnai gydančiam specialistui kyla klausimas, kaip konsultuoti asmenį, nesulaukusį pilnamestytės ir kaip gauti tinkamą sutikimą. Kartais tarp tėvų/globėjų ir vaikų arba tarp šeimos ir gydytojų kyla nesutarimai, sprendžiant dėl vaisingumo išsaugojimo. Šių nesutarimų priežastimi gali būti kultūriniai ir religiniai įsitikinimai, nepatogumai, kylantys dėl intymaus pobūdžio pokalbių su vaiku, kuris dar nėra lytiškai subrendęs. Tėvai, nors ir nesijausdami patogiai dėl vaisingumo išsaugojimo, turėtų atsižvelgti į tai, kad vaikas taps suaugusiu žmogumi, galinčiu priimti sprendimus dėl savo vaisingumo [11].

Pacientai ir jų tėvai/globėjai turėtų pateikti aiškius nurodymus dėl paimtų audinių disponavimo mirties atveju ir esant kitoms aplinkybėms. Šie pageidavimai dokumentuojami paciento sutikime dėl gydymo, tačiau bet kuriuo metu gali būti atnaujinami. Kiek įmanoma, į sprendimus turėtų būti įtraukiami nepilnamečiai pacientai, o paimti audiniai turėtų būti sunaikinami pacientui neišgyvenus iki pilnamestytės. Teisėnėse sistemose pirmenybė visuomet teikiama išankstiniams asmens pageidavimams, susijusiems su audinių disponavimu ir sunaikinimu [14].

Išvados

1. Tobulėjant onkologinių ligų gydymui ir didėjant vaikų, sergančių onkologinėmis ligomis, išgyvenamumo rodikliams, nevaisingumas tapo aktualia problema.

2. Vaikų vaisingumo išsaugojimo metodo pasirinkimas priklauso nuo lytinio brendimo stadijos. Šie metodai apima spermą arba nesubrendusio sėklidžių audinio užšaldymą, kiaušidžių audinio arba oocitų užšaldymą ir kiaušidžių transpozicijos operaciją.

3. Prieš pradėdant onkologinės ligos gydymą, svarbu įvertinti nevaisingumo riziką ir išsamiai informuoti pacientus bei jų artimuosius apie vaisingumo išsaugojimo galimybes. Taip pat svarbu atsižvelgti į etinius aspektus ir šeimos pageidavimus dėl vaisingumo išsaugojimo.

Literatūra

- Chen L, Dong Z, Chen X. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147898>
- Moussaoui D, Surbone A, Adam C, Diesch-Furlanetto T, Girardin

- C, Bénard J, et al. Testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys: A 6 year experience from a Swiss multi-center network. *Front Pediatr* 2022;10:909000.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.909000>
3. Nelson M, Levine J. Current Issues in Fertility Preservation Among Pediatric and Adolescent Cancer Patients. *Curr Oncol Rep* 2023;25(7):793-802.
<https://doi.org/10.1007/s11912-023-01401-9>
 4. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3(1):pkz008.
<https://doi.org/10.1093/jncics/pkz008>
 5. Brungardt JG, Burns KC, Dasgupta R. Fertility preservation in children and young adults with cancer. *Curr Opin Pediatr* 2022;34(1):48-52.
<https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001091>
 6. Long CJ, Ginsberg JP, Kolon TF. Fertility Preservation in Children and Adolescents With Cancer. *Urology* 2016;91:190-6.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.10.047>
 7. Van Santen HM, Van De Wetering MD, Bos AME, Vd Heuvel-Eibrink MM, Van Der Pal HJ, Wallace WH. Reproductive Complications in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Clin North Am* 2020;67(6):1187-1202.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.08.003>
 8. View of A Review Article : Effect of Radiation on Infertility. <https://www.ijrasb.com/index.php/ijrasb/article/view/7/6>
 9. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP, Green DM, Leisenring WM, Stovall M, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2018;124(5):1044-52.
<https://doi.org/10.1002/cncr.31121>
 10. Takahashi A, Yousif A, Hong L, Chefetz Iii. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and therapeutic potential of mesenchymal stem cell. *J Mol Med* 2021;99(5):637-50.
<https://doi.org/10.1007/s00109-021-02055-5>
 11. Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Katz AL, MacAuley RC, Mercurio MR, et al. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: Medical and ethical considerations. *Pediatrics* 2020;145(3).
<https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>
 12. Reschini M, Somigliana E, Meazza C, Podda M, Guarneri C, Giacchetta D, et al. Sperm cryopreservation in adolescents with cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2021;260:198-202.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.041>
 13. Delgouffé E, Braye A, Goossens E. Testicular Tissue Banking for Fertility Preservation in Young Boys: Which Patients Should Be Included? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:854186.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.854186>
 14. Yang EH, Strohl HB, Su HI. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 2024;130(3):344-55.
<https://doi.org/10.1002/cncr.35108>
 15. Kanbar M, Delwiche G, Wyns C. Fertility preservation for prepubertal boys: are we ready for autologous grafting of cryopreserved immature testicular tissue? *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(3):210-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.006>
 16. Christianson MS, Lukish DA, McCarter R, Pryor H, Lukish JR. Ovarian tissue cryopreservation in young females with cancer and its impact on ovarian follicle density. *J Pediatr Surg* 2021;56(12):2354-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.05.005>
 17. McCracken K, Nahata L. Fertility preservation in children and adolescents: Current options and considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(5):283-8.
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000395>
 18. Pawłowski P, Zięta KJ, Michalczyk J, Fryze M, Buchacz A, Zaucha-Prażmo A, et al. Fertility Preservation in Children and Adolescents during Oncological Treatment-A Review of Healthcare System Factors and Attitudes of Patients and Their Caregivers. *Cancers* 2023;15(17):4393.
<https://doi.org/10.3390/cancers15174393>
 19. Dolmans MM, Hossay C, Nguyen TYT, Poirot C. Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(22):5247.
<https://doi.org/10.3390/jcm10225247>
 20. McCracken K, Nahata L. Fertility preservation in children and adolescents: Current options and considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(5):283-8.
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000395>
 21. Barahmeh S, Al Masri M, Badran O, Masarweh M, El-Ghanem M, Jaradat I, et al. Ovarian transposition before pelvic irradiation: Indications and functional outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2013;39(11):1533-7.
<https://doi.org/10.1111/jog.12096>
 22. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e601-8.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70288-2)
 23. John ER, Mathew AP, Sambasivan S, J SR, Ramdas PT, Rema P. Ovarian Transposition in a Young Girl with Primitive Neuroectodermal Tumor of Bladder. *Indian J Surg Oncol* 2018;9(3):432-5.
<https://doi.org/10.1007/s13193-018-0811-1>
 24. Costa-Roig A, Andrés Moreno M, Bordallo Vázquez M, Cortés Sáez J, Del Peral Samaniego M, Gómez-Chacón J, Marco-Macián A, Vila Carbó J. Ovarian transposition as a minimally

- invasive fertility preservation technique: ten years of experience in a pediatric center. *Cir Pediatr* 2020;33(1):25-29.
25. Levine JM. Introduction to fertility preservation in pediatric patients with cancer: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70(8):e30235. <https://doi.org/10.1002/pbc.30235>
26. Appiah LC, Fei YF, Olsen M, Lindheim SR, Puccetti DM. Disparities in female pediatric, adolescent and young adult oncofertility: A needs assessment. *Cancers (Basel)* 2021;13(21). <https://doi.org/10.3390/cancers13215419>
27. Lautz TB, Harris CJ, Laronda MM, Erickson LL, Rowell EE. A fertility preservation toolkit for pediatric surgeons caring for children with cancer. *Semin Pediatr Surg* 2019;28(6):150861. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150861>

FERTILITY PRESERVATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER

M. Nemunytė, G. Naruševičiūtė, G. Rutkauskienė

Keywords: fertility preservation, cancer, fertility preservation in children, ovarian cryopreservation, embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, ovarian transposition, testicular tissue cryopreservation, sperm cryopreservation.

Summary

With improvements in oncological treatment and the steadily increasing survival rates of children and adolescents with cancer, fertility preservation has become a hot topic. For both girls and boys, the possibility of preserving fertility depends on whether sexual puberty has already begun. This article focuses on the impact of oncological diseases on infertility and on the various fertility preservation techniques such as egg, embryo and oocyte freezing, ovarian transplantation, testicular tissue and sperm freezing. It is important to assess the risk of infertility before starting oncological treatment and to fully inform patients and their relatives about fertility preservation options. It is also important to take into account ethical considerations and the family wishes regarding fertility preservation.

Correspondence to: marijanemunyte1999@gmail.com

Gauta 2024-12-16

MERKELIO LĄSTELIŲ KARCINOMA: EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Kornelija Pakalnytė¹, Jonas Pipiras¹, Karolis Pampikas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Odos ir venerinių ligų klinika

Raktažodžiai: Merkelio ląstelių karcinoma, piktybiniai odos navikai.

Santrauka

Merkelio ląstelių karcinoma (MLK) – retas ir agresyvus neuroendokrininės kilmės odos vėžys. Kliniškai pasireiškia greitai augančiu, rausvu arba rausvai melsvu mazginiu odos pažeidimu, dažniausiai saulės spindulių veikiamose odos srityse. Pagrindinė pacientų grupė yra vyresni nei 65 metų šviesiaodžiai vyrai. MLK patogenezė vis dar tiriama, tačiau ji siejama su Merkelio ląstelių poliomos viruso infekcija ir intensyvia ultravioletine spinduliuote. Taip pat pastebėta, kad imunosupresinė būklė didina MLK išsivystymo riziką. Diagnostikos aukso standartu laikomas odos biopato histologinis tyrimas. Gydytojas parenkamas atsižvelgiant į ligos stadiją. Šiame straipsnyje apžvelgiama MLK epidemiologija, etiologija, diagnostika ir gydymo galimybės.

Įvadas

Merkelio ląstelių karcinoma – ypač retas neuroendokrininės kilmės odos navikas, pasižymintis agresyviu sisteminiu plitimu. Įprastai pasireiškia sparčiai augančiu, rausvu arba melsvai rausvu mazgo formos odos pažeidimu, kurio diferencijavimas nuo kitų dermatologinių būklių gali būti sudėtingas. Dažniausiai pažeidžiamos gausiai saulės spindulių veikiamos anatinės sritys: veidas, kaklas ir galūnės. Dauguma pacientų yra vyresni nei 65 metų šviesiaodžiai vyrai. Maždaug 14% atvejų pasireiškia asmenims, turintiems imunosupresiją. Ši odos vėžio forma pirmą kartą buvo aprašyta 1972 metais kaip trabekulinė karcinoma, vėliau pavadinta Merkelio ląstelių karcinoma dėl nustatytų bendrų neuroendokrininių savybių su Merkelio ląstelėmis. Nepaisant šių atradimų, etiologinė vėžio ląstelė išlieka nežinoma, o patogenezinis mechanizmas vis dar tiriamas [1]. Dėl greito metastazavimo, nespecifinių klinikinių savybių bei pasireiškimo vyresniame amžiuje ligos prognozė dažniausiai yra

nepalanki [3]. Ankstyva diagnostika atliekant odos biopsijos tyrimą ir daugiadalykė medikų komanda yra būtini, siekiant užkirsti kelią ligos progresavimui.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti pastarųjų penkerių metų mokslinę literatūrą bei aprašyti Merkelio ląstelių karcinomos epidemiologiją, etiopatogenezę, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Publikacijų paieška atlikta naudojant PubMed, UpToDate ir ScienceDirect duomenų bazes bei Google Scholar paieškos sistemą. Literatūros paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba: Merkel cell carcinoma, malignant skin tumors (Merkelio ląstelių karcinoma, piktybiniai odos navikai). Į apžvalgą įtraukti 2019-2024 metais anglų kalba publikuoti moksliniai straipsniai, kurių pavadinimai ar raktažodžiai siejosi su šiuo straipsnyje nagrinėjama tema.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. Pasaulinis MLK paplitimas svyruoja nuo 0,1 iki 1,6 atvejo 100 000 gyventojų per metus, o didžiausias sergamumas registruojamas Australijoje [4]. Europoje MLK sudaro mažiau nei 1 proc. visų piktybinių odos navikų [1]. Retrospektyvus tyrimas, nagrinėjęs Amerikos nacionalinės vėžio duomenų bazės (2004-2018) rezultatus, parodė, kad 96,4 proc. pacientų, sergančių MLK, yra šviesiaodžiai, o 82,1 proc. jų yra vyresni nei 65 metų. Vidutinis pacientų amžius siekia 75 metus. Tyrimas taip pat atskleidė, kad 62,1 proc. sergančiųjų MLK buvo vyrai [5]. Imunosupresiniai pacientai priskiriami didesnės rizikos grupei, ypač tie, kuriems nustatyta žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, hematologiniai piktybiniai navikai arba atlikta organų transplantacija. Organų recipientai turi 24 proc. didesnę MLK išsivystymo riziką. Be to, pastebėta, jog imunosupresiniai pacientai dažniau suseraga šia liga būdami jaunesnio amžiaus [6].

Etiopatogenezė. MLK etiopatogenezė vis dar tiriama. Anksčiau buvo manoma, kad naviko kilmė glaudžiai susijusi

su Merkelio ląstelėmis, kurios lokalizuojasi bazaliniame epidermio sluoksnyje ir pasižymi neuroendokrininėmis savybėmis. Tačiau šiuo metu yra daug mokslinės literatūros, prieštaraujančios šiam teiginiui, todėl etiologinė vėžio ląstelė išlieka nežinoma.

Išskiriami du pagrindiniai MLK patogenetiniai veiksniai: Merkelio ląstelių poliomos viruso (MCPyV) infekcija ir intensyvi UV spinduliuotė [3]. Apie 80 proc. visų MLK atvejų siejami su MCPyV – mažu dvigrandžiu DNR virusu, priklausančiu odos mikroflorai. Manoma, kad latentinė MCPyV forma yra paplitusi tarp daugiau nei 60 proc. bendrosios populiacijos. Tinkamomis sąlygomis, pavyzdžiui, esant imunosupresinei būklei, MCPyV gali reaktyvuotis ir tapti kancerogenišku. MLK atveju MCPyV integruojasi į žmogaus genomą ir išskiria du onkobaltymus: didįjį T antigeną ir mažąjį T antigeną, kurie skatina onkogenezės procesą [1]. Tuo tarpu MLK navikai, nesusiję su MCPyV, dažniausiai vystosi dėl intensyvios UV spinduliuotės sukeltų DNR pažeidimų. Abiem šiems patogenetiniams veiksniams būdingos DNR mutacijos TP53 ir RB1 genuose [7].

Klinika. Įprastai MLK pasireiškia besimptomiu, neskausmingu mazginiu odos pažeidimu, kuris gali būti rausvas, rausvai melšvas, o kai kuriais atvejais – bespalvis. Naviko dydis svyruoja nuo mažesnio nei 1 cm iki didesnio nei 2 cm, ir jis gali sparčiai padidėti per kelias savaites ar mėnesius. Odos pažeidimo išopėjimas ir kraujavimas stebimas retai, tačiau gali pasireikšti pažengusioje ligos stadijoje. MLK dažniausiai lokalizuojasi saulės veikiamose anatomicinėse srityse, tokiose kaip galva ir kaklas (29-43,9 proc.) bei galūnės (36,9-45 proc.) [2,7]. Dėl nespecifinių klinikinių požymių MLK naviko diferenciacija dažnai yra sudėtinga, kadangi jis gali imituoti daugelį kitų odos pažeidimų. Klinikinėje praktikoje svarbiausias MLK savybes apibendrina akronimas AEIOU (angl. Asymptomatic, Expanding, Immunosuppressed, Older than 50, Ultraviolet exposure history): besimptomė eiga, spartus plitimas, imunosupresija, vyresnis nei 50 metų amžius bei ilgalaikis UV spindulių poveikis anamnezėje. Literatūros duomenimis, apie 89 proc. sergančiųjų MLK turi bent tris iš šių požymių anamnezėje [2,3].

Diagnostika. Merkelio ląstelių karcinomos diagnostika remiasi paciento klinikiniais duomenimis, odos ir limfmazgių biopsija, laboratoriniais tyrimais (histopatologija, imunohistochemija) ir radiologiniais radiniais.

Odos biopato histopatologinis ištyrimas išlieka MLK diagnostikos auksiniu standartu. Priklausomai nuo naviko dydžio bei anatomicinės lokalizacijos, atliekama ekscizinė, incizinė arba prakalo biopsija. Histopatologiškai ištyrus Merkelio ląstelių karcinomą, stebimos mažos, apvalios ląstelės su mažu citoplazmos kiekiu bei hiperchromatiniais branduoliais.

MLK diagnozės patvirtinimui būtinas imunohistochemi-

nis tyrimas, kurio metu tiksliai identifikuojami specifiniai navikinių ląstelių baltymai. Cytokeratino 20 žymuo (CK20) – jautriausias imunohistocheminis žymuo MLK diagnostikoje. CK20 žymeniui būdingas teigiamas perinuklearinis citoplazminis dažymasis. Diferencinei diagnostikai taip pat naudojami neuroendokrininiai žymenys: chromograninas A, sinaptofizinas, neuronų specifinė enolazė (NSE) ir CD56 [1,7].

Atsižvelgiant į MLK greitą plitimą limfogeniniu keliu, visiems pacientams būtina įvertinti regioninius limfmazgius. Limfadenopatijos atveju rekomenduojama atlikti plonos adatos aspiraciją, šerdinės adatos biopsiją arba ekscizinę biopsiją. Pacientams be akivaizdaus limfmazgių pažeidimo patariama atlikti sarginio limfmazgio biopsiją (SLB), kadangi ankstyvųjų mikrometastazių rizika siekia 30 proc. Tolimųjų metastazių diagnostikai specifiškiausias tyrimas yra viso kūno PET/KT [2,7].

Gydymas. MLK gydymas priklauso nuo išplitimo laipsnio, paciento būklės ir prognostinių veiksnių. Dėl reto ligos pasireiškimo ir klinikinių tyrimų trūkumo rekomenduojama tarpdalykinės gydytojų komandos priežiūra.

Vadovaujantis Nacionalinio visuotinio vėžio tinklo (angl. NCCN) gairėmis, lokalizuotai ligos formai pirmo pasirinkimo gydymo metodas yra chirurginis pirminio naviko pašalinimas. Dažniausiai atliekama plati naviko ekscizija (angl. wide margin excision, WMS), šalinimo ribos nustatomos pagal naviko infiltraciją į aplinkinius audinius. Alternatyva – Mohso mikrografinė chirurgija (angl. Mohs micrographic surgery, MMS), kurios metu sveikų audinių pašalinama mažiausiai. Daugeliu atvejų chirurginį gydymą papildo spindulinė terapija, siekiant sumažinti pirminio naviko recidyvo ir limfmazgių metastazių riziką [2,6]. Esant makrometastaziniam limfmazgių pažeidimui, limfadenektomija derinama su spinduline terapija. Pacientams, kuriems chirurginis gydymas kontraindikuotinas dėl klinikinės būklės ar naviko lokalizacijos, spindulinė terapija gali būti taikoma kaip pagrindinis gydymo metodas.

Pažengusioje MLK stadijoje įprastai taikomas sisteminis gydymas. Literatūros duomenimis, chemoterapija rekomenduojama paliatyviam gydymui, dažniausiai skiriant karboplatiną, etoposidą, ciklofosfamidą ar vinkristiną. Atsižvelgiant į MLK naviko imunogenines savybes, standartiniu gydymo metodu šiuo metu laikoma imunoterapija. Efektyviausi gydymo rezultatai stebimi naudojant PD-L1 inhibitorius, tokius kaip avelumabas bei pembrolizumabas. Vieno klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas pembrolizumabu užtikrino vidutiniškai devynių mėnesių progresavimo nesukeliančio išgyvenimo trukmę. Nepriklausomai nuo MLK stadijos ir gydymo būdo, kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami bent kas 3-6 mėnesius [8-10].

Prognozė. Dėl agresyvaus sisteminio plitimo ir vyresnio amžiaus pacientų dominavimo, ligos prognozė daugeliu atvejų yra prasta. Diagnozės metu limfmazgių pažeidimas nustatomas 26 proc. pacientų, o tolimos metastazės – 8 proc. atvejų. Penkerių metų išgyvenamumas siekia 51 proc. atvejų, sergant lokalizuota ligos forma, 35 proc. – navikui išplitus į regioninius limfmazgius ir 14 proc. esant tolimosioms metastazėms [2].

Išvados

1. MLK įprastai pasireiškia nespecifiniu, greitai augančiu rausvu arba rausvai mėlsvu mazgeliu nuolatinio saulės poveikio odos srityse. Dažniausiai diagnozuojama vyresniems nei 65 metų šviesiaodžiams vyrams ir imunosupresiniams pacientams.

2. Pagrindiniai MLK patogenetiniai veiksniai: Merkelio ląstelių poliomos viruso (MCPyV) infekcija ir ilgalaikis UV spinduliuotės poveikis.

3. MLK diagnozei patvirtinti reikalingas odos mėginio biotato histologinis ir histocheminis ištyrimas.

4. Gydymas priklauso nuo ligos stadijos: lokalizuotoms formoms taikoma chirurgija ir spindulinė terapija, o ligai išplitus – imunoterapija PD-L1 inhibitoriais, tokiais kaip avelumabas ir pembrolizumabas.

Literatūra

- Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, Ricci F, Di Pietro FR, Moretta G, Verkoskaia S, Feudi E, Failla CM, Abeni D, et al. Merkel Cell Carcinoma. *Biomedicines* 2021;9(7):718. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070718>
- Lewis DJ, Sobanko JF, Etzkorn JR, Shin TM, Giordano CN, McMurray SL, Walker JL, Zhang J, Miller CJ, Higgins HW. Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Clin* 2023;41(1):101-115. <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.015>
- Patel P, Hussain K. Merkel cell carcinoma, Clinical and Experimental Dermatology 2021;46(5):814-819. <https://doi.org/10.1111/ced.14530>
- Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol* 2021;48(3):411-421. <https://doi.org/10.1111/cup.13910>
- Yaghi M, Benedetto P, Greskovich J, Haber R, Dominguez B, Liang H, Nahleh Z, Arteta-Bulos R. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, disease presentation, and current clinical practice outcomes. *JAAD Int* 2022;9:128-136. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.06.004>
- Hernandez LE, Mohsin N, Yaghi M, Frech FS, Dreyfuss I, Nouri K. Merkel cell carcinoma: An updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dermatol Ther* 2022;35(3):e15292. <https://doi.org/10.1111/dth.15292>
- Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, Del Marmol V, Forsea AM, Fargnoli MC, Grob JJ, Gomes F, Hauschild A, Hoeller C, Harwood C, Kelleners-Smeets N, Kaufmann R, Lallas A, Malvehy J, Moreno-Ramirez D, Peris K, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, van Akkooi ACJ, Lorigan P, Garbe C, Lebbé C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer* 2022;171:203-231. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.043>
- Babadzhanov M, Doudican N, Wilken R, Stevenson M, Pavlick A, Carucci J. Current concepts and approaches to Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2021;313(3):129-138. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02107-9>
- Angeles CV, Sabel MS. Immunotherapy for Merkel cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2021;123(3):775-781. <https://doi.org/10.1002/jso.26319>
- Zwijnenburg EM, Lubeek SFK, Werner JEM, Amir AL, Weijs WLJ, Takes RP, Pegge SAH, van Herpen CML, Adema GJ, Kaanders JHAM. Merkel Cell Carcinoma: New Trends. *Cancers* 2021;13(7):1614. <https://doi.org/10.3390/cancers13071614>

MERKEL CELL CARCINOMA: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

K. Pakalnytė, J. Pipiras, K. Pampikas

Keywords: Merkel cell carcinoma, malignant skin tumors.

Summary

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and aggressive neuroendocrine-origin skin cancer. Clinically, it presents as a rapidly growing, pink or pinkish-blue nodule on sun-exposed areas of the skin. The primary patient population consists of fair-skinned men over the age of 65. The etiology of MCC remains under investigation, but it is associated with Merkel cell polyomavirus infection and intense UV radiation exposure. It has been observed that an immunosuppressive state increases the risk of MCC development. The gold standard for diagnosis is considered to be histological examination of a skin biopsy. Treatment methods are selected based on the stage of the disease. This article reviews the epidemiology, etiology, diagnostic approaches, and treatment options for MCC.

Correspondence to: kornelija.pakalnyte@stud.lsmu.lt

TONZILIŲ PAŠALINIMO OPERACIJOS ILGALAIKĖS PASEKMĖS: ANALIZĖ IR IŽVALGOS

Jonas Pipiras¹, Kornelija Pakalnytė¹, Alina Kuzminienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika

Raktažodžiai: tonzilektomijos komplikacijos, tonzilektomijos neigiami ilgalaikiai padariniai.

Santrauka

Tonzilektomijos ilgalaikės neigiamos pasekmės pasireiškia padidėjusiu imlumu viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms ir su jomis susijusioms ligoms. Vaikams, kuriems gomurio tonzilės pašalintos iki 12 metų amžiaus, bent 10 metų po atliktos operacijos šių infekcijų rizika yra didesnė, palyginti su tais, kuriems operacija neatlikta. Gomurio tonzilių nebuvimas sutrikdo normalią imuninės sistemos raidą, nes po jos keičiasi Th1 ir Th2 imuninių ląstelių pusiausvyra, didėja tikimybė išsivystyti alerginėms bei atopinėms ligoms. Nevisavertis imuninis atsakas vaikams gali sukelti autoimuninių ligų, ypač reumatoidinio artrito ir raudonosios vilkligės vystymąsi. Be to, gali pasireikšti ir kitos nepageidaujamos pasekmės, pavyzdžiui, greitas kūno masės indekso (KMI) didėjimas. Retais atvejais per didelė fibrozė ir surandėjimas sukelia disfagiją ir nuolatinį diskomfortą ryjant.

Įvadas

Tonzilektomija – chirurginis tonzilių pašalinimas, ypač vaikų amžiuje, yra viena dažniausių procedūrų, kurias atlieka ausų, nosies ir gerklės ligų gydytojai. Procedūra įprastai atliekama siekiant gydyti pasikartojančias tonzilių infekcijas ar obstrukcinės miego apnėjos simptomus [1]. Įprastai manoma, jog operacija suteikia akivaizdžią naudą bei turi mažai pooperacinių, greitai išnykstančių nepageidaujamų reiškinių, tačiau literatūroje aprašoma vis daugiau ilgalaikių tonzilektomijos komplikacijų, kurios tiesiogiai neigiamai veikia paciento gyvenimo kokybę vaikystėje ir augant [2]. Ankstyvame amžiuje atlikta operacija sutrikdo imunoglobulinų gamybą, sudaro sąlygas netipinei mikroflorai kolonizuoti kvėpavimo takus [3], skatina imuninių ląstelių funkcijų disbalansą ir didina uždegiminių reakcijų į savo organizmo antigenus tikimybę [2,6]. Šių komplikacijų nagrinėjimas yra

svarbus, norint pagrįstai įvertinti tonzilektomijos ilgalaikių padarinių riziką, ypač kai svarstoma operaciją atlikti vaikams ankstyvame imuninės sistemos formavimosi etape.

Tyrimo tikslas – išnagrinėti mokslinę literatūrą ir aptarti dažniausias tonzilektomijos ilgalaikes komplikacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Publikacijų paieška atlikta naudojant PubMed, UpToDate, ScienceDirect duomenų bazes ir Google Scholar paieškos sistemą. Literatūros paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba: Tonsillectomy complications, tonsillectomy long term negative outcomes (tonzilektomijos komplikacijos, tonzilektomijos ilgalaikiai neigiami padariniai). Į apžvalgą įtraukti 2015-2024 metais anglų kalba publikuoti moksliniai straipsniai, kurių pavadinimai ar raktažodžiai siejosi su šiuo straipsnyje nagrinėjama tema.

Tyrimo rezultatai

Tonzilektomijos ryšys su infekcinėmis ligomis. Tonzilės yra limfoidiniai organai, priskiriami imuninės sistemos daliai, vadinamai Waldeyer žiedu. Jos inicijuoja vietinį bei sisteminį imuninį atsaką prieš patogenus, patenkančius per nosies ar burnos ertmės kvėpavimo ar valgio metu. Vaikystėje gomurio tonzilės yra svarbios dėl jose gaminamų imunoglobulinų bei imuninių ląstelių atliekamų gynybinių mechanizmų [1].

Įprastomis sąlygomis IgA apsaugo kvėpavimo takų gleivines nuo ore esančių ar su maistu patekusių infekcijos sukėlėjų. Apie 60 proc. pacientų, kuriems ankstyvoje vaikystėje atlikta tonzilektomija, 15-20 proc. sumažėja IgA kiekis seilėse, kuris neatsigamina praėjus net 5 metams po operacijos. S. Byars ir bendraautoriai (2018) Danijoje atliko kohortinį tyrimą, siekdami nustatyti ilgalaikes tonzilektomijos pasekmes. Tyrime dalyvavo 1 189 061 vaikas, gimęs 1979-1999 metais, kuriems vaikystėje buvo pašalintos gomurio tonzilės. Šie pacientai buvo stebimi bent 10 metų po

atliktos operacijos ir iki 30 gyvenimo metų. Nustatyta, kad po tonzilektomijos per pirmuosius 10 gyvenimo metų pacientams viršutinių kvėpavimo takų infekcijų rizika padidėjo 17 proc., palyginti su ta populiacija, kuriai tonzilės nebuvo pašalintos. Vaikams, kuriems iki 12 gyvenimo metų buvo atlikta tonzilektomija, stebėta ženkliai didesnė rizika sirgti viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, lyginant su pacientais, kuriems operacija atlikta vėlesniais gyvenimo metais [3].

E. Odhagen ir bendraautorai (2023) Švedijoje atliko retrospektyvų kohortinį tyrimą, analizuodami ilgalaikes pasekmes po tonzilektomijos. Tyrime dalyvavo 54 462 pacientai, kuriems 2009- 2021 metais buvo atliktas chirurginis tonzilių pašalinimas. Šiems pacientams po operacijos 18 proc. padidėjo infekcinių ligų, tokių kaip sinusitas, vidurinėsios ausies uždegimas, faringitas bei plaučių uždegimas, sąlyginė rizika [7].

Alergijos ir autoimuninės ligos po tonzilektomijos. Ankstyvame gyvenimo etape atlikta tonzilektomija mažina Th1 ir didina Th2 ląstelių pajėgumą, dėl to vystosi organizmo įsiau drinimas aplinkinėms medžiagoms bei alerginės reakcijos [2]. N. Yurtsever ir bendraautorai (2018) tyrime nagrinėjo ryšį tarp alerginių ligų ir tonzilektomijos suaugusiems pacientams, kuriems vaikystėje buvo atlikta minėta operacija. Tyrimo metu mokslininkai nustatė, kad nebelikus gomurio tonzilių apsauginės funkcijos, kvėpavimo takų gleivinę kolonizuoja netipinė mikrobiota. Derinyje su sutrikusiu Th1 ir Th2 atsaku, operuotiems pacientams 1,96 karto padidėjo astmos ir alerginio rinito pasireiškimas, lyginant su tiriamaisiais, kuriems tonzilektomija neatlikta [5]. Taip pat 1,8 karto padidėjo egzemos ir kitų atopinių būklių dažnis per 10 metų nuo atliktos operacijos datos [4]. Asmenims iki 6 metų amžiaus pašalinus gomurio tonziles, atsirado saiki rizika išsivystyti LOPL dėl nevisaverčių kvėpavimo takų gleivinių imuninių mechanizmų [3].

Sveiko žmogaus imuninio atsako metu gomurio tonzilėse gaminasi ir diferencijuojasi T ląstelės, kurios padeda imuninei sistemai atpažinti organizmo baltymus. Pašalinus tonziles, didėja rizika, kad organizmas nesugebės atpažinti savo antigenų, o tai gali sukelti autoimuninę reakciją. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad tonzilektomija, atlikta iki 12 metų, gali sutrikdyti normalius antigenų atpažinimo procesus, todėl kyla rizika išsivystyti tokioms ligoms kaip reumatoidinis artritas, celiakija, Vegenerio granulomatozė, Krono liga, raudonoji vilkligė bei jaunatvinis idiopatinis artritas. J. Ji ir bendraautorių (2016) Švedijoje atliktame tyrime buvo nagrinėjamas ryšys tarp 1997-2012 m. pacientams atliktos tonzilektomijos ir išsivysčiusios autoimuninės ligos. Iš 179 875 pacientų 5 357 buvo nustatyta autoimuninė liga, ir šis ryšys tyrėjų komandos nurodytas kaip statistiškai reikšmingas [6].

Tonzilektomijos sąlygoti valgymo bei svorio pokyčiai.

Per pirmus metus po tonzilektomijos iki 50 proc. pacientų stebimas kūno masės didėjimas. Išnykus pasikartojančiam skausmo sindromui bei pasunkėjusiam maisto rijimui, jauni vaikai pradeda vartoti daugiau maisto produktų. Be to, jie sunaudoja ženkliai mažiau energijos kvėpavimui, ypač nakties metu, jei operacija buvo atlikta siekiant pašalinti obstrukcinės miego apnėjos simptomus. J. Wee ir bendraautorai (2021) Pietų Korėjoje atliko tyrimą, siekdami nustatyti kūno masės pokyčius prieš ir po tonzilektomijos. Pacientams, kurie neturėjo svorio problemų prieš operaciją, KMI vidutiniškai padidėjo 2,1 kg/m² per 2 metus po operacijos, o tiems, kurie dar prieš procedūrą buvo nutukę, svoris didėjo dar ženkliau. Tyrimo metu nustatyta, kad pacientams atitinkamai didėjo kardiovaskulinių ligų ir 2 tipo cukrinio diabeto rizika [8,9].

Sunkumas bei skausmingumas ryjant yra dažnas reiškinys ankstyvuojų pooperaciniu periodu, kuris per keletą savaičių po operacijos visiškai regresuoja. Retais atvejais po tonzilektomijos susiformavęs randas ir per intensyvi fibrozė gali sukelti spaudimo ar persistuojančio nepatogumo jausmą burnos ir ryklės zonose rijimo metu. 2023 metais publikuotame švedų tyrime nurodyta, jog po tonzilektomijos 1,9 proc. pacientų išliko skausmas ar diskomfortas, o 0,6 proc. – jautė disfagiją bei vengė kietųjų maisto produktų vartojimo [7].

Išvados

1. Vaikystėje atlikus tonzilektomiją, sumažėja IgA kiekis seilėse ir padidėja rizika sirgti viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų ligomis.

2. Jauname amžiuje atliktas chirurginis tonzilių pašalinimas sutrikdo normalų imuninį atsaką, dažnesnis alergijų, atopinių ligų bei autoimuninių ligų pasireiškimas suaugusiems pacientams.

3. Po tonzilektomijos vaikams būdingas reikšmingas kūno masės prieaugis per pirmuosius dvejus metus. Nutukusiems pacientams didėja kardiovaskulinių ligų bei 2 tipo cukrinio diabeto rizika.

Literatūra

1. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021;7(3):155-160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>
2. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *J Infect* 2015;71 Suppl 1:S112-20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.027>
3. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(7):594-603.

- <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0614>
4. Yurtsever N, Soyuyigit S, Sozener ZC, Mungan D, Kose SK, Misirligil Z. Is Adenoidectomy and/or Tonsillectomy a Risk Factor for Allergic Diseases and Asthma in Adulthood? *Eurasian J Med* 2018;50(3):152-155.
<https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.17182>
 5. Bani-Ata M, Aleshawi A, Alali M, Kanaan Y, Al-Momani W, Kanaan N, Abdalla K, Alhowary A. Familial and Environmental Risk Predisposition in Tonsillectomy: A Case-Control Study. *Risk Manag Healthc Policy* 2020;13:847-853.
<https://doi.org/10.2147/RMHP.S258748>
 6. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun* 2016;72:1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.007>
 7. Odhagen E, Alm F, Axelsson S, Hemlin C, Nerfeldt P, Stalfors J, Sunnergren O. Long-term complications after tonsil surgery: an analysis of 54,462 patients from the Swedish Quality Register for Tonsil Surgery. *Front Surg* 2023;10:1304471.
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1304471>
 8. Wee JH, Min C, Yoo DM, Park MW, Song CM, Park B, Choi HG. Analyses of Weight/Blood Pressure Changes before and after Tonsillectomy in Adults: A Longitudinal Follow-Up Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):1948.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18041948>
 9. Lewis TL, Johnson RF, Choi J, Mitchell RB. Weight gain after adenotonsillectomy: a case control study. *Otolaryngol Head*

Neck Surg 2015;152(4):734-9.

<https://doi.org/10.1177/0194599815568957>

LONG TERM OUTCOMES AFTER TONSILLECTOMY

J. Pipiras, K. Pakalnytė, A. Kuzminienė

Keywords: Tonsillectomy complications, tonsillectomy long term negative outcomes.

Summary

The long-term negative outcomes of tonsillectomy include increased susceptibility to upper respiratory tract infections and related diseases. Children who have had their palatine tonsils removed before the age of 12 years, at least 10 years after surgery, are at higher risk of these infections compared to those who have not had surgery.

The absence of tonsils disrupts the normal development of the immune system by altering the balance between Th1 and Th2 immune cells, increasing the likelihood of allergic and atopic diseases. In children, an incomplete immune response paves the way for the development of autoimmune diseases, especially rheumatoid arthritis and lupus erythematosus. Other adverse outcomes include a rapid increase in BMI and, in rare cases, excessive fibrosis and scarring leading to dysphagia and persistent swallowing discomfort.

Correspondence to: jonas.pipiras@stud.lsmu.lt

Gauta 2024-12-05

NAUJŪJŲ SINTETINIŲ STIMULIANTŲ, HALIUCINOGENŲ IR OPIOIDŲ POVEIKIS KARDIOVASKULINEI SISTEMAI

Gintarė Pudinskaitė¹, Pranas Šerpytis^{1,2}

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos*

Raktažodžiai: naujosios psichoaktyvios medžiagos, kardiovaskulinė sistema, sintetiniai haliucinogenai, sintetiniai stimulantai, sintetiniai opioidai, širdis.

Santrauka

Europos rinkoje nuolat didėja naujai sukuriamų psichoaktyvių medžiagų pasiūla, o pagrindiniai jų vartotojai yra jauni žmonės. Kiekvienais metais Europoje atsiranda apie 50 naujų psichoaktyvių medžiagų. Šios medžiagos nekontroliuojamos Jungtinių Tautų narkotinių ir psichotropinių medžiagų konvencijomis, todėl tampa patrauklia „legalia“ alternatyva tradicinėms medžiagoms. Pastarųjų metų statistika rodo, kad tarp dažniausiai vartojamų naujų medžiagų yra sintetiniai stimulantai, iš jų sintetiniai katinonai (imituojantys kokaino, metilendioksimetamfetamino poveikį) yra antroje vietoje tiek Europoje, tiek Lietuvoje. Be to, plačiai vartojami ir sintetiniai opioidai bei haliucinogenai. Dažnas šių medžiagų keitimas ir vartojimas kartu gali sukelti sunkiai nuspėjamą poveikį žmogaus organizmui ir įvairias komplikacijas. Naujų psichotropinių medžiagų vartojimas gali pakenkti ne tik kvėpavimo, šlapimo organų ir nervų sistemoms, bet ir sukelti sunkius širdies veiklos pažeidimus.

Tyrimo tikslas yra apžvelgti naujų psichoaktyvių medžiagų poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Išsiaiškinti, kokią įtaką pacientų širdies ir kraujagyslių veiklai daro naujieji sintetiniai stimulantai, haliucinogenai ir slopinamieji (opioidai), bei kokias pasekmes sukelia jų vartojimas.

Išvadas

Psichoaktyvios medžiagos veikia centrinę nervų sistemą ir sukelia specifinį apsvaigimą. Prie kai kurių šių medžiagų liguistai priprantama ir žmogus tampa priklausomas. Psichoaktyvioms medžiagoms priskiriami narkotinių augalų preparatai, haliucinogenai, psichostimuliatoriai ir slopinamieji. Pagal pagaminimo būdą psichoaktyvios medžiagos skirstomos į natūralias ir sintetines [28]. Europos rinkoje nuolat didėja naujai sukuriamų psichoaktyvių medžiagų pasiūla,

o pagrindiniai jų vartotojai yra jauni žmonės. Kiekvienais metais Europoje atsiranda apie 50 naujų psichoaktyvių medžiagų. Šios medžiagos nekontroliuojamos Jungtinių Tautų narkotinių ir psichotropinių medžiagų konvencijomis, todėl tampa patrauklia „legalia“ alternatyva tradicinėms medžiagoms. Pastarųjų metų statistikos duomenimis, tarp dažniausiai vartojamų naujų medžiagų yra sintetiniai stimulantai, iš jų sintetiniai katinonai, imituojantys kokaino, metilendioksimetamfetamino (MDMA) poveikį, yra antroje vietoje tiek Europoje, tiek Lietuvoje. Ne mažiau vartojami ir sintetiniai opioidai bei haliucinogenai [9,19]. Dažnas šių medžiagų keitimas ir vartojimas kartu gali lemti sunkiai nuspėjamą poveikį žmogaus organizmui, sukelti įvairias komplikacijas. Naujų psichotropinių medžiagų vartojimas gali pakenkti ne tik kvėpavimo, šlapimo organų ir nervų sistemoms, bet ir sukelti sunkius širdies veiklos pažeidimus [9,28].

Tyrimo tikslas - apžvelgti žinomų naujų psichoaktyvių medžiagų poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Išsiaiškinti, kokią įtaką pacientų širdies ir kraujagyslių veiklai daro naujieji sintetiniai stimulantai, haliucinogenai ir slopinamieji (opioidai) bei kokias pasekmes sukelia jų vartojimas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Atrinkti anglų kalba rašyti visateksčiai straipsniai, kurių turinys atitiko analizuojamą temą.

Tyrimo rezultatai

Naujieji sintetiniai stimulantai. Sintetiniai stimulantai sukurti imituoti tokias tradicines psichoaktyvias medžiagas, kaip kokainas, MDMA ir amfetaminas. Pagrindinis visų sintetinių stimulantų veikimo mechanizmas – didinti monoaminų neurotransmiterių, daugiausia dopamino, serotonino ir noradrenalino, koncentraciją ir prieinamumą prie receptorių [28].

Nors 2022 metais rinkoje sintetinių katinonų sumažėjo, jie vis dar yra vieni populiariausių sintetinių stimulantų. Pas-

taraisiais metais Europoje buvo stebimas MDMA produktų klastojimo padidėjimas, kai MDMA tablečių sudėtyje buvo randami sintetiniai katinonai [9,19]. Sintetiniai katinonai pasižymi į amfetaminą panašiomis savybėmis ir gebėjimu moduluoti serotoninę, sukeldami ryškų psichoaktyvų poveikį. Alfa-pirolidinovalerofenonas (α -PVP) - antros kartos sintetinis stimuliantas, savo poveikiu ir sudėtimi priskiriamas katinonams. Jis veikia koinhibuodamas dopamino ir norepinefrino transporterius (mažesniu poveikiu serotonino transporterius), taip mažindamas šių neuromediatorių sugrąžinimą į neuroną. α -PVP pradeda veikti greičiau ir stipriau nei metamfetaminas, jo veikimo laikas yra ilgesnis, todėl tai gali lemti didesnę priklausomybės riziką [7]. Didžioji dalis katinonų metabolizuojami į norefedriną, kuris pašalinamas iš organizmo šia forma. Kardiovaskuliniai, psichiatriniai ir neurologiniai simptomai yra dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių vartotojams prireikia medicininės pagalbos. Katinonai gali sukelti krūtinės skausmą, tachikardiją ir hipertenziją. Vienas iš pavojingiausių kardiovaskulinių įvykių, kurį gali sukelti sintetiniai katinonai, yra miokardo infarktas. Ūminį miokardo infarktą gali lemti koronarinių arterijų vazokonstrikcija, kuri atsiranda dėl didelio katecholaminų kiekio. Taip pat didelis katecholaminų kiekis didina trombocitų agregaciją, todėl gali formuotis trombas, kuris dar labiau pablogina deguonies patekimą į miokardą [23,24,35]. Klinikiniame atvejuje taip pat aprašytas α -PVP sukeltas miokardo infarktas su intrakardiniu trombu kairiajame skilvelyje [7]. Pacientams, vartojantiems sintetinių katinonų, taip pat gali pasireikšti dauginis organų ir jų funkcijos nepakankamumas, tarp kurių pagrindine mirties priežastimi gali tapti ūminis širdies nepakankamumas [7,22]. B. Potocka-Banas ir kt. aprašė paciento, atvežto į ligoninę po širdies asistolės ir gaivinimo, klinikinį atvejį. Paciento būklė greitai pablogėjo dėl metabolinės acidozės, kraujotakos nepakankamumo bei aritmijos, ir jis mirė. Autopsijos metu buvo nustatyta smegenų, plaučių ir kitų organų edema, širdies audinio hipertrofija ir randai [22]. Taip pat katinonai gali būti siejami su kardiomiopatijos atsiradimo rizika. Aprašytas atvejis, kai pacientui išsivystė grįžtama dilatacinė kardiomiopatija. Nors apžiūros metu pacientui buvo nustatyta tik tachikardija, hipotenzija (90/60 mmHg) ir febrilus karščiavimas, po dviejų dienų įtarus kardiogeninį šoką, atliktas širdies ultragarsas parodė, kad pacientui išsivystė dilatacinė kardiomiopatija su sumažinta išstūmimo frakcija (15-20 proc.) ir globalia sienelės hipokinezija [29]. Kitame klinikiniame atvejuje aprašomas memfedrono sukeltas miokarditas, kuris buvo kliniškai patvirtintas nustačius padidėjusią troponino koncentraciją ir miokardo edemą, identifikuotą MRT tyrimo metu [18].

