

SVEIKATOS

2025'4(168)

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 SĄLYGA
(Klaipėdos universitetas, VšĮ Klaipėdos jūrininkų ligoninė)
Prof. dr. STANISLAW SAWCZYN (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 ŠERPYTIS
(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

INTERNETINIŲ PATYČIŲ POVEIKIS PAAUGLIŲ MIEGO SUTRIKIMAMS

Aušrinė Skukauskaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: internetinės patyčios; miegas; miego kokybė; miego sutrikimai.

Santrauka

Internetinės patyčios yra aktuali, vis didėjanti visuomenės sveikatos problema. Patyčios gali sukelti daug neigiamų jausmų ir sutrikdyti sveikatą. Internetinės patyčios yra susijusios su sunkumais užmigti, miego sutrikdymu, mažesne miego trukme, blogesne jo kokybe, dėl miego trūkumo patiriamomis problemomis dienos metu. Dėl internetinių patyčių patiriami miego sutrikimai ilgainiui gali sukelti depresiją. Svarbu vykdyti patyčių prevencijos programas. Tyrimo tikslas – išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą ir aptarti internetinių patyčių poveikį paauglių miego sutrikimams.

Įvadas

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, vienas iš šešių mokyklinio amžiaus vaikų patiria internetines patyčias (IP). Patyčios internetinėje erdvėje plinta ir neigiamai paveikia vis daugiau moksleivių. 2018-2022 metais IP paplitimas padidėjo: merginų nuo 13 iki 16 proc., vaikinių nuo 12 iki 15 proc. Paaugliams vis daugiau laiko naudojantis elektroninėmis medijomis, reikia užtikrinti intervencines programas, didinančias saugumą [1].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą ir aptarti internetinių patyčių poveikį paauglių miego sutrikimams.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių straipsnių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje. Naudoti raktažodžiai – internetinės patyčios, miegas, miego sutrikimai, miego kokybė (angl. cyberbullying, sleep, sleep disorders, sleep quality). Straipsnių atrankos kriterijai: 2018-2024 metų publikacijos anglų kalba, prieinamas visas nemokamas tekstas, turinys atitinka apžvalgos tikslą.

Tyrimo rezultatai

Jungtinių Tautų vaikų fondas UNICEF (angl. the United Nations International Children's Emergency Fund) internetines patyčias apibrėžia kaip patyčias, vykdomas naudojantis skaitmeninėmis technologijomis (pvz., socialiniais tinklais, žaidimų platformomis). Tai pasikartojantis elgesys, kuriuo siekiama išgąsdinti, supykdyti, sugėdinti kitą asmenį. IP patiriantis paauglys gali jausti liūdesį, gėdą, baimę, pyktį, nerimą, nesaugumą; dėl blogos savijautos gali atsiriboti nuo bendravimo su artimaisiais ir draugais, nesikreipti pagalbos, save nuvertinti bei kritikuoti, patirti fizinius simptomus, pvz., galvos skausmą [2].

Literatūroje aprašoma daug tyrimų, kuriuose vertinamas mobiliųjų telefonų naudojimo poveikis psichikos sveikatai. Ilga naudojimosi telefonu trukmė yra susijusi su neigiamais padariniais: depresijos simptomais, miego sutrikimais vaikams ir suaugusiems [3].

IP patiriantys asmenys 2,4 karto dažniau turi nusiskundimų dėl psichosomatinių sutrikimų nei jų nepatiriantys. Nusiskundimai dažnesni asmenims, kuriems būdingas probleminis socialinių medijų naudojimas – per didelis įsitraukimas į socialinės žiniasklaidos platformas, būdingas su priklausomybėmis susijęs elgesys, pvz., nuotaikų kaita, abstinencijos simptomai. J. Nagata ir kt. 2022 m. atlikto tyrimo duomenimis, per metus 5,1 proc. paauglių patyrė IP. Jaunuoliai, kurie patyrė IP, praleido daugiau laiko naudodamiesi elektroninėmis medijomis nei IP nepatyrę paaugliai. Buvimas IP auka susijęs su 1,87 karto didesne sunkumo užmigti tikimybe ir 1,16 karto didesne miego sutrikdymo rizika [5].

Kanadoje atlikto tyrimo duomenimis 22,4 proc. paauglių patyrė IP. IP susijusios su per maža miego trukme. Jaunesnių mokinių, iš kurių nebuvo tyčiojamosi, miego sutrikimo tikimybė buvo mažesnė [6]. IP susijusios su bloga miego kokybe. Miego sutrikdymas, per maža jo trukmė, dėl miego trūkumo patiriami sunkumai dienos metu ryškesni tarp IP patiriančių paauglių nei tarp nepatiriančių. IP sukelti miego

sutrikimai ilgainiui gali lemti depresijos simptomų atsiradimą [7]. IP patiriančių paauglių grupėje reikšmingai labiau paplitę depresijos simptomai, nerimas, stresas, žemesnė miego kokybė, palyginus su jų nepatiriančiais. Pakartotinis ir dažnas streso patyrimas yra žalingas, gali lemti sunkų, ilgalaikį sveikatos sutrikdymą [8].

Išvados

1. Internetinės patyčios sukelia paauglių miego sutrikimus.
2. Internetinės patyčios susijusios su sunkumais užmigti, trumpesniu miego laiku, žemesne miego kokybe, miego trūkumo sukeltomis problemomis dienos metu.
3. Svarbu vykdyti patyčių prevencijos programas, siekiant sumažinti su jomis susijusią riziką ir žalą.

Literatūra

1. One in six school-aged children experiences cyberbullying, finds new WHO/Europe study. World Health Organization 2024. <https://www.who.int/europe/news/item/27-03-2024-one-in-six-school-aged-children-experiences-cyberbullying--finds-new-who-europe-study>
2. Cyberbullying: What is it and how to stop it. UNICEF. <https://www.unicef.org/end-violence/how-to-stop-cyberbullying>
3. Thomée S. Mobile Phone Use and Mental Health. A Review of the Research That Takes a Psychological Perspective on Exposure. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(12):2692. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122692>
4. Peprah P, Oduro MS, Atta-Osei G, Addo IY, Morgan AK, Gyasi RM. Problematic social media use mediates the effect of cyberbullying victimisation on psychosomatic complaints in adolescents. *Sci Rep* 2024;14:9773. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59509-2>
5. Nagata JM, Yang JH, Singh G, Kiss O, Ganson KT, Testa A, ir kt. Cyberbullying and Sleep Disturbance Among Early Adolescents in the U.S. *Academic Pediatrics* 2023;23(6):1220-5. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2022.12.007>
6. Sampasa-Kanyinga H, Lien A, Hamilton HA, Chaput JP. Cyberbullying involvement and short sleep duration among adolescents. *Sleep Health* 2022;8(2):183-90. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2021.11.009>
7. Kwon M, Seo YS, Nickerson AB, Dickerson SS, Park E, Livingston JA. Sleep Quality as a Mediator of the Relationship Between Cyber Victimization and Depression. *J Nurs Scholarsh* 2020;52(4):416-25. <https://doi.org/10.1111/jnu.12569>
8. Sarabadani E, University of Zanjan, Zanjan, Iran, Morovati Z, Department of Psychology, University of Zanjan, Zanjan, Iran. Comparison of Psychological Problems and Sleep Quality in Two Groups of Cyberbullying Victims and Normal People. *Iranian Evolutionary and Educational Psychology* 2022;4(1):103-14. <https://doi.org/10.52547/ieepj.4.1.103>

THE IMPACT OF CYBERBULLYING ON ADOLESCENT SLEEP DISORDERS

A. Skukauskaitė

Keywords: cyberbullying; sleep; sleep disorders; sleep quality. Summary

Cyberbullying is a significant and increasing problem of public health. Bullying can cause many negative feelings and health problems. Cyberbullying is associated with difficulty falling asleep, disturbed sleep, shorter and poorer quality sleep, and difficulties during the day due to lack of sleep. Sleep disturbances caused by cyberbullying can lead to depression over time. Bullying prevention programs are important. The aim of this study is to analyse the recent scientific literature and to discuss the impact of cyberbullying on adolescent sleep disturbances.

Correspondence to: ausrine.skukauskaite@gmail.com

Gauta 2024-05-16

VAIKŲ DAUGIASISTEMINIS UŽDEGIMO SINDROMAS PO COVID-19 INFEKCIJOS

Jogailė Markevičiūtė, Gabrielė Lisauskaitė
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: vaikai, daugiasisteminiis uždegimo sindromas, COVID-19.

Santrauka

COVID-19 liga sukėlė pasaulinę sveikatos krizę. Vaikams SARS-CoV-2 virusas dažniausiai sukelia lengvos eigos ar besimptomę infekciją. 2020 m. balandį literatūroje aprašyti pirmieji daugiasisteminiis uždegimo atvejai, panašūs į Kawasaki ligą ar toksinio šoko sindromą, tačiau susiję su COVID-19 infekcija. Ši būklė pavadinta vaikų daugiasisteminiu uždegimo sindromu. Tyrimo tikslas – aptarti su COVID-19 infekcija susijusio vaikų daugiasisteminiis uždegimo sindromo klinikinius požymius ir laboratorinę diagnostiką. Straipsnių paieškai pasitelkta PubMed duomenų bazė. Atlikta mokslinės literatūros apžvalga, atrinkta ir išanalizuota 12 mokslinių publikacijų, atitinkusių tyrimo temą.

Rezultatai. Šis sindromas pasižymi sunkia ligos eiga, dažnai reikalingas gydymas intensyviosios terapijos skyriuje, galima letali baigtis.

Išvados. Pagrindiniai daugiasisteminiis uždegimo simptomai yra karščiavimas, pilvo skausmas, tachikardija, limfadenopatija, galvos skausmai, o laboratoriniuose tyrimuose galimi padidėję uždegiminiai rodikliai, širdies raumens pažeidimo žymenys.

Įvadas

COVID-19 infekcija (2020) sukėlė pandemiją ir pasaulinę sveikatos sistemos krizę [1]. Ši infekcija buvo ypač pavojinga vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems įvairių gretutinių ligų, pavyzdžiui, lėtinių širdies ir kraujagyslių, plaučių ligų ar cukrinį diabetą [2]. Vaikams SARS-CoV-2 virusas dažniausiai sukelia lengvos eigos arba besimptomę infekciją [3]. Pirmieji vaikų daugiasisteminiis uždegimo atvejų aprašymai literatūroje pasirodė 2020 metų balandžio mėnesį. Ši ūmi būklė savo klinicine išraiška buvo panaši į Kawasaki ligą ar toksinio šoko sindromą, tačiau turėjo sąsajų su COVID-19 infekcija [4]. Ši būklė Pasaulio sveikatos

organizacijos pavadinta vaikų daugiasisteminiu uždegimo sindromu [5]. Skirtingai nei COVID-19 infekcija, vaikų daugiasisteminiis uždegimo sindromas pasižymi sunkesne ligos eiga ir galima letalia baigtimi [6]. Šia literatūros apžvalga siekiama aptarti vaikų daugiasisteminiis uždegimo sindromo klinikinę raišką bei įprastinę laboratorinę diagnostiką.

Tyrimo tikslas – aptarti vaikų daugiasisteminiis uždegimo sindromo simptomus ir laboratorinę diagnostiką.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė, išanalizuota 12 mokslinių publikacijų. Straipsniai atrinkti naudojantis PubMed duomenų baze. Paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: vaikai, daugiasisteminiis uždegimo sindromas, COVID-19. Į apžvalgą įtrauktos publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas ir santrauka labiausiai atitiko apžvalgos temą.

Tyrimo rezultatai

Nepaisant vaikams įprastai lengvos COVID-19 ligos eigos, per 4-6 savaites nuo pirmųjų ligos simptomų gali kilti daugiasisteminiis uždegimo sindromas. 2021 metų retrospektyvinėje studijoje šio laikotarpio mediana buvo 25 dienos [7]. Dažniausiai daugiasisteminiis uždegimo sindromas pasireiškia 6-12 metų vaikams [7], dažniau berniukams [8]. Perspektyviojoje analizėje sunkios eigos COVID-19 infekcijos rizikos veiksniai buvo vyresnis nei 12 metų amžius, raidos sutrikimai ir lėtinės plaučių ligos [9].

Dažniausi požymiai yra ilgai trunkantis karščiavimas, gastrointestiniai simptomai, t.y. pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, gali būti paraudusi oda ar bėrimai, nepūlingas konjunktyvitas [6,10]. Apie 40 proc. atvejų pacientams pasireiškia kosulys, rinorėja, trečdalis gali jausti dusulį ir gerklės skausmą [10,11]. Su širdies ir kraujagyslių sistema susijusius simptomus nurodo 80 proc. pacientų, dažniausiai tai yra tachikardija, gali išsivystyti hemodinaminis šokas, hipotenzija, miokarditas, mažai arba vidutiniškai sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija [8]. Daugu-

mai pacientų dėl šių priežasčių atliekama echokardiograma [7]. Labai retais atvejais diagnozuojama mažiau nei iki 30 proc. sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, širdies vainikinių kraujagyslių, pavyzdžiui, kairiosios priekinės nusileidžiančiosios ar dešinės koronarinės arterijos dilatacija ar aneurizma [8]. Literatūroje kaip galimi daugiasisteminio uždegimo sindromo simptomai minimi limfadenopatija, galvos skausmai, sąmonės sutrikimas, teigiami meninginiai simptomai [11,12].

Metaanalizės duomenimis, pediatriinis uždegimo sindromas dažniau išsivysto sveikiems vaikams [7], o tarp gretutinių dažniausios yra širdies ir kraujagyslių, plaučių ar imunodeficitinės ligos [8,10]. Daugumai pacientų pririekia gydymo intensyvosios terapijos skyriuje. 2021 metų studijoje Jungtinėse Amerikos Valstijose penktadaliui vaikų buvo reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija, dar penktadaliui – neinvazyvi oksigenoterapija [7].

Laboratoriniuose tyrimuose daugumai pacientų būdingi padidėję keturi ar daugiau uždegiminių rodiklių [7]. Nustatoma padidėjusi C-reaktyvaus baltymo, feritino, interleukino-6 ir interleukino-8 koncentracija kraujyje, gali būti padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, būdinga neutrofilinė leukocitozė, galima limfopenija [6,8]. Skirtingai nei Kawasaki ligos atveju, daugiasisteminiam uždegimo sindromui nebūdinga trombocitozė, galima trombocitopenija ir sumažėjusi hemoglobino koncentracija [7,8]. Dažni laboratorinių krešumo rodiklių pakitimai, tokie kaip padidėjusi D-dimerų, fibrinogeno koncentracija, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis (INR) [7,8]. Daugeliu atvejų buvo nustatyta padidėjusi troponino, natriuretino peptido koncentracija, kuri nurodo širdies raumens pažeidimą [6–8].

Daugiasisteminio uždegimo sindromo diagnozei svarbus COVID-19 infekcijos patvirtinimas polimerazės grandininės reakcijos arba serologiniais testais, ar žinomas sąlytis su COVID-19 infekcija sergančiu asmeniu [7,8]. 2023 metų perspektyviojoje studijoje pastebėta, kad daugiasisteminis uždegimo sindromas išsivysto tik po pirminės COVID-19 infekcijos [9].

Išvados

1. Vaikams, nepaisant dažniausiai lengvos COVID-19 infekcijos eigos, per 4-6 savaites nuo pirmųjų simptomų gali pasireikšti daugiasisteminis uždegimo sindromas, dažniausiai nustatomas 6-12 metų berniukams.

2. Dažniausi daugiasisteminio uždegimo sindromo simptomai yra karščiavimas, gastrointestininiai simptomai, kosulys, tachikardija, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai, limfadenopatija, galvos skausmai ir sąmonės sutrikimas.

3. Laboratoriniuose tyrimuose būdingi padidėję uždegiminiai rodikliai, padidėjusi C-reaktyvaus baltymo, feritino,

interleukino-6 ir interleukino-8 koncentracija kraujyje, trombocitopenija bei sumažėjusi hemoglobino koncentracija.

Literatūra

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics* 2020;174(9):882-9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* 2020;395(10239):1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *The Journal of Pediatrics* 2020;224:24-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021;325(11):1-14.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021;180(7):2019-34. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
- Tulling AJ, Lugthart G, Mooij MG, Brackel CLH, Terheggen-Lagro SWJ, Oostenbrink R, et al. Severe Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Wild-type to Population Immunity: A Prospective Multicenter Cohort Study With Real-time Reporting. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42(12):1077-85. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004098>
- Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical

characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 2022;98(4):338-49.

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.08.006>

11. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr* 2021;10(1):121-35.

<https://doi.org/10.21037/tp-20-188>

12. Hañçerli Törün S, Yılmaz Çiftdoğan D, Kara A. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Turk J Med Sci* 2021;51(SI-1):3273-3283.

<https://doi.org/10.3906/sag-2105-342>

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN

J. Markevičiūtė, G. Lisauskaitė

Keywords: pediatrics, multisystem inflammatory syndrome, COVID-19.

Summary

COVID-19 has caused a global health crisis. In children, the SARS-CoV-2 virus often leads to a mild or asymptomatic infection. In April 2020, the first cases of multisystem inflammatory syndrome resembling Kawasaki disease or toxic shock syndrome but associated with COVID-19 were described in the literature. This condition is termed pediatric multisystem inflammatory syndrome. It is characterized by a severe disease course, often requiring intensive care treatment, with possible fatal outcomes. Key symptoms include fever, abdominal pain, tachycardia, lymphadenopathy, headache. The most common laboratory findings are elevated inflammatory and myocardial injury markers. This review aims to outline the clinical features and diagnosis of this pediatric inflammatory syndrome associated with COVID-19.

Correspondece to: jogaile8@gmail.com

Gauta 2024-05-28

KVIEČIAME PRENUMERUOTI „SVEIKATOS MOKSLŲ“ ŽURNALĄ 2025 METAIS!

Žurnalas „Sveikatos mokslai“ (Index Copernicus) skirtas visų specialybių gydytojams, slaugytojams ir kitiems specialistams, spausdina mokslinius straipsnius lietuvių ir anglų kalbomis. Reikalavimai straipsniams atitinka mokslo leidiniams keliamus reikalavimus.

Žurnalas spaudos kioskuose neparduodamas. Žurnalą, kuris bus leidžiamas 8 kartus per metus, galima užsiprenumeruoti visuose Lietuvos pašto skyriuose ir internetu: www.prenumeruok.lt
Prenumeratos kaina: metams – 40,00 EUR, šešioms mėnesiams – 20,00 EUR, vienam mėnesiui – 5,00 EUR. (Kainos nurodytos be „Lietuvos pašto“ atkainio). **Prenumeratos kodas: 5348.**

Žurnalo autoriams straipsnių spausdinimas ir jų internetinė sklaida mokama.

Redakcija

BALO KONCENTRINĖ SKLEROZĖ. KLINIKINIS ATVEJIS

Greta Gimbutaitė¹, Paulina Stočkūnaitė¹, Laura Petrusėvičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Reabilitacijos klinika

Raktažodžiai: Balo koncentrinė sklerozė, reabilitacija.

Santrauka

Įvairiais klinikiniais požymiais pasireiškianti Balo koncentrinė sklerozė yra labai reta liga. Svarbu laiku nustatyti diagnozę, kad būtų išvengta galimų sunkių komplikacijų. Šiame straipsnyje analizuojamas Balo koncentrinės sklerozės klinikinis atvejis, atskleidžiama ligos eiga, diagnostikos metodai ir reabilitacijos galimybės.

Įvadas

Balo koncentrinė sklerozė priskiriama pirminių demielinizuojančių centrinių nervų sistemos ligų grupei, kuri neturi aiškios etiologijos. Šios ligos radinių galime aptikti gana anksti magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo metodu ir dažnai prognozė yra palanki. Radiologiniuose vaizduose randami kintantys demielinizuotų ir mielinizuotų aksonų žiedai. Nediagnozuota ir negydoma Balo koncentrinė sklerozė per kelias savaites ar mėnesius gali sukelti sunkių negalią arba mirtį.