4-fluoramfetaminas yra amfetamino tipo stimuliantas,

kurio pagrindinis veikimo būdas yra monoamino reabsorbicijos transporterių slopinimas. Tai padidina tarpląstelinį monoaminų (norepinefrino, dopamino ir serotonino) kiekį smegenyse [13,14]. 2016 metais atliktoje prospektyvinėje kohortos studijoje nustatyta, kad 4-fluoramfetaminas gali sukelti tachikardiją, hipertenziją ir krūtinės skausmą. Dalyje atvejų buvo stebėtas ryškus šios medžiagos kardiotoksiškumas - pacientams išsivystė miokardo infarktas, ūminis širdies nepakankamumas. Taip pat buvo stebimos tokios EKG anomalijos kaip pailgėję QRS arba QTc intervalai, aštrios T bangos, dešinės Hiso pluošto kojų blokada ir aritmijos. Dviems pacientams išsivystė inversinė tako-tsubo kardiomiopatija (vienam iš pacientų kartu diagnozuotas subarachnoidinis kraujavimas) [14]. 2021 metais atliktoje retrospektyvinėje analizėje, lyginant 4-fluoramfetaminą su MDMA ar amfetaminą vartojusiais pacientais, 4-fluoramfetaminą vartojusių pacientų sistolinis kraujo spaudimas buvo didesnis. Taip pat vartojusiems 4-fluoramfetaminą diagnozuotos tokios kardiovaskulinės komplikacijos kaip tako-tsubo kardiomiopatija, hipertenzinė krizė [13]. Literatūroje taip pat aprašomi klinikiniai atvejai, kai pacientams išsivystė tako-tsubo kardiomiopatija, kuri dalyje atvejų buvo lydima kardiogeninio šoko [1,26,30].

Sintetinių aminoindanų, skirtingai nuo kitų stimuliantų, pagrindinis aktyvumas yra 5-HT sistemoje, o stimuliacinis poveikis nėra toks stiprus, todėl jie dažnai vartojami didesnėmis dozėmis (didėja dopamino išsiskyrimas) arba „psichoaktyvių medžiagų kokteiliuose“ su kitais stimuliantais. Šiuose deriniuose 5-HT-erginės medžiagos stiprina dopaminerginę sistemą, todėl gali pasireikšti didesnis neurotoksiškumas ir kardiotoksiškumas. Aminoindanų vartojimas susijęs su inkstų nepakankamumu, ūmiu respiracinio distreso sindromu, kepenų nepakankamumu, padidėjusia pirminės plautinės hipertenzijos, širdies vožtuvų patologijos bei mirties dėl širdies asistolės rizika [21].

Naujieji sintetiniai haliucinogenai. Sintetinių haliucinogenų vartojimas ir paplitimas Lietuvoje nėra didelis. Kaip ir visoje Europoje, šių medžiagų stebėseną yra nepakankama, o jų poveikis sveikatai mažai ištirtas. Remiantis 2019-2022 metų statistiniais duomenimis, tik 3 asmenys kreipėsi į asmens sveikatos priežiūros įstaigas dėl sintetinių haliucinogenų vartojimo [19]. Dauguma haliucinogeninių medžiagų veikia per įvairius 5-HT receptorius. Sintetiniai haliucinogenai gali būti skirstomi į tris grupes: triptaminus, lisergaminus ir fenetilaminus, kurie taip pat literatūroje priskiriami stimuliantams. Dauguma mirčių, susijusių su šių medžiagų vartojimu, yra siejamos su haliucinogeniniu efektu ir jo sukeliama pavojingu elgesiu, o ne su medžiagos toksiškumu [17,27].

Sintetiniai triptaminai priklauso monoaminų alkaloidų

grupei, kuriuos galima gauti iš augalų ir kitų gyvųjų organizmų. Natūralūs triptaminai, esantys žmogaus organizme, yra endogeniniai aminai, randami smegenyse, ir atlieka signalinių hormonų funkciją, jungdamiesi prie 5-HT receptorių. Naujai sintetinamų triptaminų struktūra ir poveikis skiriasi nuo natūraliai randamų žmogaus organizme [25]. Kai kurių triptaminų derivatų struktūra lėtina medžiagos metabolizmą ir degradaciją, taip ilgindama jų poveikį. Be to, kai kurių jų struktūra panaši į MDMA, todėl jie turi ne tik haliucinogeninį, bet ir stiprų stimuliuojantį poveikį [17]. Triptamino pagrindu sukurtos medžiagos turi mažą afinitetą arba jo visai neturi širdies ir kraujagyslių, inkstų ar kepenų receptoriams, todėl jų rizika sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas taip pat maža. Vis dėlto literatūroje aprašyta keletas mirtinų miokardo išemijos ir ūmaus širdies nepakankamumo atvejų [3,12]. Korėjos mokslininkai atliko keletą *in vitro* ir *in vivo* klinikinių tyrimų su gyvūnais, siekdami iširti sintetinių haliucinogenų kardiotoksinį poveikį. Tirdami junginius, jie vertino jų citoksiškumą ir PAK1 proteino ekspresiją (kardioksiškumo biožymuo) kardiomiocitų ląstelėse, matavo hERG srovės ląstelėse, kad įvertintų kalio jonų judėjimą ir EKG. Tiriant sintetinius triptaminus, tokius kaip 3-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-indol-4-yl] acetatas (4-AcO-DET) ir 3-[2-[ethyl(methyl)amino]ethyl]-1H-indol-4-ol (4-HO-MET), buvo nustatytas pailgėjęs QT intervalas ir inhibicinis poveikis hERG geno koduojamiems kalio kanalams. Šie kalio kanalai yra atsakingi už repoliarizaciją, o jų blokavimas gali sukelti gyvybei pavojingas aritmijas ir staigią mirtį. Tyrinėjant kitus rinkoje populiarius sintetinius haliucinogenus, tokius kaip 25D-NBOMe ir 25C-NBOMe (N-Benzilfenetilaminai), kilusius iš fenetilaminų, buvo nustatytas galimas kardiocitotoksinis poveikis, pailgėjęs QT intervalas ir nuo koncentracijos priklausomas inhibicinis poveikis hERG kalio kanalams. Tiriant jų analogus 25I-NBOH ir 25C-NBOH, taip pat buvo nustatytas kardiotoksinis poveikis, reikšmingas QT ir RR intervalų pailgėjimas [31-33]. Fenetilaminų derivatai veikia ne tik serotonino sistemą, bet ir simpatinę nervų sistemą. Dažniausiai pasireiškiančios kardiovaskulinės reakcijos, vartojant sintetinius haliucinogenus, yra tachikardija ir hipertenzija, tačiau šį poveikį labiau lemia nerimo jausmas, nei tiesioginis medžiagos poveikis. Vartojant triptaminų derivatus, didžiausias nustatytas arterinis kraujo spaudimas (AKS) siekė 183/93 mmHg, o širdies susitraukimų dažnis – 200 k./min. [12,17,27].

Naujieji sintetiniai slopinamieji (opioidai). Naujieji sintetiniai opioidai kelia vis didesnę grėsmę, nes asmenys, vartojantys juos kaip heroino pakaitalus, dažnai neįvertina, kad šios medžiagos yra daug pavojingesnės ir stipresnės. Kiekvienais metais Europos rinkoje pasirodo apie 10 visiškai naujų opioidinių medžiagų. Remiantis statistiniais duomeni-

mis, nuo 2009 iki 2023 metų Europos narkotikų rinkoje buvo nustatyta 81 nekontroliuojama naujoji opioidinė medžiaga, o per pastaruosius metus rinką papildė dar 7 nauji sintetiniai opioidai [9,19]. Dalis naujųjų sintetinių opioidų pirmtakų atsirado dar praėjusiam amžiuje, siekiant juos pritaikyti medicinoje. Remiantis 2024 m. psichoaktyviųjų medžiagų tendencijų ir pokyčių leidiniu, stebimas spartus nitazeno, sukurtas XX a. 5 dešimtmetyje ir niekada nepatvirtinto naudoti kaip vaisto, derivatų augimas rinkoje, o jį papildė šeši nauji nitazeno dariniai [2,9]. Rinkoje galima rasti įvairių sintetinių opioidų, tarp jų ir fentanilio derivatų, tokių kaip AH-7921, MT-45 ir U-47700 [9,20,34]. Vis daugiau opioidų perdozavimo atvejų yra susiję su naujai atsiradusiomis širdies ir kraujagyslių ligomis, ypač aritmijomis ir miokardo išemija. Be to, intraveninių opioidų vartojimas didina endokardito riziką. Tyrimai parodė, kad miokardo ląstelėse yra delta ir kapa opioidų receptorių bei endogeninių opioidų, kurie gali paveikti širdies susitraukimų dažnį, inotropiją ir kraujagyslių funkciją, todėl svarbu vertinti sintetinių opioidų riziką kardiovaskulinei sistemai [5,15].

Nors naujųjų sintetinių opioidų struktūra skiriasi nuo morfino, jie turi panašų slopinamąjį poveikį. Miu kanalų aktyvacija blokuoja kalcio ir kalio jonų kanalą, dėl to ląstelių membranos hiperpolarizuojasi, o tai sumažina neurotransmiterių, tokių kaip substancija P, GABA, dopaminas, acetilcholinai ir noradrenalinai, išskyrimą. Šie neurotransmiteriai yra atsakingi už dažniausią kardiovaskulinį poveikį, tokį kaip bradikardija, hipotenzija ir šokas. Tačiau kai kuriais klinikiniais atvejais sintetinių opioidų acetilfentanilio ir U-47700 vartojimas pacientams sukėlė tachikardiją ir hipertenziją.

Fentanilis, gerai žinomas opioidas, pasižymi 50-100 kartų stipresniu poveikiu nei morfinas, tačiau jo derivatų poveikis gali būti dar stipresnis [4,11,16]. Tyrime su gyvūnais, kuriame lygintas akrilfentanilio, ocfentanilio ir furanilfentanilio poveikis širdžiai, nustatyta, kad jų poveikis priklauso nuo dozės: jie sukelia vazodilataciją ir mažina širdies susitraukimų dažnį. Vis dėlto iš visų tirtų medžiagų furanilfentanilis parodė mažiausią kardiovaskulinį toksiškumą.

Manoma, kad fentanilis ir jo naujieji derivatai gali veikti ne tik per miu receptorius, bet ir per širdies beta-adrenerginis receptorius, taip didindami miocitų kontrakcijos intensyvumą. Dažnai, taikant specifinį gydymą naloksonu, rekomenduojama vaisto dozė pasirodo esanti nepakankamai efektyvi. Tyrimo metu, nagrinėjant akrilfentanilio, ocfentanilio ir furanilfentanilio poveikį, nustatyta, kad naloksono 6 mg dozė tik iš dalies sumažino bradikardiją, o visiškai inhibiciniam poveikiui pasiekti prireikė antros dozės [6]. Retrospektyvinio tyrimo, lyginančio fentanilį su naujaisiais nitazeno derivatais, metu pacientai, gydyti skubiosios pagalbos skyriuje, buvo padalinti į dvi grupes: vieną, vartojusią

nitazeno derivatus (9 pacientai), ir kitą, vartojusią fentanilį (11 pacientų). Pastebėta, kad du pacientai iš nitazeno grupės patyrė asistolę, o šios grupės pacientams reikėjo didesnių naloksono dozių nei fentanilio grupėje [2]. Ši situacija taip pat buvo aprašyta klinikiniuose atvejuose [5,8]. Kita dažna problema yra sintetinių opioidų vartojimas kartu su kitomis psichoaktyviosiomis medžiagomis. Vartojant šias medžiagas su stimulantais, siekiant sumažinti seduojantį opioidų poveikį, gali pasireikšti kraujagyslių vazokonstrikcija ir hiperkinetinės aritmijos, o vartojant jas su kitais slopinamaisiais, pasireiškia dar stipresnis visų organų sistemų slopinimas [20].

Dažniausia mirties priežastis perdozavus opioidų yra kvėpavimo centro slopinimas, dėl kurio atsiranda kvėpavimo sustojimas, lydymas plaučių edemos. Tiriant mirusių pacientų širdis, kurių mirties priežastis buvo apsinuodijimas sintetiniais opioidais, daliai jų nustatytos dilatuotos širdies kameros, kairiojo skilvelio hipertrofija, kardiomegalija, aterosklerozė ir miokardo fibrozė. Šios patologijos nebuvo tiesioginės mirties priežastys; joms galėjo turėti įtakos ilgalaikis, nebūtinai sintetinių opioidų, medžiagų vartojimas arba amžiniai pokyčiai. Kita vertus, minimos patologijos taip pat galėjo prisidėti prie mirties vartojant dideles sintetinių opioidų dozes [8,10,11,34].

Išvados

Apžvelgus naujųjų sintetinių stimulantų, haliucinogenų ir opioidų poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, galima daryti keletą svarbių išvadų apie jų neigiamą poveikį.

1. Naujųjų psichoaktyvių medžiagų vartojimas gali pabloginti jau buvusias širdies ir kraujagyslių problemas bei paveikti širdies laidžiąją sistemą. Dėl to pacientams, turintiems tokių problemų, rekomenduojama dažniau kartoti tyrimus, kad būtų galima pastebėti įvairių komplikacijų riziką.

2. Naujųjų psichoaktyvių medžiagų vartojimas dažnai sukelia kraujospūdžio ir širdies dažnio pokyčius. Haliucinogenai ir stimulantai dažniausiai sukelia tachikardiją ir hipertenziją, o naujieji sintetiniai opioidai turi slopinamąjį poveikį, todėl pacientams, vartojantiems šias medžiagas, būtina dažniau stebėti kraujospūdį.

3. Dėl greitų psichoaktyvių medžiagų rinkos pokyčių statistikos rinkimas išlieka viena iš svarbiausių priemonių, padedančių identifikuoti naujai atsirandančias psichoaktyvias medžiagas. Tai padeda gydytojui klinikiniame darbe atpažinti šias naujas medžiagas ir suteikti reikiamą pagalbą.

Literatūra

1. Al-Abri S, Meier KH, Colby JM, Smollin CG, Benowitz NL. Cardiogenic shock after use of fluoroamphetamine confirmed with serum and urine levels. *Clinical Toxicology* 2014;52(10):1292-5. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.974262>

2. Amaducci A, Aldy K, Campleman SL, Li S, Meyn A, Abston S, Culbreth RE, Krotulski A, Logan B, Wax P, Brent J, Manini AF. Naloxone Use in Novel Potent Opioid and Fentanyl Overdoses in Emergency Department Patients. *JAMA Network Open* 2023; 6(8):e2331264. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31264>
3. Araújo AM, Carvalho F, Bastos Mde L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology* 2015;89(8):1151-73. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1513-x>
4. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 2018;134(Pt A):121-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.016>
5. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Medical Principles and Practice* 2018;27(5):401-414. <https://doi.org/10.1159/000492616>
6. Bilel S, Azevedo Neto J, Arfè R, Tirri M, Gaudio RM, Fantinati A, Bernardi T, Boccuto F, Marchetti B, Corli G, Serpelloni G, De-Giorgio F, Malfacini D, Trapella C, Calo' G, Marti M. In vitro and in vivo pharmaco-dynamic study of the novel fentanyl derivatives: Acrylfentanyl, Ocfentanyl and Furanylfentanyl. *Neuropharmacology* 2022;209:109020. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109020>
7. Cherry SV, Rodriguez YF. Synthetic Stimulant Reaching Epidemic Proportions: Flakka-induced ST-elevation Myocardial Infarction With Intracardiac Thrombi. *Journal of Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 2017;31(1):e13-e14. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.07.038>
8. Edinoff AN, Martinez Garza D, Vining SP, Vasterling ME, Jackson ED, Murnane KS, Kaye AM, Fair RN, Torres YJL, Badr AE, Cornett EM, Kaye AD. New Synthetic Opioids: Clinical Considerations and Dangers. *Pain and Therapy* 2023;12(2):399-421. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00481-6>
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2024), European Drug Report 2024: Trends and Developments. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_en (2024-10-10)
10. Fomin D, Baranauskaitė V, Usaviciene E, Sumkovskaja A, Laima S, Jasulaitis A, Minkuviene ZN, Chmieliauskas S, Stasiuniene J. Human deaths from drug overdoses with carfentanyl involvement-new rising problem in forensic medicine: A STROBE-compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(48):e13449. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013449>
11. Frisoni P, Bacchio E, Bilel S, Talarico A, Gaudio RM, Barbieri M, Neri M, Marti M. Novel Synthetic Opioids: The Pathologist's Point of View. *Brain Science* 2018;2;8(9):170. <https://doi.org/10.3390/brainsci8090170>

12. Gee P, Schep LJ, Jensen BP, Moore G, Barrington S. Case series: toxicity from 25B-NBOMe--a cluster of N-bomb cases. *Clinical Toxicology (Phila)* 2016;54(2):141-6.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1115056>
13. Gresnigt FMJ, Snik A, Franssen EJF, Vanhommerig JW, de Lange DW, Riezebos RK. 4-Fluoroamphetamine (4-FA) intoxication results in exaggerated blood pressure effects compared to MDMA and amphetamine: A retrospective analysis. *JACEP Open* 2022;3:e12813.
<https://doi.org/10.1002/emp2.12813>
14. Hondebrink L, Nugteren-van Lonkhuyzen JJ, Rietjens SJ, Brunt TM, Venhuis B, Soerdjbalie-Maikoe V, Smink BE, van Riel AJHP, de Vries I. Fatalities, Cerebral Hemorrhage, and Severe Cardiovascular Toxicity After Exposure to the New Psychoactive Substance 4-Fluoroamphetamine: A Prospective Cohort Study. *Annals of Emergency Medicine* 2018;71(3):294-305.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.07.482>
15. Krantz M, Palmer R, Haigney M. Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of American Collage of Cardiology* 2021;77(2) 205-223.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.002>
16. Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B, Carli M, Pacini M, Maremmani AGI, Maremmani I. Non-Medical Use of Novel Synthetic Opioids: A New Challenge to Public Health. *IJERPH* 2019;16(2):177.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16020177>
17. Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A, Pichini S, Busardò FP, Huestis MA. Toxicology and Analysis of Psychoactive Tryptamines. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(23):9279.
<https://doi.org/10.3390/ijms21239279>
18. Nicholson PJ, Quinn MJ, Dodd JD. Headshop heartache: acute mephedrone 'meow' myocarditis. *Heart* 2010;96(24): 2051-2052.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2010.209338>
19. Narkotikų, tabako ir alkoholio kontrolės departamentas. Psichoaktyviosios medžiagos: tendencijos ir pokyčiai 2023. https://ntakd.lrv.lt/uploads/ntakd/documents/files/2023_metinis%2Bvirselis.pdf
20. Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré A, Torrens M, Farré M. Drug Interactions With New Synthetic Opioids. *Frontiers Pharmacology* 2018;9:1145.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01145>
21. Pinterova N, Horsley RR and Palenicek T. Synthetic Amnoidanes: A Summary of Existing Knowledge. *Frontiers in Psychiatry* 2017;8:236.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00236>
22. Potocka-Banaś B, Janus T, Majdanik S, Banaś T, Dembińska T, Borowiak K. Fatal Intoxication with α -PVP, a Synthetic Cathinone Derivative. *Journal of Forensic Sciences* 2017;62(2):553-556.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.13326>
23. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *Journal of Medical Toxicology* 2012;8(1):33-42.
<https://doi.org/10.1007/s13181-011-0193-z>
24. Regan L, Mitchelson M, Macdonald C. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emergency Medicine Journal* 2011;28(12):1055-1058.
<https://doi.org/10.1136/emj.2010.103093>
25. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current Neuropharmacology* 2015;13(1):26-46.
<https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210222409>
26. Aly SM, Deheul S, Puymirat E, Richeval C, Allorge D, Gaulier JM. Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of 4-fluoroamphetamine Mono-intoxication documented by toxicological analyses. *Clinical Toxicology* 2020;59(1):73-74.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1757695>
27. Schifano F, Vento A, Scherbaum N, Guirguis A. Stimulant and hallucinogenic novel psychoactive substances; an update. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2023;16(11):1109-1123.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2279192>
28. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2020;10.
<https://doi.org/10.1177/2045125320967197>
29. Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *The American Journal of Case Reports* 2013;14:288-91.
<https://doi.org/10.12659/AJCR.889381>
30. van der Pas RSD, Gresnigt FMJ, Wansink L, Franssen EJF, Riezebos RK. Acute onset heart failure due to reverse type Takotsubo cardiomyopathy caused by a single dose of 4-Fluoroamphetamine in a healthy young individual. *Toxicology Reports* 2020;7:1629-1633.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.12.003>
31. Yoon KS, Cha HJ, Choi SO, Lee JM. 2-((2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethylamino)methyl)phenol (25I-NBOH) and 2-(((2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)methyl)phenol (25C-NBOH) induce adverse effects on the cardiovascular system. *Toxicology Letters* 2022;355:160-169.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.11.016>
32. Yoon KS, Lee JM, Kim YH, Suh SK, Cha HJ. Cardiotoxic effects of [3-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-indol-4-yl] acetate and 3-[2-[ethyl(methylamino)ethyl]-1H-indol-4-yl]. *Toxicology Letters* 2020;319:40-48.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.022>
33. Yoon KS, Yun J, Kim YH, Shin J, Kim SJ, Seo JW, Hyun SA, Suh SK, Cha HJ. 2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine (25D-NBOMe) and N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (25C-NBOMe) induce adverse cardiac effects in vitro and in vivo. *Toxicology Letters* 2019;304:50-57.

- <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.004>
34. Zawilska JB, Kuczyńska K, Kosmal W, Markiewicz K, Adamowicz P. Carfentanil - from an animal anesthetic to a deadly illicit drug. *Forensic Sciences International* 2021;320:110715. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110715>
35. Zawilska JB. Mephedrone and other cathinones. *Current Opinion in Psychiatry* 2014;27(4):256-62. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000066>

**EFFECTS OF THE NEW SYNTHETIC STIMULANTS,
HALLUCINOGENS AND OPIOIDS ON
CARDIOVASCULAR SYSTEM**
G. Pudinskaitė, P. Šerpytis

Keywords: new psychoactive substances, cardiovascular system, heart, synthetic cannabinoids, synthetic stimulants.

Summary

In the European market, there is a constant supply of newly developed psychoactive substances, and the main users are young people. Every year, around fifty new psychoactive substances appear in Europe. These substances are not controlled by the United Nations Convention on Narcotic and Psychotropic Substances, ma-

king them an attractive “legal” alternative to traditional substances. According to the latest statistics, among the most used new substances are synthetic stimulants, of which synthetic ones are in the second place both in Europe and Lithuania. However, synthetic opioids and stimulants are also a popular choice. Frequent changes in substances and simultaneous use of them can cause dangerous effects on the body, including various complications. The use of new psychotropic substances can harm not only the lungs, kidneys, and nervous system, but also cause serious damage to the heart. The purpose of the study is to review the effects of new psychoactive substances on the cardiovascular system: how new synthetic stimulants, hallucinogens, and depressants (opioids) affect the cardiovascular system and the consequences of their use.

Correspondence to: gintare.pudinskaite@gmail.com

Gauta 2024-10-21

KRŪTIES SPENELIO REKONSTRUKCIJA C-V LOPU: SISTEMINĖ LITERATŪROS APŽVALGA

Viltė Radavičiūtė¹, Kristupas Suslavičius²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos,
Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika*

Raktažodžiai: spenelio rekonstrukcija, C-V lopus.

Santrauka

Spenelio rekonstrukcija – galutinis krūties rekonstrukcijos etapas. Jis yra svarbus pacienčių psichosocialinei gerovei, tad jų pasitenkinimas atlikta procedūra – reikšmingas veiksnys, vertinant ilgalaikę rekonstrukcijos sėkmę. Literatūroje sutinkama įvairių spenelio atkūrimo būdų, tačiau praktikoje dažniausiai taikoma rekonstrukcija C-V lopus. Atlikus sisteminę literatūros apžvalgą, į kurią įtraukta 11 mokslinių publikacijų, pastebėta, jog, nepaisant spenelio projekcijos praradimo bėgant laikui, pacientės šią operaciją vertina teigiamai. C-V technika pasižymi mažu komplikacijų dažniu ir gali būti taikoma vienos operacijos su krūties rekonstrukcija metu.

Įvadas

Spenelio-areolės komplekso rekonstrukcija dažnai yra galutinis etapas krūties rekonstrukcijoje, suformuotą iškilimą krūtinėje fiziškai paverčiantis krūtimi. Yra įvairių spenelio rekonstrukcijos būdų, todėl pasirinkimas priklauso nuo chirurgo patirties ir pacientės pageidavimų [1]. Viena iš dažniausiai naudojamų technikų yra C-V metodas, kurį 1994 metais pristatė G. Jones ir J. Bostwick [2]. Tai spenelio atkūrimas, naudojant vietinį lopą. Pavadinimas kilo iš technikos trafareto, kuriame atvartui pakelti ir iš dvimačio paviršiaus sukurti trimatį cilindrą atliekami du V raidės formos pjūviai, sujungti puslankiu, taip formuojant C raidę. V formų plotis lemia kuriamo spenelio projekciją (aukštį) ir sudaro jo sienelę, o C formos plotis nustato spenelio skersmenį ir viršutinę figūros dalį.

C-V lopo taikymas laikomas trumpa, nesunkiai išmokstama procedūra, kurią galima atlikti taikant vietinę arba bendrąją nejautrą [3,4]. Visgi alternatyvų ir kuriamų šios technikos modifikacijų įvairovė atspindi, jog spenelio rekonstrukcija C-V lopus nėra chirurgų laikoma tobulu pasirinkimu.

Viena iš pagrindinių priežasčių, dėl kurios daugelis spenelio atkūrimo metodų susiduria su kritika, yra palaišnis spenelio projekcijos praradimas, ypač per pirmuosius 3 mėnesius po procedūros [5]. Visa tai gali turėti įtakos pacienčių pasitenkinimui procedūros ilgalaikiu rezultatu [1,6].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti spenelio rekonstrukcijos C-V metodu taikymą bei objektyvius ir subjektyvius rezultatus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnių ieškota PubMed duomenų bazėje naudojant žodžių junginį „(C-V flap OR CV flap) AND nipple“. Iš gautų 60 rezultatų, 11 publikacijų atitiko temą. Atmestos 49 publikacijos: 28 pristatė modifikuoto C-V lopo taikymą, iš kurių 22 straipsniai buvo originalių modifikacijų aprašymai, 12 publikacijų nagrinėjo tradicinio C-V metodo taikymą, įtraukiant papildomą medžiagą į naujai suformuotą spenelį. Penkiose publikacijose buvo aptartas C-V technikos taikymas, tačiau nebuvo pateikta konkrečių klinikinių atvejų serijų duomenų. Trys publikacijos nebuvo susijusios su spenelių rekonstrukcija, o vienai nebuvo prieigos.

Tyrimo rezultatai

Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukta 11 tyrimų, kuriuose nagrinėtos klinikinių atvejų serijos, taikant spenelių rekonstrukciją C-V lopus (1 lentelė). Šiuose tyrimuose aptartos 524 operacijos. Jos atliktos tuo pačiu metu kaip ir krūties rekonstrukcija (mažiausiai 60 pacienčių) arba ne anksčiau kaip po 2 mėnesių. Remiantis turimais duomenimis apie 408 krūties rekonstrukcijas, nustatyta, kad 162 speneliai (39,7 %) buvo atkurti ant krūtų, rekonstruotų tiesiojo pilvo raumens ir odos lopus (TRAM). 119 spenelių (29,2 %) atkurta plačiojo nugaros raumens lopus (LD) su arba be ekspanderio ar implantu, 95 speneliai (23,3 %) – naudojant ekspanderį/implantą, 17 (4,2 %) – po lumpektomijos ar redukcijos, o 15 (3,7 %) – giliojo apatinio epigastrinio perforatoriaus lopus

(DIEP). Rezultatų vertinimas buvo atliktas praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po spenelio rekonstrukcijos.

Pasiruošimas spenelio rekonstrukcijai. Prieš operaciją būsimo spenelio vietą patariama pasirinkti su paciente jai

sėdint arba stovint prieš veidrodį [8]. Vienmomentės operacijos metu simetriškam išdėstymui sukurti naudinga išmatuoti atstumą tarp abiejų raktikaulių vidurio taško ir kito spenelio vidurio [4]. Šešių iš vienuolikos straipsnių autoriai spenelius

1 lentelė. Straipsnių, kuriuose aptariamas C-V lopo krūties spenelio rekonstrukcijai taikymas klinikinių atvejų serijoms, apžvalga. Santrumpos: *DIEP* – giliaios apatinės epigastrinės arterijos perforatorių lopus, *LD* – plačiojo nugaros raumens lopus, *P* – pacientės, *R* – rekonstrukcija, *TRAM* – tiesiojo pilvo raumens ir odos lopus, *VAS* – vaizdo analogijos skalė.

Nr.	Pacientės (P), rekonstrukcijos (R)	Krūties rekonstrukcija	Laikas po R vidurkis (intervalas)	Objektyvūs rezultatai	Pacienčių pasitenkinimo vertinimas ir rezultatai
1. [7]	11 P, 14 R	TRAM. Prieš 6 mėn.	5,3 m. (3-7)	Projekcija (mm): 3,87 (3-5). Pagrindo plotas (mm ²): 132,9 (42-282). Abu speneliai reikšmingai nesiskyrė	VAS 10 cm juostelėje. Projekcija: 42 % (6-83). Jautrumas: 26 % (0-88). Bendras: 81 % (25-100). Visos pacientės nesigaili
2. [8]	29 P, 29 R	Implantu. Prieš 3 mėn. (2-4)	Po 1 m.	Projekcija (mm): 5,18 -> 3,52 (praradimas: 32 %; skirtumas tarp abiejų spenelių: 29 %). Skersmuo (mm): 12,2 -> 14,7 (padidėjimas: 17 %; skirtumas: 15 %). Plotas (mm ²): 116,83 -> 169,63. Tūris (mm ³): 598,21 -> 597,09 (skirtumas: 1,9 %)	VAS 1-10. Projekcija: 6,28. Jautrumas: 5,57. Pozicija: 7,85. Simetrija: 7,42. Bendras: 6,65
3. [9]	199 P, 252 R	TRAM (56,3 %), LD ir ekspanderiu (28,1 %), eksp. (14,6 %), lumpek-tomija (1 %)	38 mėn. (10-72)	Komplikacijos: 8 galiuko nekrozės (3,2 %; 7 po LD, 1 po TRAM), 2 pilnos nekrozės (0,8 %; po eksp.), 4 revizijos (1,6 %; 2 po LD, 2 po eksp.; visos dėl projekcijos praradimo)	VAS 1-5. Projekcija: 3,2. Jautrumas: 1,3. Pozicija: 4,2. Bendras: 3,8. 87 % rekomenduotų R. 38 % norėtų didesnės projekcijos 11 % – geresnės pozicijos. 28% nieko nekeistų
4. [3]	32 P, 33 R	LD ir implantu (87,9 %), TRAM (12,1 %). Prieš 2-3 mėn.	4,6 m. (3-108 mėn.)	Projekcija (mediana mm): 4,7 (4-10,2). Abu speneliai reikšmingai nesiskyrė. Komplikacijos: 4 dalinės nekrozės (12,1 %), 3 pilnos nekrozės (9,1 %), 1 niežulys (3,03 %)	VAS 1-10. Projekcija: 8,1. Jautrumas: 5,4. Simetrija: 7,3. Forma: 8,3. Pasitikėjimas savimi: 8,4. Bendras: 8,2. Rekomenduotų R: 89%. Norėtų didesnės projekcijos: 12,1 %. Nieko nekeistų 63,6 %
5. [10]	12 P, 13 R	Ekspanderiu/implantu; vienmomentė/atidėta			Vertino gydytojas: 9 puikūs, 3 geri, 1 prastas rezultatas (dėl spenelio malpozicijos)
6. [11]	59 R		Po 6 ir 24 mėn.	Projekcija: po 6 mėn. (mm): 5,5 -> 4,5 (praradimas: 18,2 %); po 2 metų (mm): 4,5 -> 3 (praradimas: 33,3 %). Komplikacijos: 6 galiuko nekrozės (10 %), 5 P skausmas (8 %), 3 celiulitai (5 %), 3 hematomos (5 %), 2 dalinės nekrozės (3 %). 3 revizijos (5 %)	Likerto skalė 1-5. Jaučiasi (labai) patogia su kasdieniais drabužiais: 69 %; su maudymosi kostiumėliu: 63 %; su naktiniais: 63 %. Labai gera (gera) simetrija: 69 %. Bendrai (labai) patenkintos: 86 %

7. [12]	22 R	Implantu (40,9 %), LD (36,4 %), DIEP (22,7%)	Po 1 m.	Projekcijos praradimas: 54,9%. Pagrindo pločio padidėjimas: 9,3 %, ilgio: 18 %	
8. [13]	4 R	Vienmomentė/ atidėta	Po 1 m.	Projekcija (mm): 9,8 -> 4 (praradimas: 59,2 %)	
9. [14]	38 R	Ekspanderiu (34,2%), DIEP (26,3%), TRAM (21%), LD (13,2 %), impl. (5,2 %)	95 mėn.	Komplikacijos: 3 nekrozės (7,9 %), uždelstas gijimas (2,6 %). 1 revizija (2,6 %)	Likerto skalė 1-5. Projekcija: 3,55. Estetinis rezultatas: 4. Forma: 4,05. Spalva: 3,95. Bendras: 4,23
10. [15]	17 R	Vienmomentė. TRAM	7 mėn. (3-15)	Komplikacijos: 3 pilnos nekrozės (17,6 %), 2 dalinės nekrozės (11,8 %), 2 epidermolizės	Vertino 6 gydytojais; VAS 1-10. Bendras: 7. 1 P nepatenkinta rezultatu
11. [4]	43 R	Vienmomentė. LD ir implantu (41,9 %), redukcija (20,9 %), TRAM (16,3 %), centrinė kvadrantektomija (14 %), LD (7 %)	41,8 mėn. (35,8-47,3)	Projekcijos praradimas: 23,1 % (18-25). Komplikacijos: 2 dalinės nekrozės (4,7 %)	Likerto skalė 1-4. Projekcija: 2,56. Pozicija: 3,09. Bendras: 3,02. 3 P nepatenkintos rezultatu

siūlo projektuoti kiek didesnius, tikintis, jog laikui bėgant bus prarandama dalis projekcijos [3,4,7-9,13]. L. Jalini ir kt. C-V piešinį kūrė 1,5-2 kartus didesnę už kontralateralinį spenelį [3]. H. Yoo ir kt. numatė 5-10 % didesnę skersmenį, 20-30 % didesnę projekciją [13]. Y. Jung ir kt. – 20 % didesnę projekciją [4]. C-V lopo trafaretas žymimas taip, kad jo kraujotaka nebūtų paveikta turimų randų [3,13], o taikant vietinę anesteziją siūloma neįjekuoti adrenalino dėl nekrozės rizikos šiame nedideliame lope [8].

Objektyvūs rezultatai. Spenelio projekcijos praradimas apskaičiuotas penkiuose tyrimuose, kuriuose aptariamasis iš viso 157 rekonstrukcijos [4,8,11-13]. Projekcijos praradimo vidurkis – 34 % per vidutiniškai 2 metus (intervalas 1-3,5 metų). A. Losken ir kt. [7] bei L. Jalini ir kt. [3] taip pat stebėjo projekcijos mažėjimą, tačiau apskaičiuojo, jog naujasis spenelis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kito [7,8]. Dviejų publikacijų duomenimis, spenelio pagrindo skersmuo padidėjo vidutiniškai 17,4 %, vertinant po metų [8,12].

Šešių straipsnių autoriai [3,4,9,11,14,15] stebėjo 50 komplikacijų. Tai sudaro 9,5 % nuo visų 524 operacijų. Iš šių 50 komplikacijų 11 (22 %; 2,1 % nuo 524 operacijų) apėmė viso lopo nekrozę. Dvi iš jų įvyko moterims, kurios į rekonstruotą spenelį įsivėrė auskarą, nepaisydamos gydytojo rekomendacijos to nedaryti [3]. Iš viso buvo atliktos mažiausiai 8 spenelio revizijos (1,5 % nuo 524 operacijų) [9,11,14], iš kurių bent pusė buvo dėl projekcijos praradimo. Ši problema

gali būti išspręsta pakartojus operaciją C-V metodu [9,16].

Subjektyvūs rezultatai. Projekciją vertino pacientės, dalyvavusios šešiuose tyrimuose [3,4,7-9,14], apėmusiuose 409 spenelio rekonstrukcijas. Jei vertinimo metodas buvo vaizdo analogijos arba Likerto skalė nuo 1 iki 5 arba nuo 1 iki 4, pateiktas įvertis atitinkamai daugintas iš 2 arba 2,5. Pateiktų projekcijos vertinimo bendras vidurkis, atsižvelgiant į rekonstrukcijų kiekį kiekviename iš šių šešių straipsnių, – 6,52.

Spenelio jautrumą pacientės po 328 operacijų [3,7-9] įvertino vidutiniškai 3,15 balo iš dešimties. Sensorinio jutimo atsiradimas ilgalaikėje perspektyvoje nedidelis [7].

Spenelio poziciją po 324 rekonstrukcijų C-V lopus pacientės įvertino 8,26 [4,8,9]. Simetriją – 7,13 (121 operacija) [3,8,11]. Formą – 8,19 (71 operacija) [3,14].

Bendras spenelio rekonstrukcijos įvertis po 468 operacijų [3,4,7-9,11,14] – 7,8.

Remiantis minėtais rezultatais, galima teigti, kad pacientėms po operacijos simetrija tarp abiejų krūtų spenelių yra reikšmingesnė nei naujojo spenelio projekcijos sumažėjimas.

Chirurgų teigimu, pacientės dažniausiai nesigaili dėl šios procedūros [7,8]. Dviejų tyrimų duomenimis [3,9], 87,2 % pacienčių (231) rekomenduotą operaciją atlikti kitoms, net jei pačios dėl komplikacijų visiškai prarado spenelį [3].

Radioterapija ir vienmomentė operacija. Viena iš priežasčių, lemiančių pooperacinį pasitenkinimą, yra tai-

kytos radioterapijos pasekmės: dėl spindulinės terapijos gali sumažėti ne tik spenelio, bet ir visos krūties autologinio lopo tūris [7] arba įvykti kapsulės kontraktūra, lemianti spenelio malpoziciją po krūties rekonstrukcijos implantu [10].

B. Dent ir kt. [10] pastebėjo, kad juos mažiau tenkino tų spenelių, kurie buvo rekonstruoti tos pačios operacijos metu, kaip ir audinių ekspanderio keitimas implantu, rezultatai. Autoriai rekomenduoja atidėti spenelio rekonstrukciją, leidžiant implantui nusistovėti galutinėje pozicijoje, ypač pacientėms, kurioms taikoma radioterapija. Y. Jung ir kt. [4] atliko vienmomentes krūties ir spenelio rekonstrukcijas, po kurių 41 pacientei (95,3 %) skirta adjuvantinė radioterapija, tačiau bendras pacienčių pasitenkinimas įvertintinas aukštu balu (3,02 iš 4).

4 pacientės iš 60 (6,67 %), kurioms atlikta vienmomentė operacija, liko nepatenkintos rezultatu [4,15]. Siekiant išvengti rekonstruoto spenelio nekrozės, krūties rekonstrukcijos metu patariama vengti pernelyg didelio audinių tempimo, nes didžioji dalis kraujų į spenelį tiekama iš odos rezginio [4].

Rezultatai, priklausomai nuo krūties rekonstrukcijos metodo. Literatūroje pateikiama nemažai priežasčių, kuriomis aiškinamas spenelio projekcijos praradimo mechanizmas, ieškoma skirtumų tarp rezultatų po krūties rekonstrukcijos autologiniais lopais ir implantais. Manoma, kad oda, plėsta ekspanderiu ar implantu, labiau linkusi atrofuoti, ir tai lemia didesnį spenelio projekcijos praradimą [8,14]. Visgi dviejuose straipsniuose, kuriuose didele dalimi taikyta krūtų rekonstrukcija implantu, nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp spenelio tūrio ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu ir po 1 metų (0,2 %) ar skirtumo po 6 mėnesių tarp spenelių projekcijos po krūties rekonstrukcijos autologiniu loppu ir implantu [8,12]. H. Yoo ir kt. pastebėjo, jog nors pradinis spenelio aukštis buvo didesnis autologinės rekonstrukcijos grupėje (9,4 mm) nei implantų (9,1 mm), po metų matmenys buvo didesni implantų grupėje (5,0 mm) nei autologinėje (4,6 mm) [13]. Toks rezultatas motyvuotas paaiškinimu, kad pradinė spenelio projekcija po autologinės krūties rekonstrukcijos yra didelė dėl tvirtos dermos bei poodinio riebalinio audinio sluoksnio, bet ji mažėja dėl riebalų atrofijos ir audinių kontraktūros. Tuo tarpu spenelio projekcija po krūties rekonstrukcijos implantu yra palaikoma jo kietos struktūros, nuolat suteikiančios tvirtą pagrindą. L. Jalini ir kt., daugiausia taikę krūties rekonstrukciją LD su implantu, taip pat numano, jog implantas po LD loppu galbūt sukuria papildomą jėgą odos paviršiui, išlaikydamas geresnę spenelio projekciją [3]. D. Otterburn ir kt. pateikė išvadą, jog krūties rekonstrukcijos tipas turėjo įtakos pacienčių pasitenkinimui spenelio rekonstrukcija: pacientės po rekonstrukcijos auto-

loginiu atvartu (TRAM ir LD su ekspanderiu) buvo labiau patenkintos projekcija ir bendru rezultatu nei po rekonstrukcijos implantu [9].

Išvados

1. Nors C-V metodu rekonstruoto spenelio projekcijos praradimas laikui bėgant yra pastebimas, o pacienčių subjektyvūs įverčiai šiam parametru (6,52 iš 10) ir jutimui (3,15 iš 10) yra mažesni, bendras pasitenkinimas procedūra išlieka aukštas (7,8 iš 10).

2. Bendras komplikacijų dažnis siekia 9,5 %, tačiau didžioji jų dalis gydoma konservatyviai.

3. Skirtingi krūties rekonstrukcijos metodai ir radioterapijos taikymas gali turėti įtakos ilgalaikiams rekonstruoto spenelio rezultatams, tačiau turimi duomenys yra nevienareikšmiai.

Literatūra

- Ferraro GA, Gesuete FP, Molle M, Cosenza V, Filosa FG, Pelella T, Nicoletti GF. Comparative analysis of nipple reconstruction techniques: Five flap vs. C-V flap. *JPRAS Open* 2023;39:114-120.
<https://doi.org/10.1016/j.jptra.2023.11.014>
- Jones G, Bostwick J. III. Nipple-areolar reconstruction. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;1(1):35-8.
[https://doi.org/10.1016/S1071-0949\(10\)80017-4](https://doi.org/10.1016/S1071-0949(10)80017-4)
- Jalini L, Lund J, Kurup V. Nipple reconstruction using the c-v flap technique: long-term outcomes and patient satisfaction. *World J Plast Surg* 2017;6(1):68-73.
- Jung Y, Lee J, Lee S, Bae Y. Immediate nipple reconstruction with a C-V flap and areolar reconstruction with an autograft of the ipsilateral areola. *ANZ J Surg* 2017;87(12):E300-E304.
<https://doi.org/10.1111/ans.13626>
- Shestak KC, Gabriel A, Landecker A, Peters S, Shestak A, Kim J. Assessment of long-term nipple projection: a comparison of three techniques. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):780-6.
<https://doi.org/10.1097/00006534-200209010-00010>
- Kim YC, Yun JY, Lee HC, Yim JH, Eom JS. Nipple reconstruction with combination of modified CV flap and contralateral nipple composite graft. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(2):243-247.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.11.019>
- Losken A, Mackay GJ, Bostwick J 3rd. Nipple reconstruction using the C-V flap technique: a long-term evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(2):361-9.
<https://doi.org/10.1097/00006534-200108000-00013>
- Valdatta L, Montemurro P, Tamborini F, Fidanza C, Gottardi A, Scamoni S. Our experience of nipple reconstruction using the C-V flap technique: 1 year evaluation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(10):1293-8.