Kliniškai Balo koncentrinė sklerozė gali pasireikšti įvairiai: galvos skausmu, silpnumu, afazija, disfagija, pažinimo ir elgesio sutrikimais. Platų simptomų spektrą lemia skirtinga pažeidimo vieta: smegenų pusrutuliai, smegenų kamienas, smegenėlės ar regos nervas [1].

Tyrimo tikslas – pristatyti Balo koncentrinės sklerozės klinikinį atvejį, apžvelgti šiai ligai būdingus simptomus, aptarti reabilitacinį gydymą bei supažindinti įvairių specialybių gydytojus su rezultatais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Išanalizuota ir aprašyta Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose gydytos pacientės ligos istorija. Atlikta tyrimų paieška mokslinių duomenų bazėse PubMed, Google Scholar, Mendeley, naudojant iš anksto numatytus raktažodžius ir jų kombinacijas lietuvių ir anglų kalbomis: Balo koncentrinė sklerozė, reabilitacija (angl. Balo's concentric sclerosis, rehabilitation). Iš viso buvo atrinkti 5 straipsniai. Visa surinkta informacija struktūrizuota ir pa-

rengta publikuoti laikantis nustatytų akademinio rašymo ir apžvalginių straipsnių gairių.

Klinikinis atvejis

46 metų pacientė pajuto bendrą silpnumą, judesių sulėtėjimą, koordinacijos sutrikimą, galvos skausmą ir pykinimą. Ambulatoriškai atliktuose tyrimuose pakitimų nepastebėta. Po mėnesio būklei pablogėjus, kreipėsi į Vilkaviškio ligoninės skubiosios pagalbos skyrių. Atliktame galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) tyrime stebėtos hipodensinės zonos dešinėje frontalinėje, parietalinėje ir temporalinėje srityse su iš dalies sutrikusia pilkosios medžiagos diferenciacija. Įtariant ūmų išeminį insultą vidurinėje ir priekinėje smegenų arterijose bei diferencijuojant su navikiniais pakitimais galvos smegenyse, pacientė pervežta į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninę Kauno klinikas (LSMUL KK) ir skubos tvarka hospitalizuota į Neurologijos skyrių. Dėl vazogeninės edemos konsultuota neurooftalmologo – stazės nenustatyta. Po poros dienų stebėtas neurologinės būklės pablogėjimas: pacientė tapo vangi, kalba dizartriška, bendravimas pasunkėjęs, tačiau paliepiamus suprato ir vykdė. Apžiūrint stebėtas egzofthalmas, akių judesiai laisvi visomis kryptimis, dvejinimosi nenurodė. Pacientė negalėjo iškišti liežuvio ir pakankamai išsižioti, sutriko rijimas, pradėjo kauptis seilės, todėl pradėta maitinti trintu maistu. Skysčių balansui palaikyti skirtos infuzijos. Galūnių raumenų jėga išliko nesumažėjusi, raumenų tonusas normalus, koordinacinius mėginimus atliko gerai, jutimo sutrikimų nenurodė. Nustatytas sustiprėjęs Rosolimo refleksas abiejose rankose, Babinskio refleksas abipus, kiti refleksai be reikšmingos asimetrijos.

Galvos smegenų MRT stebėti dauginiai židiniai galvos smegenyse, įtarta Balo koncentrinė sklerozė. Pradėtas gydymas pulsterapija metilprednizolonu 5 dienas. Remiantis MRT duomenimis ir nepakankamu atsaku į gydymą, diagnozuota Balo koncentrinė sklerozė. Pradėtas gydymas plazmaferezėmis. Po 6 atliktų plazmaferezžių pacientė perkelta į Neuroreabilitacijos skyrių stacionarinei medicininei reabilitacijai III.

Sudaryta individuali reabilitacijos programa, kurią vykdė reabilitacijos specialistų komanda. Sutrikusių biosocialinių funkcijų gerinimui taikyta:

- kineziterapija,
 - ergoterapija,
 - kojų masažas,
 - fizioterapija,
 - intermituojanti kompresija,
 - raumenų elektrostimuliacija (RES) kojoms,
 - logoterapija su „Novafon“ prietaisu artikuliaciniam aparatui lavinti,
 - seilėtekio mažinimui stimuliacija „Vitalstim“ aparatu,
 - pratimai artikuliaciniam aparatui ir ekspresyviai kalbėjimui lavinti,
- medicinos psichologo ir socialinio darbuotojo konsultacijos.

Reabilitacijos metu pacientės savarankiškumas padidėjo. Rezultatai:

1. „Dėžės kubelio testas“ rankų vikrumui vertinti:
 - kairė ranka: pradžioje 37 vnt./min., pabaigoje 46 vnt./min.;
 - dešinė ranka: pradžioje 36 vnt./min., pabaigoje 48 vnt./min.;
2. „Devynių kaištukų testas“ smulkiajai motorikai vertinti:
 - dešinė ranka: pradžioje 27 s, pabaigoje 25 s (norma 19 s);
 - kairė ranka: pradžioje 32 s, pabaigoje 27 s (norma 22 s);
3. Galūnių raumenų jėga visose grupėse pagal Lovett – 5 balai.
4. Plaštakos griebimo jėga:
 - dešinė ranka: 21 kg (norma 31 kg);
 - kairė ranka: 20 kg (norma 28 kg);
5. Funkcinis savarankiškumas:
 - Barthel indeksas: pradžioje 35 balai, pabaigoje 80 balų;
 - FNT rezultatai: atvykus 64 balai, išvykstant 99 balai;
 - pacientė tapo savarankiška skyriaus aplinkoje;
 - be kompensacinių priemonių užlipa į 6 aukštą ir nulipa;
 - atkurtas savarankiškas rijimas, pašalintas nazogastrinis zondas;
 - nutraukta infuzoterapija;
 - kalba atkurta iš dalies: kalba logiškais sakiniais; kalba išlieka sulėtėjusi ir dizartriška.

Diskusija

Epidemiologija. Anksčiau Balo koncentrinė sklerozė buvo mirtina liga, diagnozuojama po mirties, atliekant autopsiją. Tobulėjant medicinos technologijoms ir pradėjus naudoti MRT tyrimą diagnostikai, ši reta liga buvo geriau ištirta ir identifikuojama. Vyrams Balo koncentrinė sklerozė

pasireiškia rečiau nei moterims, o pasireiškimo amžius svyruoja nuo 4 iki 56 metų (vidutinis – 36 metai). Tikrasis šios ligos pasireiškimo dažnis nėra žinomas dėl jos retumo [2]. 2018 metais atliktos retrospektyvinės analizės duomenimis, nuo 1980 iki 2017 metų literatūroje aprašyti tik 132 Balo koncentrinės sklerozės atvejai [3].

Diagnostika. Į gydymo įstaigą su neurologine simptomatika atvykusiems pacientams surenkama išsami anamnezė, atliekamas išsamus klinikinis neurologinis ištyrimas. Dažnai pacientai skundžiasi regos sutrikimais, galvos skausmu bei kitais išsėtinei sklerozei būdingais simptomais, todėl ligos diferenciacijai skiriamas MRT tyrimas, kurio rezultatai patvirtina arba paneigia Balo koncentrinės sklerozės diagnozę [4].

Ligos progresavimas, prognozė ir gydymas. Šios ligos priepuoliai gali pasireikšti staiga – per savaites ar mėnesius be remisijos epizodų arba pasikartoti simptomų periodu ir vėl išnykti.

Simptomatika gali būti įvairi, todėl Balo koncentrinę sklerozę gali būti sunku diagnozuoti. Liga gali paveikti galvos, nugaros smegenis ar regos nervą. Pirmieji simptomai dažniausiai yra regėjimo praradimas viena akimi, rankų ir (ar) kojų raumenų jėgos sumažėjimas arba galūnių tirpimas. Dažnai būdingi galvos skausmai ir emocinis labilumas [5]. Analizuojamo klinikinio atvejo metu pacientei ligos simptomai pasireiškė staiga, vyravo bulbarinė ligos simptomatika – kalba tapo dizartriška, pacientei išnyko rijimo refleksas, ji negalėjo iškišti liežuviu bei išsižioti. Buvo stebėtas vangumas, tačiau akių judesių sutrikimas ar regos disfunkcija nepasireiškė. Raumenų jėga, tonusas ir jutimai taip pat išliko normalūs.

Balo koncentrinės sklerozės gydymas kol kas nėra patvirtintas, nes tai labai reta, mokslininkų dar neištyrinėta liga. Dažniausiai šiai ligai taikomas simptominis gydymas, tinkamas ir išsėtinės sklerozės sukeltiems simptomams malšinti: kortikosteroidai, plazmaferezė bei reabilitacija, kuri labai svarbi pacientų gyvenimo kokybei pagerinti [3].

Reabilitacija dėl Balo koncentrinės sklerozės susideda iš kineziterapijos, logoterapijos, ergoterapijos, socialinio darbuotojo ir psichologo konsultacijų bei fizikinių veiksnių taikymo, atsižvelgiant į vyraujančius simptomus. Mūsų aptartu atveju, pagrindinis akcentas reabilitacijos procese buvo skirtas bulbarinės simptomatikos mažinimui, kalbos lavinimui bei funkcinio nepriklausomumo gerinimui.

Išvados

1. Balo koncentrinė sklerozė yra reta liga, galinti pasireikšti įvairiais klinikiniais simptomais.

2. Pacientams, sergantiems Balo koncentrine skleroze, labai svarbus reabilitacinis gydymas, gerinantis pacientų gyvenimo kokybę. Reabilitacija susideda iš kineziterapijos,

ergoterapijos, logoterapijos, socialinio darbuotojo bei psichologo konsultacijų ir fizikinių veiksmų taikymo.