- <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.03.064>
9. Otterburn DM, Sikora KE, Losken A. An outcome evaluation following postmastectomy nipple reconstruction using the C-V flap technique. *Ann Plast Surg* 2010;64(5):574-8.
<https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181c01290>
 10. Dent BL, Chao JW, Eden DJ, Stone BV, Swistel A, Talmor M. Nipple Resection and Reconstruction After Attempted Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg* 2017;78(1):28-34.
<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000823>
 11. Krishnamurthy Sreedhar M. L-Shaped nipple reconstruction: a novel technique to improve patient satisfaction outcomes. *G Chir* 2019;40(6):497-303.
 12. Sowa Y, Itsukage S, Sakaguchi K, Taguchi T, Numajiri T. Retention of a reconstructed nipple using a C-V flap with different layer thicknesses in the C-flap. *J Plast Surg Hand Surg* 2018;52(2):126-129.
<https://doi.org/10.1080/2000656X.2017.1360319>
 13. Yoo H, Park S, Chang H. Nipple reconstruction using modified C-V flap with purse-string sutures for maintenance of long-term nipple projection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2023;84:62-70.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.04.061>
 14. Baker NF, Marxen T, Nguyen J, Danko D, Ebnulomo T, Carlson GW, Thompson PW. Techniques in nipple areolar reconstruction: a retrospective analysis of surgical interventions and patient-reported satisfaction scores. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2024;12(3):e5667.
<https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000005667>
 15. Hudson DA, Skoll PJ. Single-stage, autologous breast restoration. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(5):1163-71; discussion 1172-3.
<https://doi.org/10.1097/00006534-200110000-00009>
 16. Kaplan J, Reece E, Belfort B, Winocour S. Repeated C-V flap for loss of projection in nipple reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2020;145(4):884e-885e.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006690>

**NIPPLE RECONSTRUCTION WITH THE C-V FLAP:
A SYSTEMATIC REVIEW
V. Radavičiūtė, K. Suslavičius**

Keywords: nipple reconstruction, C-V flap.

Summary

Nipple reconstruction is the final stage of breast reconstruction. It plays a significant role in the psychosocial well-being of patients, making their satisfaction with the procedure a crucial factor in assessing the long-term success of the reconstruction. The literature describes various methods of nipple reconstruction, but in practice, one of the most commonly used techniques remains the C-V flap reconstruction. A systematic review of the literature, which included 11 scientific publications, revealed that despite the loss of nipple projection over time, patients generally view the procedure positively. The C-V technique is characterized by a low complication rate and can be performed during the same surgery as breast reconstruction.

Correspondence to: vilterada@gmail.com

Gauta 2025-01-20

POTRAUMINĖ LIMFEDEMA: DIAGNOSTIKA IR GYDYMO METODAI

Viltė Radavičiūtė¹, Liutauras Mykolaitis²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Respublikinė Panevėžio ligoninė, Ortopedijos ir traumatologijos skyrius

Raktažodžiai: potrauminė limfedema, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Limfedema – lėtinė ir progresuojanti būklė, atsirandanti dėl limfos nutekėjimo sutrikimo. Potrauminė limfedema gali lemti dideles galūnių deformacijas, sutrikdyti žaizdų gijimą ir sukelti rimtų komplikacijų. Diagnozuojant potrauminę limfedemą, naudinga anamnezė, apžiūra ir vaizdo tyrimai, pavyzdžiui, limfoscintigrafija. Gydymui dažniausiai taikoma kompresinė terapija, o sunkesniais atvejais – chirurginė rekonstrukcinė intervencija.

Įvadas

Limfedema – lėtinė, progresuojanti limfinės sistemos būklė, kuri atsiranda dėl baltymingo skysčio nutekėjimo sutrikimo ir kuriai būdingas lėtinis uždegimas, riebalinio audinio hipertrofija ir fibrozė [1]. Limfedema atsiranda dėl papildomos limfinės apkrovos, vystantis vietiniam uždegimui, arba dėl pažeistos limfinės sistemos traumos metu ir formuojantis randui joje [2]. Tai gali sukelti galūnės deformaciją ir lemti mobilumo, funkcijos bei gyvenimo kokybės sumažėjimą [1,3]. Limfedema skirstoma į pirminę, kuri atsiranda dėl genetinių anomalijų, turinčių įtakos limfos vystymuisi ir funkcijai, ir antrinę [4]. Antrinė limfedema yra daug dažnesnė būklė, labiausiai susijusi su vėžio gydymu [5]. Tačiau literatūroje retai aprašomos kitos galimos šios būklės priežastys, pavyzdžiui, trauma [6].

Tyrimo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, aptarti potrauminės limfedemos diagnostiką, jos svarbą ir gydymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Publikacijų paieška atlikta PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse, taikant raktažodžius anglų kalba „lymphedema“ ir „posttraumatic lymphedema“. Peržiūrėti gauti rezultatai ir jų literatūros šaltiniai.

Tyrimo rezultatai

Diagnostikos ir gydymo svarba. Mechaninis kaulų ir aplinkinių minkštųjų audinių sužalojimas dažnai sutrikdo limfos nutekėjimą, todėl pacientams po traumos kyla didesnė rizika išsivystyti lėtinei limfedemai [7]. Potrauminę limfedemą svarbu atpažinti ir gydyti, nes ji neigiamai veikia žaizdų ir kaulų gijimą [8], gali būti labai skausminga bei turėti didelę neigiamą įtaką emocinei būklei ir darbingumui [9]. Negydoma limfedema galūnėse gali sukelti angiosarkomą arba limfoangiosarkomą (Stewart-Treves sindromas) [10-12].

Diagnostika. Paprastai limfedemą galima atskirti nuo kitų edemos priežasčių, remiantis anamneze ir apžiūra [13]. Tačiau sudėtingesniais atvejais, pavyzdžiui, pacientui esant nutukusiam [14], vertinga taikyti vaizdo tyrimus. Patikimiausia – limfoscintigrafija, kuri pasižymi 92 % jautrumu ir 100 % specifiskumu [7,15] ir kuri tinka įvertinti ne tik galūnių, bet ir veido limfedemas [16]. Taip pat limfedemos diferenciacijai ir diagnostikai gali būti naudingas dvigubo skenavimo ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, limfangiografija indocianino žaliuoju [7] arba magnetinio rezonanso limfangiografija [17]. Dar prieš gydymą vertinga išmatuoti sveikos ir pakenktos galūnių apimtis gydymo efektyvumui nustatyti [7].

Gydymas. C. Liao ir kt., atlikę 1976-2020 metų straipsnių sisteminę literatūros apžvalgą, pastebėjo, jog potrauminės limfedemos gydymui dažniausiai pasirenkama kompresinė terapija. Kalbant apie chirurgines intervencijas, 15 pacientų iš 17 buvo atlikta rekonstrukcija laisvu lopu su arba be funkcinių limfmazgių įtraukimo, kitiems – formuotos limfoveninės anastomozės [18].

Kompresinė terapija po traumos veiksmingai sumažina laiką iki galutinės kaulų lūžio fiksacijos, nepadidindama komplikacijų rizikos [19]. Nežymios limfedemos atveju gali užtekti galūnės pakėlimo [20].

Nepasiteisinus konservatyviam gydymui arba esant minkštųjų audinių defektui, atliekama operacija. Įrodyta,

kad raumenų lopa pagerina spontanišką limfos tėkmės atkūrimą galūnės pažeidimo vietoje [2,21]. N. Pereira ir kt. aptarė paviršinės aplinkinės klubinės arterijos perforatorių ir limfagyslių laisvo lopo taikymą potrauminės limfedemos prevencijai ir gydymui, siekiant atkurti minkštųjų audinių ir limfos tėkmės pažeidimus [22,23]. Praėjus metams po profilaktinės operacijos, limfedema nenustatyta nei vienam pacientui, o gydant jau susiformavusią potrauminę limfedemą, vidutinis perteklinio galūnės tūrio sumažėjimas siekė 58,77 % [2]. Autoriai neperkėlė limfmazgių, tačiau projektuodami lopą įvertino tinkamą limfos tėkmės kryptį ir limfagyslių gausumą. Limfmazgių perkėlimas kartu su šio lopo taikymu gali sukelti donorinės vietos limfedemą [24]. Limfoveninės anastomozės yra veiksmingos tik pacientams, sergantiems ankstyva liga [2,25]. Vaizdo tyrimuose matant nefunkcionuojančius limfinius kanalus, galima atlikti vaskuliarizuotų limfagyslių ir (ar) limfmazgių perkėlimą [25,26].

Išvados

1. Potrauminė limfedema – būklė, kurią svarbu atpažinti, nes jos gydymas gali žymiai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

2. Šios būklės prevencijai, diagnostikai ir gydymui taikomi įvairūs veiksmingi metodai, pasirenkami pagal traumos pobūdį ir jos įtaką limfinės sistemos vientisumui.

Literatūra

- Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Annals of Plastic Surgery* 2007;59(4):464-72.
<https://doi.org/10.1097/01.sap.0000257149.42922.7e>
- Pereira N, Oñate V, Roa R. A Comprehensive Approach to Post-traumatic Lymphedema Surgical Treatment. *Arch Plast Surg*. 2023 Aug 2;50(4):422-431.
<https://doi.org/10.1055/s-0043-1768645>
- Rockson SG. Lymphedema. *The American Journal of Medicine* 2001;110(4):288-95.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00727-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00727-0)
- Brown S, Dayan JH, Kataru RP, Mehrara BJ. The vicious circle of stasis, inflammation, and fibrosis in lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2023;151(2):330e-41e.
<https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000009866>
- Li CY, Kataru RP, Mehrara BJ. Histopathologic features of lymphedema: a molecular review. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(7):2546.
<https://doi.org/10.3390/ijms21072546>
- Dahl VA, Tadisina K, Hale E, Fullerton N, Mella-Catinchi J, Xu K. Techniques and Outcomes in Microsurgical Treatment of Post Traumatic Lymphedema: A Systematic Review. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2024.
<https://doi.org/10.1055/a-2257-5345>
- Thomas C, Le JT, Benson E. Managing lymphedema in fracture care: current concepts and treatment principles. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2020;28(18):737-41.
<https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-19-00722>
- Arslan H, Uludağ A, Kapukaya A, Gezici A, Bekler HI, Ketani A. Effect of lymphedema on the recovery of fractures. *Journal of Orthopaedic Science* 2007;12(6):578-84.
<https://doi.org/10.1007/s00776-007-1175-5>
- Becker C, Arrivé L, Mangiameli G, Pricopi C, Randrianambinina F, Le Pimpec-Barthes F. Post-traumatic massive hand lymphedema fully cured by vascularized lymph node flap transfer. *SICOT J* 2018;4:53.
<https://doi.org/10.1051/sicotj/2018049>
- Alessi E, Sala F, Berti E. Angiosarcomas in lymphedematous limbs. *Am J Dermatopathol* 1986;8(5):371-8.
<https://doi.org/10.1097/00000372-198610000-00002>
- Laguette B, Lefeuvre C, Kerbrat P, Hassel M. Syndrome de Stewart-Treves sur lymphoedème chronique post-traumatique [Stewart-Treves syndrome arising in post-traumatic lymphedema]. *Bull Cancer* 1999;86(3):279-82.
- Leite LL, Rossato V. Stewart-Treves Syndrome as a Rare and Fatal Complication of Post-Traumatic Lymphedema on the Lower Extremity. *Dermatol Pract Concept* 2021;11(2):e2021004.
<https://doi.org/10.5826/dpc.1102a04>
- Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Grant FD, Greene AK. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011;127(4):1571-1581.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820a64f3>
- Mihara M, Hara H, Todokoro T, Seki Y, Iida T, Koshima I, Murai N. The effect of lymphatico-venous anastomosis for an intractable ulcer at the lower leg in a marked obese patient. *Microsurgery* 2014;34(1):64-7.
<https://doi.org/10.1002/micr.22141>
- Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallett JW, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg* 1989;9(5):683-9; discussion 690.
[https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(89\)70040-9](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(89)70040-9)
- Bourgeois P, Peters E, Van Mieghem A, Vrancken A, Giacalone G, Zeltzer A. Edemas of the face and lymphoscintigraphic examination. *Sci Rep* 2021;11(1):6444.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85835-w>
- Lohrmann C, Pache G, Felmerer G, Foeldi E, Schaefer O, Langer M. Posttraumatic edema of the lower extremities: evaluation of the lymphatic vessels with magnetic resonance lymphangiography. *J Vasc Surg* 2009;49(2):417-23.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.069>
- Liao CD, Kuruvilla AS, Krajewski A. A scoping literature

- review of post-traumatic lymphedema: Where are we now? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2022;75(7):2387-440.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.02.059>
19. Whatley JM, Lalonde JA, Greene CC, Riche KB, Tatum DM. Effect of Lymphedema Treatment for Management of Acute Pilon Fractures. *Orthopedics* 2017;40(4):e668-e674.
<https://doi.org/10.3928/01477447-20170509-02>
 20. Tiwari A, Cheng K, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential Diagnosis, Investigation, and Current Treatment of Lower Limb Lymphedema. *Arch Surg* 2003;138(2):152-161.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.138.2.152>
 21. Sedbon T, Azuelos A, Bosc R, D'andrea F, Pensato R, Maruccia M, Meningaud JP, Hersant B, La Padula S. Spontaneous lymph flow restoration in free flaps: a pilot study. *Journal of Clinical Medicine* 2022;12(1):229.
<https://doi.org/10.3390/jcm12010229>
 22. Pereira N, Cambara A, Kufeke M, Roa R. Post-traumatic lymphedema treatment with superficial circumflex iliac artery perforator lymphatic free flap: A case report. *Microsurgery* 2019;39(4):354-359.
<https://doi.org/10.1002/micr.30437>
 23. Pereira N, Cambara A, Kufeke M, Roa R. Prevention and Treatment of Posttraumatic Lymphedema by Soft Tissue Reconstruction With Lymphatic Vessels Free Flap: An Observational Study. *Ann Plast Surg* 2021;86(4):434-439.
<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002525>
 24. Pons G, Masia J, Loschi P, Nardulli ML, Duch J. A case of donor-site lymphoedema after lymph node-superficial circumflex iliac artery perforator flap transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Jan;67(1):119-23. doi: 10.1016/j.bjps.2013.06.005. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23827445.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.06.005>
 25. Chen WF, McNurlen M, Ding J, Bowen M. Vascularized lymph vessel transfer for extremity lymphedema-is transfer of lymph node still necessary? *International Microsurgery Journal* 2019;3(3):1.
<https://doi.org/10.24983/scitemed.imj.2019.00119>
 26. Visconti G, Bianchi A, Salgarello M, Di Leone A, Hayashi A, Masetti R, Franceschini G. Lymphatic Tissue Transfer: Ultrasound-Guided Description and Preoperative Planning of Vascularised Lymph Nodes, Lymphatic Units, and Lymphatic Vessels Transfers. *J Pers Med* 2022;12(8):1346.
<https://doi.org/10.3390/jpm12081346>

POSTTRAUMATIC LYMPHEDEMA: DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS

V. Radavičiūtė, L. Mykolaitis

Keywords: posttraumatic lymphedema; diagnosis; treatment. Summary

Lymphedema is a chronic and progressive condition caused by impaired lymphatic drainage. Post-traumatic lymphedema can lead to significant limb deformities, disrupt wound healing, and cause serious complications. Diagnosis of post-traumatic lymphedema benefits from a patient's history, physical examination, and imaging studies, such as lymphoscintigraphy. Treatment typically involves compression therapy, with surgical reconstructive intervention reserved for more severe cases.

Correspondence to: vilterada@gmail.com

Gauta 2025-01-20

PSICHINĖS SVEIKATOS SVARBA UROLOGINĖJE ONKOLOGIJOJE

Ieva Rimaitė¹, Audrius Rimas²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Viešoji įstaiga Antakalnio poliklinika, Chirurgijos konsultacinis skyrius*

Raktažodžiai: psichinė sveikata, psichiatrija, prostatos vėžys, urologija, onkologija.

Santrauka

Prostatos vėžys yra labiausiai tarp vyrų paplitęs vėžys Lietuvoje. Dauguma pacientų, sergančių urogenitalinės sistemos vėžiu, taip pat serga depresija, patiria nerimą ir kitus psichinę sveikatą žalojančius simptomus. Dėl šios problemos ilgainiui blogėja ne tik pacientų psichinė sveikata, bet ir bendri gydymo rezultatai bei išgyvenamumo rodikliai. Iki 40% pacientų, sergančių prostatos vėžiu, susiduria su depresija, o nerimas ir stresas dažnai siejami su vėžio diagnoze, gydymo pasirinkimo sunkumais ir gyvenimo kokybės pablogėjimu po gydymo. Skirtingi gydymo metodai, tokie kaip radioterapija, radikali prostatektomija ir aktyvus stebėjimas, turi įtakos psichikos būklei, didindami depresijos ir antidepresantų vartojimo tikimybę. Sergant urogenitalinės sistemos onkologinėmis ligomis labai svarbi daugiadalykė priežiūra, apimanti psichikos sveikatos specialistų įtraukimą į gydymo procesą ir asmeninių psichikos sveikatos poreikių vertinimą, siekiant pagerinti prostatos vėžiu sergančių pacientų gyvenimo kokybę.

Įvadas

Prostatos vėžys yra antra pagal dažnumą mirties nuo vėžio priežastis (po plaučių vėžio). Per savo gyvenimą prostatos vėžiu susirgs maždaug 1 iš 8 vyrų. Daugiausia prostatos vėžio atvejų nustatoma vyresniems nei 65 metų vyrams, tačiau retai kalbama apie tokių pacientų psichinę sveikatą [1]. Per pastaruosius kelerius metus pastebimai didėja visuomenės informuotumas apie psichikos sveikatos ligas. Urologijos srityje gerai žinomos iniciatyvos, tokios kaip „Movember“, kuri lapkričio mėnesį kviečia vyrus auginti ūsus, siekiant atkreipti dėmesį į vyrų sveikatą, įskaitant prostatos vėžį, sėklidžių vėžį ir savižudybes. Ši akcija skatina vyrus kasmet tikrintis dėl minėtų vėžio formų, kad būtų galima atlikti ankstyvą diagnostiką ir užtikrinti efektyvų gydymą,

taip sumažinant mirčių skaičių. Be to, „Movember“ ragina vyrus domėtis savo šeimos ligų istorija ir pasirinkti sveikesnį gyvenimo būdą [2]. Nepakankamai pripažįstamas prostatos vėžio gydymo aspektas yra psichinė sveikata. Apie 60% vyrų, sergančių prostatos vėžiu, patiria tam tikrą psichologinį stresą, o 10-40% pacientų atitinka klinikinės depresijos kriterijus. Šie psichologiniai sunkumai gali kilti dėl streso, susijusio su vėžio diagnoze, neaiškumų aptariant gydymo galimybes, gyvenimo kokybės pablogėjimo, atsirandančio dėl gydymo, ir nerimo stebėjimo metu, ypač atliekant prostatos specifinio antigeno tyrimą (PSA) [3].

Tyrimo tikslas – atlikti literatūros apžvalgą ir apibendrinti psichinės sveikatos problemas su kuriomis susiduria pacientai, sergantys urogenitalinės sistemos onkologiniais susirgimais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Publikacijų paieška atlikta elektroninėse MEDLINE (PubMed), NCBI duomenų bazėse bei paieškos sistemoje Google Scholar, naudojant raktažodžius psichinė sveikata, psichiatrija, prostatos vėžys, urologija, onkologija (angl. mental health, psychiatry, prostate cancer, urology, oncology) ir jų derinius. Įtraukimo kriterijai: psichinės sveikatos problemos sergant prostatos vėžiu; atvira prieiga prie straipsnio; moksliniai straipsniai anglų kalba. Atmetimo kriterijai: moksliniai straipsniai ne anglų kalba; mokslinis straipsnis neaprepia sergančiųjų prostatos vėžiu ir psichinėmis ligomis; nėra atviros prieigos prie straipsnio.

Tyrimo rezultatai

Moksliniuose straipsniuose dažniausiai vertinami depresijos ir nerimo simptomai sergant urologinėmis ligomis, pavyzdžiui, piktybiniais urogenitalinės sistemos navikais. Atliktuose tyrimuose, remiantis Medicare duomenų baze, buvo pranešta, kad 20,4% pacientų, sergančių nemetastazavusiu prostatos vėžiu, turėjo depresijos ir nerimo simptomų. Iš jų 29,7% pacientų, kuriems buvo taikomas stebėjimas ir laukimas; 29,0% pacientų, kuriems buvo taikoma radio-

terapija; ir 22,6% pacientų, kuriems buvo atlikta radikali prostatektomija [4]. Tarp vyrų, sergančių prostatos vėžiu (Ontarijus, Kanada), kuriems buvo atlikta radikali prostatektomija, 49% didesnė tikimybė, kad per 5 metus po taikyto gydymo jiems bus paskirti antidepresantai. Tarp vyrų, kuriems taikyta radioterapija, tikimybė padidėjo 33%, o tiems, kuriems buvo taikytas aktyvus stebėjimas tikimybė padidėjo 15% [5]. Vėžiu sergančių pacientų, turinčių depresijos ir nerimo simptomus, išgyvenamumo rezultatai taip pat yra prastesni nei tų, kuriems šie simptomai nenustatyti. Atlikto tyrimo rezultatai pagal skirtingas populiacijas atskleidė, kad pacientams, sergantiems urogenitalinės sistemos piktybiniais navikais, taip pat gresia didesnė savižudybės rizika [6]. Visi tyrimai pabrėžia urologijos pacientų depresijos ir nerimo simptomų skirtumus, skatina imtis veiksmų, kad būtų padidintas informuotumas apie psichinę sveikatą, pagerinti gydytojų urologų žinias, kad būtų mokomi tinkamai nukreipti pacientus pas gydytoją psichiatrą ar onkopsichologą. „European Urology Focus“ žurnalo numerį pateikiami urologijos ekspertų pranešimai apie depresijos ir nerimo simptomus. Dviejuose straipsniuose daugiausia dėmesio skiriama savižudybės temai sergant urogenitalinės sistemos piktybiniais navikais, įskaitant aukšto lygio savižudybių ir pacientų, sergančių šlapimo pūslės vėžiu, apžvalgą [7]. Anksčiau buvo nustatytas androgenų deprivacijos terapijos (ADT) ir prostatos vėžio ryšys su depresija – didesnė depresijos rizika susijusi su ilgesne ADT vartojimo trukme [8]. J. Izard ir D. Siemens apžvelgia ADT poveikį pacientų psichinei sveikatai ir pateikia rekomendacijas gydytojams dėl neuropsichiatrinio ADT poveikio prostatos vėžiu sergantiems pacientams [9]. Tyrime, kuriame buvo vertinamas antidepresantų vartojimas sergant prostatos vėžiu, analizuotas vartojimo skirtumas ir tendencijos po prostatos karcinomos gydymo pacientams, sergantiems nemetastazavusiu prostatos vėžiu. Naudojami administraciniai duomenys, pagal kuriuos buvo vertinami vyresni nei 66 metų vyrai, kuriems buvo atlikta operacija (n = 4952), radioterapija (n = 4994) arba stebėjimas (n = 2136). Šie vyrai buvo sugretinti su bendros populiacijos kontroliniais asmenimis (n = 57127). Likus metams iki prostatos vėžio gydymo, 7,7% vyrų buvo skiriamas gydymas antidepresantais, o praėjus metams po gydymo šis skaičius padidėjo iki 10,5%. Atlikus skirtumų analizę, pakoreguotą atsižvelgiant į demografines ir sveikatos charakteristikas, nustatyta, kad tikimybė skirti antidepresantus iki 5 metų laikotarpio po operacijos arba radioterapijos padidėjo [10].

Kanadoje atliktas tyrimas apėmė 189 vyrus, sergančius prostatos vėžiu, kurie buvo pakviesti nuo 2017 metų iki 2019 metų gruodžio mėnesio užpildyti gyvenimo kokybės internetinę apklausą. Pirminis rezultatas buvo teigiamų psichikos sveikatos sutrikimų atrankinės patikros rezultatų buvimas

arba nebuvimas, kuris buvo vertinamas naudojant Kesslerio 10 punktų skalę (Kessler Psychological Distress Scale, K10). Simptomai buvo vertinami naudojant Tarptautinę prostatos simptomų skalę (International Prostate Symptom Score, IPSS), taip pat buvo vertinamas ekstravertiškumas, sutariamumas, sąžiningumas, emocinis stabilumas (arba neurotiškumas) ir atvirumas naujoms patirtims. Siekiant iširti ryšį tarp asmenybės, urologinių simptomų ir psichikos sveikatos sutrikimų, buvo sukurtas daugialypės logistinės regresijos modelis, kontroliuojant laiką nuo diagnozės nustatymo, gydymo tipą, amžių ir poliligitumą. Patikrinimas dėl psichinės ligos 18% tiriamųjų buvo susijęs su asmenybės bruožais – mažu emociniu stabilumu ir vidutinio sunkumo ar sunkiais šlapinimosi sutrikimais. Nenustatyta ryšio tarp gydymo, gauto dėl prostatos vėžio, ir asmenybės tipo. Taigi, psichikos sveikatos ligų atrankinė patikra šioje populiacijoje gali padėti sumažinti sergamumą, susijusį su vėžio gydymu, taip pat nustatyti pacientus, kuriems gali grėsti psichikos sveikatos sutrikimai ir kuriems galėtų būti naudingos individualizuotos psichikos sveikatos pagalbos paslaugos. Šios išvados rodo, kad šių pacientų gydymui būdingas daugialypis požiūris [11].

Išvados

1. Onkologinėmis urogenitalinės sistemos ligomis sergančių pacientų poveikis psichinei sveikatai dažnai nepakankamai pripažįstamas. Nors daug dėmesio skiriama fiziniams prostatos vėžio gydymo aspektams, psichinė sveikata dažnai lieka neliečiama. Iki 40% pacientų susiduria su klinicine depresija ar jos simptomais, o ilgalaikis stebėjimas ir gydymas, pavyzdžiui, androgenų deprivacijos terapija (ADT), dar labiau paveikia psichinę pacientų sveikatą.

2. Skirtingi prostatos vėžio gydymo metodai, tokie kaip radioterapija, radikali prostatektomija ar aktyvus stebėjimas, turi tiesioginį ryšį su depresijos ir nerimo rizika. Pacientams, kuriems taikyta radikali prostatektomija ar radioterapija, pastebėtas reikšmingas antidepresantų vartojimo padidėjimas per penkerių metų laikotarpį po gydymo.

3. Pacientų asmenybės bruožai ir šlapinimosi problemos gali padidinti psichinės sveikatos sutrikimų riziką. Tai rodo, kad psichikos sveikatos patikra ir daugiadalykis požiūris į prostatos vėžiu sergančių pacientų gydymą yra būtini, siekiant užtikrinti geresnę pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/key-statistics.html>
2. Prostate Cancer Foundation. <https://www.pcf.org/take-action/movember-pcf-2/>

3. Hu S, Chang CP, Snyder J, Deshmukh V, Newman M, Date A, Galvao C, Haaland B, Porucznik CA, Gren LH, Sanchez A, Lloyd S, O'Neil B, Hashibe M. Mental health outcomes in a population-based cohort of patients with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2024;116(3):445-454.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djad175>
4. Ravi P, Karakiewicz PI, Roghmann F, Gandaglia G, Choueiri TK, Menon M, McKay RR, Nguyen PL, Sammon JD, Sukumar S, Varda B, Chang SL, Kibel AS, Sun M, Trinh QD. Mental health outcomes in elderly men with prostate cancer. *Urol Oncol* 2014;32(8):1333-40.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.005>
5. Matta R, Wallis CJD, Goldenberg MG, Hird AE, Klaassen Z, Kulkarni G, Kodama RT, Herschorn S, Nam RK. Variation and Trends in Antidepressant Prescribing for Men Undergoing Treatment for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2019;75(1):3-7.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.035>
6. Klaassen Z, Jen RP, DiBianco JM, Reinstatler L, Li Q, Madi R, Lewis RW, Smith AM, Neal DE Jr, Moses KA, Terris MK. Factors associated with suicide in patients with genitourinary malignancies. *Cancer* 2015;121(11):1864-72.
<https://doi.org/10.1002/ncr.29274>
7. Vartolomei L, Vartolomei MD, Shariat SF. Bladder Cancer: Depression, Anxiety, and Suicidality Among the Highest-risk Oncology Patients. *Eur Urol Focus* 2020;6(6):1158-1161.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.008>
8. Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, Mahal BA, Nezoslosky MD, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, Sweeney CJ, Trinh QD, Nguyen PL. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1905-12.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.1969>
9. Izard JP, Siemens DR. Androgen Deprivation Therapy and Mental Health: Impact on Depression and Cognition. *Eur Urol Focus* 2020;6(6):1162-1164.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.010>
10. Matta R, Wallis CJD, Goldenberg MG, Hird AE, Klaassen Z, Kulkarni G, Kodama RT, Herschorn S, Nam RK. Variation and Trends in Antidepressant Prescribing for Men Undergoing Treatment for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 2019;75(1):3-7.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.035>
11. Gillis C, Ilie G, Mason R, Bailly G, Lawen J, Bowes D, Patil N, Wilke D, Rutledge RDH, Bell D, Rendon R. Personality Traits and Urinary Symptoms Are Associated with Mental Health Distress in Patients with a Diagnosis of Prostate Cancer. *Curr Oncol* 2021;28(4):2993-3002.
<https://doi.org/10.3390/curroncol28040262>

ADDRESSING MENTAL HEALTH IN UROLOGICAL ONCOLOGY

I. Rimaite, A. Rimasi

Keywords: mental health, psychiatry, prostate cancer, urology, oncology.

Summary

Prostate cancer is the leading cancer diagnosis among men in Lithuania. Many patients with urogenital cancer also experience depression, anxiety, and other mental health challenges. This problem not only worsens patients' mental health over time but also affects overall treatment outcomes and survival rates. Up to 40% of prostate cancer patients experience depression, while anxiety and stress are often linked to the diagnosis, treatment decision-making, and a decline in quality of life after treatment. Different treatment modalities, such as radiotherapy, radical prostatectomy, and active surveillance, can impact mental health, increasing the likelihood of depression and the use of antidepressants. This makes multidisciplinary care in oncology essential, with mental health professionals playing a key role in the treatment process. Assessing individual mental health needs is crucial to improving the quality of life for prostate cancer patients.

Correspondence to: ieva.rimaite2@gmail.com

Gauta 2024-09-24

SOMATINIŲ SIMPTOMŲ SUTRIKIMAS: NAUJA DIAGNOZĖ, SENI KLINIKINIAI IŠŠŪKIAI

Konstantin Sergejev

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: somatinių simptomų sutrikimas, somatoforminis sutrikimas, somatizacija, mediciniškai nepaaiškinami simptomai, hipochondrija, DSM-5.

Santrauka

Gydytojai neretai susiduria su atvejais, kai atlikus daugybę diagnostinių tyrimų sunku paaiškinti paciento somatinių simptomų kilmę ir patogenezę. Tai sukelia perteklinę našą sveikatos priežiūros sistemai. Mokslinėje literatūroje neretai naudojamos tokios sąvokos kaip somatoforminis sutrikimas, somatizacija ir hipochondrija, nuo kurių pastaraisiais metais rekomenduojama atsisakyti, pakeičiant jas naujesnėmis. Viena iš naujų nomenklatūrinių grupių, dar plačiai nenaudojamų Lietuvoje, yra somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės. Vienas iš pagrindinių šios grupės sutrikimų – somatinių simptomų sutrikimas. Jo nustatymas sudėtingas. Sutrikimas pasireiškia vienu ar keliais somatiniais simptomais, kuriuos kartais galima paaiškinti, o kartais ir ne, gretutinėmis ligomis. Jis susijęs su pertekliniu paciento susirūpinimu, specifiniu elgesiu ir veiksmais dėl savo būklės, kas neigiamai veikia jo kasdienį gyvenimą ir funkcionalumą. Svarbi yra diferencinė diagnostika, nes gretutiniai psichikos sutrikimai gali būti somatinių simptomų sutrikimo priežastis arba būti su jais susiję. Gydymas susideda iš keleto žingsnių: reguliarių gydančio gydytojo konsultacijų, padedančių pacientui suvokti savo simptomus ir juos kontroliuoti; psichologinės pagalbos; psichikos ligų specialisto konsultacijų; farmakologinio gydymo antidepresantais.

Įvadas

Kas penktas asmuo, kreipdamasis į asmens sveikatos priežiūros įstaigą, skundžiasi somatiniais (fiziniais, kūno) simptomais, kurių atsiradimo priežasties negalima nustatyti net atlikus daugybę įvairių diagnostinių tyrimų [3-8]. Nustatyti tikslią diagnozę tokiems pacientams gali būti sudėtinga, todėl specialistai visame pasaulyje nuolat atnaujina

klinikines rekomendacijas, kuriose aptariamos naujausios diagnostikos ir gydymo galimybės. Viena svarbiausių iš jų yra JAV psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) [1]. Jo penktoji redakcija DSM-5 išleista 2013 m., o 2022 m. pristatyta atnaujinta versija [9].

Pacientų, turinčių nenustatytos priežasties simptomų, būklės supratimas ir klasifikavimas yra esminiai veiksniai, nuo kurių priklauso gydymo metodų taikymas, simptomų eiga ir tolesnio gyvenimo kokybė [8]. Pastaraisiais dešimtmečiais, dirbant su tokiais pacientais, naudojamas anksčiau DSM-4 redakcijos terminas „somatoforminiai sutrikimai“. Šie sutrikimai apibrėžiami kaip psichogeninio pobūdžio ligų grupė, kurios etiologija lieka neaiški. Jiems būdingas somatinių nusiskundimų buvimas, kai nėra patologinių vidaus organų pokyčių, galinčių paaiškinti negalavimo priežastį [10]. Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtajame leidime (TLK-10) somatoforminiai sutrikimai (F45) priskirti neurozinių, stresinių ir somatoforminių sutrikimų (F40-F48) grupei [2].

Dėl somatoforminio sutrikimo termino painumo [11], norint geriau pritaikyti klasifikaciją pirminiam sveikatos priežiūros lygiui ir siekiant tiksliau apibrėžti šiuos sutrikimus, somatoforminių sutrikimų nomenklatūra naujame DSM-5 leidinyje buvo pakeista į somatinių simptomų sutrikimų ir su jais susijusių būklių sąvoką (angl. somatic symptom and related disorders) [2,12]. Taip pat medicininėje literatūroje neretai greta somatoforminių sutrikimų vartojama tokia sąvoka kaip mediciniškai nepaaiškinami simptomai (angl. medically unexplained symptoms) [5,6]. Nors DSM-5 leidinyje taip pat siekta atsisakyti šio skėtinio termino, jis iki šiol populiarus ir dažniausiai apima tokius sutrikimus, kaip nekardiogeninis skausmas krūtinėje, dirgliosios žarnos sindromas, fibromialgija ir kitus [2,5,8,13].

DSM-5 rekomenduoja atsisakyti tokių terminų kaip somatizacijos sutrikimas, nediferencijuotas somatoforminis sutrikimas, hipochondrija ir skausmo sutrikimas [2,11], tačiau duomenys apie somatinių simptomų sutrikimus ir

su jais susijusias būkles vis dar gaunami iš informacinių šaltinių, kurie nagrinėja somatoforminius sutrikimus ir hipochondriją. Šiuose šaltiniuose vis dar naudojamas bendras ir skėtinis terminas „somatizacija“, nors tai nėra oficiali DSM-5 diagnozė. Šis terminas anksčiau buvo sukurtas apibūdinti pacientų, turinčių mediciniškai nepaaiškinamų simptomų, kurie sukelia sveikatos sutrikimus, būklę [2].

Pavyzdžiui, PubMed duomenų bazėje terminas „somatic symptom disorder“ per pastaruosius penkerius metus buvo paminėtas 49 publikacijose, o nuo termino naudojimo pradžios 2013 m. – 79 publikacijose. Tuo tarpu terminas „somatization“ vartojamas 106 darbuose, o „somatoform“ randamas 118 straipsnių (nuo 2013 m. 297 ir 518 atitinkamai).

Šiame straipsnyje dėl didesnės duomenų apimties įtraukimo buvo analizuojama literatūra su išvardytais terminais. Toliau bus apžvelgiamas tik vienas iš kelių naujos klinikinės grupės sutrikimų – somatinių simptomų sutrikimas (angl. somatic symptom disorder), kuris dar nėra plačiai naudojamas Lietuvos medicininėje literatūroje [1,2].

Tyrimo tikslas – mokslinės literatūros apie somatinių simptomų sutrikimą ir į jį panašių būklių apžvalga, naujų įrodymais pagrįstų diagnostikos ir gydymo galimybių analizė, informacijos apibendrinimas ir pateikimas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių šaltinių paieška atlikta naudojant mokslinių darbų duomenų bazes PubMed, ScienceDirect ir Cochrane. Analizuoti 2005-2024 metų laikotarpiu išspausdinti moksliniai straipsniai anglų kalba. Atrinkti 27 straipsniai, kurių pavadinimas arba raktažodžiai atitiko šios literatūros apžvalgos tikslą.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Remiantis DSM-5 leidimu, somatinių simptomų sutrikimas (SSS) apima vieną ar daugiau fizinių simptomų, kurie kelia pacientui didelį nerimą ir(arba) negalavimą. Šie simptomai susiję su jo elgesiu, pertekliniu laiko, emocijų išteklių eikvojimu ir (arba) pertekliniais veiksmais. Varginantys simptomai trukdo paciento visaverčiam gyvenimui ir gali būti susiję arba nesusiję su kita patologija, o jų specifika gali svyruoti nuo labiau (pavyzdžiui, skausmas) iki mažiau (pavyzdžiui, bendras silpnumas) aiškių požymių [2].

Vėliausioje DSM-5 redakcijoje kartu su SSS išskiriamos dar kelios būklės. Tai konversinis sutrikimas, simuliacinis sutrikimas, nerimo sutrikimas, susijęs su ligos baime, psichologiniai veiksniai, turintys įtakos kitoms sveikatos būklėms, kiti patikslinti somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės, nepatikslinti somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės [2].

Konversinis sutrikimas (angl. functional neurological

symptom disorder/conversion disorder) – funkcinis neurologinis simptominis sutrikimas; jam būdingi požymiai ir simptomai, neigiamai veikiantys sensorinę ar motorinę funkcijas, nepriskiriami žinomoms neurologinėms patologijoms ar kitiems sveikatos sutrikimams, ir reikšmingai veikiantys paciento aktyvumą.

Simuliacinis sutrikimas (angl. factitious disorder) yra būklė, kai pacientai sąmoningai sukelia, simuliuoja arba perdeda fizinius ar psichikos simptomus, siekdami pirminės naudos, tokios kaip dėmesio gavimas, streso įveikimas ar malonumas, susijęs su sveikatos priežiūros darbuotojų paslaugomis. Šio sutrikimo nepainioti su simuliaciniu dėl antrinės naudos (angl. malingering), kai siekiama konkretaus rezultato, pavyzdžiui, asmeninės naudos, atleidimo nuo pareigų ar darbo, laisvės atėmimo išvengimo ar pageidaujamo vaistų gavimo ir kt.

Nerimo sutrikimas, susijęs su ligos baime (angl. illness anxiety disorder) yra nuolatinis nerimas ar baimė susirgti arba įsitikinimas, kad jau serga sunkia liga, nors tyrimų rezultatai yra normalūs. Šis sutrikimas neigiamai veikia paciento kasdienį gyvenimą.

Psichologiniai veiksniai, turintys įtakos kitoms sveikatos būklėms (angl. psychological factors affecting other medical conditions).

Kiti patikslinti somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės (angl. other specified somatic symptom and related disorder).

Nepatikslinti somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės (angl. unspecified somatic symptom and related disorder).

Tikslī SSS etiologija ir patogenezė nežinomos, bet skirtinguose tyrimuose nurodomi tokie šio sutrikimo išsivystymo rizikos veiksniai, kaip lydintys psichologiniai sutrikimai (depresija, nerimo ir obsesinis kompulsinis sutrikimas ir kiti), neigiamas afektiškumas, žemas socioekonominis lygis, neseniai patirti sunkūs emociniai išgyvenimai, seksualinė prievarta [2,14].

Tikslus SSS paplitimas nežinomas, tačiau DSM-5 vadove pateikiama informacija, kad šio sutrikimo paplitimas suaugusiųjų populiacijoje gali būti apie 5–7 proc., šiek tiek didesnis tarp moterų.

Tyrimai, grindžiami suaugusiųjų ir paauglių populiacijų klausimynais ir DSM-5 diagnostikos kriterijais, rodo, kad SSS paplitimas svyruoja nuo 6,7 iki 17,4 proc. Remiantis Europoje ir Šiaurės Amerikoje atliktais tyrimais, SSS paplitimas suaugusiųjų populiacijoje gali siekti 4–6 proc. [2,12]. Išilginiai tyrimai parodė, kad somatoforminiai sutrikimai ir SSS gali trukti nuo 2 iki 5 metų ar ilgiau, sukeldami perteklinę finansinę naštą sveikatos apsaugos sistemai [2,15-19].

Gydymo įstaigų darbuotojai ne visada turi pakankamai

žinių dirbti su pacientais, kuriems pasireiškia SSS ir panašios būklės [20]. Siekdami palengvinti šių sutrikimų atpažinimą, mokslininkai pasiūlė diagnostikos schemą (1 pav.), kuri padeda įtarti somatinių simptomų sutrikimus ir su jais susijusias psichopatologijas [11].

Vėliausioje DSM-5 redakcijoje pateikiami SSS diagnostiniai kriterijai (1 lentelė). Jie gali būti naudojami taip pat vaikų ir paauglių sutrikimų diagnostikai, tačiau šiose populiacijose jų pritaikymas buvo ištirtas mažiau, negu suaugusiųjų populiacijoje [2].

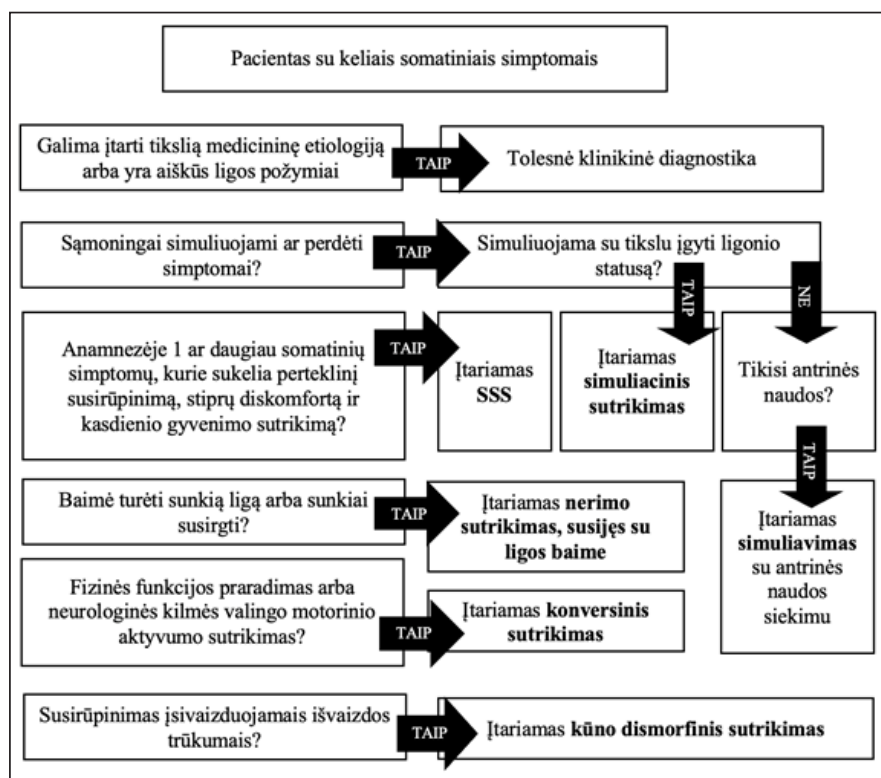
A. Toussaint ir kt. (2020) atliktame tyrime pateikiama informacija, kad kartu naudojant psichologinės būklės vertinimo testus, tokius kaip Paciento sveikatos būklės vertinimo klausimynas PHQ-15 (angl. Patient Health Questionnaire-15), Somatinių simptomų skalė SSS-8 (angl. Somatic Symptom Scale-8) ir Somatinių simptomų sutrikimo B kriterijų skalė (angl. The Somatic Symptom Disorder-B Criteria Scale, SSD-12), gali padidėti galimybė atskirti pacientus, turinčius SSS pasireiškimą riziką [21].

Sunkių SSS atveju sutrikimų pasireiškimą lygis yra reikšmingas, o nuolatinė jų eiga gali sukelti paciento neįgalumą. Pastebėta, kad pacientai, patiriantys panašius SSS, dėl vienodų nusiskundimų gali kreiptis į kelis specialistus ir gauti aukštos kokybės medicininę pagalbą, tačiau rezultatai pacientui dažnai būna nepakankami [2].

Somatiniai simptomai, kuriuos gali patirti pacientai, turintys SSS [2,12,15,21]:

skausmas: sąnarių, galūnių, nugaros, galvos, krūtinės ląstos, pilvo skausmas; dizurija ir difuzinis skausmas;

nespecifiniai: nuovargis, sin-



1 pav. Somatinių simptomų sutrikimų ir su jais susijusių būklių diagnostika

kopė ir galvos svaigimas;

virškinamojo trakto: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, dujų kaupimasis ir viduriavimas;

kardiopulmoniniai: krūtinės skausmas, dusulys ir širdies plakimas;

neurologiniai: judėjimo sutrikimai, jutimų praradimas, silpnumas ir paralyžius;

lytinių organų: dispareunija, dismenorėja ir erektilinė disfunkcija.

Tyrimas, apimantis daugiau nei 28 000 pacientų duomenis, atskleidė, kad tarp pacientų, tiriamų dėl somatoforminio sutrikimo ar mediciniškai nepaaiškinamų simptomų, dažniausiai pasitaikantis varginantis simptomas buvo skausmas [19]. Vaikų populiacijoje dažniausiai pasireiškia pasikartojantis pilvo skausmas, galvos skausmas, bendras silpnumas ir pykinimas [2].

SSS nenustatomas remiantis varginančių somatinių simptomų skaičiumi, tačiau pacientams, kurie skundžiasi keliais simptomais, šis sutrikimas pasireiškia dažniau. Be to, didesnis somatinių simptomų skaičius yra susijęs su prastesne baigtimi, pavyzdžiui, paciento fizinio aktyvumo sumažėjimu [19]. Pabrėžtina, kad simptomų skaičius nustatomas pagal paciento išsakytus nusiskundimus, o ne remiantis tais simptomais, kuriuos pacientas nurodo po aktyvios gydytojo apklausos [2].

Diferencinė diagnostika. Norint atvesti lydinčias psichikos ligas, reikalingas psichologinis įvertinimas [11]. Svarbu tai, kad kai kurie psichikos sutrikimai iš pradžių gali pasireikšti tik somatiniais simptomais (pavyzdžiui, didžioji depresija, panikos sutrikimas). Taip pat tiriant dėl SSS reikia turėti omenyje paciento komorbidiškumą [2,22]. Nerimo sutrikimas ir depresijos epizodai gali lydėti somatinių simptomų sutrikimus ir su jais susijusias būkles [12]. Jeigu paciento nusiskundimai atitinka SSS

ir kito psichikos sutrikimo kriterijus, kiekvienas sutrikimas turi būti diagnozuotas atskirai, užtikrinant tolesnę stebėjamą ir gydymo paskyrimą [2].

SSS dažniausiai reikia diferencijuoti nuo žemiau išvardytų sutrikimų.

Panikos sutrikimas. Skirtingai nei SSS, kur nerimas ir somatiniai simptomai yra nuolatiniai, panikos sutrikimo atveju nerimas dėl sveikatos būklės ir somatiniai simptomai pasireiškia ūminiais epizodais.

Generalizuotas nerimo sutrikimas. Esant šiam sutrikimui, pacientai išgyvena dėl daugybės įvykių ir veiksmų, iš kurių tik vienas gali būti susijęs su sveikata, priešingai nei SSS atveju, kai pagrindinis dėmesys skiriamas ligos baimei ar somatiniams simptomams.

Nerimo sutrikimas, susijęs su ligos baime. Pacientas labai susirūpinęs dėl galimos nediagnozuotos sunkios ligos arba bijo ja susirgti, tačiau somatiniai simptomai dažnai būna minimalūs arba jų nėra.

Depresiniai sutrikimai. Šie sutrikimai dažnai pasireiškia somatiniais simptomais, tokiais kaip nuovargis, galvos,

1 lentelė. Somatinių simptomų sutrikimo diagnostikos kriterijai.

A. Vienas ar daugiau somatinių simptomų, kurie sukelia pacientui kančias ar ženkliai neigiamai veikia paciento kasdienį gyvenimą.
B. Perteklinis susirūpinimas, emocijos ar elgesys ir veiksmai dėl somatinių simptomų ar susijusių sveikatos problemų su pasireiškiančiu bent vienu punktu iš toliau išvardintų: 1. Perteklinės ir nuolatinės mintys apie savo simptomų rimtumą. 2. Nuolatinis stiprus nerimas dėl sveikatos ar turimų simptomų. 3. Perteklinis savo energijos ir laiko aukojimas dėl turimų simptomų ar sveikatos problemų.
C. Nors somatiniai simptomai gali būti pasireiškę nenuolat, bet šių simptomų turėjimo jausmas ilgalaikis (paprastai trunkantis ilgiau nei 6 mėn.).
Patikslinti, jei: Simptomuose dominuoja skausmas: šis patikslinimas naudojamas, kai paciento simptomuose dominuoja skausmas. Patikslinti, jei: Sutrikimas nuolatinis: nuolatinei eigai būdingi sunkūs simptomai, ženklus sutrikimas ir ilga trukmė (ilgiau nei 6 mėn.).
Patikslinti esamos eigos pasireiškimą: Lengva: atitinka tik vienas B kriterijaus simptomas. Vidutinio sunkumo: atitinka du ar daugiau B kriterijaus simptomų. Sunki: atitinka du ar daugiau B kriterijaus simptomų ir yra daug somatinių nusiskundimų (arba vienas, bet labai sunkus somatinis simptomas).

šarnių, pilvo ar kitų kūno dalių skausmai. Depresiniams sutrikimams būdinga liguistai prislėgta nuotaika. Didžiosios depresijos atveju pacientai patiria ne tik prislėgtą nuotaiką, bet ir sumažėjusį susidomėjimą ar malonumą veikla, kas neigiamai veikia jų funkcionalumą.

Konversinis sutrikimas (funkcinis neurologinis simptominis sutrikimas) pasireiškia funkcijos praradimu, pavyzdžiui, galūnės, o SSS atveju išryškėja bendras sutrikimas, kuris yra simptomų priežastis. Atskirti vieną nuo kito šiuo atveju gali padėti SSS diagnostikos B kriterijus.

Kliedesinis sutrikimas, pavyzdžiui, somatinio tipo kliedesinis sutrikimas, pasižymi tuo, kad paciento įsitikinimas, jog somatiniai simptomai yra kitos gretutinės patologijos pasireiškimas, yra žymiai stipresnis nei SSS atveju.

Kūno dismorfinis sutrikimas. Pacientas pernelyg susirūpinęs tariau savo fizinės išvaizdos trūkumu, priešingai nei SSS atveju, kai susirūpinimas somatiniais simptomais atspindi gretutinės ligos, o ne išvaizdos defekto baimą.

Obsesinis kompulsinis sutrikimas. Esant SSS, pasikartojančios mintys apie somatinius simptomus ar ligas yra mažiau įkyrios, o susijęs pasikartojantis elgesys, skirtas sumažinti nerimą, pasireiškia rečiau nei obsesinio kompulsinio sutrikimo atveju.

Simuliacinis sutrikimas ir simuliavimas siekiant antrinės naudos (angl. factitious disorder and malingering). Šie sutrikimai pasireiškia paciento ketinimu suklaidinti kitus, imituojuojant simptomus, siekiant gauti tam tikrą naudą. Priešingai, SSS atveju simptomai nėra imituojami ar sukelti paciento; jie iš tiesų patiria pasireiškiančius somatinius simptomus.

Kiti sutrikimai. Neaiškios kilmės somatinių simptomų pasireiškimas nėra pakankamas SSS diagnozei nustatyti. Pavyzdžiui, pacientų, sergančių dirglosios žarnos sindromu ar fibromialgija, simptomai neatitinka kriterijų, būtinų diagnozuoti SSS (B kriterijus). Ir atvirkščiai, jau patvirtintų ligų, tokių kaip cukrinis diabetas ar širdies ir kraujagyslių ligos sukeliama somatiniai simptomai neatmeta SSS diagnozės, jei ji patvirtinama kitais diagnostikos kriterijais. Svarbūs veiksniai, skiriantys pacientus su SSS nuo tų, kuriems diagnozuotos somatinės ligos, yra analgetikų neveiksmingumas, psichikos sutrikimų anamnezė, neaiškūs provokuojantys ar palengvinantys sutrikimą veiksniai, nuolatinė eiga ir stresas.

Gydymas. Ankstesnės sąvokos, tokios kaip somatoforminio sutrikimo diagnozė ir somatizacija, vis dar dažnai pasitaiko literatūroje, nepaisant naujosios DSM-5 klasifikacijos. Dėl to analizuojant duomenų bazes, susijusias su SSS gydymu, tenka remtis šaltiniais, kuriuose apžvelgiamas ir šių sutrikimų gydymas [23]. Pagrindinis SSS valdymo tikslas yra pagerinti paciento gebėjimą kontroliuoti fizinius simptomus, nes visiškai jų pašalinti neįmanoma. Tai apima nerimo ir perteklinių veiksmų, susijusių su esamais simptomais, mažinimą

[2]. Patvirtintos SSS gydymo galimybės apima kognityvinę elgesio terapiją (KET), dėmesingo įsisamoninimo (angl. mindfulness) terapiją ir farmakologinį gydymą, naudojant antidepresantus [11,24,25].

Pradinis gydymas. Pirminio sveikatos priežiūros lygio gydytojo konsultacijos turėtų būti reguliarios, o pacientas į jį galėtų kreiptis ir nesant konsultacijos metu pasireiškiančių SSS simptomų.

Pagrindinės konsultacijų planavimo rekomendacijos [26]:

- užmegzti terapinį ryšį su pacientu;
- parodyti pacientui, kad tikite jo simptomais; komunuoti su pacientą gydančiais specialistais;
- įvertinti komorbidiškumą, gydyti gretutines ligas, psichopatologiją; nerimas ir depresinis sutrikimas gali būti dažni pacientui, turinčiam SSS;
- riboti diagnostinių testų ir siuntimų specialistams skaičių;
- įtikinti pacientą, kad sunkios ligos buvo atmetos;
- paaiškinti, kad ir nesant patvirtintos ligos, gali pasireikšti somatiniai simptomai. Psichologinės ir socialinės problemos, tokios kaip stresas ir konfliktai, gali paveikti kūną. Be to, sutelkęs dėmesį į konkrečią kūno dalį, žmogus gali intensyviau reaguoti į tos dalies pojūčius;
- lėtai nutraukti nebūtinų vaistų vartojimą;
- atkreipti dėmesį į paciento nusiskundimus ir užuominas apie psichosocialines problemas, nemalonius atsitikimus jo gyvenime, psichologinės traumatizacijos atvejus.

Gydymo taktikos korekcija. Paciento atvejis gali būti pradėtas nagrinėti su psichoterapeutu [26,27]. Be psichologinės pagalbos ir psichoedukacijos, gydymui atsparaus SSS atveju rekomenduojama papildyti gydymą antidepresantais, ypač jei yra psichiatrinė patologija, tokia kaip nerimo sutrikimas, depresinis sutrikimas, obsesinis kompulsinis sutrikimas. Esant refrakteriniam sutrikimui, rekomenduojama reguliariai konsultuotis su pacientu ir siųsti jį pas psichiatrą, raginant neatsiriboti nuo tokios pagalbos, paaiškinti psichiatro konsultacijų naudą, kadangi pacientas gali neigiamai vertinti siuntimą pas šios srities specialistą [24,26,27].

Antidepresantų skyrimas turi būti apgalvotas, nes vaisinės medžiagos įtraukimas į gydymą gali paūminti SSS, sukelti nepageidaujamas reakcijas (pavyzdžiui, kitus somatinius simptomus) ir pridėti naujų paciento nusiskundimų. Antidepresantais papildytas gydymas gali būti efektyvesnis ne tik dėl galimybės kontroliuoti gretutines psichopatologijas, bet ir dėl skausmo, kaip dažniausio iš SSS simptomų, mažinimo.

Išskiriamos kelios antidepresantų grupės:

selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), tokie kaip citalopramas, escitalopramas, paroksetinas ir fluoksetinas;

tricikliniai antidepresantai (TCA), pavyzdžiui, imipraminas; *serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)*, pavyzdžiui nortriptilinas [22-27].

Siunčiant pacientą pas psichoterapeutą, siekiama užtikrinti visapusišką gydymą [26]. Tarp įvairių gydymo metodų, tokių kaip KET, psichodinaminė psichoterapija, palaikomoji psichoterapija, šeimos terapija ir streso valdymas, santykinai didesnę efektą parodė KET [23,24,26]. N. Saunders ir kt. (2020) tyrime pateikiami duomenys, kad SSS diagnostikos ir gydymo procese gali trūkti psichinių ligų specialistų įtraukimo. Be to, E. Zarean ir kt. pabrėžia, kad bendradarbiavimas tarp psichiatrų ir kitų specialistų yra būtinas, siekiant pagerinti pacientų, patiriančių nepaaiškinamą nekardiogeninį krūtinės ląstos skausmą, sveikatos būklę ir gyvenimo kokybę [18,28].

Perteklinės diagnostinės procedūros ir invazinės chirurginės intervencijos SSS atveju nerekomenduojamos. Taip pat patariama vengti raminamųjų vaistų, įskaitant benzodiazepinus ir narkotinius analgetikus [26].

Išvados

1. Somatinių simptomų sutrikimai ir su jais susijusios būklės yra santykinai nauja diagnozių grupė. Dėl to duomenų bazių analizė, ypač gydymo rekomendacijų apžvalga, vis dar glaudžiai susijusi su iki šiol naudojamais, tačiau neoficialiais terminais, tokiais kaip somatoforminis sutrikimas, somatizacija ir hipochondrija. Somatinių simptomų sutrikimas yra viena iš keleto naujų sąvokų.

2. Somatinių simptomų sutrikimas apibūdinamas vienu ar daugiau somatinių simptomų, kurie kelia perteklinį susirūpinimą ir (ar) elgesio pokyčius dėl šių simptomų ar su jais susijusių sveikatos problemų. Tai sukelia pacientui kančių ir neigiamai veikia jo kasdienį gyvenimą.

3. Atnaujintame psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo 5 leidime (DSM-5) pateikiama nauja diagnostikos metodika, skirta palengvinti pirminio sveikatos priežiūros lygio gydytojų diagnostikos procesą. SSS turi būti diferencijuojamas nuo panikos, generalizuoto nerimo, depresijos, konversinių, kliedesinių, kūno dismorfinio, obsesinio kompulsinio ir simuliacinio sutrikimų, taip pat kitų ligų ir patologijų, kurios pasireiškia ligos baime ar nepaaiškinamais somatiniais simptomais.

4. Gydymo galimybės apima nemedikamentinį pradinį gydymą, psichiatrinę pagalbą ir medikamentinę terapiją. Jei paciento atvejis yra atsparus pradinio gydymo metodams, tokiems kaip reguliarios šeimos gydytojo konsultacijos, ryšio palaikymas su pacientu bei gretutinių ligų diagnostika ir gydymas, kompleksinis gydymas gali apimti psichiatro reguliarias konsultacijas ir medikamentinį gydymą antidepresantais. Perteklinės diagnostinės intervencijos nerekomenduojamos.

5. Literatūros analizė atskleidė svarbius veiksnius, turinčius įtakos sudėtingos būklės pacientų diagnostikai ir gydymui. Tokiems pacientams reikalinga visapusė medicininė pagalba, kurios sveikatos sistemoje dažnai dar trūksta.

Literatūra

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Association 2022:349-357.
2. TLK-10-AM sisteminis ligų sąrašas.
3. De Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, Van Hemert AM. Somatoform disorders in general practice: Prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *British Journal of Psychiatry* 2004;184(6):470-476. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.6.470>
4. Schaefer R, Hausteiner-Wiehle C, Häuser W, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(47):803-13. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0803>
5. Rometsch C, Mansueto G, Maas Genannt Bermphohl F, Martin A, Cosci F. Prevalence of functional disorders across Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2024;39(6):571-586. <https://doi.org/10.1007/s10654-024-01109-5>
6. Thursby S, Dismore L, Swainston K. Clinical skills development for healthcare practitioners working with patients with persistent physical symptoms (PPS) in healthcare settings: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Med Educ* 2024;24(1):328. <https://doi.org/10.1186/s12909-024-05306-4>
7. Schneider A, Donnachie E, Zipfel S, Enck P. Patients With Somatoform Disorders Are Prone to Expensive and Potentially Harmful Medical Procedures-Results of a Retrospective Cohort Study Over 15 Years. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(25):425-431. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0135>
8. Husain M, Chalder T. Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Lond)* 2021;21(1):13-18. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0947>
9. First MB, Yousif LH, Clarke DE, Wang PS, Gogtay N, Appelbaum PS. DSM-5-TR: overview of what's new and what's changed. *World Psychiatry* 2022;21(2):218-219. <https://doi.org/10.1002/wps.20989>
10. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(16):279-287. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0279>
11. Dunphy L, Penna M, El-Kafsi J. Somatic symptom disorder: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2019;12(11):e231550. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231550>
12. Löwe B, Levenson J, Depping M, Hüsing P, Kohlmann S, Lehmann M, Shedden-Mora M, Toussaint A, Uhlenbusch N, Weigel A. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. *Psychol Med* 2022;52(4):632-648. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004177>
13. Marks EM, Hunter MS. Medically Unexplained Symptoms: an acceptable term? *Br J Pain* 2015;9(2):109-114. <https://doi.org/10.1177/2049463714535372>
14. Smakowski A, Hüsing P, Völcker S, Löwe B, Rosmalen JGM, Shedden-Mora M, Toussaint A. Psychological risk factors of somatic symptom disorder: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *J Psychosom Res* 2024;181:111608. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111608>
15. Jackson JL, Kroenke K. Prevalence, impact, and prognosis of multisomatoform disorder in primary care: a 5-year follow-up study. *Psychosom Med* 2008;70(4):430-4. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816aa0ee>
16. Stieler M, Pockney P, Campbell C, et al. Somatic symptom severity association with healthcare utilization and costs in surgical inpatients with an episode of abdominal pain. *BJS Open* 2022;6(4):zrac046. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac046>
17. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):903-10. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.903>
18. Saunders NR, Gandhi S, Chen S, Vigod S, Fung K, De Souza C, Saab H, Kurdyak P. Health Care Use and Costs of Children, Adolescents, and Young Adults With Somatic Symptom and Related Disorders. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2011295. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11295>
19. Tomenson B, Essau C, Jacobi F, Ladwig KH, Leiknes KA, Lieb R, Meinschmidt G, McBeth J, Rosmalen J, Rief W, Sumathipala A, Creed F; EURASMUS Population Based Study Group. Total somatic symptom score as a predictor of health outcome in somatic symptom disorders. *Br J Psychiatry* 2013;203(5):373-80. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.114405>
20. Iloson C, Praetorius Björk M, Möller A, Sundfeldt K, Bernhardtsson S. Awareness of somatisation disorder among Swedish physicians at emergency departments: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry* 2024;24(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05652-z>
21. Toussaint A, Hüsing P, Kohlmann S, Löwe B. Detecting DSM-5 somatic symptom disorder: criterion validity of the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) and the Somatic Symptom Scale-8 (SSS-8) in combination with the Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale (SSD-12). *Psychol Med* 2020;50(2):324-333. <https://doi.org/10.1017/S003329171900014X>

22. Gordon-Elliott JS, Muskin PR. An approach to the patient with multiple physical symptoms or chronic disease. *Med Clin North Am* 2010;94(6):1207-16, xi.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.08.007>
23. van Dessel N, den Boeft M, van der Wouden JC, Kleinstäuber M, Leone SS, Terluin B, Numans ME, van der Horst HE, van Marwijk H. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(11):CD011142.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011142.pub2>
24. Leaviss J, Davis S, Ren S, Hamilton J, Scope A, Sutton A, Parry G, Buszewicz M, Moss-Morris R, White P. Behavioural modification interventions for medically unexplained symptoms in primary care: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2020;24(46):1-490.
<https://doi.org/10.3310/hta24460>
25. Liu J, Gill NS, Teodorescu A, Li ZJ, Sun J. The efficacy of cognitive behavioural therapy in somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2019;245:98-112.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.114>
26. Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20(1):23-31.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/phenningsen>
27. Morriss R. Role of mental health professionals in the management of functional somatic symptoms in primary care. *Br J Psychiatry* 2012;200(6):444-5.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.104083>
28. Zarean E, Samani ZB, Kheiri S, Torkian S. Comparing depression, anxiety, and quality of life in individuals with cardiac and non-cardiac chest pain. *Front Psychiatry* 2024;14:1302715.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1302715>

SOMATIC SYMPTOM DISORDER: NEW DIAGNOSIS, OLD CHALLENGES

K. Sergejev

Keywords: somatic symptom disorder, somatoform disorder, somatization, medically unexplained symptoms, hypochondriasis, DSM-5.

Summary

Physicians often encounter patients, whose somatic symptoms are difficult to explain even after numerous diagnostic tests, which causes an excessive burden on the health care system. Medical literature often uses terms such as somatoform disorder, somatization, hypochondriasis, etc., which are recommended to be abandoned in recent years, replacing them with newer ones. One of the new diagnosis groups, not yet widely used in Lithuania, are somatic symptoms and related disorders. One of the main disorders of this group is a somatic symptom disorder. It is difficult to identify, based on one or more somatic symptoms that can or not be explained by comorbid pathology, and is accompanied by the patient's excessive concerns, behavior and actions about his condition, which negatively affects his daily life and functionality. Differential diagnosis is important because comorbid mental disorders can either be the cause of the somatic symptom disorder or accompany it. The treatment consists of several steps: regular consultations with the attending physician in order to make the patient aware of his symptoms and to control them; psychological assistance; psychiatrist consultations; pharmacological treatment with antidepressants.

Correspondence to: ksergejev@gmail.com

Gauta 2024-11-18

TYLIOJO SINUSO SINDROMAS: PATOLOGIJA, KLINIKA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Saulė Sinkevičiūtė¹, Dovydas Gutmanas²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*MB „LOR paslaugos“, UAB „InMedica“*

Raktažodžiai: tyliojo sinuso sindromas, lėtinė viršutinio žandikaulio ančio atelektazė, enoftalmas, hipoglobusas, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Tyliojo sinuso sindromas yra reta klinikinė būklė, kuriai būdinga savaiminė viršutinio žandikaulio ančio atelektazė ir akiduobės dugno remodeliacija. Sindromas pasireiškia palaiptamui atsirandančiu enoftalmu ir (arba) hipoglobusu, nesant akiduobės traumos (įskaitant operacijas) ar ankstesnių sinusų ligos simptomų. Pagrindinis patofiziologinis mechanizmas yra osteomeatalinio komplekso obstrukcija. Susiaurėjus natūraliai viršutinio žandikaulio ančio angai, vystosi sinuso hipoventiliacija ir kaupiasi išskyros. Žandinio ančio prieangyje dėl sekreto reabsorbcijos susidaro subatmosferinis slėgis, sukeliantis sinuso subliūškimą ir ipsilateralinės akiduobės dugno įlinkimą į vidų. Diagnozė įtariama kliniškai, tačiau patvirtinama radiologiškai. Kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas leidžia vizualizuoti viršutinio žandikaulio ančio sienelių įtraukimą į vidų, sumažėjusį jo tūrį ir drumstumą. Pagrindinis gydymo metodas yra funkcinė endoskopinė prienosinių ančių operacija, kuria siekiama sumažinti obstrukciją ir atkurti sinuso ventiliaciją. Jei oftalmologiniai defektai išlieka, atliekama akiduobės dugno rekonstrukcija. Nors tyliojo sinuso sindromas pasitaiko retai, jis yra kliniškai reikšmingas, o ankstyva diagnozė ir gydymas gali apriboti chirurginę intervenciją iki endoskopinių procedūrų ir padėti išvengti akiduobės komplikacijų.

Įvadas

Tyliojo sinuso sindromas (angl. Silent sinus syndrome, SSS) – tai retas klinikinis reiškinys, susijęs su savaiminiu viršutinio žandikaulio ančio sienelių griuvimu ir akiduobės dugno nusileidimu [1]. Nepaisant reikšmingų anatominių pokyčių, sindromas pirmiausia pasireiškia oftalmologiniais požymiais, nesant nosies ar sinusų simptomų, todėl buvo įvestas terminas „tylusis sinusas“ [2]. Paprastai diagnozuojamas trečiajame-ketvirtajame gyvenimo dešimtmetyje ir vienodai pasiskirsto tarp lyčių. Daugeliu atvejų pažeidimas būna vienpusis, nors literatūroje aprašyti abipusio sindromo atvejai [2-4]. Dažniausiai pažeidžiamas viršutinio žandikaulio ančio [2, 5-7]. Sindromas gali būti skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis arba spontaniškas yra idiopatinis, o antrinis gali atsirasti dėl veido traumų (įskaitant sukeltas chirurginių intervencijų metu), nosies operacijų, lėtinio rinosinusito ar akiduobės dekompresijos sergant Greivso oftalmopatija [2]. Atsižvelgiant į sindromo retumą, sunku tiksliai įvertinti jo dažnį, o dauguma literatūros šaltinių apsiriboja oftalmologijos, otorinolaringologijos ir radiologijos literatūroje paskelbtais atvejų ir atvejų serijų aprašymais [3, 6]. Pirmąjį viršutinio žandikaulio ančio subliūškimo atvejį aprašė W. Montgomery 1964 m., tačiau pavadinimą įvedė ir diagnozę susistemino C. Soparkar ir kt. 1994 metais [2-5, 7-9].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinių publikacijų duomenimis, išanalizuoti ir susisteminti literatūroje pateiktus duomenis apie tyliojo sinuso sindromo patofiziologiją, klinikinius požymius, diagnostikos metodus ir gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga ir analizė atlikta naudojantis PubMed duomenų baze ir Google Scholar informacijos paieškos sistema. Paieška vykdyta naudojant minėtus raktažodžius anglų kalba. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką, į literatūros apžvalgą įtrauktos viso teksto publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad publikacijos turinys atitinka nagrinėjamą temą. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai

Patofiziologija. Tiksliai TSS patofiziologija iki šiol nėra visiškai aiški, tačiau išskiriamos trys teorijos. Remiantis pagrindine teorija, sindromas išsivysto dėl viršutinio žandikaulio sinuso hipoventiliacijos, kurią sukelia osteomeatalinio komplekso obstrukcija – tai svarbi anatominė sritis po vidurine nosies kriaukle, į kurią atsiveria viršutinio žan-

dikaulio, kaktikaulio ir aktykaulio ančių angos. Obstrukciją gali sąlygoti gleivių susikaupimas, nosies pertvaros ar vidurinės nosies kriauklės iškrypimas, mukocelė ar nosies polipai, kurie uždaro ančio ištekėjimo taką [3-5]. Taip pat aprašyti jatrogeniniai atvejai, kai chirurginės procedūros metu pažeidžiama viršutinio žandikaulio ančio anga [4]. Dėl obstrukcijos sutrinka sinuso ventilacija ir kaupiasi sekretas. Uždaroje sinuso ertmėje dėl dujų reabsorbcijos susidaro subatmosferinis slėgis, todėl viršutinio žandikaulio antyje atsiranda neigiamo slėgio siurbimo efektas. Neigiamas slėgis įtraukia sienelės į sinuso vidų ir lemia laipsnišką viršutinio žandikaulio ančio atelektazę. Laikui bėgant, įtraukiamas ir akiduobės dugnas, todėl keičiasi anatomija ir akiduobės turinio funkcija [2, 3, 5].

Antroji teorija pagrįsta uždegimine erozija. Neląstelinio transudato ir gleivių kaupimasis sinuso ertmėje skatina lėtinio gleivinės uždegimo vystymąsi, o lėtinis uždegimas gali sukelti akiduobės dugno eroziją [2, 3, 5]. Subklinikinio uždegimo metu išskiriami citokinai slopina osteoblastų replikaciją ir kolageno sintezę, taip sudarydami palankias sąlygas osteopenijos vystymuisi, tačiau šiame mechanizme taip pat svarbus neigiamo slėgio vaidmuo [2, 5]. Progresuojanti osteomaliacija ir sumažėjęs osteoblastinis aktyvumas prisideda prie sinuso kaulo įlinkimo į vidų ir akiduobės dugno demineralizacijos [5].

Trečioji teorija susijusi su sinuso hipoplazija. Manoma, kad sindromas išsivysto dėl infekcijos įgimtame hipoplastiniame viršutinio žandikaulio antyje [2, 5].

Klinikinis pasireiškimas. Sindromui būdingas spontaniškas enoftalmas ir hipoglobusas, todėl pasireiškia įvairaus laipsnio veido (akių) asimetrija. Akies obuolys įdumba į akiduobę ir pasislenka žemyn. Stebimas sumažėjęs vyzdžių lygis, viršutinio voko retrakcija, pagilėjusi viršutinio voko vaga, riebalų išnykimas apatiniame voke. Paprastai akispūdis, regėjimo funkcija ir akių judesiai nesutrunka, tačiau galimas diplopijos išsivystymas [2, 3, 5, 10]. Taip pat gali atsirasti diskomforto jausmas aplink pažeistą akiduobę, veido spaudimas ar skausmas [1-3], sinusitas, rinorėja ar užnosinis lašėjimas (gleivių varvėjimas į gerklę, (angl. post-nasal drip) [1]. Sindromas vystosi palaipsniui ir per kelis mėnesius laipsniškai progresuoja [2]. Simptomai vidutiniškai pasireiškia per 4-8 mėnesius [3, 4, 10]. Pacientai dažniausiai kreipiasi į oftalmologą arba otorinolaringologą [5].

Diagnostika. Diagnozuojama remiantis tipišku klinikinių požymių ir radiologinių tyrimų rezultatų deriniu. Išskiriami diagnostiniai kriterijai: spontaniškas enoftalmas ir (arba) hipoglobusas, nosies ar sinusų ligos simptomų nebuvimas, kompiuterinėje tomografijoje matomas viršutinio žandikaulio sinuso susitraukimas, akiduobės traumas ar įgimtų deformacijų nebuvimas anamnezėje [3]. Kompiuterinė tomografija

(KT) yra pirmo pasirinkimo diagnostinis tyrimas, nes leidžia tiksliai įvertinti kaulinius ančio ir akiduobės pokyčius. Specifiškiausi požymiai yra sinuso sienelių įtraukimas į vidų ir su tuo susijęs sinuso tūrio sumažėjimas bei visiškas pažeisto sinuso drumstumas [2, 3, 11]. Kiti galimi požymiai: nosies pertvaros iškrypimas, aktykaulio kablėnės ataugos iškrypimas, išsiplėtusi vidurinė nosies landa, vidurinės nosies kriauklės retrakcija [3, 5, 7, 11]. Apatinė akiduobės sienelė dažniausiai įdubusi ir išretėjusi, o kitos sienelės gali būti plonos, normalios arba šiek tiek sustorėjusios [2, 5, 7]. Akies obuolys paprastai būna pasislinkęs žemyn. Ekstraokulinis raumuo, dažniausiai apatinis tiesusis raumuo, gali nusileisti kartu su akies obuoliu. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali būti naudinga vertinant akiduobės ir minkštųjų audinių struktūras, nors naudojama tik tais atvejais, kai diagnozė neaiški ir svarstomos diferencinės diagnozės [5].

Gydymas. Pagrindinis gydymo būdas yra chirurginis. Gydymo tikslai – atkurti viršutinio žandikaulio sinuso ventilaciją ir drenažą, akies padėtį ir akiduobės dugno aukštį bei užkirsti kelią tolesniam oftalmologinių pokyčių progresavimui. Pirmenybė teikiama funkcinei endoskopinei prienosinių ančių operacijai, kurios metu siekiama pašalinti obstrukciją ir atkurti teigiamą slėgį sinuse. Endoskopiškai atliekama uncinektomija ir antrostomija normalizuoja neigiamą slėgį antyje ir lemia sinuso ertmės išsiplėtimą [2, 5-7, 10]. Antruoju gydymo etapu siekiama atkurti akiduobės tūrį ir simetriją [2]. Nepasiekus klinikinių oftalmologinių simptomų regresijos pirmuoju etapu, atliekama akiduobės rekonstrukcija naudojant implantus. Akiduobės dugnas gali būti pakeltas ir rekonstruotas tos pačios operacijos metu arba vėliau [5].

Dauguma atvejų sėkmingai gydomi taikant funkcinę endoskopinę sinusų operaciją, paliekant akiduobės rekonstrukciją kaip gelbėjimo procedūrą, kai nepavyksta pasiekti simptomų regresavimo [1]. Jei praėjus 6 mėnesiams po sinuso operacijos išlieka kliniškai reikšmingas ir simptomiškas enoftalmas, hipoglobusas ar diplopija, akiduobės dugno atkūrimas yra absoliučiai indikuotinas [2, 5-7, 10].

Išvados

1. Tyliojo sinuso sindromas yra reta, bet kliniškai reikšminga patologija, kuriai būdinga spontaniška viršutinio žandikaulio ančio atelektazė su akiduobės dugno remodeliacija, lemianti laipsniškai atsirandantį enoftalmą ir (arba) hipoglobusą, nesant akiduobės traumos (įskaitant operacijas) ar sinusų ligos.

2. Tiksliai patofiziologija išlieka neaiški, tačiau sindromo išsivystymą lemia osteomeatalinio komplekso obstrukcija, viršutinio žandikaulio sinuso hipoventiliacija ir susidaręs neigiamas slėgis, dėl kurio sinusas subliūksta ir į vidų įlinksta ipsilateralinės akiduobės dugnas.

3. Diagnozė įtariama kliniškai, bet patvirtinama atlikus vaizdo tyrimus. Būdingiausi radiologiniai požymiai yra viršutinio žandikaulio ančio sienelių įtraukimas į vidų ir su tuo susijęs sinuso tūrio sumažėjimas.

4. Funkcinė endoskopinė prienosinių ančių operacija yra veiksmingas gydymo būdas siekiant atkurti sinuso ventiliaciją, o akiduobės dugno rekonstrukcija padeda koreguoti likusius simptominius ir (arba) kosmetinius akiduobės defektus.

Literatūra

- Rosso C, Saibene AM, Felisati G, Pipolo C. Silent sinus syndrome: systematic review and proposal of definition, diagnosis and management. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2022;42(4):305-16.
<https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1598>
- Jovančević L, Čanadanović V, Savović S, Zvezdin B, Komazec Z. Silent sinus syndrome: One more reason for an ophthalmologist to have a rhinologist as a good friend. *Vojnosanitetski Pregled* 2017;74(1):59-63.
<https://doi.org/10.2298/VSP141118141J>
- Chengappa D, Gipson EM, Poonja P, Bhandarkar GP, Rao PK, Kini R. Silent Sinus Syndrome. *SAR J Med Case Rep* 2020;1(1):5-9.
https://sarpublication.com/media/articles/SARJMCR_11_5-9.pdf
- Hlaváčová R, Kuběna T, Černošek P. Silent Sinus Syndrome. *Czech and Slovak Ophthalmology* 2018;74(6):245-8.
<https://doi.org/10.31348/2018/6/5>
- Albadr FB. Silent Sinus Syndrome: Interesting Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal of Clinical Imaging Science* 2020;10:38.
https://doi.org/10.25259/JCIS_62_2020
- Michelle L, Du AT, A Abiri, Kuan EC. Clinical manifestations, management, and outcomes of primary silent sinus syndrome: a systematic review. *Rhinology* 2023;61(4):297-311.
<https://doi.org/10.4193/Rhin23.028>
- Stryjewska-Makuch G, Goroszkiewicz K, Szymocha J, Lisowska G, Misiótek M. Etiology, Early Diagnosis and Proper Treatment of Silent Sinus Syndrome Based on Review of the Literature and Own Experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2022;80(1):113.e1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.08.166>
- Montgomery WW. Mucocele of the maxillary sinus causing enophthalmos. *Eye Ear Nose Throat Monthly* 1964;43:41-44.
- Soparkar CNS, Patrinely JR, Cuaycong MJ, Dailey RA, Kersten RC, Rubin PAD, et al. The Silent Sinus Syndrome. A cause of spontaneous enophthalmos. *Ophthalmology* 1994;101(4):772-8.
[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31267-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31267-X)
- Numa WA, Desai U, Gold DR, Heher KL, Annino DJ. Silent Sinus Syndrome: A Case Presentation and Comprehensive Review of All 84 Reported Cases. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2005;114(9):688-94.
<https://doi.org/10.1177/000348940511400906>
- Illner A, Davidson HC, Harnsberger HR, Hoffman J. The Silent Sinus Syndrome. *American Journal of Roentgenology* 2002;178(2):503-6.
<https://doi.org/10.2214/ajr.178.2.1780503>

SILENT SINUS SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY, SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT S. Sinkevičiūtė, D. Gutmanas

Keywords: silent sinus syndrome, chronic maxillary sinus atelectasis, enophthalmos, hypoglobus, diagnosis, treatment.

Summary

Silent sinus syndrome (SSS) is a rare clinical condition characterized by spontaneous maxillary sinus atelectasis and secondary remodeling of the orbital floor. It typically presents with a gradual onset of enophthalmos and/or hypoglobus in the absence of prior orbital trauma (including surgery) or the previous symptoms of sinus disease. The pathophysiology of SSS is primarily attributed to obstruction of the osteomeatal complex, leading to maxillary sinus hypoventilation, retention of secretions and subsequent development of subatmospheric pressure. This negative pressure causes sinus collapse and inward bowing of the ipsilateral orbital floor, resulting in orbital deformity. Diagnosis is primarily clinical, but definitive confirmation is achieved through radiological imaging, particularly computed tomography (CT), which reveals inward retraction of the sinus walls, reduced sinus volume, and sinus opacification. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) is the treatment of choice, aimed at re-establishing sinus ventilation by relieving the osteomeatal complex obstruction. In cases of persistent ophthalmological symptoms, orbital floor reconstruction may be indicated. Early diagnosis and intervention are critical to reducing the need for more extensive surgical procedures and preventing orbital complications.

Correspondence to: saule.sinkeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-10-28

VESTIBULINĖ PAROKSIZMIJA: KLINIKINIAI POŽYMIAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMO METODAI

Gabija Šegždaitė¹, Kamilė Pociūtė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

Raktažodžiai: vestibulinė paroksizmijs, vestibulinio nervo kompresija, neurovaskulinio konflikto sindromas.

Santrauka

Vestibulinė paroksizmijs (VP) – reta neurologinė būklė, pasireiškianti pasikartojančiais trumpais galvos svaigimo epizodais, trunkančiais iki 1 min. Šių priepuolių priežastis dažniausiai yra VIII galvinio nervo neurovaskulinis suspaudimas. Pagrindinis patogenezės mechanizmas – nervo demielinizacija, sukelianti ektoptines nervų iškrovas. VP diagnozė remiasi anamneze, klinikiniais simptomais ir MRT (3D CISS) bei MRA (3D TOF) vaizdais, kurie leidžia patikimai nustatyti neurovaskulinį kontaktą. Pagrindinis gydymo metodas – mažos karbamazepino arba okskarbazepino dozės, kurios reikšmingai sumažina simptomus daugumai pacientų. Chirurginė mikrovasculinė dekompresija rekomenduojama tik išskirtiniais atvejais.

Įvadas

Vestibulinė paroksizmijs (VP) – tai būklė, kuriai būdingi pasikartojantys trumpi galvos svaigimo epizodai, dažnai trunkantys trumpiau nei minutę. Šie priepuoliai gali pasireikšti klasteriais dienos metu ir būti dėl smegenėlių-tilto kampe esančių arterijų kontakto ir pulsacijos, taip spausdami VIII galvinį nervą [1,2]. Kai kuriems pacientams svaigimo priepuoliai pasireiškia ramybėje, kitiems – susiję su judesiais, ypač galvos pasukimu. Dažniausiai pasitaikantis papildomas simptomas – stovėsenos ar eisenos nestabilumas [3]. Pagrindinis vestibulinės paroksizmijs mechanizmas yra nervo CNS dalies (oligodendroglijos) demielinizacija, sukelianti pažeidimą ir ektoptines nervų iškrovas, rečiau laidumo sutrikimus [1]. Tik derinant klinikinių ir instrumentinių tyrimų rezultatus galima diagnozuoti šį sutrikimą, nes kai kuriems pacientams neurovaskulinis kontaktas yra normalus anatomicinis variantas, nesukeliantis simptomų [4,5]. Nustatyta, kad neurovaskulinio suspaudimo vietai geriausiai tinka MRT

CISS seka, suteikianti patikimiausią neurovaskulinio kontakto vaizdą [6]. Daugumai gydymas karbamazepinu arba okskarbazepinu reikšmingai sumažina priepuolių dažnį, intensyvumą bei trukmę [3]. Galimas chirurginis gydymas, kai medikamentai nepadeda arba pacientas netoleruoja vaistų šalutinio poveikio [1].

Tyrimo tikslas – apžvelgti literatūroje aprašomus VP būdingus simptomus, diagnostiką bei gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Siekiant apžvelgti ligą, literatūros šaltinių buvo ieškota PubMed, Google Scholar bei UpToDate duomenų bazėse. Paieškai panaudoti raktažodžiai anglų kalba: „vestibular paroxysmia“, „vestibular nerve compression“, „neurovascular conflict syndrome (NVCS)“.

Tyrimo rezultatai

Klinikiniai simptomai. Remiantis Bárány draugijos gairėmis [7], VP diagnozė daugiausia grindžiama paciento anamneze ir turi atitikti 1 lentelėje išvardytus diagnostikos kriterijus.

VP būdinga lėtinė eiga, paprastai neprovokuoti, dažni (nuo 30 per dieną iki keleto per metus) priepuoliai. Daliai pacientų priepuolius provokuoja galvos pasukimas į dešinę arba į kairę vertikaloje padėtyje, o hiperventiliacija be svaigimo papildomai gali sukelti ir nistagmą. Priepuolio metu dažniausiai stebimas horizontalus-rotacinis nistagmas, kurio trukmė sutampa su priepuoliu, o greitoji fazė nukreipta į pažeistą pusę. Klausos simptomai, pavyzdžiui, vienpusis tinitas arba hiperakuzija, taip pat būdingi. Jei simptomai pasireiškia kartu su VII galvinio nervo simptomais, gali atsirasti hemifacialinis spazmas. Dauguma pacientų reaguoja į gydymą karbamazepinu (200-800 mg/d.) ar okskarbazepinu (300-900 mg/d.), nors gydymo efektyvumui įrodyti trūksta klinikinių tyrimų [7].

Diagnostika. Apie 4 proc. patiriančių galvos svaigimą galėtų būti priskirti VP kategorijai [3]. Išskirti du amžiaus

pikai, kai šis sindromas dažniausiai pasireiškia: pirmasis jauname amžiuje dėl dažnai įgimtų vertebrobazilinių kraujagyslių anomalijų, antrasis – 40-70 m. amžiaus grupėje dėl aterosklerozinių pokyčių, kraujagyslių pailgėjimo ir stipresnių pulsacijų, susijusių su hipertenzija [1]. Išsami paciento anamnezė, neurootologinis ir vaizdo tyrimai padeda nustatyti teisingą diagnozę [8]. Apie pusę pacientų, kuriems vertinamos vestibulinės ir klausos funkcijos, tarp priepuolių pasireiškia lengvas ar vidutinis vienpusis funkcijos sutrikimas. VIII galvinio nervo arterinis (rečiau veninis) suspaudimas dažnai matomas MRT, naudojant 3D CISS ir MR angiografijos 3D TOF sekas [3]. CISS – tai T2 MRT seka, užtikrinanti aiškų kontrastą tarp hipointensyvių galvinių nervų ir hiperintensyvaus aplinkinio likvoro. Ši seka dažnai naudojama smulkių anatominių struktūrų, tokių kaip kaukolės nervai ir neurovaskuliniai ryšiai, vertinimui. Atliekant CISS seką, CSF nebuvimas tarp kraujagyslės ir nervo laikomas kontaktu [6]. Tyrime su 32 VP sergančiais pacientais 95 % atvejų nustatytas neurovaskulinis suspaudimas galinėje VIII nervo srityje, o 42 % – abipusis suspaudimas [3]. Atstumas tarp smegenų kamieno ir spaudžiančių kraujagyslių svyruoja nuo 0,0 iki 10,2 mm. Anot vieno tyrimo, 75 % atvejų spaudžianti kraujagyslė buvo priekinė apatinė smegenėlių arterija (AICA), 5 % užpakalinė apatinė smegenėlių arterija (PICA), 10 % vena, 10 % slankstelinė arterija (VA) [4]. 2019 m. B. Ihtijarevic ir bendraautorių aprašytame tyrime AICA visais atvejais buvo suspaudžiančioji kraujagyslė [9]. Suspaudimas gali būti randamas ir sveikiems žmonėms, todėl jis laikomas patologiniu tik esant klinikiniam simptomams [3,4].