3. Reabilitacija turi būti taikoma atsižvelgiant į kiekvieno sergančiojo Balo koncentrine skleroze simptomus.

Literatūra

1. Grasso D, Borreggine C, Castorani G, Vergara D, Dimitri LMC, Catapano D, et al. Baló's concentric sclerosis in a case of cocaine-levamisole abuse. *SAGE Open Med Case Rep* 2020;8:2050313X2094053. <https://doi.org/10.1177/2050313X20940532>
2. Al Ashi AK, Meray V, Aziz AM. A Rare Case of Balo Concentric Sclerosis, a Subtype of Tumefactive Multiple Sclerosis, in a 40-Year-Old Male: Case Report. *Cureus* 2022. <https://doi.org/10.7759/cureus.24033>
3. Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, Wanner J, Haas J, Paul F, et al. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: Results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. *J Neuroinflammation* 2018;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1043-y>
4. Martinez HR, Rodriguez-Gonzalez IC, Escamilla-Garza JM, Figueroa-Sanchez JA, Garcia-Aleman AC, Hinojosa-Gonzalez DE. Balo's Concentric Sclerosis with monophasic course: A

report of 2 cases. *Annals of Medicine and Surgery* 2021;68. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102602>

5. Vickaryous K, Poli De Frias F, Gonzalez GA. A Rare Case of a Balo's Concentric Sclerosis-Like Lesion in a Young Adult Woman. *Cureus* 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.46803>

BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS: CLINICAL CASE REPORT

G. Gimbutaitė, P. Stočkūnaitė, L. Petrusevičienė

Keywords: Balo's concentric sclerosis, rehabilitation.

Summary

Balo's concentric sclerosis which manifests itself in various clinical signs is a very rare disease. It is important to establish a diagnosis in time to avoid possible serious complications. This article analyzes the clinical case of Balo's concentric sclerosis, reveals the course of the disease, diagnostic methods and rehabilitation possibilities.

Correspondence to: gretgimb1003@kmu.lt

Gauta 2024-08-10

TARPLAIPTINĖ BLOKADA UŽPAKALINIU BŪDU: KLINIKINIS ATVEJIS

Deimantė Stankutė¹, Ieva Smolskaitė¹, Alfredas Mikalauskis², Rūta Valiuvienė²,
Jūratė Gudaitytė³

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

²VšĮ regioninė Mažeikių ligoninė, Operacinės-reanimacijos skyrius,

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: tarplaiptinė blokada, perioperacinės komplikacijos.

Santrauka

Straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis, kai atlikus periferinę regioninę blokadą išsivystė paralyžius su sąmonės netekimu. 49 metų pacientui, prieš planinę peties akromioplastikos operaciją, atlikta peties nervinio rezginio interskaleninė blokada užpakaliniu būdu. Adatos dūrio vieta ir nervinis rezginytis identifikuoti pagal anatomicinius orientyrus ir naudojantis neurostimulatoriaus duomenimis. Po vietinių anestetikų mišinio injekcijos stebėta išnykusi kvėpavimo funkcija ir sąmonės netekimas. Labiausiai tikėtina simptomų priežastis – vietinių anestetikų intratekalinė injekcija. Pacientas intubuotas ir pradėta dirbtinė plaučių ventilacija. Po operacijos pacientas perkeltas į intensyviosios terapijos skyrių, kuriame taikant simptominių gydymą, gyvybinės funkcijos buvo atkurtos. Šis klinikinis atvejis atskleidžia, kad periferinė regioninė blokada gali komplikuotis gyvybei grėsmingomis būklėmis, kurios gali tapti iššūkiu visai komandai. Literatūroje nurodoma, kad siekiant sumažinti komplikacijų dažnį, šią blokadą rekomenduojama atlikti kontroliuojant ultragarso.

Įvadas

Peties nervinio rezginio blokada efektyviai slopina skausmo impulsus, sklindančius iš visos viršutinės galūnės. Ji gali būti atliekama keliose skirtingose anatomicinėse srityse, tačiau dažniausios – tarplaiptinė, viršraktikaulinė, poraktikaulinė bei pažastinė prieigos [1]. Blokados pasirinkimas priklauso nuo indikacijų, planuojamos operacijos ar procedūros, paciento kūno sudėjimo, gretutinių ligų ir individualių anatomicinių variantų. Tarplaiptinė blokada laikoma peties sąnario operacijų aukso standartu. Ši blokada

atliekama neurostimulatoriaus ir (arba) ultragarso kontrolėje ir gali būti šoninė arba užpakalinė [2]. Pastaroji buvo įvardijama kaip paprastesnė šoninės interskaleninės blokados alternatyva, tačiau dėl galimų komplikacijų klinikinėje praktikoje taikoma retai [3]. Nustatyta, kad gyvybei grėsmingos būklės komplikuoja 0,35 proc. interskaleninių blokadų [4]. Literatūroje aprašoma atvejų, kai atliekant užpakalinę interskaleninę blokadą išsivystė gyvybei pavojingas paralyžius su (arba be) sąmonės sutrikimu.

Tyrimo tikslas – pristatyti klinikinį atvejį, kai po atliktos užpakalinės tarplaiptinės peties nervinio rezginio blokados pacientui išsivystė paralyžius su sąmonės netekimu.

Klinikinis atvejis

49 metų hipersteninės kūno sandaros pacientas buvo hospitalizuotas planinei kairės rankos akromioplastikai. Stebėtas centrinio tipo nutukimas, ūgis – 182 cm, svoris 102 kg, kūno masės indeksas (KMI) - 30,79 kg/m², II ASA klasė. Iš anamnezės žinoma, kad pacientas serga II tipo cukriniu diabetu. Įvertinus paciento nosiaryklės anatomiją, ji priskirta II Mallampati klasifikacijos laipsniui.

Atsižvelgiant į operacijos pobūdį ir į gydytojo patirtį, operaciniam nuskausminimui nuspręsta atlikti peties rezginio blokadą užpakaliniu interskaleniniu būdu. Prieš pradėdant procedūrą, punktuota vena ir įstumtas 16G intraveninis kateteris. Laikantis saugios anestezijos standarto, monitoruotas arterinis kraujo spaudimas, elektrokardiograma, širdies susitraukimų dažnis, kraujo įsotinimas deguonimi. Pacientas, prilenkęs galvą prie krūtinės, pasodintas ant operacinio stalo krašto. C6-C7 tarpslankstelinio tarpo projekcijoje, 3 cm lateraliau nuo vidurio linijos, sagitalinėje plokštumoje, stengiantis išvengti nuokrypio medialine kryptimi įdurta adata, pajaustas pasipriešinimas, rodantis, kad pasiekta skersinė slankstelio atauga (1 pav.). Peties nervinis rezginytis identifikuotas neurostimuliatorių sujungus su proksimaliniu

stimuliacinės adatos galu ir gavus dvigalvio žasto raumens motorinį atsaką į 0,2-0,3 mA srovės stiprumo 2 Hz slenkstinį elektrinį impulsą. Įvertinus, kad adata tinkamoje pozicijoje aspiruota – kraujo švirkšte nepasirodė. Peties nervinio rezginio blokada atlikta sušvirksčiant sol. Lidocaini 1,5% 40 ml ir sol. Bupivacaini 0,5% 10 ml mišinio.

Po vietinių anestetikų injekcijos pacientas pasiskundė silpnumu ir neteko sąmonės. Stebėta arterinė hipotenzija (AKS sumažėjo nuo 150/70 mmHg iki > 70/40 mmHg). Išnykus kvėpavimo funkcijai, pacientas preoksigenuotas 100% O₂ per kaukę ir intubuotas naudojant lenktą laringoskopą su 9,0 mm diametro vamzdeliu su manžete. Pradėta DPV PCV režimu. Bendroji endotrachėjinė anestezija palaikyta sevoflurano dujomis (MAC=1). Taikyta infuzoterapija: 500 ml 0,9% NaCl tirpalo, 1000 ml manitolio tirpalo ir 12 mg deksametazono tirpalo.

Bendrosios endotrachėjinės anestezijos trukmė – 1 h 05 min, operacijos trukmė 40 min. Operacija atlikta be komplikacijų. Po anestezijos, įvertinus paciento klinikinę būklę (atoniškas, areflesiškas, spontaniškai nekvėpuoja), nuspręsta tęsti DPV. Tolesniam gydymui ir diagnozės patikslinimui perkeltas į intensyviosios terapijos skyrių (ITS). Pacientas prijungtas prie stacionaraus DPV aparato, pradėta ventiliacija VC-SIMV režimu (FiO₂ 50%, KT 500 ml, PEEP 4). Stebėta išliekanti hipotenzija AKS 85/46 mmHg, bradikardija 49 k./min., sąmonės būklė pagal Glasgow komų skalę (GKS) įvertinta 3 balais, vyzdžiai platus, fotoreakcija abipus neigiamą. Iš anamnezės žinant, kad pacientas serga II tipo CD, svarstyta hipoglikeminės komos diagnozė, tačiau nustatius gliukozės kiekį kapiliariniame kraujyje (9,8 mmol/l), ši diagnozė atmesta. Konsultavus neurologui ir įvertinus galvos smegenų kompiuterinės tomografijos duomenis, atmesta ūminio smegenų kraujotakos sutrikimo diagnozė. Įvertinus tai, kad paciento būklė pablogėjo, sulėidus vietinio anestetiko, neatmesta užpakalinės tarplaiptinės petinio rezginio blokados komplikacija – sisteminė intoksikacija vietiniais



1 pav. Adatos dūrio vieta, atliekant interskaleninę blokadą užpakaliniu būdu

anestetikais arba totalinė spinalinė blokada. Neturint vietinių anestetikų antidoto, nuspręsta stebėti paciento būklę ir skirti simptominių gydymą analgetikais, MMMH, H2 blokatoriais, kristaloidais, taikyti sedaciją propofoliu.

Po valandos ITS stebėta gerėjanti paciento būklė – AKS 154/95 mmHg, ŠSD 70 k./min., sąmonės būklė pagal GKS 9 balai, vyzdžiai dinamikoje siaurėjantys, atsiradusi teigiama fotoreakcija. Dar po valandos – pacientas sąmoningas, GKS 15 balų, išliekant KFN tęsiama DPV PC-PSV režimu (FiO₂ 35%), sunkinti DPV parametrai – po pusvalandžio DPV nutraukta. Paciento gyvybiniai rodikliai stabilizavosi.

ITS pacientas stebėtas ir simptomiškai gydytas viena pooperacinę parą, tolesniam gydymui ir stebėjimui perkeltas į ortopedijos – traumatologijos skyrių. Pooperacinė eiga buvo sklandi, komplikacijų nestebėta, praėjus dviem paroms po operacijos pacientas išleistas gydytis ambulatoriškai.