Gydymas. Mažos karbamazepino (200-600 mg/d.) arba okskarbazepino

1 lentelė. Vestibulinės paroksizmos diagnostikos kriterijai [7].

Vestibulinė paroksizma (turi atitikti visus kriterijus)	
tikroji	tikėtina
≥10 spontaniškų, rotacinio ar nerotacinio pobūdžio galvos svaigimo priepuolių	≥5 rotacinio ar nerotacinio pobūdžio galvos svaigimo priepuolių
Kiekvieno priepuolio trukmė iki 1 min.	Kiekvieno priepuolio trukmė iki 5 min.
Panašus pasireiškimas tam pačiam pacientui	Panašus pasireiškimas tam pačiam pacientui
Atsakas į gydymą karbamazepinu/okskarbazepinu	Spontaniški ar provokuojami tam tikrų galvos judesių
Liga neatitinka kitos diagnozės	Liga neatitinka kitos diagnozės

(300-900 mg/d.) dozės dažnai yra veiksmingos gydant VP ir daugeliu atvejų labai palengvina simptomus [1,10,11]. Ilgalaikėje perspektyvoje 74 % pacientų visiškai išnyko priepuoliai, iš jų 56 % be medikamentų, o kitiems tęsiant gydymą. 26 % pacientų, kuriems priepuoliai išliko, jų dažnis žymiai sumažėjo: 45 % atvejų reikėjo medikamentų, o 55 % pagerėjo jų nevartojant [12]. Jei minėti vaistai nepadeda, fenitoinas arba valproinė rūgštis [8], gabapentinas ar lakozamidas [12] yra alternatyvios galimybės, tačiau šią nuomonę pagrindžiančių tyrimų yra nedaug. Chirurginė mikrovaskulinė dekompresija yra paskutinė galimybė pacientams, kuriems medikamentai nepadeda. Ji dar taikoma išimtiniais atvejais, kai nervą suspaudžia ne kraujagyslės, o navikas ar cista [1]. Chirurginis gydymas paprastai nerekomenduojamas dėl smegenų kamieno infarkto rizikos, kurią sukelia intraoperaciniai arba pooperaciniai kraujagyslių spazmai. Be to, dažnai sunku tiksliai nustatyti pažeistą pusę, todėl kai kuriais atvejais procedūra yra mažiau patikima [10].

Išvados

1. VP būdingas spontaniškas, lėtinis, trumpas, priepuolinis, dažniausiai neprovokuotas galvos svaigimas, kurį gali lydėti pusiausvyros nestabilumas, spengimas ausyje, hiperakuzija.

2. VP diagnozė nustatoma remiantis išsamią anamnezę ir klinikinį ištyrimą, o jos patvirtinimui naudojamos MRT 3D CISS ir MRA 3D TOF sekos, leidžiančios nustatyti vestibulinio nervo neurovaskulinį suspaudimą.

3. Mažos karbamazepino (200-600 mg/d.) ar okskarbazepino (300-900 mg/d.) dozės veiksmingai mažina simptomus, o chirurginė mikrovaskulinė dekompresija taikoma tik išimtiniais atvejais.

Literatūra

- Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Vestibular paroxysmia: a treatable neurovascular cross-compression syndrome. *J Neurol* 2016;263:90. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7973-3>
- Cowen JE, Tehrani MS, Connor SE. The association of vascular loops within the internal auditory meatus or contacting the vestibulo-cochlear nerve with audio-vestibular symptoms. A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology* 2024;ajnr.A8486. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8486>
- Hüfner K, Barresi D, Glaser M, Linn J, Adrion C, Mansmann U, et al. Vestibular parox-

- ysmia: Diagnostic features and medical treatment. *Neurology* 2008;71(13):1006-14.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000326594.91291.f8>
4. Best C, Gawehn J, Krämer HH, Thömke F, Ibis T, Müller-Forell W, et al. MRI and neurophysiology in vestibular paroxysmia: contradiction and correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(12):1349-56.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305513>
 5. De Carpentier J, Lynch N, Fisher A, Hughes D, Willatt D. MR imaged neurovascular relationships at the cerebellopontine angle. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(4):312-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1996.tb01077.x>
 6. Karamitros A, Kalamatianos T, Stranjalis G, Anagnostou E. Vestibular paroxysmia: Clinical features and imaging findings; a literature review. *J Neuroradiol* 2022;49(2):225-33.
<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2021.07.007>
 7. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, Straumann D, Jen JC, Carey J, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. *Journal of Vestibular Research* 2017;26(5-6):409.
<https://doi.org/10.3233/VES-160589>
 8. Swain S, Shajahan N, Acharya S. A scoping review of vestibular paroxysmia: An acute disabling clinical entity. *Journal of Acute Disease* 2020;9(6):248.
<https://doi.org/10.4103/2221-6189.299179>
 9. Ihtijarevic B, Van Ombergen A, Celis L, Maes LK, Wuyts FL, Van de Heyning PH, et al. Symptoms and signs in 22 patients with vestibular paroxysmia. *Clinical Otolaryngology* 2019;44(4):682-7.
<https://doi.org/10.1111/coa.13356>
 10. Bayer O, Brémová T, Strupp M, Hüfner K. A randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial (Vestparoxy) of the treatment of vestibular paroxysmia with oxcarbazepine. *J Neurol* 2018;265(2):291-8.
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8682-x>
 11. Chen CC, Lee TY, Lee HH, Kuo YH, Bery AK, Chang TP. Vestibular paroxysmia: Long-term clinical outcome after treatment. *Front Neurol* 2022;13:1036214.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1036214>
 12. Steinmetz K, Becker-Bense S, Strobl R, Grill E, Seelos K, Huppert D. Vestibular paroxysmia: clinical characteristics and long-term course. *J Neurol* 2022;269(12):6237.
<https://doi.org/10.1007/s00415-022-11151-6>

VESTIBULAR PAROXYSMIA: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT METHODS

G. Šegždaitė, K. Pociūtė

Keywords: vestibular paroxysmia, vestibular nerve compression, neurovascular conflict syndrome (NVCS).

Summary

Vestibular paroxysmia (VP) is a rare neurological condition characterized by recurrent short episodes of vertigo lasting up to one minute. These episodes are most commonly caused by neurovascular compression of the eighth cranial nerve. The primary pathogenesis mechanism is nerve demyelination, leading to ectopic nerve discharges. The diagnosis of VP is based on patient history, clinical symptoms, and MRI imaging (3D CISS and 3D MRA TOF), which reliably identify neurovascular contact. The primary treatment approach involves low doses of carbamazepine or oxcarbazepine, which significantly reduce symptoms in most patients. Surgical microvascular decompression is recommended only in exceptional cases.

Correspondence to: gabijasegzdaite@gmail.com

Gauta 2024-12-03

LIETUVOJE REGISTRUOTŲ VAISTŲ KITOMS PATOLOGIJOMS VAIDMUO GYDANT OSTEOARTROZĘ

Jonas Tamošiūnas¹, Alfredas Smailys², Augustinas Rimkūnas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,
Ortopedijos-traumatologijos klinika

Raktažodžiai: osteoartrozė, pridėtinės vertės vaistai, teriparatidas, infliksimabas, metforminas.

Santrauka

Osteoartrozė yra viena plačiausiai paplitusių sąnarių ligų pasaulyje. Manoma, kad ateityje šios ligos dažnis augs dėl rizikos veiksnių, tokių kaip senstanti visuomenė ir mažas fizinis aktyvumas. Šiuo metu vyksta tyrimai, skirti atrasti veiksmingą medikamentinį šio sutrikimo gydymą, tačiau patvirtintų ligą modifikuojančių vaistų nėra. Osteoartrozės patogenezėje skiriami trys endotipai (pokremzlinio kaulo, kremzlės ir sinovito), kurie turėtų būti terapinių vaistų taikiniai. Šiuo metu atliekami tyrimai su pridėtinės vertės vaistais. Tai vaistai, patvirtinti gydyti pagrindinį susirgimą, kurie gali būti efektyvūs gydant ir kitas ligas. Pavyzdžiui, metforminas skirtas gydyti cukrinį diabetą, tačiau pastebėta, kad jis turi teigiamą poveikį sergantiesiems osteoartroze.

Tyrimo tikslas – analizuoti ir apžvelgti didžiausią potencialą turinčius pridėtinės vertės vaistus, kurie gali būti vartojami Lietuvoje gydant osteoartrozę.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta mokslinės literatūros analizė, naudojant PubMed, Google Scholar ir Science Direct duomenų bazes. Mokslinių straipsnių paieškai naudoti nurodyti raktažodžiai ir jų kombinacijos: osteoarthritis, repurposed drugs, teriparatide, infliximab, metformin (osteoartrozė, pridėtinės vertės vaistai, teriparatidas, infliksimabas, metforminas).

Rezultatai. Pasirinktos trys sisteminės analizės, publikuotos žurnaluose su aukštesniu nei 4 reikšmės faktoriu (Impact Factor). Remiantis atliktomis analizėmis, buvo pasirinkti trys vaistai, turintys pridėtinę vertę: teriparatidas, infliksimabas ir metforminas. Šie vaistai turi potencialą ateityje būti skiriami osteoartrozei gydyti ir yra registruoti Lietuvoje. Vėliau buvo atlikta šių vaistų apžvalga duomenų bazėse. Iš viso buvo rasta 50 publi-

kacijų, kurios aptariamoms šiame darbe.

Išvados. Teriparatidas, infliksimabas ir metforminas ikiklinikiniuose tyrimuose turėjo teigiamą poveikį, stabdydami struktūrinį osteoartrozės progresavimą. Atlikti tyrimai rodo, kad teriparatidas ir metforminas gali būti potencialūs ligą modifikuojantys vaistai osteoartrozei gydyti.

Ivadas

Osteoartrozė (OA) yra degeneracinė sąnarių liga, kuri sukelia skausmą, sąnarių tinimą, sąstingį ir apriboja asmens galimybę judėti. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2019 metais osteoartroze sirgo daugiau kaip 500 milijonų žmonių visame pasaulyje. Prognozuojama, kad dėl visuomenės senėjimo ir augančio nutukusių žmonių skaičiaus, sergamumas osteoartroze artimiausiais dešimtmečiais didės [1]. Šiuo metu nėra patvirtintų ligą modifikuojančių vaistų osteoartrozei gydyti, taikomas tik simptominis gydymas [2]. Tokiam gydymui priskiriama medikamentinė terapija simptomus lengvinančiais preparatais, įskaitant paracetamolį, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ir kortikosteroidus. Svarbi ir gyvenamosios modifikacija – antsvorio mažinimas, mankšta ir savišvieta [3]. Tuo tarpu osteoartrozė yra nevienalytė liga, kurią gali lemti genetiniai, amžiniai ar trauminiai pakitimai [4]. Patogenezės požiūriu svarbūs kremzlės ir pokremzlinio kaulo pažeidimai, taip pat sinovijoje (sąnario kapsulėje) vykstantis uždegimas. Vaistų osteoartrozei gydyti veikimas turėtų būti pagrįstas molekuliniais mechanizmais, kuriais grindžiama ir ligos patogenezė [5]. Naujų vaistų sukūrimas yra brangus ir ilgas procesas, dažniausiai trunkantis per 10 metų, todėl didėja susidomėjimas ir daugėja tyrimų apie pridėtinės vertės vaistus. Pridėtinės vertės vaistai (PVV) – tai vaistai, kurie sukurti ir patvirtinti gydyti pagrindinę patologiją, tačiau gali būti veiksmingi ir prieš kitas ligas [6]. Toks metodas sutrumpina vaisto kūrimo laiką, nes vaisto saugumas ir farmakokinetinės savybės jau

būna ištirtos [2]. Pristatomame tyrime, remiantis moksline literatūra, analizuojamas Lietuvoje registruotų PVV vaidmuo gydant osteoartrozę.

Tyrimo tikslas – analizuoti ir apžvelgti didžiausią potencialą turinčius pridėtinės vertės vaistus osteoartrozei gydyti, kurie šiuo metu yra registruoti Lietuvoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros apžvalga. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta naudojant PubMed, Google Scholar ir Science Direct duomenų bazes. Pradžioje buvo pasirinktos trys reikšmingiausios pastarųjų penkerių metų sisteminės publikacijos žurnaluose, kurių reikšmės faktorius (angl. Impact Factor) yra ne mažesnis nei 4. Remiantis šiais straipsniais, identifikuoti trys pridėtinės vertės vaistai osteoartrozei gydyti (teriparatidas, infliksimabas, metforminas). Šie vaistai buvo patikrinti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos tinklalapyje, kad būtų registruoti Lietuvoje. Tuomet, naudojantis jau minėtomis duomenų bazėmis, atlikta išvardintų vaistų apžvalga. Publikuotuose laboratoriniuose *in vitro* ir *in vivo* tyrimuose, taip pat klinikiuose tyrimuose, buvo vertinamas vaisto veikimo mechanizmas ir galimas teigiamas klinikinis poveikis osteoartrozei. Paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: osteoarthritis, repurposed drugs, teriparatide, infliximab, metformin (osteoartrozė, pridėtinės vertės vaistai, teriparatidas, infliksimabas, metforminas).

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Tyrimui buvo atrinktos trys pastarųjų penkerių metų literatūros apžvalgos, iš kurių buvo išrinkti trys pridėtinės vertės vaistai (teriparatidas, infliksimabas ir metforminas), turintys potencialą ateityje būti skiriami osteoartrozei gydyti ir kurie yra registruoti Lietuvoje. Šie vaistai veikia skirtingus ligos (osteoartrozės) endotipus. Taip pat buvo atlikta išvardytų vaistų apžvalga duomenų bazėse. Iš viso buvo rasta 50 publikacijų, kurios yra aptariamose šiame darbe.

Remiantis literatūros apžvalga, teriparatidas sulėtina osteoartrozės progresavimą, sumažindamas kremzlės degeneraciją ir padidindamas chondrocitų proliferaciją. Pagrindiniai su šiuo vaistu atlikti tyrimai nurodyti 1 lentelėje. Savo ruožtu, infliksimabas slopina vieno svarbiausių uždegiminių citokinų (TNF- α) osteoartrozės patogenezėje veikimą. Metforminas slopina kremzlę ardančių genų ekspresiją ir padidina kremzlę išsaugančių veiksnių lygį, tokiu būdu apsaugodamas nuo tolesnio osteoartrozės progresavimo. Tyrimų su metforminu santrauka pateikta 2 lentelėje.

Osteoartrozės fenotipai ir endotipai. Osteoartroze sergantiems pacientams būdingas skirtingas klinikinis ir struktūrinis ligos pasireiškimas, todėl OA potipių nustatymas gali padėti identifikuoti tikslinei terapijai tinkamus vaistus. Šie

potipiai gali būti įvardijami kaip klinikiniai fenotipai arba molekuliniai endotipai. Klinikinis fenotipas apibrėžiamas kaip ligos pasireiškimas, kuriam būdingi pastebimi klinikiniai požymiai, tokie kaip etiologiniai ir rizikos veiksniai. Endotipas atspindi skirtingus patofiziologinius ligos mechanizmus, įskaitant ląstelinius, molekulinus ir biomechaninius signalinius kelius. Yra išskiriami trys pagrindiniai molekuliniai endotipai: 1) pokremzlinio kaulo pokyčių nulemtas endotipas, 2) kremzlės pokyčių nulemtas endotipas, 3) sinovito nulemtas endotipas. Pridėtinės vertės vaistų tyrimai, siekiant nustatyti tikslią terapiją, turėtų remtis osteoartrozės endotipais, kurie yra pagrindiniai ligos progresavimo veiksniai [7].

Pokremzlinio kaulo pokyčių nulemtas endotipas.

Pagrindinės pokremzlinio kaulo funkcijos yra maistinių medžiagų tiekimas, metabolizmas, fiziologinis ir nefiziologinis apkrovos (šoko) sugėrimas, taip pat kaulų dengiančios kremzlės palaikymas. Pokyčiai, turintys įtakos pokremzlinio kaulo ląstelių metabolizmui bei struktūriniam vientisumui, kaulo ir kremzlės kompleksą padaro jautresnį dideliame krūviui ar net sukelia nenormalias reakcijas į fiziologinę krūvį [8]. Mikrostruktūrinius pokyčius pokremzliniame kaule lemia remodeliavimosi procesas, dėl kurio susidaro kaulinės išaugos, žinomos kaip osteofitai [9]. Šis kaulų remodeliacijos procesas yra sąveikos tarp kaulo formavimosi ir kaulo rezorbcijos rezultatas. Įdomu tai, kad vis daugiau tyrimų rodo, jog kaulo rezorbcija daugiausia vyksta ankstyvoje OA stadijoje, o kaulo formavimasis – vėlyvoje [10]. Vėlesnėse ligos stadijose pokremzliniame kaule atsiranda cistų ir yra pažeidžiami kaulų čiulpai [11]. OA modelių tyrimuose su pelėmis pastebėta, kad pokremzlinio kaulo pokyčiai įvyksta 6 savaitę, tai yra anksčiau už pirminį kremzlės pažeidimą, kuris prasideda 11 savaitę [12]. Tai rodo, kad osteoartrozės gydymo taikinyms gali būti pokremzlinis kaulas [13].

Kremzlės pokyčių nulemtas endotipas. Vienas pagrindinių osteoartrozės patogenezės veiksnių yra homeostazės tarp ekstraląstelinės matricos komponentų sintezės ir skilimo sutrikimas. Dėl šio disbalanso kremzlė suminkštėja, sutrūkinėja, suplonėja ir tampa lengviau pažeidžiama [14]. Sąnarių homeostazės pusiausvyros palaikymas yra sudėtingas procesas, o su senėjimu susiję procesai ir kiti rizikos veiksniai šią pusiausvyrą dar labiau sutrikdo [15]. Sergant osteoartroze chondrocitai laipsniškai aktyvuojami, o uždegiminiai mediatoriai iš chondrocitų ir sinoviocitų sukelia oksidacinį stresą bei sąnarių pažeidimus, išskirdami reaktyviuosius deguonies junginius. Tokiu būdu dar labiau sutrikdoma kremzlės medžiagų apykaita [16]. Progresuojantis kremzlės irimas yra vienas pagrindinių ligą modifikuojančių vaistų osteoartrozei gydyti terapinis taikinyms [17].

Sinovito (sąnario kapsulės uždegimo) nulemtas endotipas. Sergant osteoartroze vyksta sinovijos hipertrofija

ir hiperplazija. Sinovija infiltruojama uždegime dalyvaujančiomis ląstelėmis (daugiausia makrofagais, CD4+, putliosiomis ląstelėmis ir B limfocitais) ir uždegiminiais citokiniais (tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α), interleukino-1 β ir interleukino-6) [18]. Minėtos uždegiminės ląstelės ir citokinai ardo kremzlę bei inicijuoja uždegiminę kaskadą sergant osteoartraze [19]. Sinovitas yra susijęs su skausmu ir struktūriniais pažeidimais sąnariuose, todėl tikimasi, kad gydymas, orientuotas į sinovijos uždegiminius procesus, gali padėti palengvinti simptomus ir sustabdyti, panaikinti arba užkirsti kelią struktūriniais pažeidimams [20].

**Vaistai, veikiantys pokremzlinio kaulo pokyčių nu-
lemtą endotipą: teriparatidas.** Teriparatidas (PTH (1-34)) yra rekombinantinė parathormono (PTH) forma. Parathormonas yra natūraliai prieskydinių liaukų gaminamas hormonas žmogaus organizme, kurį sudaro 84 aminorūgštys, tuo tarpu teriparatidas susideda iš 34 aminorūgščių [21]. Šis vaistas pasižymi anaboliniu poveikiu ir yra skiriamas osteoporozėi gydyti [22]. Teriparatidas skatina osteoblastų pirmtakų brendimą ir diferenciaciją, naujo kaulinio audinio susidarymą ir slopina osteoblastų ir osteocitų apoptozę [23]. Tyrimai rodo, kad teriparatidas gali būti veiksmingas gydant ir osteoartrazę [24]. Neseniai atlikta sisteminė apžvalga, į kurią buvo įtraukti 22 *in vivo* tyrimai su gyvūnais ir 11 *in vitro* tyrimų, atskleidė, kad teriparatidas sulėtina osteoartrazės progresavimą, sumažindamas kremzlės degeneraciją ir padidindamas chondrocitų proliferaciją [25]. Dabartinė

rekomenduojama osteoporozės gydymo teriparatidu trukmė yra ne ilgesnė nei 2 metai dėl galimo šio vaisto ryšio su osteosarkoma, nors 15 metų trukmės tyrime stebint pacientų grupę tokia komplikacija nebuvo fiksuota [26].

Sąnario kremzlės ribotas regeneracijos potencialas, todėl ieškoma būdų, kaip ištaisyti kremzlės pažeidimą ir atitolinti ar net išvengti osteoartrazės. Žmogaus kaulų čiulpu stromos ląstelės (žinomos kaip mezenchiminės kamieninės ląstelės) gali tapti sprendimu, leidžiančiu ištaisyti kremzlės defektus. Vis dėlto kaulų čiulpu chondrogenezės metu atsiranda ir hipertrofija, dėl kurios susidaro į kaulą panašus audinys, netinkamas kremzlės defektams taisyti. PTH (1-34) gali būti potencialiai naudingas slopinant žmogaus kaulų čiulpu stromos ląstelių hipertrofiją, tačiau atliktas tyrimas parodė, kad šis preparatas slopina ir genus, atsakingus už chondrogenezę [27]. *In vitro* tyrimu su pelių kelio sąnario chondrocitais nustatyta, kad teriparatido vartojimas sumažino makrofagų ir limfocitų infiltraciją, o tai savo ruožtu sumažino kremzlės irimą ir sąnarių skausmą. Šis vaistas pasižymėjo ir stipriu priešuždegiminiu poveikiu, daugiausia slopindamas TNF- α sukeltą uždegimą [28].

Atlikus tyrimą su 12, 45 ir 60 savaičių amžiaus pelėmis buvo nustatyta, kad gydymas poodinėmis teriparatido injekcijomis sumažino degeneracinius temporomandibulinio sąnario pokyčius ir pagerino pokremzlinio kaulo mikroarchitektūrą, padidindamas osteoblastų skaičių senstančiuose pelėse. Be to, PTH (1-34) slopino p16, senėjimo biožymens

1 lentelė. Teriparatido vaidmuo gydant osteoartrazę.

Tyrimas (autorų grupė, metai)	Tyrimo aprašymas	Nustatytas teriparatido poveikis sergant osteoartraze
<i>In vitro</i> tyrimai		
Music ir kt. (2020) [27]	Buvo tiriamas PTH (1-34) poveikis žmogaus kaulų čiulpu stromos ląstelių chondrogenzei ir hipertrofijai	Buvo pastebėta sumažėjusi hipertrofiją lemiančio geno ekspresija žmogaus kaulų čiulpu stromos ląstelėse, veikiamose PTH (1-34), tačiau antrą tyrimo savaitę buvo slopinama ir chondrogenezė
Liang ir kt. (2023) [28]	Buvo naudojami pirminiai pelių sąnarių chondrocitai, siekiant nustatyti teriparatido poveikį sinovijos uždegimui ir kremzlės irimui sergant osteoartraze	Nustatyta, kad teriparatidas gali slopinti sinovijos uždegimą ir kremzlės irimą, slopindamas citokino TNF- α sukeltą per didelę MMP-13 ekspresiją
<i>In vivo</i> tyrimai		
Cui ir kt. (2020) [29]	Tyrimui buvo naudojamos 12, 45 ir 60 savaičių amžiaus pelės; 45 savaičių amžiaus pelėms į poodį buvo švirkščiamas žmogaus PTH (1-34) (40 μ g/kg per dieną) arba lygiavertė nešiklio dozė (1 mmol/l acto rūgšties fosfatiniame buferiniame tirpale) 5 dienas per savaitę, 4 savaites; buvo siekiama išsiaiškinti teriparatido poveikį senstančiuoms pelėms, turinčiuoms pokyčių, panašių į temporomandibulinio sąnario osteoartrazę	Gydymas teriparatidu gali sumažinti senescencinių ląstelių kaupimąsi pokremzliniame kaule, slopindamas p16, ir pagerinti kaulų čiulpu mikroapliną, sukurdamas sąlygas kaulų remodeliavimo procesui
Chen ir kt. (2021) [30]	Jūrų kiaulyčių osteoartrazės modelis; į kelio sąnarį (intraartikuliariai) buvo leidžiamas teriparatidas arba nešiklis 1 kartą per savaitę, 3 mėnesius	Intraartikulinės PTH (1-34) injekcijos pagerino osteoartrazės eigą, tiesiogiai veikdamos kremzlę, o ne pokremzlinį kaulą

ekspresiją, o tai rodo, kad teriparatidas gali pagerinti su amžiumi susijusius pokyčius, panašius į temporomandibulinio sąnario osteoartrozę [29]. Tyrimas su jūrų kiaulytėmis atskleidė, kad teriparatidas (skiriamas intraartikuliariai) pagerino osteoartrozės eigą tiesiogiai veikdamas kremzlę, išsaugodamas glikozaminoglikaną ir sumažindamas chondrocitų apoptozę, nors ankstesni tyrimai parodė, kad poodinės PTH (1-34) injekcijos palengvina osteoartrozę tik pagerindamos pokremzlinio kaulo būklę (1 lentelė) [30]. Šiuo metu laukiama klinikinio tyrimo rezultatų (NCT03072147). Šiuo tyrimu siekiama išsiaiškinti teriparatido poveikį kremzlės regeneracijai gydant žmogaus kelio osteoartrozę [31]. Rekomenduojama teriparatido dozė šiuo metu yra 20 mikrogramų vieną kartą per parą, leidžiant po šlaunies ar pilvo srities oda, o ilgiausia vartojimo trukmė – 24 mėnesiai [32].

Vaistai, veikiantys sinovito (sąnario kapsulės uždegimo) endotipą: infliksimabas. Infliksimabas yra mo-

nokloninis IgG1 antikūnas prieš TNF- α , kuris pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, tiesiogiai prisijungdamas prie TNF- α ir blokuodamas jo prisijungimą prie receptorių [33]. Šis vaistas vartojamas tokioms imuninės sistemos ligoms kaip reumatoidinis artritas (RA), Krono liga, opinis kolitas, ankilozinis spondilitas, psoriazinis artritas ir psoriazė gydyti [34]. Blokuojamas TNF- α yra uždegiminis citokinas, kuris atlieka svarbų vaidmenį osteoartrozės patogenezėje slopindamas proteoglikano komponentų ir kolageno sintezę. Jis taip pat skatina ekstraląstelinės matricos komponentų irimą, padidindamas citokinų IL-6 ir IL-8 išsiskyrimą [35]. Dėl šių priežasčių TNF- α laikomas potencialiu taikiniu gydant osteoartrozę [36]. Atliktas tyrimas parodė, kad pacientams, kurie sirgo reumatoidiniu artritu ir kuriems radiologiškai buvo patvirtinta plaštakų osteoartrozė, gydymas infliksimabu sumažino osteoartrozės progresavimą distaliniuose interfalanginiuose sąnariuose [37]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų

2 lentelė. Metformino vaidmuo gydant osteoartrozę.

Tyrimas (autorių grupė, metai)	Tyrimo aprašymas	Nustatytas metformino poveikis sergant osteoartroze
<i>In vitro</i> tyrimai		
Na HS ir kt. (2021) [43]	Sąnarinės kremzlės buvo paimtos iš pacientų, sirgusių osteoartroze, kuriems buvo atliekama artroplastika arba sąnario keitimo operacija; žmogaus chondrocitai buvo kultivuojami su metforminu ir IL-1 β 24 valandas	MMP-1, MMP-3 ir MMP-13 koduojančių genų ekspresija buvo sumažėjusi kultūrose su metforminu, tuo tarpu TIMP-1 ir TIMP-3 mRNR lygis buvo padidėjęs; taip pat buvo pastebėtas AMPK lygio padidėjimas
Schadler P ir kt. (2021) [44]	Chondrocitai iš 14 suaugusių moterų, kurioms buvo atlikta kelio artroplastika dėl galutinės stadijos OA, buvo kultivuojami ir stimuliuojami metforminu	Metforminas sumažino katabolinių genų ADAMTS5 ir MMP-1 ekspresiją
<i>In vivo</i> tyrimai		
Park M-J ir kt. (2019) [45]	Žiurkės su eksperimentiniu OA buvo gydomos mezenchiminėmis kamieninėmis ląstelėmis iš žmogaus riebalinio audinio kartu su metformino stimuliacija arba be jos	Antinociceptinis ir chondroprotektinis mezenchiminių kamieninių ląstelių, stimuliuotų metforminu, poveikis buvo geresnis nei nestimuliuotų ląstelių
Belenska-Todorova L. ir kt. (2021) [46]	Pelių OA modelis; metformino ir alendronato derinys buvo skiriamas <i>per os</i>	Histologiškai buvo nustatyta sumažėjusi kremzlės degeneracija po gydymo metformino ir alendronato deriniu lyginant su kontroline grupe
Wang C ir kt. (2020) [47]	Pelių OA modelis; metforminas buvo skiriamas intraartikuliariai	Intraartikuliariai vartojamas metforminas sumažino kremzlės pažeidimą, padidino proteoglikanų ekspresiją ir sumažino sinovijos storį
Klinikiniai tyrimai		
Lu CH ir kt. (2018) [48]	Pacientai, sergantys OA ir 2 tipo cukriniu diabetu; 968 vartojo metformino ir COX-2 inhibitoriaus derinį, 1936 nevartojo metformino; 10 metų stebėseną; buvo vertinamas sąnario keitimo operacijos reikalingumas	Metformino ir COX-2 inhibitoriaus derinį vartojusiems pacientams buvo atlikta mažiau sąnarių keitimo operacijų, palyginti su kontroline grupe (p = 0,003)
Wang Y ir kt. (2019) [49]	Osteoartrozės iniciatyvos duomenys; 56 pacientai buvo gydyti metforminu; 762 pacientai metformino nevartojo	Vidinės ir šoninės kelio sąnarinės kremzlės (šlaunikaulio krumplių ir blauzdikaulio plato) apimties vertinimas, atlikus magnetinio rezonanso tomografiją tyrimo pradžioje ir praėjus ketveriems metams, parodė, kad pacientams, vartojusiems metforminą, vidinės kelio sąnarinės kremzlės apimties sumažėjimas buvo mažesnis, lyginant su metformino nevartojusiais pacientais (p = 0,02)

tyrimų metaanalizė atskleidė, kad infliksimabas veiksmingiau nei kiti biologiniai preparatai slopino osteoartrozės sukeltą skausmą (lyginant su adalimumabu, anakinra, canakinumabu, etanerceptu, lutikizumabu, naproksenu, tocilizumabu) [33]. Nors yra įrodytas infliksimabo saugumas, tyrimai, siekiant išsiaiškinti galimybę šiuo preparatu gydyti osteoartrozę, vis dar yra pradiniam etape [38]. Įprastinė infliksimabo dozė gydant reumatoidinį artritą yra 3 mg kilogramui kūno svorio per parą, o gydant kitas aukščiau paminėtas ligas – 5 mg kilogramui kūno svorio per parą [34].

Vaistai, turintys kitą mechanizmą: metforminas.

Metforminas yra biguanidų klasės atstovas ir pirmos eilės vaistas 2 tipo cukriniam diabetui gydyti, ypač turintiems antsvorio ir nutukusiems pacientams, kai konservatyvus gydymas nesėkmingas [39]. Tyrimai rodo, kad metforminas ne tik reguliuoja gliukozės kiekį kraujyje, bet ir pasižymi priešuždegiminiu, senėjimą stabdančiu ir svorį mažinančiu poveikiu, todėl manoma, kad metforminas turi didelį potencialą ateityje būti skiriamas gydyti osteoartrozę [40]. Metformino poveikis pasireiškia adenosino monofosfato (AMP) aktyvuotos proteinkinazės (AMPK) aktyvavimu, slopinant mitochondrijų kvėpavimo grandinę. Osteoartroze sergančių pacientų chondrocituose ir sąvarninių kremzlės audiniuose pastebėtas sumažėjęs AMPK aktyvumas [41]. Metforminas, kaip AMPK aktyvatorius, gali slopinti chondrocitų apoptozę ir sumažinti oksidacinį stresą ar uždegimą [42].

Pastebėta, kad kataboliniai veiksniai, tokie kaip metaloproteinazės (MMP), sunkina OA eigą, sukeldami kremzlės pažeidimą. Tuo tarpu audinių metaloproteinazių inhibitoriai (TIMP) slopina MMP aktyvumą ir padeda išsaugoti kremzlę. Tyrimo su osteoartroze sergančių pacientų chondrocitais metu nustatyta, kad metforminas sumažino kremzlę ardančio geno ekspresiją (MMP-1, -3, -13) ir padidino kremzlę išsaugančių metaloproteinazių inhibitorių TIMP-1 ir TIMP-3 mRNA lygį [43]. Kremzlės pažeidimą gali sukelti ir proteolitiniai fermentai, tokie kaip agrekanazės, kurioms priklauso agrekanazė ADAMTS5. Tyrimas su galutinės stadijos OA sirgusių moterų chondrocitais atskleidė, kad gydymas metforminu ląstelių lygmeniu sumažina katabolinių genų ADAMTS5 ir MMP-1 ekspresiją [44].

Eksperimentinis žiurkių osteoartrozės modelis, sukeltas natrio jodoacetato, parodė, kad metforminu stimuliuotos mezenchiminės ląstelės iš žmogaus riebalinio audinio slopino kremzlės degeneraciją ir pasižymėjo antinociceptinėmis savybėmis, o šie pokyčiai buvo susiję su susilpnėjusia TGF- β ekspresija pokremzliniame kaule [45]. Tyrime su pelių osteoartrozės modeliu buvo pastebėta, kad po gydymo metformino ir bifosfonato alendronato deriniu sumažėja kremzlės degeneracija. Šių vaistų derinys gali būti potencialiai naudingas ateityje gydant pacientus, sergančius osteoartroze [46]. Dar

viename pelių osteoartrozės modelyje, skiriant metforminą intraartikuliariai, buvo nustatyta, kad gydymas metforminu slopina chondrocitų apoptozę ir skatina jų autofagiją [47].

Retrospektyvinis kohortinis tyrimas parodė, kad osteoartroze ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo metformino ir ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorių derinį, sumažėjo sąnario keitimo operacijos rizika [48]. Perspektyvinis kohortinis tyrimas atskleidė, kad pacientams, sergantiems kelio OA ir nutukimu, metformino vartojimas buvo susijęs su mažesniu vidinės kelio kremzlės apimties sumažėjimu per 4 metus. Per 6 metus sumažėjo ir viso kelio sąnario keitimo operacijos rizika (2 lentelė) [49]. Šiuo metu laukiama klinikinio tyrimo rezultatų (NCT05034029). Į tyrimą buvo planuota įtraukti 262 simptominius kelio osteoartroze sergančius pacientus, turinčius antsvorį. Šie pacientai turėjo būti priskirti gydymo metforminu arba placebo kontrolinei grupei. Po 24 mėnesių buvo planuojama vertinti kelio sąvarninių kremzlės apimtį atliekant magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą. Jei bus įrodyta, kad metforminas yra veiksmingas vaistas gydyti kelio osteoartrozę, jis galės būti vartojamas norint sumažinti kelio OA progresavimą [50]. Šiuo metu pradinė metformino dozė gydant cukrinį diabetą yra 500-850 mg du arba tris kartus per parą. Ši dozė gali būti palaipsniui didinama iki didžiausios leistinos dozės, kuri yra 1000 mg tris kartus per parą [39].

Išvados

1. Nustatyti trys molekuliniai osteoartrozės endotipai (pokremzlinio kaulo, kremzlės, sinovijos uždegimo), į kuriuos turėtų būti orientuotas ligos gydymas vaistais.

2. Osteoartrozės heterogeniškumas kelia iššūkių spartesniam tyrimų, susijusių su liga modifikuojančiais vaistais, vystymuisi.

3. Iiklinikiniuose tyrimuose teriparatidas, infliksimabas ir metforminas parodė teigiamą poveikį, stabdant struktūrinį osteoartrozės progresavimą.

4. Teriparatidas sulėtina osteoartrozės progresavimą, mažindamas kremzlės degeneraciją ir didindamas chondrocitų proliferaciją.

5. Infliksimabas slopina vieno iš svarbiausių uždegiminių citokinių (TNF- α) veikimą osteoartrozės patogenezėje.

6. Metforminas slopina kremzlę ardančių genų ekspresiją ir didina kremzlę išsaugančių veiksnių lygį, taip apsaugodamas nuo tolesnio osteoartrozės progresavimo.

Literatūra

1. World Health Organization. Osteoarthritis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
2. Oo WM, Hunter DJ. Repurposed and investigational disease-

- modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs). *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X221090297. <https://doi.org/10.1177/1759720X221090297>
3. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023;15:1759720X231169839. <https://doi.org/10.1177/1759720X231169839>
4. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am* 2020;104(2):293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
5. Cho Y, Jeong S, Kim H, Kang D, Lee J, Kang SB, et al. Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis: current status and future directions. *Exp Mol Med* 2021;53(11):1689-96. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00710-y>
6. Ahmad S, Qazi S, Raza K. Translational bioinformatics methods for drug discovery and drug repurposing. *Translational Bioinformatics in Healthcare and Medicine* 2021;13:127-39. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89824-9.00010-0>
7. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:2921-45. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S295224>
8. Grassel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res* 2020;9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22115.1>
9. Makarczyk MJ, Gao Q, He Y, Li Z, Gold MS, Hochberg MC, et al. Current Models for Development of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs. *Tissue Eng Part C Methods* 2021;27(2):124-38. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2020.0309>
10. Lv Z, Yang YX, Li J, Fei Y, Guo H, Sun Z, et al. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:725568. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.725568>
11. Chen T, Weng W, Liu Y, Aspera-Werz RH, Nüssler AK, Xu J. Update on Novel Non-Operative Treatment for Osteoarthritis: Current Status and Future Trends. *Front Pharmacol* 2021;12:755230. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755230>
12. Sanada Y, Ikuta Y, Ding C, Shinohara M, Yimiti D, Ishitobi H, et al. Senescence-accelerated mice prone 8 (SAMP8) in male as a spontaneous osteoarthritis model. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):235. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02916-5>
13. Luo Y, Samuels J, Krasnokutsky S, Byrjalsen I, Kraus VB, He Y, et al. A low cartilage formation and repair endotype predicts radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Traumatol* 2021;22(1):10. <https://doi.org/10.1186/s10195-021-00572-0>
14. Oo WM. Prospects of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs. *Clin Geriatr Med* 2022;38(2):397-432. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.010>
15. Englund M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *J Intern Med* 2023;293(6):681-93. <https://doi.org/10.1111/joim.13634>
16. Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, Uzielienė I, Bernotienė E, Bay-Jensen AC, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol* 2019 Jan;31(1):80-9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000567>
17. Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(12):673-88. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00518-6>
18. De Roover A, Escribano-Núñez A, Monteagudo S, Lories R. Fundamentals of osteoarthritis: Inflammatory mediators in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2023;31(10):1303-11. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.06.005>
19. Hannani MT, Thudium CS, Karsdal MA, Ladel C, Mobasheri A, Uebelhoer M, et al. From biochemical markers to molecular endotypes of osteoarthritis: a review on validated biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* 2024;24(1-2):23-38. <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2315282>
20. Kloppenburg M. Synovial inflammation in osteoarthritis. A treatable target? *Semin Arthritis Rheum* 2024;64S:152326. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152326>
21. Sain A, Bansal H, Pattabiraman K, Sharma V. Present and future scope of recombinant parathyroid hormone therapy in orthopaedics. *J Clin Orthop Trauma* 2021;17:54-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.019>
22. Cai X, Yuan S, Zeng Y, Wang C, Yu N, Ding C. New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol* 2021;12:645842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.645842>
23. Drakopoulos P, Flevas DA, Galanopoulos IP, Lepetsos P, Zafeiris C. Off-Label Use of Teriparatide in Spine. *Cureus* 2021;13(7):e16522. <https://doi.org/10.7759/cureus.16522>
24. Yu C, Hu X, Hu Q, Mou Y, Ding L. Teriparatide-induced alleviation of medication-related osteonecrosis of the jaw: Potential molecular mechanisms. *Med Hypotheses* 2023;179:111161. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.111161>
25. Ho WC, Chang CC, Wu WT, Lee RP, Yao TK, Peng CH, et al. Effect of Osteoporosis Treatments on Osteoarthritis Progression in Postmenopausal Women: A Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep* 2024;26(5):188-95. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01139-8>
26. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance

- Study. *J Bone Miner Res* 2021;36(2):244-51.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.4188>
27. Music E, Futrega K, Palmer JS, Kinney M, Lott B, Klein TJ, et al. Intermittent parathyroid hormone (1-34) supplementation of bone marrow stromal cell cultures may inhibit hypertrophy, but at the expense of chondrogenesis. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):321.
<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01820-6>
28. Liang X, Li SR, Zhang XX, He SH, Li SS, Li TF. Teriparatide prevented synovial inflammation and cartilage destruction in mice with DMM. *Connect Tissue Res* 2023;64(3):274-84.
<https://doi.org/10.1080/03008207.2022.2157723>
29. Cui C, Zheng L, Fan Y, Zhang J, Xu R, Xie J, et al. Parathyroid hormone ameliorates temporomandibular joint osteoarthritic-like changes related to age. *Cell Prolif* 2020;53(4):e12755.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12755>
30. Chen CH, Kang L, Chang LH, Cheng TL, Lin SY, Wu SC, et al. Intra-articular low-dose parathyroid hormone (1-34) improves mobility and articular cartilage quality in a pre-clinical age-related knee osteoarthritis model. *Bone Joint Res* 2021;10(8):514-25.
<https://doi.org/10.1302/2046-3758.108.BJR-2020-0165.R2>
31. ClinicalTrials.gov. Study Details. Teriparatide as a Chondroregenerative Therapy in OA. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072147>
32. European Medicines Agency (EMA). Forsteo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo>
33. Li Y, Mai Y, Cao P, Wen X, Fan T, Wang X, et al. Relative Efficacy and Safety of Anti-Inflammatory Biologic Agents for Osteoarthritis: A Conventional and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11(14).
<https://doi.org/10.3390/jcm11143958>
34. European Medicines Agency (EMA). Remsima. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remsim>
35. Tenti S, Bruyère O, Cheleschi S, Reginster JY, Veronese N, Fioravanti A. An update on the use of conventional and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in hand osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023;15:1759720X231158618.
<https://doi.org/10.1177/1759720X231158618>
36. Toyoda E, Maehara M, Watanabe M, Sato M. Candidates for Intra-Articular Administration Therapeutics and Therapies of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2021;22(7).
<https://doi.org/10.3390/ijms22073594>
37. Loef M, Kroon FPB, Bergstra SA, van der Pol JA, Lems WF, Kerstens PJSM, et al. TNF inhibitor treatment is associated with a lower risk of hand osteoarthritis progression in rheumatoid arthritis patients after 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(11):1917-24.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key016>
38. Cai Z, Cui Y, Wang J, Qi X, He P, Bu P, et al. A narrative review of the progress in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Transl Med* 2022;10(6):373.
<https://doi.org/10.21037/atm-22-818>
39. Lambova SN. Pleiotropic Effects of Metformin in Osteoarthritis. *Life (Basel)* 2023;13(2).
<https://doi.org/10.21037/atm-22-818>
40. Li D, Ruan G, Zhang Y, Zhao Y, Zhu Z, Ou Q, et al. Metformin attenuates osteoarthritis by targeting chondrocytes, synovial macrophages and adipocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(4):1652-61.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac467>
41. He M, Lu B, Opoku M, Zhang L, Xie W, Jin H, et al. Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells* 2022;11(19).
<https://doi.org/10.3390/cells11193012>
42. Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: Current perspectives. *Front Pharmacol* 2022;13:952560.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.952560>
43. Na HS, Kwon JY, Lee SY, Lee SH, Lee AR, Woo JS, et al. Metformin Attenuates Monosodium-Iodoacetate-Induced Osteoarthritis via Regulation of Pain Mediators and the Autophagy-Lysosomal Pathway. *Cells* 2021;10(3).
<https://doi.org/10.3390/cells10030681>
44. Schadler P, Lohberger B, Stündl N, Stradner MH, Glänzer D, Sadoghi P, et al. The Effect of Body Mass Index and Metformin on Matrix Gene Expression in Arthritic Primary Human Chondrocytes. *Cartilage* 2021;13(2_suppl):1004S-1018S.
<https://doi.org/10.1177/1947603520962558>
45. Park MJ, Moon SJ, Baek JA, Lee EJ, Jung KA, Kim EK, et al. Metformin Augments Anti-Inflammatory and Chondroprotective Properties of Mesenchymal Stem Cells in Experimental Osteoarthritis. *J Immunol* 2019;203(1):127-36.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800006>
46. Belenska-Todorova L, Lambova SN, Stoyanova S, Georgieva E, Batsalova T, Moten D, et al. Disease-Modifying Potential of Metformin and Alendronate in an Experimental Mouse Model of Osteoarthritis. *Biomedicines* 2021;9(8).
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9081017>
47. Wang C, Yao Z, Zhang Y, Yang Y, Liu J, Shi Y, et al. Metformin Mitigates Cartilage Degradation by Activating AMPK/SIRT1-Mediated Autophagy in a Mouse Osteoarthritis Model. *Front Pharmacol* 2020;11:1114.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01114>
48. Lu CH, Chung CH, Lee CH, Hsieh CH, Hung YJ, Lin FH, et al. Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2018;13(1):e0191242.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191242>
49. Wang Y, Hussain SM, Wluka AE, Lim YZ, Abram F, Pelletier

JP, et al. Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative-a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):127.