Diskusija

Aptariamam pacientui buvo atlikta tarplaiptinė peties nervinio rezginio blokada užpakaliniu būdu, kurią pirmą kartą 1990 m. aprašė P. Pippa ir kt. Autoriai manė, kad šis būdas bus paprastesnis ir lengviau išmokstamas nei šoniniu būdu atliekamos tarplaiptinės blokados [3]. Šio metodo atlikimas paremtas anatominių struktūrų išmanymu, o tinkama adatos vieta identifikuojama remiantis neurostimulatoriaus duomenimis [3]. Toks identifikacijos metodas taikytas ir aptariamam pacientui. Naujausiose rekomendacijose nurodoma, kad ši blokada turėtų būti atliekama kontroliuojant adatos padėtį ultragarsu, taip identifikuojant kraujagysles ir išvengiant jų pažeidimo bei intoksikacijos vietiniais anestetikais, jiems patekus į sisteminę kraujotaką [1].

Literatūroje nurodoma, kad regioninės periferinių nervų ir jų rezginių blokados, lyginant su bendrine anestezija, rečiau sukelia sisteminį poveikį, anestezijos nepageidaujamas reakcijas bei komplikacijas [5,6]. Nustatyta, kad atliekant interskaleninę blokadą neurostimulatoriaus kontrolėje sėkmingų atvejų dažnis buvo mažesnis (84-96 proc.), lyginant su atvejais, kai blokada atlikta adatos poziciją kontroliuojant ultragarsu (97-99 proc.) [7]. Tarplaiptinė peties rezginio blokada gali komplikuotis hematoma (0,6 proc.), nervinių struktūrų pažeidimu (3 proc.), pneumotoraksu (0,1 – 0,2 proc.), Hornerio sindromu (0,7 proc.), vienos pusės diafragminio nervo paralyžiumi (0,06 proc.) [1,3,8–11]. Aptariamam atveju buvo apsvarstytos dvi galimos šios blokados komplikacijos – sisteminis vietinių anestetikų toksiškumas ir visiška spinalinė blokada, kurių dažnis literatūroje nenurodomas, tačiau aprašomi pavieniai atvejai [12–14].

Vietinių anestetikų sisteminio toksiškumo dažniausia priežastis yra atsitiktinė intravaskulinė injekcija [15]. Šiuo atveju tiesioginė VA injekcija į kraujagyslę yra abejotina, nes

aspiravus kraujo švirkšte nepasirodė. Dėl didelio suleisto VA mišinio tūrio galima medikamentų reabsorbicija iš aplinkinių audinių į sisteminę kraujotaką. Vietiniai anestetikai slopina daugelį oksidacinio fosforilinimo kelio komponentų, todėl stipriausias toksinis poveikis būna širdžiai ir smegenims, kurios mažiausiai toleruoja anaerobinį metabolizmą [16,17]. VA toksinis poveikis širdžiai pasireiškia laidumo, kontraktiškumo sutrikimais, skilvelinėmis aritmijomis [16]. Toksinis poveikis CNS pasireiškia traukulių priepuoliais [15]. Pradinis vietinių anestetikų toksiškumo gydymas turi apimti tinkamą oksigenaciją, sisteminės kraujotakos palaikymą ir šalutinio poveikio mažinimą. Adekvati ventiliacija ir oksigenacija padeda išvengti hipoksijos bei acidozės, taip sumažinant traukulių ar širdies funkcijos sutrikimo tikimybę [15]. Traukulių gydymui rekomenduojama skirti benzodiazepinų, jų neturint rekomenduojamas propofolis arba tiopentalis. Literatūroje nurodoma, kad stebint traukulius arba vietinių anestetikų sukeltas aritmijas, kuo skubiau turėtų būti skiriama lipidų emulsijos terapija [18]. Manoma, kad ji pagerina miokardo laidumą, kontraktiškumą ir vainikinių arterijų perfuziją, nes iš kardiomiocitų padeda pašalinti lipiduose tirpų vietinį anestetiką [15]. Rekomenduojama skirti 1,5 ml/kg 20% lipidų emulsijos ir vėliau tęsti palaikomąją infuziją 25 ml/kg/min greičiu. Pasiekus stabilią hemodinamiką, infuziją rekomenduojama tęsti dar 10 minučių. Nepasiekus stabilios hemodinamikos, galima skirti papildomą dozę ir padidinti infuzijos greitį iki 0,5 ml/kg per minutę. Maksimali rekomenduojama pradinė dozė yra 10 ml/kg per 30 min [18]. Aptariamam pacientui nebuvo traukulių bei aritmijos, todėl lipidų emulsijos terapija buvo neindikuotina.

Kita komplikacija, kurią apsvarstėme, tai visiška spinalinė blokada. Vietiniam anestetikui patekus į subarahnoidinį tarpą, paveikiamas smegenų kamienas ir galviniai nervai, todėl prarandama sąmonė. Šiai komplikacijai būdinga bradikardija, hipotenzija, paralyžius, apnėja [19]. Vyzdžių išsiplėtimas ir neigiama fotoreakcija rodo eferentinių parasimpatinių impulsų perdavimo sutrikimą iš Edinger-Westhal branduolio, o bradikardija atspindi širdį inervuojančių skaidulų slopinimą. Reikia apsvarstyti keletą VA patekimo į subarahnoidinį tarpą variantų. VA į subarahnoidinį tarpą gali patekti adatos galui nukrypus nuo pradinės padėties [20]. Intratekalinė injekcija galima pradūrus nervinę šaknelę gaubiančią manžetę, sudarytą iš voratinklinio ir kietojo dangalų [3]. Taip gali nutikti manžetei esant distaliau nuo tarpplankstelinės angos, per kurią eina nervinė šaknelė. Svarstyti, ar vietinių anestetikų plitimas centrine kryptimi, juos įnešus tiesiogiai į nervą, – tokiu atveju jaučiamas stiprus pasipriešinimas injekcijai, lydymas skausmo [3].

Staigi simptomų pradžia ir greitas progresavimas, traukulių bei skausmo injekcijos metu nebuvimas, visiškas simp-

tomų atsikūrimas po 4 valandų leidžia daryti prielaidą, kad aptariamo paciento tarplaiptinė užpakalinė peties rezginio blokada komplikavosi dėl vietinio anestetiko išplitimo spinaliniame tarpe. Šios komplikacijos valdymas tapo iššūkiu visai komandai, tačiau laiku ir tinkamai įvertinus paciento klinikinę būklę, suteikus reikiamą pagalbą, pavyko suvaldyti situaciją ir išvengti tolesnių komplikacijų.

Išvados

1. Atliekant peties srities operacijas, rekomenduojama taikyti tarplaiptinę peties rezginio blokadą.
2. Aptariamam atveju toksišnę reakciją sukėlė vietinio anestetiko plitimas į spinalinį tarpą.
3. Siekiant išvengti galimų užpakalinės blokados komplikacijų, rekomenduojama procedūrą atlikti kontroliuojant ultragarsu.
4. Prieš atliekant tarplaiptinę peties rezginio blokadą, reikia apsvarstyti galimas komplikacijas ir būti pasiruošus jas valdyti.

Literatūra

1. Pester JM, Hendrix JM, Varacallo M. Brachial Plexus Block Techniques. StatPearls 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470213/>
2. Zisquit J, Nedeff N. Interscalene Block. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 2022;3(4):207-11. [https://doi.org/10.1016/S1084-208X\(99\)80002-0](https://doi.org/10.1016/S1084-208X(99)80002-0)
3. Aramideh M, Van den Oever HLA, Walstra GJ, Dzoljic M. Spinal anesthesia as a complication of brachial plexus block using the posterior approach. Anesth Analg 2002;94(5):1338-9. <https://doi.org/10.1097/00005539-200205000-00054>
4. Hutchins JL, Habeck J, Novaczyk Z, Campbell R, Creedon C, Spartz E, et al. Patient Complications after Interscalene Block: A Retrospective Comparison of Liposomal Bupivacaine to Nonliposomal Bupivacaine. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6704303>
5. Tamošiūnas, R., Marchertienė, I., Škikas, L. Peties nervinio rezginio interskaleninis blokavimas darant peties srities operacijas. Medicina, 2004;40(7):644-9.
6. Hewson DW, Oldman M, Bedforth NM. Regional anaesthesia for shoulder surgery. BJA Education 2019;19(4):98-104. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2018.12.004>
7. Takayama K, Shiode H, Ito H. Ultrasound-guided interscalene block anesthesia performed by an orthopedic surgeon: a study of 1322 cases of shoulder surgery. JSES International 2022;6(1):149-54. <https://doi.org/10.1016/j.jseint.2021.08.008>
8. Holbrook HS, Parker BR. Peripheral nerve injury following interscalene blocks: A systematic review to guide orthopedic surgeons. Orthopedics 2018;41(5):E598-606.

- <https://doi.org/10.3928/01477447-20180815-04>
9. Raymond C Saint, Borel JC, Wuyam B, Gil P, Payen JF, Lévy P, et al. Persistent phrenic palsy following interscalene block, leading to chronic respiratory insufficiency and requiring long-term non-invasive ventilation. *Respiratory Medicine CME* 2008;1(3):253-5.
<https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2008.07.001>
 10. Poredoš P. Peripheral Nerve Blocks in Patients on Antithrombotic Drugs - a Rescue or an Unnecessary Risk? *Acta Clinica Croatica* 2022;61:67-77.
<https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.08>
 11. Montoro E, Ferré F, Yonis H, Gris C, Minville V. Pneumothorax as a complication of ultrasound-guided interscalene block for shoulder surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2013;30(2):90-1.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283564714>
 12. Loha S, Jena B, Singh A, Yadav G. Total spinal blockade after Interscalene brachial plexus block- A rare but possible complication. *The Journal of Medical Research* 2015;1(6):158-9.
<https://doi.org/10.31254/jmr.2015.1602>
 13. Turner FN, Shih RD, Fishman I, Calello DP, Solano JJ. Total Spinal Anesthesia Following an Interscalene Block Treated with Intravenous Lipid Emulsion. *Cureus* 2019;11(4):10-2.
<https://doi.org/10.7759/cureus.4491>
 14. Güngör I, Akbaş B, Kaya K, Çelebi H, Tamer U. Sudden developing convulsion during interscalene block: Does propofol anesthesia diminish plasma bupivacaine level? *Agri* 2015;27(1):54-7.
<https://doi.org/10.5505/agri.2015.82160>
 15. Local Anesthetic Toxicity. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499964/>
 16. Haskins SC, Tanaka CY, Boublik J, Wu CL, Sloth E. Focused Cardiac Ultrasound for the Regional Anesthesiologist and Pain Specialist. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2017;42(5):632-44.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000650>
 17. Hileman CO, Funderburg NT. Lidocaine impairs proliferative and biosynthetic functions of aged human dermal fibroblasts. *Physiology & Behavior* 2017;176(12):139-48.
 18. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018;43(2):150-3.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000726>
 19. Asfaw G, Eshetie A. A case of total spinal anesthesia. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020;76:237-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.177>
 20. Thampi SM, David D, Thomson Chandy T, Nandhakumar A. Anesthetic management of a patient with amyotrophic lateral sclerosis for transurethral resection of bladder tumor. *Indian Journal of Anaesthesia* 2013;57(2):197-9.
<https://doi.org/10.4103/0019-5049.111863>

**TOTAL SPINAL BLOCK IN POSTERIOR
INTERSCALENE SINGLE SHOT BLOCK
PROCEDURE: A CLINICAL CASE REPORT**

**D. Stankutė, I. Smolskaitė, A. Mikalauskis,
R. Valiuvienė, J. Gudaitytė**

Keywords: interscalene block, perioperative complications.

Summary

The article describes a clinical case where paralysis with loss of consciousness developed following a peripheral regional block. A 49-year-old patient underwent interscalene brachial plexus block made using posterior approach posterior prior to elective shoulder acromioplasty surgery. The needle insertion site and nerve plexus were identified based on anatomical landmarks and using neurostimulator guidance. After injection of a local anesthetic mixture, respiratory function failure and loss of consciousness were observed. The patient was intubated, and mechanical ventilation was initiated. Following the surgery, the patient was transferred to the intensive care unit where symptomatic treatment was applied, and vital functions were restored. This clinical case reveals that peripheral regional blockade can complicate into life-threatening conditions, which can pose a challenge to the entire team. Literature suggests that to reduce the frequency of complications, this blockade should be performed under ultrasound guidance.

Correspondence to: deistan167@gmail.com

Gauta 2024-05-28

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. Imunosupresiniam asmeniui infekcija gali būti gyvybei pavojinga, 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 yra svarbi transplantato išgyvenamumui, mažinanti 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. Ji susijusi su ilgesne hospitalizacijos trukme ir padidėjusia mirties rizika [1–3]. Citomegalovirusas – reikšmingiausias patogenas, sukeliantis ligas pacientams po organų transplantacijos, dėl jo tiesioginio (susijusio su viruso replikacija) ir netiesioginio poveikio, kuris kyla dėl indukuotos imunosupresijos [4]. Infekcija retai pasireiškia klinikiniais požymiais, tačiau naujagimiams ir imunosupresiniam asmeniui 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,

nefritą [1]. Transplantuotų pacientų imuninė sistema yra susilpninta, todėl jiems didėja 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 svarbu 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 didina transplantato išgyvenamumo tikimybę ir mažina potencialiai mirtinų komplikacijų riziką [10].

Tyrimo tikslas – pristatyti pacientės, sergančios gydymui atsparia citomegalo virusine infekcija po inkstų transplantacijos, klinikinį atvejį bei išnagrinėti naujausią mokslinę literatūrą apie citomegalo virusinės infekcijos klinikinę raišką bei diagnostikos 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), donoras – CMV seropozityvus (D⁺). Taip pat buvo nustatyta didelė imunologinė rizika. Suformuotos transplantato ir recipiento kraujagyslių anastomozės „galas į šoną“, atkurta transplantato kraujotaka (bendras išemijos laikas 12 val. 20 min.), kuri atsikūrė lėtai. Transplantate infarkto zonų nebuvo. Pooperacinė eiga buvo sklandi, nors transplantato veikla buvo uždelsta. Po 2 dienų nuo operacijos 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 juvenilinės nefronoftizės. Ji taip pat serga pirmine arterine hipertenzija (II laipsnio), antrine hiperparatiroze, gastroezofaginio reflukso liga su eroziniu ezofagitu. 2016 m. jai jau buvo atlikta inksto transplantacija iš kadaverinio donoro, vidutinė imunologinė rizika, CMV R-/D-. 2019 m. dėl galutinės stadijos transplantuoto inksto nepakankamumo transplantatas pašalintas.

Po operacijos pradėta taikyti imunosupresija pagal sudarytą planą: mikofenolato mofetilis (MMF), metilprednizolonas, takrolimas. Taip pat taikytas antibakterinis gydymas biseptoliu, gastroprotekcijai paskirta protonų pompos inhibitorių, taikoma antitrombinė profilaktika. CMV infekcijos profilaktikai skirtas valgancikloviras (450 mg 1 kartą per dieną). Gydymo eigoje kreatinino koncentracija sumažėjo nuo 459 $\mu\text{mol/l}$ iki 183 $\mu\text{mol/l}$, šlapalas – nuo 35 iki 12,2 mmol/l. 2022 m. kovo mėn. išleidžiant pacientę ambulatoriniam gydymui paros diurezė buvo adekvati gaunamų skysčių kiekiui, echoskopuojant hidronefrozės požymių nestebėta, glomerulų filtracijos greitis (GFG) – 27 mL/min/1,73 m².

Pacientę sekant ambulatoriškai stebėtas augantis CMV kopijų kraujyje skaičius, didėjanti kreatinino koncentracija, 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 m. gegužę pacientė hospitalizuota ir gydyta intraveniniu gancikloviru. Gydymo fone stebėta progresuojanti leukopenija, neutropenija, koreguotas imunosupresinis gydymas, sumažintos gancikloviro dozės. Gydant stacionare kraujyje sumažėjo kreatinino koncentracija ir CMV kopijų skaičius (nuo 1630 iki 188 kopijų/ml). 2022 m. birželį vėl ėmė augti CMV kopijų skaičius, prastėti transplantato veikla. Diagnozuotas antikūnų sukeltas transplantato atmetimas, gydymui taikyta Marrakesh schema be rituksimabo. CMV infekcijos gydymui vėl skirtas gancikloviras, tačiau nebuvo pakankamo atsako – paskirtas gydymas foskarnetu, bet jis sukėlė stiprų pykinimą, blogino transplantato veiklą, todėl vėl pakeistas gancikloviru.

Praėjus 7 mėnesiams nuo transplantacijos, patvirtintas pa-

cientės CMV viruso atsparumas standartiniam gydymui - nustatyta C603W mutacija CMV UL97 gene. Ši mutacija 5-10 kartų padidina pusinę maksimalią slopinančią gancikloviro koncentraciją (IC50) [11]. Pacientės simptomai išliko, būklė blogėjo. Kadangi patvirtintas atsparumas valganciklovirui, ganciklovirui, foskarnetui, šie vaistai pacientei sukelia ryškius pašalinius reiškinius, aktyvus CMV infekcijos gydymas nebuvo taikytas, pacientė gydyta simptomiškai.

2022 m. 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 maribaviras 2 mėn. trukmės gydymo kursui, skirta dozė 400 mg 2 kartus per dieną *per os*. Gydymo metu 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 1 mėn. vėl ženkliai padaugėjo CMV kopijų kraujyje, nuo 94 iki 3422 kopijų/ml, padidėjo kreatinino koncentracija, atsikartojo CMV infekcijos simptomai. Kadangi neskiriant efektyvaus gydymo kopijų skaičius ir toliau augo bei prastės pacientės būklė ir transplantato veikla, nuspręsta tęsti gydymą maribaviru. Iki kol bus gautas vaistas, gydymui buvo skiriama žmogaus citomegalo viruso imunoglobulino. Po gydymo simptomai aprimo ir pacientė išleista ambulatorinei priežiūrai, tačiau po kelių dienų vėl skundėsi viduriavimu, krūtinės skausmu, bendru silpnumu, apetito nebuvimu, CMV kopijų skaičius buvo padidėjęs nuo 19 160 kopijų/ml iki 49 740 kopijų/ml.

2023 m. sausį nustatyta transplantato šlapimtakio striktūra ir kalcifikatai, stentuota. 2023 m. vasarį, dėl blogėjančios pacientės būklės ir augančio CMV kopijų skaičiaus, nefrologų konsiliumo nuspręsta, kaip paskutinę gydymo galimybę, skirti žmogaus citomegalo viruso imunoglobuliną pakankamomis dozėmis 3 mėn. pagal rekomenduojamą schemą: 4 ir 7 gydymo dieną skirti po 4 ml/kg, 12 ir 16 gydymo dieną skirti po 2 ml/kg, toliau kas 15 dienų skirti po 1 ml/kg vaistinio preparato. Kaip kito CMV kopijų skaičius taikant šią schemą, pavaizduota 1 lentelėje.