<https://doi.org/10.1186/s13075-019-1915-x>

50. Ruan G, Yuan S, Lou A, Mo Y, Qu Y, Guo D, et al. Can metformin relieve tibiofemoral cartilage volume loss and knee symptoms in overweight knee osteoarthritis patients? Study protocol for a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):486.

<https://doi.org/10.1186/s12891-022-05434-2>

THE ROLE OF MEDICINES REGISTERED IN LITHUANIA FOR OTHER PATHOLOGIES IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

J. Tamošiūnas, A. Smailys, A. Rimkūnas

Keywords: osteoarthritis, repurposed drugs, teriparatide, infliximab, metformin.

Summary

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent diseases of the joint in the world. The rate of the disease is expected to rise in the future due to an aging population and low physical activity. Even though efforts are being made to discover effective pharmaceuticals in order to specifically treat OA, no approved disease-modifying drugs exist up to date. Three endotypes (including bone-driven endotype, cartilage-driven endotype and synovitis-driven endotype) are distinguished in the pathogenesis of the disease. These endotypes are supposed to be the therapeutic target for the development of the drugs. While developing new drugs takes a significant amount of time, the use of repurposed medicines may save up time to develop therapies. Repurposed medicines are drugs, that are appro-

ved for the treatment of the main disease, while being effective in the treatment of other diseases as well. For instance, metformin is used to treat diabetes mellitus, but it has been observed that it has an effect in treating osteoarthritis. Therefore in recent years numerous research projects dedicated to investigate the potential of repurposed drugs for OA is taking place.

Aim: to analyze and assess the most promising repurposed drugs that could be used in Lithuania for the treatment of OA.

Material and methods: an analysis of scientific literature was performed using PubMed, Google Scholar and Science Direct databases. The following keywords and their combinations were used: osteoarthritis, repurposed medicines, teriparatide, infliximab and metformin.

Results: three systematic reviews, published in above 4 Impact Factor journals were selected. Out of which three repurposed drugs (teriparatide, infliximab and metformin) with the highest potential to be prescribed in the future for the treatment of osteoarthritis were chosen. Additionally, the drugs were checked to be registered in Lithuania. Subsequently, a review of the listed drugs was performed. A total of 50 publications were found and were discussed in this article.

Conclusions: in the preclinical studies, teriparatide, infliximab and metformin have shown to be beneficial in slowing the progression of osteoarthritis down. Studies suggest that teriparatide and metformin may have the potential to become a disease-modifying medication for osteoarthritis.

Correspondence to: jonas.tamosiunas@stud.lsmu.lt

Gauta 2024-12-16

LĒTINIS GASTRITAS: EPIDEMIOLOGIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI IR PROFILAKTIKA

Fausta Timinskaitė¹, Emilija Kravtaitė^{2,3}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,
Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika,

³Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Šeimos medicinos centras

Raktažodžiai: lėtinis gastritas, epidemiologija, *Helicobacter pylori*, rizikos veiksniai, profilaktika.

Santrauka

Lėtinis gastritas yra dažna lėtinė uždegiminė skrandžio liga, paveikianti didelę dalį žmonių populiacijos. Nereta jos priežastis yra *Helicobacter pylori* bakterija, su kuria dažniausiai susiduriama dar vaikystėje. Daugeliu atvejų infekcija ilgą laiką gali būti besimptomė. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra socioekonominė padėtis, mitybos įpročiai, šeimos ir aplinkos higienos praktika. Jei profilaktika nebus atlikta laiku, skrandžio gleivinės uždegimas gali progresuoti, sukelti atrofiją, o galutinėse ligos stadijose netgi išsivystyti į skrandžio karcinomą. Siekiant to išvengti, taikoma *H. pylori* eradikacijos programa.

Įvadas

Lėtinis gastritas yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių skrandžio ligų, trunkančių visą gyvenimą. Pagrindinė šios ligos priežastis – *Helicobacter pylori* infekcija, su kuria dažniausiai susiduriama dar vaikystėje. Nors infekcija pasireiškia gana anksti, jos simptomai ir pasekmės atsiranda daug vėliau. Nuolatinė *H. pylori* kolonizacija ir su ja susijęs lėtinis uždegimas yra lemiami piktybinių skrandžio navikų vystymosi veiksniai. Be to, aktualiai paciento šeiminei ir socioekonominė padėtis, amžius bei kofeino vartojimas. Siekiant išvengti vėžinių pakitimų ir vėlyvos diagnozės, svarbi ankstyva ligos profilaktika.

Tyrimo tikslas - išanalizuoti mokslinę literatūrą ir apžvelgti lėtinio gastrito epidemiologiją, rizikos veiksnius bei profilaktiką.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizė atlikta naudojant PubMed duomenų bazę. Į literatūros apžvalgą įtraukti 7 straipsniai, kuriuose

aprašoma lėtinio gastrito ir *Helicobacter pylori* epidemiologija, rizikos veiksniai ir profilaktika.

Tyrimo rezultatai

Lėtinis gastritas yra gana dažna liga tiek besivystančiose, tiek išsivysčiusiose šalyse. Pastaruoju metu stebimas paplitimo mažėjimas, lygiagrečiai mažėjant ir *Helicobacter pylori* paplitimui [1]. Tačiau *H. pylori* išlieka vienu iš labiausiai užkrečiamų žmogaus patogenų, paveikdamas apie 50% pasaulio populiacijos. Apie trečdalis Šiaurės Europos ir Šiaurės Amerikos gyventojų yra užsikrėtę šia bakterija [2].

Infekcijos paplitimas skiriasi priklausomai nuo šalies socioekonominės padėties ir aplinkos higienos įpročių. Pastaruoju metu pastebimas rodiklių mažėjimas ir besivystančiose šalyse [1–3]. Šiose šalyse infekcijos paplitimas vaikų populiacijoje siekia 30-50%, o suaugusiųjų – 90%. Tuo tarpu infekcijos paplitimas išsivysčiusiose šalyse yra ženkliai mažesnis: vaikų populiacijoje jis svyruoja nuo 1% iki 12%, o suaugusiųjų - nuo 30% iki 50% [4].

H. pylori sukeltu lėtiniu gastritu dažniausiai susergama vaikystėje, tačiau ilgą laiką liga gali būti besimptomė ir nekelti sveikatos problemų. Tik paskutiniais gyvenimo dešimtmečiais, ypač esant galutinės stadijos pakitimų, pasireiškia sunkios simptominės lėtinio gastrito pasekmės [1].

Šiuo metu nustatyta, kad *H. pylori* infekcija užsikrečiama vaikystėje, per pirmuosius penkerius gyvenimo metus. Daugiausia tai lemia socioekonominė padėtis augant, aplinkos ir šeimos higiena, maisto gaminimo įpročiai [1,4]. Taip pat žinoma, kad dažniausi *H. pylori* plitimo būdai – oralinis ir fekalinis-oralinis [4]. Šiuo metu rizikos veiksniai skirstomi į kelias grupes: šeimos ir gyvenimo sąlygos, gyvenimo įpročiai, aplinkos sąlygos ir vidiniai veiksniai, kuriems priskiriama žmogaus mikrobiota ir mityba motinos pienu. Nustatyta, kad vaikams, kurių motinos piene buvo didesnis *H. pylori* IgA antikūnų kiekis, rizika užsikrėsti buvo mažesnė

nei vaikams, kurių motinos piene šių antikūnų buvo mažiau [4]. Taip pat nustatyta, kad medicinos darbuotojų, dirbančių tiesiogiai su pacientais, rizika užsikrėsti yra didesnė nei asmenų, dirbančių netiesiogiai [4]. Pieno produktai laikomi pagrindiniu *H. pylori* šaltiniu, perduodamu su maistu. Tyrimai parodė, kad apie 19% Irane ištirtų žalio pieno ir pieno produktų mėginių buvo *H. pylori* teigiami. Pieno užterštumas gali būti susijęs su nepakankama higiena pieno perdirbimo procese arba su nepasterizuoto pieno laikymo sąlygomis [4].

Dėl nuolatinio skrandžio gleivinės uždegimo vystosi skrandžio gleivinės atrofija, korpusinis arba daugiažidininis gastritas, o galutinė ligos stadija yra žarninio tipo skrandžio karcinoma. *H. pylori* eradikacija, atliekama prieš ikivėžinių pakitimų atsiradimą, yra pagrindinė profilaktikos priemonė, kuri sumažina skrandžio karcinomos riziką [5–7]. Nors mokslininkų nuomonės dėl *H. pylori* eradikacijos naudos išlieka prieštaringos, pakankamai žinoma apie infekcijos poveikį skrandžio gleivinei, kad jos eradikacija būtų pageidautina. Be to sutarta, kad eradikacijos programa turi būti taikoma pacientams, turintiems didelio laipsnio atrofiją ir žarnyno metaplaziją. Tačiau visi pacientai turi būti stebimi pagal nustatytą stebėjimo programą, įskaitant endoskopijas ir biopsijas [6].

Išvados

1. *H. pylori* yra vienas iš labiausiai užkrečiamų patogenų vaikų populiacijoje, ypač besivystančiose šalyse.

2. Socioekonominė padėtis, aplinkos ir namų higiena, mitybos įpročiai yra pagrindiniai užkrečiamumo veiksniai.

3. *H. pylori* eradikacija lieka pagrindinė profilaktikos priemonė, siekiant sumažinti skrandžio vėžio išsivystymo riziką.

Literatūra

1. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 2015;50(6):657-67.
<https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>
2. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. World J Gastroenterol 2018;24(22):2373-80.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i22.2373>
3. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28(6):1031-42.
<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.005>

4. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol 2019;1149:17-33.

https://doi.org/10.1007/5584_2019_357

5. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol 2014;20(18):5461-73.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5461>

6. Genta RM. The gastritis connection: prevention and early detection of gastric neoplasms. J Clin Gastroenterol 2003;36(5 Suppl):S44-49; discussion S61-62.

<https://doi.org/10.1097/00004836-200305001-00008>

7. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(2):133-41.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03183.x>

CHRONIC GASTRITIS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND PREVENTION

F. Timinskaitė, E. Kravtaitė

Keywords. Chronic gastritis, epidemiology, *Helicobacter pylori*, risk factors, prevention.

Summary

Chronic gastritis is a common chronic inflammatory gastric disease that affects a large population of people. It is often caused by the bacterium *Helicobacter pylori*, which is most encountered in childhood. However, in many cases, the infection remains asymptomatic for a long time. The main risk factors are socioeconomic status, dietary habits, family and environmental hygiene habits. Without prevention in time, inflammation of the gastric mucosa progresses, and atrophy develops, which in the final stages may progress to gastric carcinoma. To prevent this, an *H. pylori* eradication programme can be applied.

Conclusions: 1. *H. pylori* remain one of the most infectious pathogens, especially in the children's population in developing countries. 2. Socioeconomic status, environmental and household hygiene, and dietary habits all contribute to a high risk of infection. 3. Eradication of *H. pylori* remains the main preventive measure to reduce the risk of gastric cancer.

Correspondence to: timinskaitefausta@gmail.com

Gauta 2024-12-13

PAPRASTOJI AKNĖ: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIKA IR GYDYMAS

Fausta Timinskaitė¹, Agnė Sausdravė^{2,3}

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika,*

³*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Dermatovenerologijos centras*

Raktažodžiai: paprastoji aknė, epidemiologija, klinika, gydymas.

aprašoma paprastosios aknės epidemiologija, klinika ir gydymas.

Santrauka

Paprastoji aknė yra viena dažniausiai pasireiškiančių lėtinių uždegiminių odos ligų, labiausiai paveikianti paauglius lytinės brandos metu. Dažniausiai aknės bėrimai atsiranda tose kūno srityse, kuriose gausu pilosebacinų vienetų, t.y. veide, nugaroje ir krūtinėje. Stebimi neuždegiminiai bėrimų elementai – uždari ir atviri komedonai, bei uždegiminiai bėrimų elementai – papulės, pustulės, mazgai, cistos. Šiuo metu aknės gydymas skiriamas atsižvelgiant į ligos sunkumo formą, paciento pageidavimus, gydymo naudą ir galimą riziką. Gydymo galimybės apima vietinį gydymą, sisteminius antibiotikus, hormoninius preparatus bei sisteminį gydymą izotretinoinu.

Įvadas

Paprastoji aknė yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių odos ligų, pažeidžianti odos pilosebacinį vienetą. Ši liga dažniau paveikia paauglius ir jaunos suaugusiuosius, ypač vyrus. Įprastai aknę sukelia padidėjęs riebalų išsiskyrimas, folikulo hiperkeratinizacija, bakterijų kolonizacija ir uždegimas. Ligai būdingas lėtinis arba pasikartojantis komedonų, eriteminių papulių ir pustulių susidarymas veido srityje, tačiau gali apimti ir kitas kūno sritis. Paprastosios aknės diagnostika dažniausiai yra klinikinė, remiantis ligai būdingais požymiais. Gydymo galimybės apima vietiskai veikiančius vaistus, sisteminius antibiotikus, hormoninius preparatus ir izotretinoiną.

Tyrimo tikslas - išanalizuoti mokslinę literatūrą ir apžvelgti paprastosios aknės epidemiologiją, kliniką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizė atlikta naudojant PubMed duomenų bazę. Į literatūros apžvalgą įtraukti 7 straipsniai, kuriuose

Tyrimo rezultatai

Paprastoji aknė yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių odos ligų visame pasaulyje, paveikianti 9,4% populiacijos [1–4]. Paprastosios aknės paplitimas įvairiose šalyse ir skirtingose amžiaus grupėse skiriasi, tačiau manoma, kad nuo 35% iki 100% paauglių tam tikru laikotarpiu yra susidūrę su akne [2]. Liga dažniausiai prasideda lytinio brendimo metu, kai pradeda gamintis lytiniai hormonai, padidėja sebumo produkcija, todėl dažniausiai ir pasireiškia paaugliams [1,2]. Nors ir nedažnai, aknė gali atsirasti ir naujagimystės laikotarpiu, ir išsivystyti *de novo* suaugus [1]. Pastaruoju metu pastebima, kad mergaitės akne serga jaunesnio amžiaus, o berniukų sergamumas kyla brendimo laikotarpiu. Po paauglystės aknė vėl dažniau pasireiškia moterims nei vyrams, tačiau pastebima, kad vyrai serga sunkesne forma [1,3]. Pastebima, kad baltaodžiams dažniau pasireiškia lengva ligos forma, o azijiečiams ir afrikiečiams – sunki [1].

Aknės diagnozė nustatoma remiantis klinicine anamneze ir apžiūra [4,5]. Tipiniai aknės bėrimai dažniausiai pasireiškia veido, krūtinės ir viršutinės nugaros srityse [6]. Šiose kūno srityse yra gausu pilosebacinų vienetų – riebalinės liaukos ir plauko folikulo kompleksų [1]. Aknės bėrimai gali būti neuždegiminiai, pvz., uždari komedonai, susidarę dėl riebalų ir (ar) keratino sankauptų plauko folikule, ir atviri komedonai, susidarę dėl per didelio kiekio keratino ir riebalų sankauptų, išsiplėtus folikulinei angai ir jai atsivėrus. Taip pat bėrimai gali būti uždegiminiai – papulės, pustulės, mazgai, cistos, kurie atsiranda pažeidus pilosebacinį kanalą [1,6]. Atsižvelgiant į bėrimų gausą ir tipą, išskiriamos trys aknės formos: lengva, vidutinė ir sunki [6].

Paprastosios aknės gydymas turi būti skiriamas atsižvelgiant į gydymo galimybių įvairovę, gydymo naudą ir riziką, aknės sunkumą, gydymo išlaidas ir paciento pageidavimus

[7]. Šiuo metu gydymo galimybės apima vietiskai veikiančias medžiagas, sisteminius antibiotikus, hormoninius preparatus, sisteminių gydymą izotretinoinu, mitybos ir gyvenimo būdo pokyčius [1,6,7]. Pirmos eilės gydymas esant lengvai ar vidutinio sunkumo aknei yra vietinis. Tai gali būti vietiskai veikiantys retinoidai, priešuždegiminiai preparatai, pvz., benzoilo peroksidas ar azelainė rūgštis, vietiskai veikiantys antibiotikai, t.y. klindamicinas, tetraciklinas, eritromicinas [5,7]. Esant vidutinės ar sunkios formos aknei arba nepakankamam vietinių vaistų poveikiui, svarstomas sisteminis gydymas [1]. Pirmiausia skiriamas gydymas doksiciklinu, jei gydymas doksiciklinu negalimas, skiriamas makrolidų grupės antibiotikas. Tačiau rekomenduojama skirti gydymą sisteminiiais antibiotikais ne ilgiau nei 6 mėnesius, siekiant išvengti rezistentiškumo bakterijoms. Hormonų terapija gali būti skiriama moterims, sergančioms vidutinio sunkumo ar sunkia akne, kuriai neveiksmingas kitas gydymo būdas, bei bėrimai paūmėja prieš menstruacijas, yra išsidėstę pagal apatinę žandikaulio liniją, yra hiperandrogenizmo požymių [1,6]. Izotretinoinas skiriamas esant sunkiai, išplitusiai aknės formai. Jis veikia mažindamas sebumo gamybą, folikulų keratinizaciją ir *C. acnes* koncentraciją folikuluose, tačiau jis yra teratogeniškas, todėl gydymo metu turi būti taikoma nėštumo prevencija [5,7].

Išvados

1. Paprastoji aknė yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių odos ligų, dažniausiai atsirandanti lytinio brendimo metu.
2. Diagnozė nustatoma remiantis klinikine anamneze, tipine bėrimų pasireiškimo vieta, jų pobūdžiu.
3. Gydymas priklauso nuo aknės sunkumo laipsnio, paciento noro, gydymo naudos ir rizikos įvertinimo.

Literatūra

1. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context* 2021;10:2021-8-6.
<https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-7>
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 2020;10(1):5754.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>

3. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:3-12.
<https://doi.org/10.1111/bjd.13462>
4. Geng R, Sibbald RG. Acne Vulgaris: Clinical Aspects and Treatments. *Adv Skin Wound Care* 2024;37(2):67.
<https://doi.org/10.1097/ASW.000000000000089>
5. Santer M, Burden-Teh E, Ravenscroft J. Managing acne vulgaris: an update. *Drug Ther Bull* 2024;62(1):6-10.
<https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000051>
6. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2019;100(8):475-84.
7. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2024;90(5):1006.e1-1006.e30.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>

ACNE VULGARIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT F. Timinskaitė, A. Sausdravė

Keywords: Acne vulgaris, epidemiology, clinical features, treatment.

Summary

Acne vulgaris is one of the most common chronic inflammatory skin diseases, affecting teenagers most often during the puberty period. Acne eruptions are most common in areas of the body where pilosebaceous units are abundant, for instance, the face, the trunk and the chest. Non-inflammatory elements of the lesions, such as closed and open comedones, as well as inflammatory elements of the lesions, such as papules, pustules, nodules, cysts, are observed. Currently, acne treatment is based on the severity of the acne, the patient's preferences, and the benefits and risks of treatment. Treatment options include topical treatments, systemic antibiotics, hormonal agents and systemic treatment with isotretinoin.

Conclusions: 1. Acne is one of the most common chronic inflammatory skin diseases, usually occurring during puberty. 2. The diagnosis is based on the clinical history, the typical location of the lesions, and the nature of the rashes. 3. Treatment is based on the severity of the acne, the patient's willingness, the benefits of the treatment and the risk assessment.

Correspondence to: timinskaitefausta@gmail.com

Gauta 2025-01-19

PAAUGLIŲ PSICHINĖ SVEIKATA SKAITMENINIAME AMŽIUJE: SOCIALINIŲ TINKLŲ ĮTAKA IR PREVENCIJOS STRATEGIJOS

Kotryna Podčasinskytė¹, Rokas Šambaras²

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas*

Raktažodžiai: paauglių depresija, socialinių tinklų įtaka psichinei sveikatai, patyčios internete, psichinė sveikata, prevencinės strategijos socialinių tinklų poveikiui, socialinių tinklų įtaka paauglių psichologinei būklei.

Santrauka

Įvadas. Paauglių socialinių tinklų naudojimas turi tiek teigiamų, tiek neigiamų pasekmių psichinei sveikatai. Ilgas naudojimas susijęs su depresija, miego sutrikimais ir socialine izoliacija. Prevencinės priemonės, tokios kaip skaitmeninis raštingumas ir tėvų įsitraukimas, gali padėti mažinti šiuos pavojus ir skatinti sveikesnį socialinių tinklų naudojimą.

Tikslas. Apžvelgti literatūrą apie paauglių socialinių tinklų naudojimo poveikį psichinei sveikatai, internetinių patyčių įtaką paauglių psichologinei būklei ir pateikti prevencines strategijas, kurios padėtų mažinti šių veiksmų daromą žalą.

Metodai. Atlikta straipsnių paieška, pasitelkus Medline (PubMed) duomenų bazę. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai. Į tyrimą įtraukti 2020-2024 metais anglų kalba publikuoti straipsniai. Iš viso apžvelgti 8 moksliniai straipsniai.

Rezultatai. Tyrimas parodė, kad dažnas ir nekontroliuojamas socialinių tinklų naudojimas yra susijęs su padidėjusia depresijos, nerimo ir miego sutrikimų rizika paaugliams. Neigiamą poveikį ypač lemia internetinės patyčios, savęs lyginimas su kitais ir per didelis ekranų laikas.

Išvados. Socialinių tinklų poveikis psichinei sveikatai priklauso nuo naudojimo intensyvumo ir turinio pobūdžio. Prevencijai svarbu skatinti sąmoningą naudojimąsi technologijomis, ugdyti skaitmeninį raštingumą bei didinti tėvų ir mokyklų įsitraukimą.

Įvadas

Paauglių socialinių tinklų naudojimas yra neatsiejama kasdienybės dalis, turinti tiek teigiamų, tiek neigiamų pase-

kmių psichinei sveikatai. Socialiniai tinklai suteikia galimybes bendrauti, išreikšti kūrybiškumą, tačiau kelia grėsmių, tokių kaip patyčios internete, privatumo problemos ir žema savivertė, dažnai kylanti dėl savęs palyginimo su kitais [1-3].

Tyrimai rodo, kad socialinių tinklų naudojimas yra susijęs su depresijos simptomais, kuriuos lemia praleistas laikas internete, vartojamo turinio pobūdis ir įsitraukimo tipas (aktyvus ar pasyvus). Intensyvus naudojimas taip pat siejamas su miego trūkumu, prastesniais akademineis rezultatais ir rizika susidurti su žalingu turiniu, kas dar labiau pablogina psichinę sveikatą [1,2].

Prevencinės strategijos turėtų skatinti etišką socialinių tinklų naudojimą ir skaitmeninį raštingumą, švietimą apie galimas grėsmes bei atvirą bendravimą tarp paauglių, tėvų ir specialistų. Toks požiūris padėtų mažinti neigiamą poveikį ir skatintų subalansuotą socialinių tinklų naudojimą [3].

Tyrimo tikslas - apžvelgti literatūrą apie paauglių socialinių tinklų naudojimo poveikį psichinei sveikatai, internetinių patyčių įtaką paauglių psichologinei būklei ir pateikti prevencines strategijas, kurios padėtų mažinti šių veiksmų daromą žalą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta straipsnių paieška, pasitelkus Medline (PubMed) duomenų bazę. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai. Į tyrimą įtraukti 2020-2024 metais anglų kalba publikuoti straipsniai, atitinkantys tyrimo temą. Iš viso apžvelgti 8 moksliniai straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Socialinių tinklų naudojimas ir paauglių depresija. Socialiniai tinklai tapo neatsiejama paauglių kasdienio gyvenimo dalimi, leidžiančia lengviau bendrauti ir palaikyti ryšius, tačiau pernelyg ilgas jų naudojimas gali turėti neigiamų pasekmių psichinei sveikatai. Tyrimai atskleidė, kad kiekviena papildoma valanda internete padidina depresijos riziką 13 %, o daugiau nei 3 valandos per dieną siejamos su nuotaikos pablogėjimu ir miego sutrikimais, ypač mergai-

tėms, kurios yra jautresnės šiam poveikiui [4,5]. Pernelyg intensyvus socialinių tinklų naudojimas dažnai išstumia svarbias veiklas, tokias kaip fizinis krūvis ar tiesioginis bendravimas, kurie padeda apsaugoti nuo depresijos [6]. Pasyvus kitų gyvenimų stebėjimas, priešingai nei aktyvus dalyvavimas socialiniuose tinkluose, skatina nerimą, depresiją ir savęs lyginimą su kitais, kas prisideda prie socialinės izoliacijos [7]. Nors socialiniai tinklai gali suteikti bendruomeniškumo jausmą, jie taip pat kelia pavojų dėl patyčių internete, neigiamų išvaizdos lūkesčių ir socialinių palyginimų, kurie mažina savivertę [6,7].

Patyčios internete ir priekabiavimas. Vienas didžiausių pavojų paaugliams, naudojant socialinius tinklus, yra patyčios internete, kurios glaudžiai siejamos su depresija, nerimu ir savižudybės mintimis. Net 40 % nukentėjusiųjų patiria depresijos simptomų. Skirtingai nei įprastos patyčios, internetinės gali vykti bet kuriuo metu, o nukentėjusiesiems sunku nuo jų pabėgti [4,6,8]. Socialiniuose tinkluose patyčių poveikį stiprina didelė auditorija ir skausmingas viešas pažeminimas, o anonimiškumas leidžia priekabiutojams jaustis nebaudžiamais. Siekiant išvengti patyčių internete, būtina ugdyti paauglius, tėvus ir pedagogus, kaip atpažinti ir reaguoti į šias situacijas [7].

Prevencijos strategijos sveikam socialinių tinklų naudojimui. Siekiant sumažinti socialinių tinklų poveikį paauglių psichinei sveikatai, būtina ugdyti sveikus internetinio bendravimo įpročius. Svarbios prevencinės priemonės apima skaitmeninį raštingumą, padedantį jaunimui kritiškai vertinti internete matomą turinį, ir tėvų įsitraukimą, užtikrinantį atvirus pokalbius bei laiko ribų nustatymą [6,7]. Mokyklos taip pat gali atlikti svarbų vaidmenį, mokydamos mokinius apie kibernetines patyčias ir skatindamos pozityvų elgesį internete [4].

Išvados

1. Socialiniai tinklai yra svarbi paauglių kasdienybės dalis, tačiau jų intensyvus naudojimas gali sukelti pavojingas psichines problemas.

2. Internetinės patyčios dažnai sukelia depresiją ir nerimą. Anonimiškumas ir viešas pažeminimas sustiprina poveikį, todėl svarbu ugdyti gebėjimą atpažinti patyčias ir reaguoti į jas.

3. Skaitmeninis raštingumas, tėvų įsitraukimas ir mokyklų švietimas padeda mažinti socialinių tinklų neigiamą poveikį.

4. Ši problema yra itin svarbi, todėl būtina apie ją kalbėti, ugdyti visuomenės sąmoningumą ir įgyvendinti prevencines priemones, siekiant apsaugoti paauglius nuo neigiamo socialinių tinklų poveikio jų psichinei sveikatai.

Literatūra

1. Karim F, Oyewande A, Abdalla LF, Chaudhry Ehsanullah R, Khan S. Social Media Use and Its Connection to Mental Health: A Systematic Review. *Cureus* 2020; 12(6):e8627. <https://doi.org/10.7759/cureus.8627>
2. Gupta C, Jogdand DrS, Kumar M. Reviewing the Impact of Social Media on the Mental Health of Adolescents and Young Adults. *Cureus* 2022;14(10):e30143. <https://doi.org/10.7759/cureus.30143>
3. Khalaf AM, Alubied AA, Khalaf AM, Rifaey AA. The Impact of Social Media on the Mental Health of Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *Cureus* 2023;15(8):e42990. <https://doi.org/10.7759/cureus.42990>
4. Liu M, Kamper-DeMarco KE, Zhang J, Xiao J, Dong D, Xue P. Time Spent on Social Media and Risk of Depression in Adolescents: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(9):5164. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095164>
5. Draženović M, Vukušić Rukavina T, Machala Poplašen L. Impact of Social Media Use on Mental Health within Adolescent and Student Populations during COVID-19 Pandemic: Review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3392. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043392>
6. Bozzola E, Spina G, Agostiniani R, Barni S, Russo R, Scarpato E, et al. The Use of Social Media in Children and Adolescents: Scoping Review on the Potential Risks. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(16):9960. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169960>
7. Schönning V, Hjetland GJ, Aarø LE, Skogen JC. Social Media Use and Mental Health and Well-Being Among Adolescents - A Scoping Review. *Front Psychol* 2020;11:1949. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01949>
8. Odgers CL, Jensen MR. Annual Research Review: Adolescent mental health in the digital age: facts, fears, and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61(3):336-48. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13190>

ADOLESCENT MENTAL HEALTH IN THE DIGITAL AGE: THE IMPACT OF SOCIAL MEDIA AND PREVENTION STRATEGIES

K. Podčasinskytė, R. Šambaras

Keywords: adolescent depression, social media impact on mental health, online bullying and depression, internet use and mental health, preventive strategies for social media effects, social media impact on adolescent psychological well-being.

Summary

Adolescents' use of social media has both positive and negative effects on mental health. Prolonged use is associated with depression, sleep disturbances, and social isolation, mainly due to online bullying. Preventive measures like digital literacy and parental involvement can help reduce these risks and promote healthier social media use.

Correspondence to: kotryna.podcasinskyte@mf.stud.vu.lt

NASOLABIALINĖ CISTA: ETIOPATOGENEZĖ, KLINIKA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Saulė Sinkevičiūtė¹, Marius Kubilius²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*UAB Restauracinės odontologijos centras*

Raktažodžiai: nasolabialinė cista, veido ir žandikaulių cista, *Klestadt* cista, neodontogeninė cista.

Santrauka

Nasolabialinės cistos yra retos, neodontogeninės minkštųjų audinių struktūros, lokalizuotos priekinėje viršutinio žandikaulio srityje. Jų atsiradimui paaiškinti siūlomos dvi pagrindinės hipotezės. Pirmoji teigia, jog cistos susiformuoja iš embrioninio epitelio ląstelių, išliekančių viršutinio žandikaulio ir nosies ataugų susilieimo linijoje. Plačiausiai pripažįstama teorija nurodo, kad jos kyla iš nosies-ašarų latako epitelio liekanų. Dažniausiai pasireiškia neskausmingas, lėtai didėjantis, lokalizuotas patinimas, galintis sukelti veido asimetriją ir įvairaus laipsnio nosies obstrukciją. Jei cista infekuojasi, gali atsirasti skausmas. Diagnozė grindžiama klinikiniu įvertinimu, radiologiniais tyrimais ir histopatologiniu patvirtinimu. Pasirenkamas gydymo būdas yra chirurginė ekscizija per sublabialinį priėjimą, kuris veiksmingai sumažina recidyvų riziką.

Įvadas

Nasolabialinė cista – gerybinis, neodontogeninės kilmės minkštųjų audinių darinys, atsirandantis priekinėje viršutinio žandikaulio srityje [1]. Tai reta klinikinė būklė, kuri sudaro 0,7% visų veido ir žandikaulių srities cistų ir 2,5% neodontogeninių cistų atvejų [2, 3]. Dažniausiai pasireiškia ketvirtajame ir penktajame gyvenimo dešimtmetyje bei pasižymi didesniu paplitimu tarp moterų [3-5]. Moterų ir vyrų sergamumo santykis svyruoja nuo 3:1 iki 4:1 [3, 4, 6]. Paprastai cistos būna vienpusės, tačiau apie 10% atvejų jos pasireiškia abipusiai [1-5, 7]. Pirmą kartą cistą aprašė E. Zuckerkandl 1882 m. Vėliau ji buvo vadinama nasoalveoline cista, *Klestadt* cista, kol 1951 m. Rao patikslino nomenklatūrą ir apibrėžė nasolabialines cistas kaip pažeidimus, esančius tik minkštuosiuose audiniuose, skirtingai nuo

nasoalveolinių cistų, kurios sukelia viršutinio žandikaulio kaulinę eroziją [2, 8, 9].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinių publikacijų informacija, išanalizuoti ir susisteminti literatūroje pateiktus duomenis apie nasolabialinių cistų etiopatogenezę, kliniką, diagnostikos metodus ir gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga ir analizė atlikta naudojantis PubMed duomenų baze ir Google Scholar informacijos paieškos sistema. Paieška vykdyta naudojant minėtus raktažodžius anglų kalba. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką, į literatūros apžvalgą įtrauktos viso teksto publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad publikacijos turinys atitinka nagrinėjamą temą. Straipsnyje pateikiami apibendrinti analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai

Etiopatogenezė. Nasolabialinių cistų etiopatogenezė nėra aiški, tačiau išskiriamos dvi pagrindinės hipotezės [4, 10]. *Klestadt* pasiūlė pirmąją teoriją, kad cistos formuojasi iš embrioninio epitelio ląstelių, kurios lieka mezenchimoje po viršutinio žandikaulio, medialinės ir lateralinės nosies ataugų susijungimo formuojantis veido skeletui. Todėl šios cistos kartais klasifikuojamos kaip fisūrinės cistos [1, 3-6, 8-11]. Plačiausiai pripažįstama teorija, kurią 1920 m. iškėlė Bruggemann, teigia, jog cistos atsiranda iš apatinės priekinės nosies-ašarų latako dalies epitelinio audinio likučių [1-6, 10, 11]. Šią hipotezę patvirtina tai, kad latako sienelės yra išklotos epitelium, dažnai randamu nasolabialinėse cistose [1, 3-5]. Be to, ją galima pagrįsti ir cistos lokalizacija, nes cista visada randama nosies apačioje, priekyje minėto latako atsivėrimo angos [4]. Nors cistų kilmė siejama su organizmo vystymosi procesu, jos dažniausiai pasireiškia tik suaugusiems [2, 4, 10].

Klinikinis pasireiškimas. Paprastai cistos pasižymi tipiniais klinikiniais požymiais ir vieta [10]. Dažniausiai pasireiškia lėtai didėjantis, neskausmingas minkštųjų audinių patinimas tarp viršutinės lūpos ir nosies angos, sukeliantis veido asimetriją [2, 4, 10]. Cistoms būdinga submukozinė lokalizacija priekinėje nosies dugno dalyje. Klasikinėje vietoje kylančios cistos gali augti trimis kryptimis: link nasolabialinės raukšlės, link burnos prieangio arba link nosies prieangio [2, 3, 10]. Specifiniai požymiai yra nosies prieangio patinimas, nosies lūpų raukšlės išnykimas ir nosies sparnelių pakilimas [2-5, 7, 10]. Pacientai dažnai skundžiasi nosies užgulimu, todėl cista gali būti klaidingai diagnozuota kaip apatinės nosies kriauklės hipertrofija [10]. Dėl artimo anatominio ryšio su nosies ertme ir dantimis, nasolabialinės cistos gali lengvai infekuotis, o infekcija yra pirmasis pasireiškimas beveik 30% atvejų. Užkrėsta cista greitai didėja, sukelia skausmą, gali savaime pratrūkti ir drenuotis į burnos ertmę ar nosį. Plintanti infekcija gali imituoti nosies furunkuliozę, veido celiulitą, ūminį viršutinio žandikaulio sinusitą ar periodontinį abscesą [2, 4, 10]. Cistų diametras svyruoja nuo 1 iki 5 cm [2, 8, 11]. Retais atvejais, išaugusios iki itin didelio dydžio, jos gali suardyti po jomis esantį kaulą [2, 4, 10].

Diagnostika. Cista gali būti palpuojama vienu pirštu čiupiant nosies prieangio dugną, o kitu – lūpų vagelę. Nustatomas lygus, minkštos konsistencijos, fluktuojantis, skysčiu užpildytas darinys [10-12]. Diagnozuojant gali padėti nosies endoskopinis tyrimas, ultragarsinis tyrimas, rentgenografija, kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija [1, 2]. Radiologiniai tyrimai suteikia išsamesnį ir patikimesnį pažeidimo kilmės, apimties, ryšio su nosies sparneliais ar viršutiniu žandikauliu, taip pat kaulo įtraukimo įvertinimą [3, 8]. Įprastos rentgenogramos gali rodyti kaulinę eroziją ar deformacijas, tačiau šie požymiai pasireiškia ne visiems ir nėra specifiniai [1, 4, 6, 10]. Kompiuterinė tomografija yra tinkamiausias metodas priešoperaciniam cistų įvertinimui ir gydymo planavimui. Dažniausiai stebimas homogeninis cistinės struktūros darinys, lokalizuotas priešais kriaušinę atvarą [2, 6, 7, 10]. Didelių cistų atveju gali būti stebima po jomis esančio viršutinio žandikaulio remodeliacija [7, 10]. Atliekant magnetinio rezonanso tomografiją, cistos T1 vaizduose yra izointensyvios, o T2 – hiperintensyvios. Ultragarsiniame tyrime matomas aiškiai apibrėžtas apvalios ar ovalios formos pažeidimas, o anechogeninės sritys nurodo cistinę struktūrą [4, 7]. Diagnozė patvirtinama atlikus histologinį tyrimą [1, 2]. Mikroskopiškai pažeidimas išklotas tariamai daugiasluoksniu stulpiniu epiteliumi, kuriame gausu taurinių ląstelių. Rečiau aptinkamas daugiasluoksnis plokščiasis, kubinis ar kombinuotas epitelis [3-5, 10, 11]. Cista apsupta skaiduline kapsule, o turinį

paprastai sudaro gleivinis arba serozinis skystis [3, 4, 10].

Gydymas. Gydymo būdai apima chirurginę eksciziją, endoskopinę marsupializaciją, įpjovimą ir drenavimą, sklerozuojančių medžiagų injekcijas, adatinę aspiraciją ir kauterizaciją. Išskyrus endoskopinę marsupializaciją ir visišką išpjovimą, kiti būdai susiję su didesne recidyvavimo rizika [2-4, 10]. Geriausiu gydymo metodu laikoma chirurginė ekscizija intraoraliniu būdu. Operacija atliekama siekiant nustatyti histopatologinę diagnozę, užkirsti kelią infekcijai ar pagerinti kosmetinę deformaciją [2, 8, 10]. Vietinėje arba bendrinėje nejauroje atliekamas sublabialinis pjūvis leidžia praplėsti operacinį lauką ir užtikrinti visišką cistos pašalinimą. Paprastai cista yra glaudžiai susijusi su nosies dugnu, todėl jos šalinimo metu gali atsirasti nosies gleivinės perforacija, kurią reikia užsiūti, kad būtų išvengta oronasalinės fistulės susidarymo [2, 3, 8]. Transnazalinė endoskopinė marsupializacija yra mažiau invazinis metodas, skirtas gydyti didesnius pažeidimus [2-4]. Ji naudinga, kai cista siekia nosies dugną, o tai didina perforacijos ir defektų atsiradimo riziką taikant įprastą sublabialinį metodą [2].

Išvados

1. Nasolabialinės cistos yra retos minkštųjų audinių masės, atsirandančios tarp nosies prieangio ir viršutinės lūpos. Manoma, kad cistos yra vystymosi kilmės, susidarancios iš neodontogeninio epitelio.

2. Dažniausiai pasireiškia neskausmingas, lokalizuotas patinimas, sukeliantis veido asimetriją ir įvairaus laipsnio nosies obstrukciją.

3. Diagnostika remiasi klinikinio įvertinimu ir radiologiniais tyrimais, o galutinė diagnozė patvirtinama histologiškai.

4. Pasirenkamas gydymo būdas yra chirurginė ekscizija, siekiant visiškai pašalinti cistą ir išvengti recidyvų.

Literatūra

1. Sheikh AB, Chin OY, Fang CH, Liu JK, Baredes S, Eloy JA. Nasolabial cysts: A systematic review of 311 cases. *The Laryngoscope* 2015;126(1):60-66. <https://doi.org/10.1002/lary.25433>
2. Almutairi A, Alaglan A, Alenezi M, Alanazy S, Al-Wutayd O. Nasolabial cyst: case report and review of management options. *BMC Surgery* 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12893-020-0677-3>
3. Dghoughi S. Bilateral nasolabial cyst. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 2017;118(6):385-388. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.07.007>
4. Boffano P, Gallesio C, Campisi P, Rocca F. Diagnosis and Surgical Treatment of a Nasolabial Cyst. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2011;22(5):1946-1948. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31822ea751>

5. Choi JH, Cho JH, Kang HJ, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ, Lee HM. Nasolabial Cyst: A Retrospective Analysis of 18 Cases. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal* 2002;81(2):94-96.
<https://doi.org/10.1177/014556130208100212>
6. Rallan NS, Rallan M, Singh NN, Gadiputi S. Nasolabial cyst mimicking inflammatory cyst. *BMJ Case Reports* 2013;2013:bcr2013009181.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009181>
7. Anekar J, Kumar KS, Chirakara RA, Baipadavu J. Bilateral nasolabial cyst: a rare case. *BMJ Case Reports* 2018;2018:bcr-2018-226049.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226049>
8. Kajla P, Lata J, Agrawal R. Nasolabial Cyst: Review of Literature and a Case Report. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 2011;13(2):227-230.
<https://doi.org/10.1007/s12663-010-0108-6>
9. Tiago RSL, Maia MS, Nascimento GM, Correa JP, Salgado DC. Nasolabial cyst: diagnostic and therapeutical aspects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2008;74(1):39-43.
[https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30749-7](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30749-7)
10. Yuen HW, Julian CYL, Samuel CLY. Nasolabial cysts: Clinical features, diagnosis, and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;45(4):293-297.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.08.012>
11. McKinney R, Olmo H. Non-Odontogenic Cysts. [Updated 2023 Aug 28]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572126/>
12. Narain S. Nasolabial Cyst: Clinical Presentation and Differential Diagnosis. *Journal of Maxillofacial & Oral*

Surgery.2015;14(Suppl 1):7-10.

<https://doi.org/10.1007/s12663-011-0205-1>

NASOLABIAL CYST: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

S. Sinkevičiūtė, M. Kubilius

Keywords: nasolabial cyst, maxillofacial cyst, Klestadt's cyst, non-odontogenic cyst.

Summary

Nasolabial cysts are rare, benign, non-odontogenic soft tissue lesions located in the anterior maxillary region of the face. They are thought to be developmental in origin, with two main hypotheses proposed for pathogenesis. The first suggests that they arise from embryonic epithelial cells retained at the fusion line of the maxillary and nasal processes. The second attributes their origin to epithelial remnants of the nasolacrimal duct. Cysts typically present as a painless, slow-growing, localized swelling of the upper lip adjacent to the nasal ala, causing facial asymmetry and varying degrees of nasal obstruction. Patients may complain of pain if the cyst becomes infected. Diagnosis relies on clinical examination, radiological imaging, and histopathological confirmation. The treatment of choice is surgical excision via an intraoral sublabial approach, which effectively prevents recurrence.