Baigus šį gydymą, bet dar nepradėjus vartoti maribaviro, kopijų skaičius užaugo nuo 647 iki 2980 kopijų/ml, o pradėjus gydymą maribaviru sumažėjo iki 487 kopijų/ml. Padarius 2 sav. pertrauką, vėl padidėjo iki 6080 kopijų/ml, o atnaujinus gydymą CMV DNR kopijų skaičius sparčiai mažėjo. Baigus gydymą maribaviru, grįžta prie gydymo žmogaus citomegalo viruso imunoglobulinu pagal tą pačią schemą. Nefrologų konsiliumo sprendimu gydymą galima tęsti iki 12 mėn.,

1 lentelė. CMV kopijų skaičiaus kitimas, gydant žmogaus citomegalo 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

jei po 3 mėn. 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 dar nėra patvirtintos CMV vakcinos, infekcijos prevencijai transplantuotiems pacientams taikoma išankstinė antivirusinė terapija, tačiau šiai strategijai reikalingas aktyvus CMV replikacijos stebėjimas, t.y. dažnai atliekami veninio kraujo tyrimai [5,12]. CMV profilaktika padidina transplantato išgyvenamumo tikimybę ir sumažina mirties nuo potencialiai letalių komplikacijų riziką [10]. Prevencijai pagrindu skiriamas gancikloviras ar valgancikloviras, tačiau jis gali sukelti leukopeniją, neutropeniją, be to dėl aktyvaus naudojimo klinikinėje praktikoje, didėja antivirusinis atsparumas šiems vaistams [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 mėn. [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 yra parenkama pagal glomerulų filtracijos greitį, o gydymo metu turi būti sekama inkstų veikla [15]. Esant poreikiui 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]. Pateiktame klinikiniam atvejuje 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 transplan-

tato 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 – kiekybiniu PGR metodu nustatytas CMV DNR ar RNR kiekis kraujyje [1,5]. Didesnis viruso kopijų kiekis būdingas pirminei CMV infekcijai D⁺R⁻ atveju, lyginant su viruso reaktyvacija R⁺ atveju, taip pat didesnis viruso krūvis būdingas galutinių organų ligai, lyginant su besimptome eiga [1]. Dėl didelio PGR testo jautrumo gydymas gali užsitęsti ilgiau nei reikalinga, todėl rekomenduojama CMV DNR kiekio nustatymą derinti su CMV imuniteto monitoravimu, kuris naudojamas kaip paciento imuninės sistemos gebėjimo kontroliuoti virusinę infekciją vertinimas [5,13]. Pacientai, kuriems po inkstų transplantacijos rasta CMV DNR ≥ 2000 kopijų/ml (tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų periodu), turi didesnę transplantato praradimo riziką [17]. Transplantato išgyvenamumas 4 metų bėgyje buvo ženkliai prastesnis tarp pacientų, kuriems buvo aptikta CMV DNR kraujyje, nei tarp tų, kuriems nebuvo aptikta, o per pirmuosius 2 metus nuo transplantacijos didelių skirtumų tarp šių grupių nestebėta [17]. Pateiktame atvejuje maksimalus kopijų kiekis buvo 327 200 kopijų/ml, tad šiai pacientei reikalingas aktyvus transplantato būklės stebėjimas. Kai kuriais atvejais viruso replikacija gali vykti organų viduje nesant viremijos, tuomet viruso DNR galima išskirti iš biopato, bronchoalveolinio lavažo, smegenų skysčio [7]. Histopatologinis tyrimas išlieka auksinis standartas diagnozuojant galutinių organų CMV ligą [1]. Kiti galimi diagnostikos metodai: viruso kultūra, CMV serologiniai testai, 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]. Pagrindiniam gydymui skiriamas gancikloviras ir valgancikloviras [2]. Netoleruojant šių vaistų ar esant viruso atsparumui ganciklovirui, skiriama foskarneto arba cidofoviro, kurie nepriklauso nuo UL97 kinazės [2,14]. D⁺/R⁻ recipientams foskarnetas buvo sėkmingai naudojamas gydyti CMV infekcijoms, sukeltoms UL97 rezistentiškų mutacijų [4]. Deja, šios pacientės atveju foskarnetas negalėjo būti naudojamas gydymui dėl stiprių nepageidaujamų reakcijų. Dėl didėjančio CMV atsparumo visiems šiems vaistams, kryžminio atsparumo rizikos bei ryškių nepageidaujamų reiškinių, svarbu ieškoti naujų vaistų, kurie turėtų kitokių veikimo mechanizmus ir būtų saugūs [7]. Letermoviras Europoje dar nėra patvirtintas CMV infekcijos gydymui po SOT, tačiau šiuo tikslu gali būti naudojamas tais atvejais, kai yra ganciklovirui atspari CMV infekcija [2]. Didelį nerimą kelia tai,

kad nors šis vaistas 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 aktyviąją trifosfato formą, o taip pat yra biologiškai svarbi viruso replikacijai [18]. Šis preparatas skiriamas vaikams ir suaugusiems, kuriems nustatyta gydymui atspari CMV liga [7]. Iš pasveikusių 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 aprašytame atvejyje – pacientei paskyrus gydymą maribaviru, viruso DNR kiekis greitai sumažėjo nuo maksimalaus 327 200 kopijų/ml skaičiaus iki 92 kopijų/ml, 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⁺R⁻ recipientų), mažesnėmis gancikloviro prevencinėmis dozėmis arba ilgesne profilaktikos gancikloviru trukme, dideliu CMV viruso kiekiu ir intensyvesne imunosupresija [3]. Ilgalais 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, kurios sudaro apie 80 % visų UL97 mutacijų ir lemia nuo 5-10 kartų padidėjusią 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]. Transliacinių mokslinių tyrimų platformos, leidžiančios greitai nustatyti CMV atsparumo vaistams molekulinį genotipą, yra labai svarbios CMV ligos valdymui didelės rizikos transplantacijos recipientams [4]. Atsparumas gydymui įtariamas nepavykus sumažinti CMV viruso krūvio ≥ 1 log, nepaisant ≥ 2 savaičių tinkamo gydymo gancikloviru arba valgancikloviru, arba nesant klinikinių simptomų pagerėjimo, nepaisant 2 savaičių gydymo pilnomis gancikloviro arba valgancikloviro dozėmis [3]. Pacientams, kuriems nėra gero atsako į paskirtą gydymą, greita ir jautri genotipinio atsparumo stebėseną suteikia 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 mirtingumu [12]. Nagrinėjamu atveju nustatyta UL97 geno mutacija C603W. Pacientę gydant gancikloviru ir valgancikloviru, nebuvo pakankamo atsako, o 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, kuris sumažino viruso kopijų skaičių, nors CMV DNR kopijų kiekio kitimo tendencija banguojanti.

Išvados

1. Nagrinėjamu atveju parodoma genotipinių tyrimų nauda, kai taikant įprastus citomegalovirusinės infekcijos gydymo metodus nepasiekama norimo efekto. Nustačius UL97 C603W mutaciją, patvirtintas atsparumas ganciklovirui ir valganciklovirui, gydymui paskirtas naujas preparatas maribavirus, kuris indikuotinas pacientams, sergantiems ganciklovirui atsparaus CMV sukelta liga. Šio gydymo metu ryškiai sumažėjo viruso DNR kopijų skaičius.

2. CMV UL97 ir UL54 genų mutacijos lemia viruso atsparumą gydymui, o tinkamas gydymas ypač svarbus didelės rizikos pacientams dėl galimų sunkių komplikacijų.

3. Ši pacientė iki transplantacijos buvo seronegatyvi, todėl CMV atsparumo gydymui išsivystymo rizika buvo didelė. Profilaktika valgancikloviru buvo tęsiama ilgai dėl didelės transplantacijos rizikos (D⁺R⁻), todėl skiriant CMV infekcijos profilaktiką svarbu 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. Kleiboeker 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.0000000000000160>
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

HIGH-PRESSURE INJECTION INJURY OF THE HAND. A CASE REPORT

Aušrinė Šerėnaitė¹, Rokas Paškevičius², Kęstutis Braziulis²,

¹*Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas,*

²*Clinical Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Medical Academy,
Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas*

Keywords: high-pressure injection injuries, hand injection injuries, hand trauma.

Summary

High-pressure injection injuries pose serious risks to hand function and are often underestimated. They occur when fluid or air under pressure punctures the skin leading to internal damage that can be devastating. Immediate surgical intervention, including debridement and irrigation, is essential to prevent long-term complications. Despite advancements in treatment, long-term morbidity and functional impairment are common, highlighting the need for thorough management and postoperative physiotherapy. This case emphasizes a crucial aspect: although high-pressure injection injuries may present initially as benign they should be treated as urgent situations that could be missed without thorough history-taking and appropriate diagnostic measures.

Introduction

High-pressure injuries (HPIs) affecting hands are rare yet serious incidents caused by tools emitting high-pressure jet streams, with an incidence of one in every 600 hand traumas [1]. These injuries often caused by paint, solvents, grease or diesel oil lead to the diffusion of materials into tendon sheaths and along neurovascular bundles. The deleterious effects result from increased tissue pressure, toxic chemicals, mechanical impact and secondary infections. HPIs are frequently underestimated due to small entry wounds and a benign appearance, occurring accidentally during pipe leaks, equipment cleaning or inappropriate use of nozzles [2].

This article discusses a case of a high-pressure chemical injection injury to the hand, emphasizing extensive internal damage compared to external wounds, management strategies and the prompt restoration of hand function. Recognizing these injuries is crucial as they may appear mild but

involve deeper structures, posing risks of infection, ischemia and compartment syndrome. Failure to identify and treat HPIs promptly can lead to irreversible damage and limb loss with potentially devastating consequences, particularly for individuals working with their hands [2,3].

The aim - to present a rare clinical case of high-pressure injection injury of the hand, highlighting the main diagnostic and treatment principles for such injuries.

Case presentation

A 42-year-old industrial worker was brought to the trauma center 4 hours after sustaining an injury from a high-pressure oil pipe that ruptured and penetrated the second finger of the right hand. The pressure in the pipeline was around 4 psi (3 bars). On arrival in the trauma center, he complained of severe pain and swelling of the hand. He had a 1 cm entry wound on the proximal phalanx of the index finger on his right hand. The flexion and extension of the proximal and distal interphalangeal joints of the injured finger were intact, although range of motion was limited because of edema. Senses distally from the injury were decreased, the pain in VAS scale – 7. Then the laceration was fixed surgically and the patient was discharged home. Following surgical repair of the 1 cm laceration, the patient re-presented the subsequent day with escalating pain and



Figure 1: Surgical suture made after first appointment to the emergency unit. The swelling in the right hand is visible.

edema extending dorsally.

Anteroposterior-lateral radiographs and ultrasound of the right hand confirmed the presence of edema extending from the index finger to the palm. At the level of second and third metacarpal heads about 0.6 cm deep from the palmar side a higher echogenicity fluid collection of approximately 1.0x0.8 cm in size was visible. No fractures were seen. C-reactive protein was elevated (112.7 mg/l). There was minimal bleeding on the scene.