Correspondence to: saule.sinkeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-04-22

ĮGIMTŲ KLAUSOS SUTRIKIMŲ GYDYMAS GENŲ TERAPIJA

Ieva Žaldokienė¹, Evelina Šumskaitė-Burdė^{1,2}, Vaiva Mickevičienė^{1,2}

¹*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Ausų, nosies, gerklės, akių ligų centras,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

Raktažodžiai: genų terapija, įgimtas klausos sutrikimas, genų redagavimas, virusiniai vektoriai, adenovirusas, vidinė ausis.

Santrauka

Sparčiai besivystanti genų terapija teikia daug vilčių gydant įgimtus genetinius klausos sutrikimus. Šios terapijos tikslas – atkurti natūralią plaukuotųjų ląstelių funkciją ir pagerinti klausą. Genų terapijos metodai skirstomi į dvi grupes: specifinius ir nespecifinius. Specifiniai metodai apima genų redagavimą, genų pakeitimą ir genų slopinimą. Nespecifiniai genų terapijos metodai apima kamieninių ląstelių transplantaciją ir virusinius vektorius. Šiuo metu daugiausia mokslinių tyrimų, skirtų įgimtų klausos sutrikimų gydymui, atliekama pasitelkiant nespecifinius genų terapijos būdus. Ypač perspektyvūs yra virusiniai vektoriai, kurių pagalba į ląsteles pristatomi transgenai. Šio darbo tikslas yra apžvelgti naujausius mokslinius tyrimus apie genų terapiją, gydant įgimtus klausos sutrikimus, ir pristatyti įvairius genų terapijos būdus, jų efektyvumą ir pranašumus.

Įvadas

Klausa yra viena iš svarbiausių žmogaus jutimo funkcijų. Klausa svarbi mūsų kasdieniui veiklai, padeda orientuotis aplinkoje, lokalizuoti garsus, bendrauti su kitais, reikšti mintis ir mokytis. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, apie 5 proc. pasaulio gyventojų, tai yra daugiau nei 400 milijonų žmonių, turi klausos sutrikimų, o beveik 34 mln. iš jų yra vaikai. Be to, prognozuojama, kad klausos sutrikimų skaičius didės, ir iki 2050 metų apie 2,5 milijardo žmonių turės įvairaus laipsnio klausos sutrikimą. Tokią situaciją lemia ne tik nuolat senstanti populiacija, bet ir jaunų žmonių tendencija nuolat klausytis garsios muzikos bei naudoti ausines [1]. Klausos sutrikimas, dar vadinamas „nematomu neįgalumu“, turi įtakos ne tik individui, tačiau ir šeimai, sociumui bei ekonomikai. Laiku nediagnozuoto ar negydyto (nereabilituojamo) klausos sutrikimo pasekmės yra rimtos ir ilgalaikės. Tokie sutrikimai daro neigiamą įtaką kalbos (suvokimo ir išraiškos) raidai, psichosocialinei gero-

vei, gyvenimo kokybei, išsilavinimui ir finansinei nepriklausomybei. Sunkus ar vidutinio laipsnio kurtumas kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje gali paveikti ne tik kalbinius, bet ir bendruosius protinius bei psichinius vaiko raidos aspektus. Tai gali turėti įtakos gebėjimui skaityti, savivertei ir tarpasmeniniams santykiams. Dėl išsivysčiusios socialinės atskirties vėliau kyla sunkumų įsidarbinant, o gyvenimo kokybė prastėja [2,3].

Klausos sutrikimą gali sukelti įvairūs veiksniai (genetiniai, biologiniai, elgesio ar aplinkos), kurie veikia skirtingais amžiaus periodais. Šių veiksmų poveikiui asmenys jautriausiai kritiniais amžiaus tarpsniais – kūdikystėje ir ankstyvoje vaikystėje. Šiuo laikotarpiu vyksta aktyvus organų sistemų vystymasis, klausos organo brandimas, kartu tai yra jautriausias laikas kalbos vystymuisi. Prenataliniu ir perinataliniu periodais klausos sutrikimą lemia genetiniai veiksniai, intrauterinė infekcija, deguonies trūkumas gimus, hiperbilirubinemija, mažas gimimo svoris, perinatalinės infekcijos ar vaistų sukeltas ototoksiškumas. Daugiau nei 250 genų susiję su sindrominiu ar nesindrominiu, dažniausiai paveldimu klausos sutrikimu [4]. Manoma, kad genetinės priežastys lemia apie 50% naujagimių klausos sutrikimų. Iš jų 15% sutrikimo atvejų yra sindrominiai, o 35% – nesindrominiai [5].

Pagal SVEIDRos duomenis, 2023 metais Lietuvoje buvo 2 848 (5,63/1000 vaikų) 0-17 m. amžiaus vaikai, kuriems diagnozuotas įvairaus laipsnio klausos sutrikimas ar kurtumas [6]. Nuo 2014 metų Lietuvoje vykdoma visuotinė naujagimių klausos patikra, kurios metu otoakustinės emisijos tyrimas atliekamas pirmosiomis gyvenimo dienomis, dar gimdymo namuose. Tai leido paankstinti įgimto klausos sutrikimo diagnostiką bei klausos reabilitacinių priemonių, tokių kaip klausos aparatai, kochleariniai implantai ir surdopedagoginė pagalba, pritaikymą bei efektyvumą [7].

Mokslo ir technologijų pažangai sparčiai žengiant į priekį, daugėja vilčių, kad esant įgimtam klausos sutrikimui, genų terapija taptų viena iš gydymo galimybių. Jau ne vienerius metus stengiamasi tobulinti ir pritaikyti genų terapiją natūraliai klausos funkcijai atkurti – sukurti metodus, galinčius atkurti natūralią plaukuotųjų ląstelių funkciją.

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinius tyrimus

genų terapijos srityje, gydant įgimtus klausos sutrikimus. Pristatyti įvairius genų terapijos metodus, jų efektyvumą ir pranašumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, Medscape duomenų bazėse bei Google Scholar informacinėje sistemoje. Paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: „Gene therapy“, „inner ear“, „congenital hearing loss/disorders“, „CRISPR/Cas9“, „viral vectors“. Remiantis atrankos kriterijais, galutinei literatūros analizei pasitelkti moksliniai straipsniai, publikuoti nuo 1998 iki 2024 metų. Literatūros šaltiniai atrinkti atsižvelgiant į jų prieinamumą, publikacijos datą bei turinį – nagrinėti straipsniai apie vidinės ausies vystymąsi, anatomiją, genų terapijos būdus bei jų pritaikymą įgimtų klausos sutrikimų gydymui.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Vidinė žmogaus ausis pradeda vystytis trečią savaitę po apvaisinimo. Vystymasis prasideda nuo sustorėjusios ektodermos – otinių plakodžių – abipus besivystančių rombinių smegenų, kurios vėliau invaginuoja ir suformuoja ausies duobutes. Joms užsidarius, nuo ektoderminio paviršiaus susiformuoja otocista. Otocista diferencijuojasi į tris dalis – dorzomedialinę, centrinę ir ventralinę. Dorzomedialinė dalis vėliau formuoja endolimfinį lataką. Iš centrinės otocistos dalies formuojasi pailgasis maišelis ir 3 pusratiniai latakai. Tuo tarpu ventralinė otocistos dalis formuoja apvalųjį maišelį, kochlearinį lataką ir ductus reuniens, kuris jungia apvalųjį maišelį su kochleariniu latakais. Pailgos, stulpelinės besivystančio kochlearinio latakų epitelio ląstelės tampa Corti organu, kurio receptoriaus dalį sudaro trys išorinių ir viena vidinių plaukuotųjų ląstelių eilės [8].

Žinduolių, įskaitant žmones, plaukuotųjų ląstelių ir klausos neuronų skaičius yra nulemtas dar prieš gimimą. Bet koks vėlesnis šių ląstelių pažeidimas, kurį gali sukelti genetiniai, biologiniai, ar aplinkos veiksniai, yra negrįžtamas. Priklausomai nuo pažeistų ląstelių kiekio, tai sukelia įvairaus laipsnio negrįžtamą klausos sutrikimą [9]. Genų mutacijos gali paveikti bet kurį klausos kelio komponentą, tačiau dažniausiai jos turi įtakos vidinės ausies homeostazei ir mechaninei-elektrinei transdukcijai [10]. Atsižvelgiant į audinius ar ląstelių tipus, kurių genai ekspresuojami sraigėje, su klausos sutrikimu susiję genai gali būti suskirstyti į tris grupes: išreikšti plaukuotosiose ląstelėse, išreikšti ataminėse ląstelėse ir ekspresuojami kraujagyslinėje juostelėje (lot. *stria vascularis*). Šie priežastiniai genai ir yra pagrindiniai vidinės ausies genų terapijos taikiniai, tikintis, kad tai bus galinga priemonė natūraliai klausos funkcijai atkurti [11]. Genų terapijos metodas taikomas atsižvelgiant

į klausos praradimo priežastis (genetinės ar negenetinės) [9].

Specifiniai genų terapijos būdai. *Genų redagavimas* (angl. gene editing) apima DNR sekų pakeitimą tam tikroje padėtyje, įskaitant bazių pridėjimą, deleciją ar pakeitimą [11]. Genų redagavimo metodai skiriasi priklausomai nuo klausos sutrikimo formos ir jo perdavimo būdo. Esant tam tikroms pasikartojančioms mutacijoms, galima ištaisyti specifinį pakitusio geno regioną taikant įvairius molekulinis metodus. Laipsniškai buvo kuriamos vis tobulesnės genų redagavimo priemonės, pagrįstos ZFN (cinko pirštų nukleazų), TALEN (į transkripcijos aktyvatorių panašių efektorinių nukleazų) ir CRISPR/Cas9 (angl. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, liet. taisyklingai pertraukti trumpi susitelkę palindrominiai pasikartojimai) naudojimu. Šios technologijos leidžia tiksliai iškirpti ir modifikuoti DNR fragmentus [12]. G. Gao ir kt. į P1 Bethoveno peles suleido Cas9gRNR-lipidų kompleksus, nukreiptus į mutantinį TMC1 alelį, ir žymiai sumažino kurtumo progresavimą. Tai buvo pirmasis tokio pobūdžio tyrimas, parodantis CRISPR/Cas9 potencialą gydant autosominį dominantinį klausos praradimą, susijusį su plaukuotųjų ląstelių disfunkcija. Tačiau norint įvertinti gydomojo poveikio ilgaamžiškumą, reikia atlikti tolesnius tyrimus [9]. Taip pat nesutariama dėl CRISPR metodo pritaikymo, atsižvelgiant į jo ne tik tikslinį poveikį, Cas9 nukleazų imunogeniškumą ir CRISPR komponentų kancerogeninį poveikį, todėl laukiama išsamesnės analizės ir platesnių mokslinių paaiškinimų [12].

Genų pakeitimas (angl. gene replacement) reiškia įprastos geno kopijos tiekimą, kad būtų gaminamas funkcinis baltymas. Genų pakeitimas laikomas „tiesiausia“ genų terapijos forma. Ši technologija jau taikoma gydant genetines ligas, susijusias su įgimtu organų funkcijos sutrikimu, pvz., autosominių recesyvinių ir dominantinių genetinių sutrikimų atveju, kai pasireiškia haplo nepakankamumas [11]. Medicininėje praktikoje jau pasiekta gerų rezultatų gydant pacientus, sergančius įgimta Leberio amauroze ar hemofilija. Atliekama daug tyrimų su pelėmis, siekiant genų pakeitimą pritaikyti gydant klausos sutrikimus, tokius kaip Usher sindromas, Jervell ir Lange-Nielsen sindromas ar klausos praradimas, kurį sukelia vezikulinio glutamato transporterio-3 (VGLUT3) nebuvimas [9].

Genų slopinimas – antisensiniai oligonukleotidai ir RNR interferencija (angl. antisense oligonucleotides, RNA interference) yra genų terapijos būdas, kurio tikslas yra slopinti mutavusių genų ekspresiją mRNR lygiu antisensiniais oligonukleotidais (ASO) arba RNR interferencija (RNRi) esant dominantinei-negatyviai (angl. Dominant-Negative) ar funkcijos įgijimo (angl. Gain-Of-Function) mutacijoms [11]. Antisensiniai oligonukleotidai yra modifikuotos nukleorūgščių sekos, kurios jungiasi prie komplementarių RNR

sekų per Watson-Crick bazių porą ir taip reguliuoja genų ekspresiją dviem pagrindiniais mechanizmais, kurie priklauso nuo jų cheminių savybių ir tikslo [9]. RNR interferencija yra natūralus potranskripcinis procesas, reguliuojantis genų ekspresiją eukariotų ląstelėse. RNRi atradimas žymiai praplėtė genų terapijos sritį, įtraukiant RNR kaip taikinius. Ši terapija apima mikroRNR ir siRNR naudojimą, siekiant sutrikdyti potransliacinio reguliavimo procesą ir „nutildyti“ kenksmingas mRNR [13]. Maeda ir kt. panaudojo siRNR, kad slopintų kurtumą sukeliančio patogeninio GJB2 varianto ekspresiją, taip užkertant kelią klausos praradimui. Remdamiesi šiais rezultatais, S. Shibata ir kt. sukūrė dirbtinę miRNR, konkrečiai nukreiptą į mutaciją turintį TMC1 alėlį Bethoveno pelėse, žmogaus autosominio dominantinio ne sindrominio klausos praradimo DFNA36 atveju, ir sulėtino progresuojantį pelių klausos praradimą. Tačiau pasiekti rezultatai buvo trumpalaikiai [9].

Nespecifiniai genų terapijos būdai. *Kamieninių ląstelių transplantacija.* Sraigėje esančios plaukuotosios ląstelės yra atsakingos už mechaninio signalo pavertimą elektriniu impulsu, kuris vėliau keliauja į smegenų žievės klausos zoną. Žinduolių plaukuotosios ląstelės neturi galimybės regeneruoti, todėl jų pažeidimas ir su tuo susijęs klausos sutrikimas yra negrįžtami. Bet kokie plaukuotųjų ląstelių defektai yra pagrindinė kurtumo priežastis [14]. Ieškoma naujų biologinių plaukuotųjų ląstelių atkūrimo metodų, kurie ateityje galėtų užtikrinti geresnę klausą nei reabilituojant kochleariniais implantais: tai atraminių ląstelių transdiferenciacija į plaukuotąsias ląsteles ir kamieninių ląstelių transplantacija į sraigę bei jų laipsniška diferenciacija į naujas plaukuotąsias ląsteles.

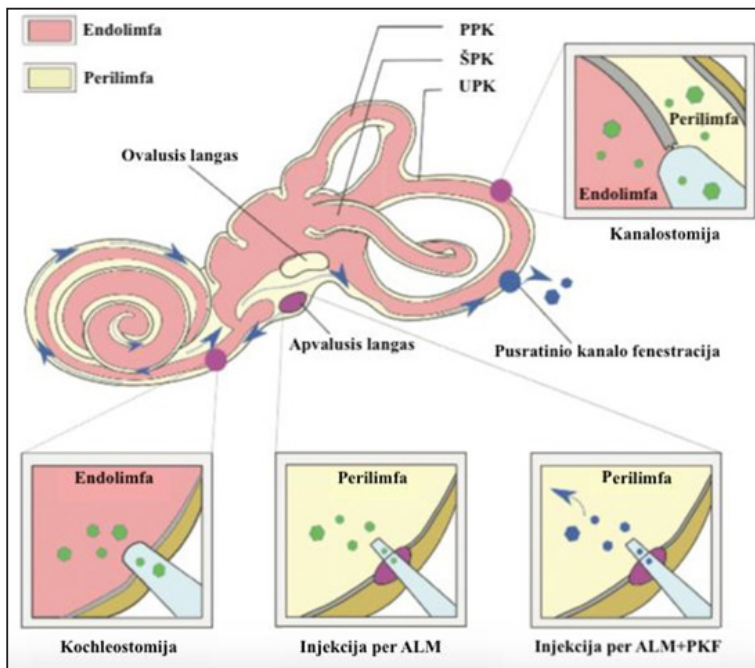
Vis dėlto mokslinių tyrimų rezultatai, taikant kamienines ląsteles klausos sutrikimo gydymui, kol kas nėra tenkinantys. Pirmųjų bandymų metu, kai kamieninės ląstelės buvo persodinamos į sraigės būgninį laiptą (lot. scala tympani), pastebėta, jog šios ląstelės organo viduje išgyvena, tačiau jos išlieka tik scala tympani perilimfoje. Jos nepasiekia Corti, kuriame turėtų integruotis, kad efektyviai dalyvautų garso perdavime. Vėlesnių bandymu metu kamieninės ląstelės buvo injekuojamos tiesiai į vidurinį sraigės laiptą (lot. scala media) – skysčiu užpildytą spindį sraiginiame latake, tačiau dėl didelės kalio koncentracijos endolimfoje persodintos kamieninės ląstelės greitai žūdavo [15]. Siekiant užtikrinti kamieninių ląstelių išlikimą ir integraciją, bandyta endolimfą laikinai „kondicionuoti“, kad sumažėtų kalio koncentracija ir atsidadytų tarpląstelinės jungtys. M. Lee su kolegomis atliko bandymą, kuriuo siekta kurčių jūrų kiaulyčių klausos sutrikimus gydyti naudojant žmogaus embrionines kamienines ląsteles (žEKL) [16]. Žmogaus EKL yra pluriipotentinės kamieninės ląstelės, galinčios diferencijuotis į visus žmogaus kūno ląstelių tipus, įskaitant į ląsteles, panašias

į plaukuotąsias Corti organo ląsteles [17]. Po biocheminių manipuliacijų, kurių metu buvo naudojamas kilpinis diuretikas furozemidas, scala media praplaunant su kamieninių ląstelių kultūromis ir natrio kapratu prieš transplantuojant žEKL, M. Lee nustatė, kad dalis injekuotų žEKL išgyveno mažiausiai 7 dienas po transplantacijos. Taip pat pastebėta, kad natrio kapratas, kuris buvo naudojamas laikinai sutrikdyti tarpląstelinį kompleksų veiklą, pailgino žEKL gyvavimo trukmę ir užtikrino žEKL diferenciaciją po implantacijos į plaukuotąsias ląsteles [16]. Panašių rezultatų pasiekė ir J. Chen su bendraautoriais. Naujausiame tyrime su pelėmis pastebėta, kad persodinus žmogaus ausies epitelio pirmtakus (angl. otic epithelial progenitors, AEP), jie migravo į Corti organą, diferencijavosi į plaukuotąsias ląsteles bei formavo sinapsinius ryšius su spiralinio ganglijo neuronais. Tyrėjai priėjo prie išvados, jog AEP transplantacija yra tinkama plaukuotųjų ląstelių regeneracijai. Šiuo metu tai yra vienas iš svarbiausių ir daugiausia vilčių teikiančių atradimų genų terapijoje, bandant gydyti įgimtą klausos sutrikimą [18].

Virusiniai vektoriai (VV) yra kitas nespecifinės genų terapijos būdas. Skirtingų rūšių virusai turi tik jiems būdingus paviršinius baltymus, kurie jungiasi prie tam tikrų šeiminingo ląstelių paviršinių baltymų. Moksliniuose tyrimuose klausos ląstelių funkcijai atkurti naudojamas ne vienas VV, tarp jų yra adenovirusai (AV), su adenovirusu susiję virusai (ASV) (angl. adeno-associated virus), herpes simplex virusai, vaccinia virusai, sendai virusai, lentivirusai [13].

Iš visų VV, Parvoviridae šeimai priklausantis ASV naudojamas dažniausiai. Tai lemia jo mažas dydis (25 nm), minimalus imunogeniškumas ir patogeniškumas [19]. ASV, nesiintegruodamas į genomą, gali genetiškai modifikuoti įvairias tiek nesidalijančias, tiek besidalijančias ląsteles, kad būtų pasiekta ilgalaikė genų ekspresija [20]. Yra atrasta daugiau kaip 12 natūralių ASV serotipų (ASV1, ASV2, ASV5, ASV6, ASV6.2, ASV7, ASV8, ASV9, rh.8, rh.10, rh.39, rh.43) ir daugiau nei 100 variantų išskirta iš skirtingų gyvūnų rūšių [21]. Kiekvienas serotipas turi tam tikrą preferencinį tropizmą, suteikiantį galimybę palengvinti transgeno ekspresijos nukreipimą į ląsteles. Kiekvieno serotipo gebėjimas nukreipti į tam tikro tipo ląsteles ir jo transdukcijos efektyvumas priklauso nuo tiriamo audinio, vystymosi stadijos mikroinjekcijos metu, naudojamos VV dozės, injekcijos vietos, amžiaus ir, kai kuriais atvejais, nuo tiriamos gyvūnų rūšies [9]. Įrodyta, kad vidinėje ausyje ASV1-4, 7 ir 8 praeina pro spiralinį raištį ir spiralinį mazgą į spiralines ganglijo ląsteles [22].

VV pasirinkimas yra pagrindinis veiksnys, lemiantis genų terapijos sėkmę, tačiau prieiga prie vidinės ausies išlieka iššūkis, kurį reikia įveikti kuriant naujus gydymo būdus (genų ląstelių ir/arba farmakologinius). Genų terapijos prioritetas



1 pav. PPK – priekinis pusratinis kanalas, ŠPK – šoninis pusratinis kanalas, UPK – užpakalinis pusratinis kanalas, ALM – apvalaus lango membrana, PKF – pusratinio kanalo fenestracija.

Iš R. Omichi „Gene therapy for hearing loss“ [9].

yra tinkamų vektorių (natūralių ar sintetinių virusų), nukreipiančių į dominančias ląsteles ir užtikrinančių patvarią tikslinio geno ekspresiją, identifikavimas [23]. 2021 metais Harvardo universiteto mokslininkai, vadovaujami Ivanchenco pastebėjo, jog Usher sindromą turinčioms pelėms taikyta genų terapija ASV buvo sėkminga atkuriant klausą. Tyrėjai tą patį metodą taikė ne tik pelėms, tačiau ir makakoms, kad galėtų palyginti rezultatus. Ivanchenco su kolegomis nustatė, jog ASV yra veiksmingas ne tik pelių, bet ir ne žmoginių primatų (angl. non-human primate) kurtumo gydymui. Prieita prie išvados, kad ASV yra perspektyvus vektorius genų terapijoje gydant įgimtus klausos sutrikimus [24].

Naujausias su VV ir įgimtu klausos sutrikimu susijęs mokslinis tyrimas atliktas 2024 metais. Publikuotame J. Lv vadovautame moksliniame tyrime, atliktame Kinijoje, dalyvavo šeši 1–7 metų amžiaus vaikai, kuriems diagnozuotas paveldimas autosominis recesyvinis kurtumas, sukeltas mutacijos OTOF gene. Šiai mutacijai būdingas įgimtas arba ankstyvas/ ikikalbinis sunkaus laipsnio klausos sutrikimas ar visiškas kurtumas. Tyrimo metu tiriamiesiems pro apvalųjį sraigės langą suleistas ASV1 serotipas, turintis OTOF transgeną (ASV1-hOTOF). Penkių stebėtų vaikų klausą pagerėjo – vidutinis klausos sukeltų smegenų kamieno potencialo slenkstis 0,5–4,0 kHz intervale sumažėjo 40–57 dB, pagerėjo tiriamųjų kalbos suvokimas. Lancet žurnale spausdinto straipsnio autoriai tvirtino, jog ASV1-hOTOF genų terapija yra saugi ir veiksminga kaip naujas gydymo būdas vaikams, kuriems diagnozuotas autosominiu recesyviniu būdu paveldėtas klausos pažeidimas [25,26].

Nors iki šiol VV naudojimą klinikinėje praktikoje riboja navikų atsiradimo tikimybė ir galimas neigiamas viruso integracijos į žmogaus DNR poveikis [23], vis dėlto mokslo pažanga ASV genų terapijoje yra itin perspektyvi gerinant, užkertant kelią ar net išgydant paveldimą klausos praradimą [27]. Daugelis su adenovirusu susijusių virusų serotipų gali veikti tiek naujagimių, tiek suaugusių pelių vidines plaukuotąsias ląsteles, tačiau išorinių plaukuotųjų ląstelių ir atraminių ląstelių transdukcija yra kintama. Tam įtakos gali turėti VV patekimo į vidinę ausį būdas, kadangi norint pasiekti genų terapijai tinkamus viruso titrus, reikalinga tiesioginė VV injekcija į vidinę ausį. Vienas iš pagrindinių genų terapijos iššūkių gydant įgimtą klausos sutrikimą yra vidinės ausies anatomiciniai, fiziologiniai ir ląsteliniai barjerai. Veiksmingas sisteminių vaistų patekimas į vidinę ausį ribojamas kraujagyslių endotelio ląstelių tinklo su sandariomis jungtimis bei kraujo – perilimfos, kraujo – strijos barjerų [28]. Išskiriami keturi VV patekimo būdai: [1] per apvalaus lango membraną (ALM); [2] į pusratinį kanalą (kanalostomija); [3] į sraigės endolimfą arba perilimfą (kochleostomija); [4] per apvalaus lango membraną (ALM) kartu su kanalo fenestracija (1 pav.). Labiausiai paplitęs ir geriausių rezultatų užtikrinantis būdas pristatyti VV į vidinės ausies ląsteles – per apvalųjį sraigės langą ir atliekant kochleostomiją [23].

Paveldimą klausos sutrikimą turinčių vaikų gyvenimo kokybę gali pagerinti klausos aparatai, konchleariniai implantai ir surdopedagoginė pagalba, tačiau sparčiai besivystanti genų terapija neužilgo galės pasiūlyti naujų sprendimų. Genų pakeitimas ir slopinimas, karnieninių ląstelių transplantacija įrodė savo veiksmingumą bandymuose su gyvūnais, o iki šiol vykstantys tyrimai ir toliau bando įveikti atsiradusius iššūkius. Pagrindiniai genų terapijos iššūkiai yra anatomicinės vidinės ausies struktūros barjerai, plaukuotųjų ląstelių regeneracijos galimybės, optimalių virusinių vektorių parinkimas pagal tikslių ląstelių tipus, genų pristatymo būdai, naujų veiksmingų nukleazės variantų atradimai ir tikslių klinikinių baigčių nustatymas. Genų terapijos saugumas ir veiksmingumas turėtų būti vertinamas ypač atsakingai, atsižvelgiant į galimą imuninį atsaką, onkologinius susirgi-

mus [29]. Nors iššūkių vis dar yra, nuolatiniai moksliniai tyrimai ir bendradarbiavimas tarp mokslininkų, gydytojų, audiologų ir kitų specialistų bei pacientų yra svarbūs, tiesiant kelią veiksmingai ir saugiai genų terapijai, pritaikytai įgimtų klausos sutrikimų gydymui.

Išvados

1. Dažniausi vidinės ausies genų terapijos taikiniai yra ausies plaukuotosios ląstelės, atraminės ląstelės ir kraujagyslinis ruoželis (stria vascularis).

2. DNR fragmentų iškirpimui ir modifikavimui naudojamos cinko pirštų nukleazės, į transkripcijos aktyvatorių panašių efektorinių nukleazių ir CRISPR/Cas9 genų redagavimo priemonės.

3. Genų identifikavimas ir pakeitimas normalia genų kopija taikomas autosominiu recesyviniu ir dominantiniu būdu paveldimiems klausos sutrikimams, susijusiems su haplo nepakankamumu, tokiems kaip Usher sindromas, Jervell ir Lange-Nielsen sindromas bei klausos praradimas, kurį sukelia vezikulinio glutamato transporterio-3 nebuvimas.

4. Kurtumą sukeliančioms DN ir GOF mutacijoms taikomas genų slopinimas, naudojant antisensinius oligonukleotidus arba RNR interferenciją.

5. Pluripotentinės kamieninės ląstelės, veikiamos specifinių signalinių kelių in vitro, gali diferencijuotis į ląsteles, panašias į žmogaus plaukuotąsias ląsteles.

6. Nespecifinė virusinių vektorių genų terapija yra saugi ir gali būti taikoma įgimtam autosominiam recesyviniam kurtumui gydyti.

7. Geriausias būdas pristatyti virusinius vektorius į vidinę ausį yra per apvalųjį sraigės langą bei atliekant kochleostomiją.

Literatūra

- WHO. World Report on Hearing. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/highlighting-priorities-for-ear-and-hearing-care>
- WHO. Childhood hearing loss: strategies for prevention and care. 2016. <https://iris.who.int/handle/10665/204632>
- WHO. Deafness and hearing loss. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
- WHO. Strategic Purchasing for UHC: Unlocking the potential. Global meeting summary and key messages. 2017.
- WHO. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. 2010. <https://iris.who.int/handle/10665/258734>
- Gaidelytė, R., Garbuviienė, M. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2023 m. Statistinis leidinys. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras, 2024.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. birželio 11 d. įsakymas Nr. V-612 „Dėl Visuotinio naujagimių klausos tikrinimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. Žin., 2013-06-18, Nr. 64-3190.
- Powles-Glover N, Maconochie M. Prenatal and postnatal development of the mammalian ear. *Birth Defects Res* 2018;110(3):228-45. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1167>
- Omichi R, Shibata SB, Morton CC, Smith RJH. Gene therapy for hearing loss. *Hum Mol Genet* 2019;28(R1):R65-79. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz129>
- Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MAK, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:16094. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.94>
- Jiang L, Wang D, He Y, Shu Y. Advances in gene therapy hold promise for treating hereditary hearing loss. *Mol Ther* 2023 ; 31(4):934-950. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001623000643> <https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2023.02.001>
- Janik E, Niemcewicz M, Ceremuga M, Krzowski L, Saluk-Bijak J, Bijak M. Various Aspects of a Gene Editing System-CRISPR-Cas9. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9604. <https://doi.org/10.3390/ijms21249604>
- Lahlou G, Calvet C, Giorgi M, Lecomte MJ, Safieddine S. Towards the Clinical Application of Gene Therapy for Genetic Inner Ear Diseases. *J Clin Med* 2023;12(3):1046. <https://doi.org/10.3390/jcm12031046>
- Smith-Cortinez N, Tan AK, Stokroos RJ, Versnel H, Straatman LV. Regeneration of Hair Cells from Endogenous Otic Progenitors in the Adult Mammalian Cochlea: Understanding Its Origins and Future Directions. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):7840. <https://doi.org/10.3390/ijms24097840>
- Park YH, Wilson KF, Ueda Y, Tung Wong H, Beyer LA, Swiderski DL, et al. Conditioning the cochlea to facilitate survival and integration of exogenous cells into the auditory epithelium. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2014;22(4):873-80. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.292>
- Lee MY, Hackelberg S, Green KL, Lunghamer KG, Kurioka T, Loomis BR, et al. Survival of human embryonic stem cells implanted in the guinea pig auditory epithelium. *Sci Rep* 2017;7:46058. <https://doi.org/10.1038/srep46058>
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>
- Chen J, Hong F, Zhang C, Li L, Wang C, Shi H, et al. Differentiation and transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived otic epithelial progenitors in mouse cochlea.

- Stem Cell Res Ther 2018;9(1):230.
<https://doi.org/10.1186/s13287-018-0967-1>
19. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2017;31(4):317-34.
<https://doi.org/10.1007/s40259-017-0234-5>
 20. Colella P, Ronzitti G, Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;8:87-104.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.11.007>
 21. Gao G, Vandenberghe LH, Wilson JM. New recombinant serotypes of AAV vectors. *Curr Gene Ther* 2005;5(3):285-97.
<https://doi.org/10.2174/1566523054065057>
 22. Delmaghani S, El-Amraoui A. Inner Ear Gene Therapies Take Off: Current Promises and Future Challenges. *J Clin Med* 2020;9(7):2309.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072309>
 23. Valentini C, Szeto B, Kysar JW, Lalwani AK. Inner Ear Gene Delivery: Vectors and Routes. *Hear Balance Commun* 2020;18(4):278-85.
<https://doi.org/10.1080/21695717.2020.1807261>
 24. Ivanchenko MV, Hanlon KS, Hathaway DM, Klein AJ, Peters CW, Li Y, et al. AAV-S: A versatile capsid variant for transduction of mouse and primate inner ear. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021;21:382-98.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.03.019>
 25. Lv J, Wang H, Cheng X, Chen Y, Wang D, Zhang L, et al. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Lancet* 2024;403(10441):2317-2325.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02874-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02874-X)
 26. Wang H, Xun M, Tang H, Zhao J, Hu S, Zhang L, et al. Hair cell-specific Myo15 promoter-mediated gene therapy rescues hearing in DFNB9 mouse model. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2024;35(1).
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102135>
 27. Amariutei AE, Jeng JY, Safieddine S, Marcotti W. Recent advances and future challenges in gene therapy for hearing loss. *R Soc Open Sci* 2023;10(6):230644.
<https://doi.org/10.1098/rsos.230644>
 28. Shi X. Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier (review). *Hear Res* 2016;338:52-63.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.01.010>
 29. El-Amraoui A. Progress and Challenges for Gene Therapy for Hearing and Balance Disorders. In: *Overcoming Hearing Loss: From Drug Therapy to Cochlear Implant Surgery*. World Scientific 2024:201-19.
https://doi.org/10.1142/9789811287978_0013

GENE THERAPY FOR THE TREATMENT OF CONGENITAL HEARING DISORDERS

I. Žaldokienė, E. Šumskaitė-Burdė, V. Mickevičienė

Keywords: gene therapy, congenital hearing loss, gene editing, viral vectors, adenovirus, inner ear.

Summary

Hearing loss is one of the most common sensory impairments in people, which significantly affects the quality of life. Rapidly developing gene therapy holds great promise for the treatment of congenital genetic hearing disorders. Based on gene therapy methods, it can be classified as either specific or non-specific. Specific methods of gene therapy include gene editing, gene replacement, and gene suppression, whereas non-specific are stem cell transplantation and viral vectors. Most of the scientific research in the treatment of congenital hearing loss currently relies on non-specific gene therapy methods. Viral vectors, which deliver transgenes into specific cells, are especially promising. The purpose of the publication is to discuss the latest scientific research on gene therapy in the treatment of congenital hearing disorders, to present gene therapy methods, their effectiveness, and advantages.

Correspondence to: ieva.zaldokiene@santa.lt

Gauta 2024-11-26

PERILIMFINĖ FISTULĖ: ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Saulė Sinkevičiūtė¹, Irina Arechvo²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

²Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: perilimfinė fistulė, labirintinė fistulė, perilimfa, klausos praradimas, galvos svaigimas, užesys.

Santrauka

Perilimfinė fistulė apibrėžiama kaip nenormali jungtis tarp perilimfinės vidinės ausies ertmės ir vidurinės ausies, dėl kurios perilimfa gali ištekėti pro apvalųjį, ovalųjį arba abu langelius, sukeldama klausos ir vestibulinės funkcijos sutrikimus. Perilimfinės fistulės gali būti įgimtos arba įgytos, su nustatyta priežastimi arba be aiškios priežasties. Įgytos fistulės paprastai atsiranda dėl traumos, įskaitant galvos traumą ar barotraumą, arba jatrogeninių priežasčių po stapedoplastikos. Spontaneous arba idiopatinės fistulės dažnai sukelia tam tikri įvykiai, susiję su trumpalaikiu intrakranijinio slėgio padidėjimu, jos gali būti siejamos su įgimtomis formavimosi ydomis arba mikroįtrūkimų susidarymu. Diagnostika sudėtinga dėl specifinių diagnostinių priemonių trūkumo, o dažniausiai pasitaikantys simptomai, tokie kaip klausos praradimas, galvos svaigimas ir užesys, yra nespecifiniai. Diagnozė remiasi išsamia anamneze, klinikiniu ištyrimu bei kitų vestibulinių sutrikimų atmetimu. Radiologinių tyrimų pagalba nustatytas pneumolabirinto požymis gali padėti patvirtinti diagnozę prieš operaciją. Patikimiausias diagnostinis metodas išlieka eksploracinė timpanotomija, kurios metu tiesioginis perilimfos nutekėjimo vizualizavimas galutinai patvirtina diagnozę. Gydomo strategija priklauso nuo etiologijos ir simptomų sunkumo. Fistulės, kurių aiški priežastis, reikalauja chirurginės intervencijos, o idiopatiniai atvejai gali būti gydomi konservatyviai. Jei simptomai išlieka arba progresuoja, indikuotina eksploracinė timpanotomija. Chirurginis gydymas apima tiek apvaliojo, tiek ovaliojo langelių užsandarinimą, neatsižvelgiant į tai, kuriame langelyje yra fistulė.

Įvadas

Perilimfinė fistulė (angl. Perilymphatic fistula) – tai nenormali jungtis tarp skysčių užpildytos perilimfinės vidinės

ausies ertmės ir oru užpildytos vidurinės ausies ertmės. Šis ryšys gali sukelti perilimfos skysčio pratekėjimą per apvalųjį arba ovalųjį langelį, arba net abu, sukeldamas vestibulinės ir klausos funkcijos sutrikimus [1-3]. Perilimfinės fistulės gali būti įgimtos, susijusios smilkinkaulio anomalijomis, arba įgytos. Įgytos fistulės dažniausiai susidaro dėl fizinės traumos, barotraumos arba jatrogeninio pažeidimo, atliekant stapedoplastiką. Spontaneous fistulės gali atsirasti dėl intensyvaus Valsalvos manevro arba staigaus intrakranijinio spaudimo padidėjimo [1, 3]. Pagrindiniai anatominiai mikroįtrūkimų lokalizacijos taškai, kuriuose gali formuotis fistulės, yra *fissula ante fenestrum* ties ovaliuoju langu ir apvaliojo lango nišos įtrūkimas [2, 4-6]. Perilimfinės fistulės yra reta klinikinė būklė, kurios paplitimas tarp suaugusiųjų yra 1,5 atvejo 100 000 gyventojų [2, 7]. Vaikams ši patologija atsiranda dėl įgimtų anomalijų ir pasireiškia iki 6% vaikų, turinčių idiopatinį neurosensorinį klausos sutrikimą. Nepaisant retumo, tai yra svarbi klausos ir vestibulinių sutrikimų priežastis, kuri gali būti gydoma chirurginiu būdu [2].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinių publikacijų duomenimis, išanalizuoti ir susisteminti literatūroje pateiktus duomenis apie perilimfinių fistulių etiologiją, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga ir analizė atlikta naudojantis PubMed duomenų baze ir Google Scholar informacijos paieškos sistema. Paieška vykdyta naudojant minėtus raktažodžius anglų kalba. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką, į literatūros apžvalgą įtrauktos viso teksto publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad publikacijos turinys atitinka nagrinėjamą temą. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Perilimfinės fistulės gali būti skirstomos į dvi grupes: viena grupė apima fistules, kurių priežastis identifikuota, tokia kaip trauminė ar jatrogeninė etiologija, o kita

grupė – spontaniškai atsirandančias arba idiopatinės fistules [2, 7]. Perilimfinės fistulės pirmiausia buvo pastebėtos po stapedektomijos, kai protezas pasislenka nuo ovaliojo lango, kas leidžia perilimfai nutekėti į vidurinę ausį [2, 8]. Nepaisant patobulėjusių stapedoplastikos metodų, perilimfinės fistulės pasitaiko kaip komplikacija apie 1% stapedotomijos atvejų [2]. Dažniausiai fistulės atsiranda po traumos, kai lūžta smilkinkaulis arba plyšta plėvinis labirintas. Trauma gali būti fizinė, susijusi su galvos trauma ar tiesiogine vidinės ausies trauma, arba barotrauma, sąlygota oro ar intrakranijinio slėgio pokyčių, perduodamų į vidinę ausį [8]. 1971 m. V. Goodhill pasiūlė teoriją, kad tiek implozinė jėga, kylanti dėl padidėjusio vidurinės ausies slėgio, tiek eksplozinė jėga, susijusi su padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu, gali lemti ovaliojo ir (arba) apvaliojo lango membranos plyšimą ir sukelti perilimfinę fistulę [2, 3, 8, 9]. Fistulės taip pat gali formuotis dėl lėtinio vidurinės ausies uždegimo sąlygotos cholesteatomos, kuri lemia labirinto struktūras supančio kaulo ardymą. Labirintinė fistulė yra dažniausia cholesteatomos komplikacija, pasitaikanti 4-15% atvejų [5, 8]. Spontaneous arba idiopatinės perilimfinės fistules dažniausiai sukelia specifinis įvykis – čiaudulys, stanginimasis, sunkių svorių kėlimas ar nosies pūtimas [1, 2, 10]. Išlieka neaišku, kas provokuoja idiopatinę fistulių susiformavimą. Manoma, kad jų atsiradimą gali sąlygoti įgimtos formavimosi ydos ir mikroįtrūkimai smilkinkaulyje, ypač tarp apvaliojo lango nišos ir užpakalinio pusratino kanalo ampulės, arba aplink ovalųjį langą. Be to, dėl netaisyklingos *fissula ante fenestrum* remodeliacijos gali atsirasti plyšys, leidžiantis perilimfai ištekėti. Intrakranijinio spaudimo šuoliai gali padidinti perilimfinio skysčio spaudimą ir sukelti ar paūminti fistules [2]. Dauguma spontaniškas fistulių yra susijusios su trauminiu įvykiu, kurį pacientas galėjo pamiršti [1, 2, 4].

Japonijos mokslininkai sukūrė klasifikavimo sistemą, pagal kurią perilimfinės fistulės skirstomos į keturias grupes: 1) susijusios su trauma, vidurinės ir vidinės ausies ligomis ar operacijomis; 2) susijusios su barotrauma, atsiradusia dėl išorinių veiksnių (pvz., skraidymo ar nardymo); 3) susijusios su barotrauma, atsiradusia dėl vidinių veiksnių (pvz., stanginimosi, čiaudėjimo ar kosulio); 4) neturinčios akivaizdaus pirminio įvykio [2].

Diagnostika. Perilimfinių fistulių diagnostika yra sudėtinga dėl nespecifinių simptomų ir specifinių diagnostinių tyrimų trūkumo [1]. Diagnostiką gali būti įtariama pacientams, kurių anamnezėje yra galvos trauma, penetruojanti ausies trauma, smilkinkaulio lūžiai, barotrauma, ankstesnė otologinė operacija arba lėtinis vidurinės ausies uždegimas [2, 5]. Paprastai būdingi audiologiniai ir (arba) vestibuliniai simptomai. Dažniausiai pasireiškia neurosensorinis klausos praradimas, vertigo tipo galvos svaigimas, spengimas ausyse,

ausų pilnumo pojūtis ir pusiausvyros sutrikimas. Klausos praradimas dažniausiai vienpusis ir staigus, rečiau būdinga progresuojanti ar svyruojanti eiga [2, 5, 11, 12]. Būdingas *Tullio* fenomenas, kai galvos svaigimą ar pusiausvyros sutrikimus provokuoja garsas [5, 11, 12]. Svarbus požymis yra teigiamas fistulės testas, kai nistagmas atsiranda slėgiu veikiant išorinę klausomąją landą [2, 5, 11], tačiau jo nebuvimas nepaneigia diagnozės [12]. Patikimiausias metodas fistulėms diagnozuoti prieš operaciją yra kompiuterinės tomografijos tyrimas, tačiau jo jautrumas siekia apie 80%. Radiologiškai stebimas pneumolabirintas arba skystis apvaliajame ar ovaliajame langelyje pagrindžia diagnozę [2, 8]. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas gali būti naudingas nustatant įgimtas anomalijas. Radiologiniai tyrimai taip pat svarbūs alternatyvių diagnozių atmetimui [2]. Galutinė diagnozė nustatoma tik intraoperaciniu būdu, atlikus eksploracinę timpanotomiją [1, 3, 5, 8, 12]. Diagnostikai gali būti naudingi įvairūs tyrimo metodai: audiometrija, endoskopija, kakliniai sukeltieji vestibuliniai miogeniniai potencialai, elektrokochleografija, taip pat biožymenys, tokie kaip beta-2 transferinas ir kochlino tomoproteinas.

Gydymas. Perilimfinės fistulės gydomos konservatyviai arba chirurgiškai [1, 2, 5, 8]. Gydymo strategijos pasirinkimas remiasi etiologija ir simptomų sunkumu. Fistulės, kurių priežastis nustatyta, turėtų būti gydomos chirurginiu būdu, siekiant išvengti tolesnio klausos pablogėjimo. Idiopatinės fistulės gali būti gydomos konservatyviai arba chirurgiškai, jei konservatyvus gydymas nepadeda [2]. Konservatyvus gydymas apima lovos režimą su galvūgalio pakėlimu, vidinės ausies ar intrakranijinį spaudimą didinančių veiksnių vengimą ar intratimpanines steroidų injekcijas [1, 2, 5, 8]. Jeigu simptomai negerėja arba progresuoja, indikuotina chirurginė intervencija [1, 2, 5, 8, 12]. Eksploracinės timpanotomijos metu taip pat kyla sunkumų, nes sudėtinga vizualizuoti ir patvirtinti perilimfos nutekėjimą [8]. Fistulės uždarymui naudojamas temporalinės facijos arba tragalinio perichondriumo transplantatas, kuris sandarina tiek apvalųjį, tiek ovalųjį langelį [1-3]. Chirurginė intervencija veiksmingai sumažina arba pašalina simptomus, tačiau vestibuliniai simptomai pagerėja dažniau nei klausos sutrikimai [1, 2, 5].

Išvados

1. Perilimfinė fistulė yra nenormali jungtis tarp vidinės ir vidurinės ausies, leidžianti nutekėti perilimfai ir sukelti klausos ir (arba) pusiausvyros sutrikimus.

2. Etiologija dažniausiai yra susijusi su fizine trauma, barotrauma ar chirurginėmis intervencijomis; taip pat gali būti idiopatinė, susijusi su įgimtais vidinės ausies anatominiiais defektais, kurie didina jautrumą slėgio pokyčiams.

3. Diagnostika remiasi anamnezės duomenimis, klini-

kiniais požymiais ir vestibulinių, klausos bei vaizdo tyrimų rezultatais. Galutinė diagnozė nustatoma tik intraoperaciniu būdu.

4. Gydymas gali būti konservatyvus arba chirurginis. Gydymo strategijos pasirinkimas priklauso nuo fistulės etiologijos ir simptomų sunkumo.

Literatūra

- Maitland CG. Perilymphatic fistula. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2001;1(5):486-491.
<https://doi.org/10.1007/s11910-001-0111-x>
- Sarna B, Abouzari M, Merna C, Jamshidi S, Saber T, Djalilian HR. Perilymphatic Fistula: A Review of Classification, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Neurology* 2020;11.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01046>
- Saliba I, Naif Bawazeer, Belhassen S. Suspicion and Treatment of Perilymphatic Fistula: A Prospective Clinical Study. *Audiology Research* 2024;14(1):62-76.
<https://doi.org/10.3390/audiolres14010006>
- Hornibrook J. Perilymph Fistula: Fifty Years of Controversy. *ISRN Otolaryngology* 2012;2012:1-9.
<https://doi.org/10.5402/2012/281248>
- Furhad S, Bokhari AA. Perilymphatic Fistula. [Updated 2023 Jul 19]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563221/>
- Seo T, Kemmochi A, Koike Y, Aomi M, Shinohe T, Komori M. Case report: Perilymphatic fistula from a round window microfissure. *Frontiers in Neurology* 2023;14:1281023.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1281023>
- Perdomo D, Schoo WW, Stemme R, Schoo DP, Carey JP, Ward BK. Perilymphatic fistula: a historical overview of publication trends. *Frontiers in Audiology and Otolology* 2024;2.
<https://doi.org/10.3389/fauot.2024.1479628>
- Bertholon P, Karkas A. Otolologic disorders causing dizziness, including surgery for vestibular disorders. *Handbook of Clinical Neurology* 2016:279-293.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00020-0>
- Goodhill V. Sudden hearing loss and round window rupture. *Laryngoscope* 1971;81(9):1462-1474
<https://doi.org/10.1288/00005537-197109000-00010>
- Althaus SR. Perilymph fistulas. *Laryngoscope* 1981;91(4):538-562.
<https://doi.org/10.1288/00005537-198104000-00007>
- Goto F, Ogawa K, Kunihiro T, Kurashima K, Kobayashi H, Kanzaki J. Perilymph fistula - 45 case analysis. *Auris Nasus Larynx* 2001;28(1):29-33.
[https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(00\)00089-4](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(00)00089-4)
- Al Felasi M, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Perilymphatic fistula of the round window. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 2011;128(3):139-141.
<https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.12.004>

PERILYMPHATIC FISTULA: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo

Keywords: perilymphatic fistula, labyrinthine fistula, perilymph, hearing loss, vertigo, tinnitus.

Summary

Perilymphatic fistula (PLF) is defined as an abnormal communication between the perilymphatic space of the inner ear and the middle ear cavity. It typically results in perilymph leakage through the round, oval, or both windows into the middle ear, leading to cochlear and vestibular disturbances. PLFs may be congenital or acquired, with acquired cases having an identifiable cause or occurring without one. Acquired fistulas typically arise from trauma, including head trauma or barotrauma, and iatrogenic causes following stapes surgery. Spontaneous or idiopathic fistulas are often triggered by specific events associated with transient increases in intracranial pressure (e.g., straining, heavy lifting, coughing, sneezing) and are potentially linked to congenital malformations or microfissure formation. Diagnosis is challenging due to the lack of definitive diagnostic tools and the nonspecific nature of common presenting symptoms, such as hearing loss, vertigo and tinnitus. Diagnosis relies on a detailed patient history, clinical examination with audiological and vestibular assessments, and the exclusion of other vestibular disorders. Imaging techniques may provide indirect evidence of fistula, particularly if pneumolabyrinth is observed. The most conclusive diagnostic method remains exploratory tympanotomy, where direct observation of perilymph leakage confirms the diagnosis. Management depends on the etiology and symptom severity. PLFs with a known cause typically require surgical intervention to prevent further hearing loss, whereas idiopathic cases may initially be treated conservatively. For persistent or progressive symptoms, exploratory tympanotomy is indicated. Surgical repair involves patching both the oval and round windows with a graft of temporalis fascia or tragal perichondrium, regardless of which window contained the fistula.

Correspondence to: saule.sinkeviciute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-05-09

VIRŠUTINIO PUSRATINIO KANALO DEHISCENCIJOS SINDROMAS: ETIOLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA, SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Saulė Sinkevičiūtė¹, Irina Arechvo²

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė*

Raktažodžiai: viršutinio pusratinio kanalo dehiscencija, trečiasis judrusis langelis, galvos svaigimas, autofonija, vestibuliniai sutrikimai.

Santrauka

Viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos sindromas, dar vadinamas Minor sindromu (angl. Minor's syndrome), yra retas vestibulinis sutrikimas, atsirandantis dėl priekinio pusratinio kanalo kaulinės sienos defekto. Manoma, kad dehiscencija susiformuoja dėl netaisyklingo kaulinio audinio vystymosi, o simptomatiškai pasireiškia po antrinio įvykio, pavyzdžiui, galvos traumos ar intrakranijinio spaudimo svyravimų. Dehiscencijos sąlygota nenormali jungtis tarp viršutinio pusratinio kanalo ir vidurinės kaukolės pamato duobės sukuria „trečiąjį langelį“ vidinėje ausyje, kuris lemia vestibulinių ir kochlearinių simptomų pasireiškimą. Dalis garso energijos yra išsklaidoma nuo sraigės per dehiscenciją, sukeldama nenormalų vestibulinės sistemos stimuliavimą ir akustinės energijos praradimą, o dėl žemo impedanso kaulu perduodami garsai lengviau pasiekia vidinę ausį. Padidėjęs vidinės ausies skysčių judrumas sąlygoja jautrumą tam tikriems dirgikliams. Dažniausi simptomai yra slėgio ar garso sukeltas galvos svaigimas, hiperakuzija arba padidėjęs jautrumas kaulu perduodamam garsumui ir pulsuojantis ūžesys. Taip pat būdingi ūmūs galvos svaigimo priepuoliai ir lėtinis nestabilumo pojūtis. Diagnostika remiasi simptomais, audiometrijos, vestibulinių sukeltųjų miogeninių potencialų ir kompiuterinės tomografijos tyrimų rezultatais. Konservatyvus gydymas apima provokuojančių veiksmų vengimą, vestibulinę reabilitaciją ir klausos aparatų naudojimą. Chirurginė intervencija indikuotina, kai simptomai yra varginantys. Chirurginio gydymo metodai apima kaulinio defekto užkimšimą, kanalo paviršiaus rekonstrukciją ir uždengimą arba apvaliojo lango uždarymo procedūrą, siekiant sumažinti „trečiojo lango“ efektą.

Įvadas

Viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos sindromas (angl. Superior semicircular canal dehiscence syndrome, SSCDS) yra retas sutrikimas, pasireiškiantis vestibuliniais ir (arba) kochleariniais simptomais, atsirandantis dėl priekinį pusratinį kanalą dengiančio kaulinio sluoksnio suplonėjimo arba visiško jo nebuvimo [1, 2]. Šis sindromas pirmą kartą aprašytas Lloyd B. Minor ir kt. 1998 metais. Buvo įrodyta, kad viršutinio pusratinio kanalo defektas gali sukelti galvos svaigimą ir pusiausvyros sutrikimus, kuriuos sukelia intensyvūs garsiniai dirgikliai arba intrakranijinio ar vidurinės ausies slėgio pokyčiai [3, 4, 5]. Dehiscencija veikia kaip vidinės ausies „trečiasis langas“ tarp priekinio pusratinio kanalo ir vidurinės kaukolės pamato duobės, sukeldama įvairius simptomus [6, 7]. Literatūroje sindromo paplitimas nėra apibrėžtas [1, 8]. Histologiniame tyrime apskaičiuota, kad anatominės viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos dažnis tarp besimptomų asmenų siekia 0,7%, o 1,3% atvejų kanalą dengė mažesnis nei 0,1 mm kaulinis sluoksnis [9]. Simptominių atvejų paplitimas lieka nežinomas [8, 10, 11]. Dažniausiai defektas lokalizuojasi ties lankine pakyla (lot. *eminentia arcuata*), retais atvejais gali apimti pusratinio kanalo posteromedialinę galūnę, esančią viršutinio uolinio ančio srityje [2, 12]. Dehiscencija gali būti vienpusė, rečiau – abipusė [4, 7, 8, 12]. Aprašyti dehiscencijos atvejai užpakaliniame ir šoniniame pusratiniuose kanaluose, tačiau tai pasitaiko daug rečiau [1, 5, 6].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinių publikacijų duomenimis, išanalizuoti ir susisteminti literatūroje pateiktus duomenis apie viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos sindromo etiologiją, patofiziologiją, simptomus, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros apžvalga ir analizė atlikta naudojantis PubMed duomenų baze ir Google Scholar informacijos

paieškos sistema. Paieška vykdyta naudojant minėtus raktažodžius anglų kalba. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką, į literatūros apžvalgą įtrauktos viso teksto publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad publikacijos turinys atitinka nagrinėjamą temą. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Tikslī etiologija nėra žinoma, tačiau literatūroje išskiriamos dvi pagrindinės teorijos: įgimta ir įgyta [4, 5]. Sindromą pirmiausia sąlygoja kaulinio audinio vystymosi sutrikimas vaisiaus ar pogimdyminiū laikotarpiu [5]. Tačiau įgimtas plonas kaulas nėra pakankama sąlyga „trečiajam judriajam langeliui“ atsirasti, nes kietasis smegenų dangalas gali būti nepakankamai elastingas perduoti spaudimą, kol nėra suplonėjęs ar ištemptas. Simptominiū pasireiškimą dažniausiai sukelia antrinis įvykis, pavyzdžiui, galvos trauma [5, 6, 8]. Padidėjęs intrakranijinis spaudimas ir pasikartojančios pulsacijos ilgainiui gali suardyti kaulą, dengiantį viršutinį pusratinį kanalą [2, 4, 5]. Kai kuriems pacientams nustatytas didesnis kūno masės indeksas ir didesnis obstrukcinės miego apnėjos dažnis rodo koreliaciją tarp intrakranijinės hipertenzijos ir dehiscencijos išsivystymo [1, 2]. Taip pat, tiriant smilkinkaulį, pastebėtas osteoklastinis aktyvumas greta viršutinio pusratinio kanalo. Padidėjusi kaulų apykaita šioje srityje gali lemti anksčiau susidariusio kaulo reabsorbciją ir „trečiojo langelio“ formavimąsi [8, 13]. Kitos galimos įgytos priežastys yra meningioma, kraujagyslinės malformacijos, lėtinis osteomielitas, fibrozinė displazija ir smilkinkaulio lūžiai [5, 6, 13]. Aprašyti keli šeiminiai sindromo atvejai, ir pastebėtas didesnis sindromo paplitimas tarp pacientų, turinčių CDH23 patogeninius variantus, tačiau stiprių genetinių sąsajų nenustatyta [2, 4, 5, 13].

Patofiziologija. Dehiscencija viršutiniame pusratiniame kanale formuoja patologinę angą labirinte, kuri vadinama „trečiuoju langu“. Normaliomis sąlygomis garso sukeliamas slėgis į sraigę patenka per ovalųjį langelį ir išeina pro elastingą apvalųjį langelį. Atsiradusi papildoma anga sąlygoja alternatyvaus žemo impedanso kelio susidarymą. Hidroakustinės bangos išsisklaido ne per sraigę, o nukreipiamos mažiausio pasipriešinimo keliu į patologiinį defektą ir atsitiktinai perduodamos per labirintinę sistemą [2, 4, 5, 8, 12]. Sumažėjęs garso perdavimas į sraigę lemia oru perduodamos garso energijos susilpnėjimą ir atitinkamą klausos slenksčių padidėjimą. Kita vertus, dėl mažos dehiscencijos varžos kaulu perduodamas garsas ir slėgis pasiekia perilimfą per labirintą, o dėl laisvo perilimfos ir sraigės susisiekimo geriau nei įprastai girdimi kaulinio laidumo garsai. Tai sąlygoja žemų dažniū kondukciniū klausos susilpnėjimą, neigiamus kaulinio laidumo slenksčius toninėje audiogramoje ir kaulinio laidumo hiperakuziją arba autofoniją [1, 2, 4, 8,

12]. Vestibulinės sistemos stimuliavimas sąlygoja galvos svaigimo atsiradimą. Slėgio gradientai tarp ovaliojo lango ir dehiscencijos sukelia endolimfos tekėjimą į viršutinio pusratinio kanalo ampulę, todėl atsiranda galvos svaigimas ir nistagmas, atitinkantis viršutinio pusratinio kanalo sužadimą arba slopinimą. Didelio intensyvumo garsas, išorinė klausomąją landą veikiantis teigiamas slėgis arba Valsalvos manevras sukelia endolimfos judėjimą ampulofugaline arba sužadinančia kryptimi. Priešingai, ampulopetalinį arba slopinantį endolimfos tekėjimą sukelia padidėjęs intrakranijinis slėgis arba išorinė klausomąją landą veikiantis neigiamas slėgis [4, 5, 11, 12]. Intrakranijinio slėgio perdavimas per viršutinį pusratinį kanalą taip pat padidina vidinės ausies paslankumą ir sąlygoja pulsuojantį ūžesį ausyse [2, 8, 12].

Simptomai. Klinikiniai simptomai gali būti skirstomi į vestibulinius ir kochlearinius [1, 8, 13]. Dažniausiai pasireiškia *vertigo* pobūdžio galvos svaigimas, oscilopsija, kaulinio laidumo hiperakuzija, autofonija, kondukcinis klausos pablogėjimas, pulsuojantis ūžesys ir ausų pilnumo jausmas [1, 2, 4, 5, 13, 14]. Galvos svaigimas ir oscilopsija susiję su intensyviais garsais (Tullio fenomenas) arba slėgio pokyčiais (Hennebert požymis) vidinėje ausyje arba intrakranialiai, kuriuos gali sukelti stanginimasis, sunkus fizinis krūvis, kosulys, nosies pūtimas arba Valsalvos manevras [2, 8, 10, 11]. Dėl sustiprėjusio kaulinio laidumo pacientai neįprastai garsiai girdi savo balsą, taip pat garsiau girdimi vidiniai kūno garsai, pavyzdžiui, žarnyno peristaltika, širdies plakimas, kramtymas, žingsniai ir akių judesiai [2, 4, 10]. Taip pat būdingi ūmūs galvos svaigimo priepuoliai, kuriuos pakartotinai sukelia tam tikri garsai ar slėgio pokyčiai, taip pat lėtinis nestabilumo jausmas dėl nenormalaus labirinto skysčių judėjimo, reaguojant į intrakranijinio slėgio svyravimus, kuriuos gali sukelti smegenų pulsacijos, kvėpavimo variacijos ar galvos padėties pokyčiai [8]. Gali pasireikšti „smegenų rūko“ pojūtis, dėmesio sutelkimo ir koncentracijos sunkumai, migrenos simptomų paūmėjimas [4, 5, 10].

Diagnostika. Bărany draugijos vestibulinių sutrikimų klasifikavimo komitetas išskyrė šiuos diagnostinius kriterijus: A) bent vienas simptomas, įrodantis „trečiojo judriojo langelio“ buvimą vidinėje ausyje, įskaitant: 1) kaulinio laidumo hiperakuziją, 2) garso sukeltą galvos svaigimą ir (arba) oscilopsiją, 3) slėgio sukeltą galvos svaigimą ir (arba) oscilopsiją, 4) pulsuojantį ūžesį; B) bent vienas fiziologinis požymis arba diagnostinio tyrimo rezultatas, įrodantis „trečiojo judriojo langelio“ buvimą, įskaitant: 1) nistagmą, būdingą pažeisto viršutinio pusratinio kanalo sužadimui arba slopinimui, sukeltą garso arba vidurinės ausies ar intrakranijinio slėgio pokyčių, 2) žemo dažnio neigiamus kaulinio laidumo slenksčius toninėje audiometrijoje, 3) sustiprintus VEMP atsakus (žemus kaklinių VEMP slenksčius arba padidėjusias okulinių VEMP aptitudes); C) aukštos skiriamosios gebos

smilkinkaulio kompiuterinė tomografija su daugiaplanėmis rekonstrukcijomis, įrodanti viršutinio pusratinio kanalo dehiscenciją. Pacientai turi atitikti bent vieną kriterijų kiekvienoje iš trijų pagrindinių diagnostinių kategorijų (simptomai, fiziologiniai tyrimai ir vaizdo tyrimas) [8, 10, 13].

Patognomoninis sindromo požymis yra vertikalus sukamieji akių judesiai (viršutinio pusratinio kanalo plokštumoje), kuriuos sukelia intensyvus garsas arba slėgis, nukreiptas į išorinę klausomąją landą ar išprovokuotas atliekant Valsalvos metodą [2, 8]. Toninė slenkstinė audiometrija paprastai rodo žemų dažnių kondukcinio tipo klausos susilpnėjimą ir neigiamus kaulinio laidumo slenksčius. Weber testas paprastai lateralizuoja į pažeistą ausį [2]. Kartais kamertonas gali būti girdimas pažeistoje ausyje, kai jis uždėdamas ant kulkšnies kauliuko [4, 5, 10]. Timpanometrinis tyrimas ir akustiniai refleksai išlieka normalūs [2, 12], – tai padeda atmesti vidurinės ausies patologiją ar Eustachijaus vamzdžio disfunkciją [5]. Stebimas sustiprėjęs vestibulinių sukeltųjų miogeninių potencialų (angl. Vestibular-evoked myogenic potentials, VEMP) atsakas. Kaklinių VEMP (angl. Cervical VEMP, cVEMP) slenksčiai pažeistoje pusėje sumažėja, o akių judinamųjų raumenų VEMP (angl. Ocular VEMP, oVEMP) amplitudės pažeistoje pusėje padidėja. cVEMP slenksčių jautrumas ir specifiškumas yra >80%, tuo tarpu oVEMP amplitudės pasižymi >90% jautrumu ir specifiškumu [2, 8, 12]. Diagnozė patvirtina smilkinkaulio kompiuterinės tomografijos tyrimas. Dehiscencija geriausiai vizualizuojama esant didelės skiriamosios gebos 0,5 mm kolimacijai ir projekcijoms viršutinio pusratinio kanalo plokštumoje (Pöschl vaizdai) ir statmenai jam (Stenvers vaizdai) [4, 5, 12].

Gydymas. Gydymas galimas konservatyviais ir chirurginiais būdais. Konservatyvus gydymas taikomas, kai simptomai yra lengvi arba jų nėra. Rekomenduojama vengti simptomus sukeliančių veiksnių (garso, spaudimo pokyčių), taikyti vestibulinę reabilitaciją, apsvarstyti pagalbinių klausos aparatų taikymo galimybę [2, 6, 10, 14]. Svarbu diagnozuoti ir gydyti gretutines, komplikuojančias būkles, įskaitant migreną, gerybinį paroksizminį galvos svaigimą ar Menjero ligą [10]. Pacientams, kurių simptomus provokuoja vidurinės ausies slėgio pokyčiai, gali būti naudingas timpanostominis vamzdelis [6], tačiau jis neveiksmingas, jei simptomus sukelia intrakranijinio slėgio pokyčiai [13]. Chirurginis gydymas indikuotinas, kai pasireiškia varginantys ar neįgalumą sukiantys simptomai [2, 6, 11, 12, 14]. Operacinio gydymo tikslas – eliminuoti „trečiojo judriojo langelio“ efektą [4, 5]. Chirurginiai metodai apima pusratinio kanalo užkimšimą (okliuziją), kaulinės sienos rekonstrukciją (kanalo paviršiaus atnaujinimą ir uždengimą) arba apvaliojo langelio procedūras. Taikomi du pagrindiniai priėjimo būdai: vidurinės kaukolės pamato duobės metodas arba transmastooidinis metodas [6]. Chirurginį metodą reikėtų rinktis

atsižvelgiant į paciento anatomiją ir chirurgo patirtį [4].

Vidurinės duobės metodas leidžia tiesiogiai vizualizuoti dehiscenciją ir su ja susijusius kaulinius defektus, tačiau gali padidėti cerebrosposinalinio skysčio nutekėjimo, insulto, traukulių ir kitų su kraniotomija susijusių komplikacijų rizika [2, 5, 6, 10, 12]. Šis metodas gali būti papildytas endoskopia, siekiant geriau apšviesti kaukolės pagrindą ir praplėsti defekto vizualizaciją [2, 4, 5, 12, 13]. Transmastooidinis priėjimas, gerai žinomas otologams, pasižymi santykinai mažesniu mastoidektomijos invazyvumu, palyginti su kraniotomija, todėl sumažina likvoro nutekėjimo ir intrakranijinių komplikacijų riziką [2, 5, 6, 12, 13]. Tačiau šis būdas riboja dehiscencijos vizualizaciją [2, 4, 12].

Norint atkurti labirinto biomechaniką ir sumažinti „trečiojo langelio“ efektą, reikia užtikrinti viršutinio pusratinio kanalo sandarumą [5]. Ilgalaiškė simptomų kontrolė gali būti pasiekta taikant kanalo užkimšimą kauliniu vašku, kaulų dulkelėmis, fibrino klijais ar fascija. Dehiscencijos rekonstrukcija (atkūrimas) susijusi su virš kanalo defekto esančio kaulo sutvirtinimu. Paviršiaus atnaujinimui gali būti naudojama fascija, perichondriumas, kremzlė, kaulas, hidroksiapatito cementas, sintetinis elastomeras ar jų derinys [2, 4, 5, 13]. Dehiscencijos užkimšimas įmanomas taikant tiek vidurinės duobės metodą, tiek transmastooidinį priėjimą, tačiau dangos atnaujinimui reikalinga kraniotomija [6]. Įvairiais tyrimais nustatyta, kad derinant kanalo užkimšimą ir paviršiaus atnaujinimą, pasiekiami geriausi rezultatai ir ilgalaiškė simptomų kontrolė [4, 12, 14]. Atliekant tik paviršiaus atnaujinimą, neužtikrinamas visiškas defekto užsandarinimas ir ši sritis gali likti jautri slėgio pokyčiams [12].

Apvaliojo langelio sutvirtinimas yra minimaliai invazinė procedūra [4, 10, 12, 13]. Apvalusis langelis pasiekiamas per transkanalinę timpanotomiją [5] ir, taikant timpanomeatinio lopo metodą, sutvirtinamas fascija, kremzle ar perichondriumu ir fibrino klijais [2, 12, 13]. Manoma, kad apvaliojo langelio sutvirtinimas slopina vieną iš trijų vidinės ausies langelių, paliekant ovalųjį langelį ir dehiscenciją kaip pagrindinius veikiančius langelius. Taip atkuriamą vidinės ausies nefiziologinę dviejų langelių sistemą. Šis metodas suteikia trumpalaikį simptomų palengvinimą [4, 5].

Išvados

1. Viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos sindromas yra retas vestibulinis sutrikimas, kurį sukelia priekinio pusratinio kanalo kaulinės sienos defektas. Dehiscencija gali atsirasti dėl netaisyklingo kaulų vystymosi, o simptomų pasireiškimą gali sąlygoti įvairios traumos ar slėgio pokyčiai.

2. Vidinėje ausyje susiformuoja „trečiasis langelis“, kuris išsklaido garso bangų energiją, sukelia nenormalų endolimfos judėjimą ir sumažina kaulinio laidumo slenkstį.

3. Dažniausi simptomai yra garso ir slėgio pokyčių su-

keltas galvos svaigimas, kaulinio laidumo hiperakuzija, autofonija bei pulsuojantis ūžesys.

4. Diagnozuojama remiantis diagnostiniais kriterijais. Diagnozei patvirtinti reikalingi simptomai, audiometrinių ir vestibulinių tyrimų rezultatai, atspindintys „trečiojo langelio“ pasireiškimą vidinėje ausyje, taip pat kompiuterinės tomografijos tyrimas, įrodantis dehiscenciją.

5. Chirurginis gydymas taikomas tais atvejais, kai simptomai yra sunkūs ir išlieka nepaisant konservatyvaus gydymo.

Literatūra

- Mau C, Kamal N, Badeti S, Reddy R, Ying YLM, Jyung RW, et al. Superior semicircular canal dehiscence: Diagnosis and management. *Journal of Clinical Neuroscience* 2018;48:58-65. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.11.019>
- Bi WL, Brewster R, Poe D, Vernick D, Lee DJ, Eduardo Corrales C, et al. Superior semicircular canal dehiscence syndrome. *Journal of Neurosurgery* 2017;127(6):1268-1276. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS16503>
- Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or Pressure-Induced Vertigo Due to Bone Dehiscence of the Superior Semicircular Canal. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 1998;124(3):249-58. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.3.249>
- Ward BK, Carey JP, Minor LB. Superior Canal Dehiscence Syndrome: Lessons from the First 20 Years. *Frontiers in Neurology* 2017;8:177. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00177>
- Eberhard KE, Chari DA, Nakajima HH, Klokke M, Cayé-Thomasen P, Lee DJ. Current Trends, Controversies, and Future Directions in the Evaluation and Management of Superior Canal Dehiscence Syndrome. *Frontiers in Neurology* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.638574>
- Yew A, Zarinkhou G, Spasic M, Trang A, Gopen Q, Yang I. Characteristics and Management of Superior Semicircular Canal Dehiscence. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base* 2012;73(06):365-70. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324397>
- Zebbakh H, Sidki K, Laamrani FZ, Jroundi L, Aoufir OE. Minor's syndrome: Dehiscence of the superior semicircular canal. A case report. *Radiology Case Reports* 2024;19(8):3321-3. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.04.075>
- Ward BK, van de Berg R, van Rompaey V, Bisdorff A, Hullar TE, Welgampola MS, et al. Superior semicircular canal dehiscence syndrome: Diagnostic criteria consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the Bárány society. *Journal of Vestibular Research* 2021;31(3):1-10. <https://doi.org/10.3233/VES-200004>
- Carey JP, Minor LB, Nager GT. Dehiscence or Thinning of Bone Overlying the Superior Semicircular Canal in a Temporal Bone Survey. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2000;126(2):137-47. <https://doi.org/10.1001/archotol.126.2.137>
- Goplen FK, Hess-Erga J, Opheim LR, Silvola JT, Stene BK, Törpel J, et al. Superior semicircular canal dehiscence syndrome. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* 2022;142(2). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0426>
- Cunha Ferreira S, Melo Tavares MA. Superior Canal Dehiscence Syndrome. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2006;72(3):414-8. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30978-2](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30978-2)
- Palma Diaz M, Cisneros Lesser JC, Vega Alarcón A. Superior Semicircular Canal Dehiscence Syndrome - Diagnosis and Surgical Management. *International Archives of Otorhinolaryngology* 2017;21(2):195-8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599785>
- Suzuki M, Ota Y, Taro Takanami, Yoshino R, Masuda H. Superior canal dehiscence syndrome: A review. *Auris Nasus Larynx* 2024;51(1):113-119. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2023.08.004>
- Cozart AC, Kennedy JT, Seidman MD. A Basis for Standardizing Superior Semicircular Canal Dehiscence Management. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2020 May 21;100(10):NP444-53. <https://doi.org/10.1177/0145561320927941>

SUPERIOR SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE SYNDROME: ETIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo

Keywords: superior semicircular canal dehiscence, third mobile window, vertigo, autophony, vestibular disorders.

Summary

Superior semicircular canal dehiscence syndrome (SSCD), also known as Minor's syndrome, is a rare vestibular disorder linked to a defect of the bony layer that covers the superior semicircular canal. Dehiscence may result from abnormal bone development, with symptomatic presentation following a secondary event such as head trauma or intracranial pressure fluctuations. The dehiscence forms an abnormal communication between the superior semicircular canal and the middle cranial fossa, creating a "third window" in the inner ear that leads to various cochlear and vestibular symptoms. Sound energy is partially shunted away from the cochlea through the dehiscence, causing abnormal stimulation of the vestibular system and acoustic energy loss, while an abnormal low-impedance pathway allows bone-conducted sounds to be transmitted more easily into the inner ear. Increased mobility of the inner ear fluids enhances the sensitivity to certain stimuli. The most common symptoms include pressure- or sound-induced vertigo, hyperacusis to bone-conducted sounds, and pulsatile tinnitus. Acute vertigo attacks or chronic disequilibrium are also characteristic. Diagnosis is based on characteristic symptoms, audiometric testing, vestibular evoked myogenic potentials and high-resolution computed tomography imaging. Conservative treatment involves trigger avoidance, vestibular rehabilitation, and hearing aids. Operative intervention is indicated for debilitating symptoms. Surgical methods include plugging of the osseous defect, canal roof resurfacing and capping, or a round window reinforcement to eliminate the "third window" effect.

Correspondence to: saule.sinkeviciute@mf.stud.vu.lt
Gauta 2025-05-09

SVEIKATOS

2025'5 MOKSLAI

HEALTH SCIENCES
IN EASTERN EUROPE

TURINYS

VISUOMENĖS SVEIKATA

G. Šegždaitė, M. Grasevič, R. Cibulskaitė, R. Žutautienė. Gydytojų psichosocialinė darbo aplinka ir jos poveikis sveikatai	5
J. Kazlauskaitė, S. Galgauskas. The impact of blue light exposure on eye health: associated diseases and protective measures	11
D. Vasiliauskas, R. Kasulaitytė, I. Vasiliauskienė. Burnos higienistų žinių apie burnos vėžio rizikos veiksnius analizė	16

BIOMEDICINA

E. Labutytė, A. Kraulytė, A. Musneckis. Paranoidinė šizofrenija: klinikinis atvejis	20
G. Tamulionytė, V. Kimtys. Šokikaulio pakeitimas individualiu 3D implantu dėl šokikaulio avaskulinės nekrozės: klinikinis atvejis	24
R. Mučaitė, M. Žukas, J. Šumskienė. Vilsono liga: klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga	28
R. Petruokaitė, U. Putreikė. Gydimui rezistentiška citomegalovirusinė infekcija po inkstų transplantacijos. Klinikinis atvejis	33

SLAUGA

M. Kvedarienė, V. Gerikienė. Slaugytojų rankų higienos įpročiai stacionarinėje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje	38
---	----

APŽVALGA

G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. Mikrobiotos metabolitas trimetilamino N – oksidas ir kardiovaskulinės ligos: tarpusavio sąsaja ir ateities perspektyvos	44
G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. Neadekvačios sinusinės tachikardijos etiologija	47
G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. Neadekvačios sinusinės tachikardijos gydymo galimybės	50
A. Jurkonytė, A. Lengvenytė, V. Varyginas. Naujausia mokslinė literatūra apie vaistų įtaką savižudybei	53
M.E. Kairaitytė, V. G. Samsonė, J. Barysienė. GLP-1 receptorių agonistų įtaka prieširdžių virpėjimo prevencijai ...	56
A. Kairytė. Sarkopeninis nutukimas: gydymo galimybės	60
A. Kairytė. Pogimdyminis tiroiditas: klinikinė eiga, diagnostika ir gydymo galimybės	64
L. Kalytis, N. Martynova. Piktybinių ir gerybinių periferinių nervų dangalų navikų diferencinė diagnostika vaizdo tyrimo metodais	67
G. Kanapienis, V. Černel. Elektrokonvulsinės terapijos vaidmuo šizofrenijos gydyme: naujausios išvalgos apie efektyvumą ir saugumą	70
J. Karčauskaitė, I. Basevičienė. Estetrololio/drospirenono efektyvumo ir nepageidaujamų reakcijų įvertinimas	72
I. Karlonas, D. Grėskienė. Sisteminė sklerodermita: rizikos veiksniai, klinikiniai požymiai ir diagnostika	76

I. Karlonas, U. Puidokaitė, Ž. Mickus. Ūminis bakterinis tonzilitas: patogenezė, diagnostika ir gydymo principai..	78
U. Kavaliauskaitė, V. Jocienė. Mitybos vaidmuo valdant Hashimoto tiroiditą	81
D. Jakubauskas, A. Lemežis. Uždegiminės žarnų ligos asociacija su pirminiu sklerozuojančiu cholangitu: pagrindinis patogenezinis ryšys	86
D. Jakubauskas, A. Lemežis. Hepatotoksiškumas, susijęs su uždegiminės žarnų ligos farmakologiniu gydymu: mechanizmai, rizikos veiksniai ir gydymo strategijos	92
R. Jančiauskas, B. Kurlinkus. Mažai FODMAP turinčios dietos reikšmė	97
G. Juknienė. Psoriazės ir psichosomatikos sąsajos	101
A. Vėlavičiūtė, J. Jokubaitė, I. Kisielienė. Įgimta nerandėjanti skalpo alopecija: klinikinis atvejis ir diferencinė diagnostika	104
R. Kedikas. Stranguliacinio žarnyno nepraeinamumo diagnostika ir gydymas	107
V. Kerpauskas, V. Kručiūtė, G. Petreikytė. Geležies stokos anemija: etiologija, klinikiniai simptomai, diagnostika ir gydymas	111
T. Kraujalis, R. Degutyte. Artificial intelligence in cell analysis for disease identification	114
M. Kuncė, A. Morozas. Obstrukcinės miego apnėjos endotipai ir jų gydymo specifika	118
O. Lieščinskaitė, G. Berniūtė. Pooperacinių uždegiminių reakcijų kontrolė po trečiojo krūminio danties šalinimo ..	123
G. Linkevičiūtė, V. Černel. Depresijos ir nerimo vystymosi mechanizmai po miokardo infarkto	126
G. Linkevičiūtė, V. Černel. PCSK9 inhibitorių efektyvumas gerinant pacientų lipidų profilį po miokardo infarkto...	129
P. Mikailas. Idiopatinis vyrų nevaisingumas. patofiziologija, rizikos veiksniai, diagnostika ir gydymas	132
P. Mikailas. Hemoraginis cistitas. Etiologija, patofiziologija, diagnostika ir gydymas	135
I. Mikulytė, G. Sadauskaitė, I. Stundienė. Dažniausios odos manifestacijos uždegiminėmis žarnų ligomis sergantiems pacientams	138
J. Navalinskas, E. Damazėckaitė. Lamber-Eaton miasteninis sindromas: klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas	141
G. Nekrasovaitė, A. Musneckis. Psichoneuroimunologijos reikšmė pogimdyminės depresijos bei nerimo sutrikimų vystymuisi: naujausios gydymo gairės	144
M. Nemunytė, G. Naruševičiūtė, G. Rutkauskienė. Vėžiu sergančių vaikų ir paauglių vaisingumo išsaugojimas ...	150
K. Pakalnytė, J. Pipiras, K. Pampikas. Merkelio ląstelių karcinoma: epidemiologija, etiologija, diagnostika ir gydymas	156
J. Pipiras, K. Pakalnytė, A. Kuzminienė. Tonzilių pašalinimo operacijos ilgalaikės pasekmės: analizė ir įžvalgos..	159
G. Pudinskaitė, P. Šerpytis. Naujųjų sintetinių stimuliantų, haliucinogenų ir opioidų poveikis kardiovaskulinei sistemai	162
V. Radavičiūtė, K. Suslavičius. Krūties spenelio rekonstrukcija C-V lopu: sisteminė literatūros apžvalga	168
V. Radavičiūtė, L. Mykolaitis. Potrauminė limfedema: diagnostika ir gydymo metodai	173
I. Rimaitė, A. Rimas. Psichinės sveikatos svarba urologinėje onkologijoje	176
K. Sergejev. Somatinių simptomų sutrikimas: nauja diagnozė, seni klinikiniai iššūkiai	179
S. Sinkevičiūtė, D. Gutmanas. Tyliojo sinuso sindromas: patofiziologija, klinika, diagnostika ir gydymas	186
G. Šegždaitė, K. Pociūtė. Vestibulinė paroksizmija: klinikiniai požymiai, diagnostika ir gydymo metodai	189
J. Tamošiūnas, A. Smailys, A. Rimkūnas. Lietuvoje registruotų vaistų kitoms patologijoms vaidmuo gydant osteoartrozę	192
F. Timinskaitė, E. Kravtaitė. Lėtinis gastritas: epidemiologija, rizikos veiksniai ir profilaktika.....	200
F. Timinskaitė, A. Sausdravė. Paprastoji aknė: epidemiologija, klinika ir gydymas	202
K. Podčašinskytė, R. Šambaras. Paauglių psichinė sveikata skaitmeniniame amžiuje: socialinių tinklų įtaka ir prevencijos strategijos	204
S. Sinkevičiūtė, M. Kubilius. Nasolabialinė cista: etiopatogenezė, klinika, diagnostika ir gydymas	206
I. Žaldokienė, E. Šumskaitė-Burdė, V. Mickevičienė. Įgimtų klausos sutrikimų gydymas genų terapija	209
S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo. Perilimfinė fistulė: etiologija, diagnostika ir gydymas	215
S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo. Viršutinio pusratinio kanalo dehiscencijos sindromas: etiologija, patofiziologija, simptomai, diagnostika ir gydymas	218

 CONTENT

PUBLIC HEALTH

G. Šegždaitė, M. Grasevič, R. Cibulskaitė, R. Žutautienė. Environment and its impact on health: a literature review	5
J. Kazlauskaitė, S. Galgauskas. The impact of blue light exposure on eye health: associated diseases and protective measures	11
D. Vasiliauskas, R. Kasulaitytė, I. Vasiliauskienė. Oral cancer risk factors: analysis of dental hygienists' knowledge	16

BIOMEDICINE

E. Labutyte, A. Kraulyte, A. Musneckis. Paranoid schizophrenia: a clinical case	20
G. Tamulionytė, V. Kimtyš. Total talus replacement with a custom 3D implant due to avascular necrosis of the talus: a clinical case	24
R. Mučaitė, M. Žukas, J. Šumskienė. Wilson's disease. clinical case analysis and literature review	28
R. Petruokaitė, U. Putreikė. Infection after kidney transplantation. A clinical case	33

NURSING

M. Kvedarienė, V. Gerikienė. Nurses' hand hygiene habits in a hospitalized healthcare facility	38
---	----

REVIEW

G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. The microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular disease: correlation and future perspectives	44
G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. Etiology of inappropriate sinus tachycardia	47
G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. G. Jakimavičiūtė, P. Šerpytis. Treatment options for inappropriate sinus tachycardia	50
A. Jurkonytė, A. Lengvenytė, V. Varyginas. The latest literature review on drug-related suicide	53
M. E. Kairaitytė, V. G. Samsonė, J. Barysienė. Effect of GLP-1 receptor agonists on the prevention of atrial fibrillation	56
A. Kairytė. Sarcopenic obesity: treatment options	60
A. Kairytė. Postpartum thyroiditis: clinical course, diagnosis, treatment	64
L. Kalytis, N. Martynova. Differential diagnosis of malignant and benign peripheral nerve sheath tumors using imaging techniques	67
G. Kanapienis, V. Černel. The role of electroconvulsive therapy schizophrenia treatment: recent insights into efficacy and safety	70
J. Karčauskaitė, I. Basevičienė. Evaluation of the efficacy and adverse reactions of estetrol/drospirenone	72
I. Karlonas, D. Grėskienė. Systemic scleroderma: risk factors, clinical presentation and diagnostics	76
I. Karlonas, U. Puidokaitė, Ž. Mickus. Acute bacterial tonsillitis: pathogenesis, diagnosis, and treatment	78
U. Kavaliauskaitė, V. Jocienė. The role of nutrition in the management of Hashimoto's thyroiditis	81
D. Jakubauskas, A. Lemežis. Inflammatory bowel disease association with primary sclerosing cholangitis. What is the main pathogenesis link?	86
D. Jakubauskas, A. Lemežis. Hepatotoxicity associated with pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: mechanisms, risk factors, and management strategies	92
R. Jančiauskas, B. Kurlinkus. The role of low FODMAP diet	97
G. Juknienė. The link between psoriasis and psychosomatics	101
A. Vėlavičiūtė, J. Jokubaitė, I. Kisielienė. The scalp: clinical case report and differential diagnosis	104
R. Kedikas. Strangulating bowel obstruction: diagnosis and treatment	107
V. Kerpauskas, V. Kručiūtė, G. Petreikytė. Iron deficiency anemia: etiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment	111
T. Kraujalis, R. Degutyte. Artificial intelligence in cell analysis for disease identification	114

M. Kuncė, A. Morozas. Obstructive sleep apnea endotypes and specifics of their treatment	118
O. Lieščinskaitė, G. Berniūtė. Control of postoperative inflammatory reactions after the removal of the third molar	123
G. Linkevičiūtė, V. Černel. Pathophysiological mechanisms of depression and anxiety following myocardial infarction	126
G. Linkevičiūtė, V. Černel. The effectiveness of PCSK9 inhibitors in dyslipidemia treatment	129
P. Mikailas. Idiopathic male infertility. pathophysiology, risk factors, diagnosis and treatment	132
P. Mikailas. Haemorrhagic cystitis. Aetiology, pathophysiology, diagnosis and treatment	135
I. Mikulytė, G. Sadauskaitė, I. Stundienė. The most common cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease	138
J. Navalinskas, E. Damažeckaitė. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical features, diagnosis, treatment	141
G. Nekrasovaitė, A. Musneckis. The role of psychoneuroimmunology in the development of postpartum depression and anxiety disorders, latest treatment guidelines	144
M. Nemunytė, G. Naruševičiūtė, G. Rutkauskienė. Fertility preservation in children and adolescents with cancer	150
K. Pakalnytė, J. Pipiras, K. Pampikas. Merkel cell carcinoma: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment ...	156
J. Pipiras, K. Pakalnytė, A. Kuzminienė. Long term outcomes after tonsillectomy	159
G. Pudinskaitė, P. Šerpytis. Effects of the new synthetic stimulants, hallucinogens and opioids on cardiovascular system	162
V. Radavičiūtė, K. Suslavičius. Nipple reconstruction with the C-V flap: a systematic review	168
V. Radavičiūtė, L. Mykolaitis. Posttraumatic lymphedema: diagnosis and treatment methods	173
I. Rimaitė, A. Rimas. Addressing mental health in urological oncology	176
K. Sergejev. Somatic symptom disorder: new diagnosis, old challenges	179
S. Sinkevičiūtė, D. Gutmanas. Silent sinus syndrome: pathophysiology, symptoms, diagnosis and treatment	186
G. Šegždaitė, K. Pociūtė. Vestibular paroxysmia: clinical features, diagnostics, and treatment methods	189
J. Tamošiūnas, A. Smailys, A. Rimkūnas. The role of medicines registered in Lithuania for other pathologies in the treatment of osteoarthritis	192
F. Timinskaitė, E. Kravtaitė. Chronic gastritis: epidemiology, risk factors and prevention	200
F. Timinskaitė, A. Sausdravė. Acne vulgaris: epidemiology, clinical features and treatment	202
K. Podčašinskytė, R. Šambaras. Adolescent mental health in the digital age: the impact of social media and prevention strategies	204
S. Sinkevičiūtė, M. Kubilius. Nasolabial cyst: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment	206
I. Žaldokienė, E. Šumskaitė-Burdė, V. Mickevičienė. Gene therapy for the treatment of congenital hearing disorders	209
S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo. Perilymphatic fistula: etiology, diagnosis and treatment	215
S. Sinkevičiūtė, I. Arechvo. Superior semicircular canal dehiscence syndrome: etiology, pathophysiology, symptoms, diagnosis and management	218