The patient was initially treated with antibiotics and analgesics. A prophylactic administration of 0.5 mL of tetanus toxoid vaccine was administered. Subsequently, a thorough washing of the wound on the right palm was performed. Multiple 2 cm incisions were made on the back and palm surfaces of the hand, as well as on the dorsal surface of the second digit. The wounds revealed a large amount of dark, brown-colored oil, accompanied by a pus-like secretion with white, flaky deposits. Drains were inserted through the incisions and the area was thoroughly washed with a mixture of chlorhexidine and hydrogen peroxide solutions. The edges of the finger wounds were approximated with

several sutures. Microbiological culture yielded negative results for bacterial growth.

Postoperatively, irrigation with chlorhexidine gluconate solution was continued and the wounds were dressed in octenidine dihydrochloride bandages, which led to a reduction in both wound secretion and CRP levels. Adequate analgesia and elevation of the hand were ensured. Ten days post-surgery debridement was performed, with removal of drains from the second finger. Throughout this period, wound irrigation continued and inflammatory markers were monitored. 20 days later, the patient was discharged home in stable hemodynamic condition, afebrile with Paracetamol prescribed for pain management and dressing with sodium carboxymethylcellulose bandages. Supervised physiotherapy was initiated.

After four months of consecutive follow-ups, finger function was partially restored with the absence of pain. Residual swelling was apparent, accompanied by a slight decrease in both sensory function and maximum grip strength.

Discussion

Epidemiology. High-pressure injection injuries represent uncommon yet critical incidents primarily impacting the non-dominant hand of young to middle-aged males, particularly those engaged in manual labor. These injuries constitute a mere 1 out of 600 hand traumas, with an annual average of 1 to 4 cases reported at typical trauma centers [4]. A retrospective analysis of 20 cases over a decade revealed an incidence of 2.1 cases per year, with a significant majority involving the nondominant hand (63%) and the index finger being the predominant site of injury (55%) [5]. Following the index finger, the thumb ranks as the second most frequently injured digit, succeeded by the palm or other areas of the hand [6]. Despite their infrequency, high-pressure injection injuries pose a significant threat. Presenting with inconspicuous superficial wounds, pain and limited loss of function these injuries can be deceptively underestimated,



Figure 2: Multiple incisions and insertion of drains.



Figure 3: Debridement of necrotic tissue.



Figure 4: Outcome after 10 days and four months post treatment.

potentially leading to delayed and inadequate treatment [7]. The seriousness of the situation becomes evident as the amputation rate following such injuries reaches staggering 30%. Consequently, treating hand injuries resulting from high-pressure injection should be treated with utmost urgency considering them as surgical emergencies [8].

Mechanism. High-pressure injection injuries often arise from the improper use of equipment generating intense ejection pressures. The pressure required to penetrate human skin is a minimum of 100 pounds per square inch (psi), with high-pressure guns and injectors reaching pressures of up to 2,000 psi [9]. The substantial pressure from the injector tip alone can inflict significant mechanical damage on soft tissues, including muscles and neurovascular structures. When toxic substances such as paints and solvents are injected, the risk of severe complications including limb-threatening ischemia and compartment syndrome is increased [10].

These injuries cause damage and morbidity through three key mechanisms: direct compressive effects, chemical toxicity, and secondary infection. The direct compressive effects result from the presence of an incompressible fluid within confined anatomical spaces, similar to compartment syndrome, leading to ischemia, venous occlusion, and thrombosis. Chemical toxicity arises from certain chemicals with cytolytic properties, inducing intense inflammatory responses, tissue destruction, necrosis, and severe fibrosis. Secondary infections, more common than primary infections, often occur due to ischemia and necrosis. Additionally, open wounds increase the risk of contamination by bacteria or other pathogens from the external environment [2].

Symptoms. Patients commonly experience a sharp sting at the injury site accompanied by immediate swelling and the onset of sensory and motor impairments. It is crucial for healthcare providers assessing such injuries to possess awareness of the appropriate evaluation and management [11]. In 2008, Z. H. Dailiana et al. pointed out the urgency of diagnosing HPIs. Their study revealed that three out of eight patients initially presented with a mild condition after an injection injury, significantly worsened within six hours. In these cases, early surgical debridement, ideally within six hours of the injury is crucial to mitigate the risk of amputation [12].

Injected Substance. Commonly injected materials comprise paints, solvents, automotive grease and diesel oil [13]. The diffusion of high kinetic energy in closed anatomical compartment leads to severe soft tissue and vascular injuries. Elevated temperatures of injected solvents can worsen injuries, causing burns to underlying soft tissues and skin. These substances induce chemical irritation, acute and chronic inflammatory reactions, resulting in the formation of

fistulas and fibrosis. Among these, paint solvent proves most detrimental, potentially causing amputation in 60%–80% of cases [14].

Investigation. The thorough gathering of a patient's medical history is fundamental for comprehending the nature, extent and severity of the injury. Physical examinations of the affected hand, forearm, elbow, upper arm and axilla should be undertaken to assess the injury's extent and check for signs of neurovascular compromise. Leukocytosis and CRP may occur within the initial hours after the injury and monitoring the white blood cell count can be valuable for identifying potential secondary infections. Plain radiographs aid in visualizing radiopaque injected substances and detecting edema. Seeking professional advice from the local poison's information service becomes crucial for managing any systemic effects if a toxic substance is injected [10,14,15].

Treatment. Urgent surgical decompression of neurovascular structures and muscle compartments made by multiple incisions proves to be an effective treatment in managing high pressure injection injuries. While performing debridement, it is important to remove as much foreign material as possible while maintaining a delicate balance between aggressive debridement and sparing healthy tissue [2]. In cadaveric studies, the addition of Povidone-Iodine 10% showed greater removal of latex and oil-based paints compared to saline alone, though its impact on infection rates remains controversial [16]. A second look 48 hours post-initial decompression and debridement is necessary for further assessment, debridement and washout before deciding on closure. The completion of post-operative antibiotics, combined with close supervision of wound care and hand physiotherapy, is essential for minimizing morbidity and maximizing patient outcomes [10,14].

Conclusions

1. High-pressure injection injuries are often underestimated due to their small entry wounds; yet, they pose significant risks from pressure, chemicals, and infections.

2. These kinds of injuries must be taken seriously, maintaining a high level of clinical suspicion and promptly performing extensive surgical decompression, irrigation, and debridement to preserve hand function and prevent infection, ischemia, or compartment syndrome.

3. Postoperative physiotherapy plays an important role in achieving the best possible outcomes for restoring hand function in patients with high-pressure injection injuries.

References

1. Cannon TA. High-pressure Injection Injuries of the Hand. *Orthopedic Clinics of North America* 2016;47:617-24.

- <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2016.03.007>
2. Yim G, Roesner J, Hammert W, Clement A, Gillespie P, Stone O, et al. Management of high-pressure injection injuries. *Journal of Trauma & Orthopaedics* 2022;10(4).
 3. Rosenwasser MP, Wei DH. High-pressure injection injuries to the hand. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2014;22;38-45.
<https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-01-38>
 4. Yıldırım G, Sütçü M, Akdağ O, Tosun Z. High-pressure injection injuries to the upper extremity and the review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2020;26:899-904.
<https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.26751>
 5. Nichols G, Gallegos J, Tavana ML, Armstrong MB, Herrera FA. High-Pressure Injection Injuries of the Hand: A 10-Year Retrospective Analysis at a Single Academic Center. *Annals of Plastic Surgery* 2021;86(6):S517-20.
<https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002855>
 6. Wieder A, Lapid O, Plakht Y, Sagi A. Long-term follow-up of high-pressure injection injuries to the hand. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006;117(1):186-9.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000185668.67855.63>
 7. Jafari D, Mokhtari T, Shariatzadeh H, Kamali T. High-Pressure Injection Injuries to the Hand. *Shafa Ortho J* 2016;3(4):e4143.
<https://doi.org/10.17795/soj-4143>
 8. Hogan CJ, Ruland RT. High-pressure injection injuries to the upper extremity: a review of the literature. *J Orthop Trauma* 2006;20(7):503-11.
<https://doi.org/10.1097/00005131-200608000-00010>
 9. Hart RG, Smith GD, Haq A. Prevention of high-pressure injection injuries to the hand. *Am J Emerg Med* 2006;24(1):73-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.08.001>
 10. Fortuna C, Prince D, Ng D, Costumbrado J. High-Pressure Injection Injury to the Hand-A Case Report 2022.
<https://doi.org/10.5070/M57358072>
 11. Verhoeven N, Hierner R. High-pressure injection injury of the hand: an often underestimated trauma: case report with study of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2008;(1):27.
<https://doi.org/10.1007/s11751-008-0029-9>
 12. Dailiana HZ, Kotsaki D, Varitimidis S, Moka S, Bakarozi M, Oikonomou K, et al. Injection injuries: seemingly minor injuries with major consequences. *Hippokratia* 2008;12(1):33-6.
 13. Mirzayan R, Schnall SB, Chon JH, Holtom PD, Patzakis MJ, Stevanovic M V. Culture results and amputation rates in high-pressure paint gun injuries of the hand. *Orthopedics* 2001;24(6):587-9.
<https://doi.org/10.3928/0147-7447-20010601-17>
 14. Sharma R, John JR, Sharma RK. High-pressure chemical injection injury to the hand: Usually underestimated injury with major consequences. *BMJ Case Rep* 2019;12(9).
<https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231112>
 15. Hadeed A, Anthony JH, Hoffler CE. Hand High Pressure Injury. *StatPearls* 2023.
 16. Bascone CM, Sheber B, Dave D, Firriolo JM, Pereira C. Optimal Irrigant in High Pressure Paint Injection Injuries of the Hand. *Plastic Reconstructive Surgery Glob Open* 2022;10(1):E4064.
<https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000004064>

AUKŠTO SLĖGIO SUKELTA PLAŠTAKOS TRAUMA: KLINIKINIS ATVEJIS

A. Šerėnaitė, R. Paškevičius, K. Braziulis

Raktažodžiai: aukšto slėgio sukeltos plaštakos traumos, slėgio sukelti rankų sužalojimai, rankų trauma.

Santrauka

Aukšto slėgio traumos, nors dažnai nuvertinamos, kelia didelę riziką prarasti rankos funkciją. Šio tipo sužalojimai atsiranda, kai skystis ar oras dideliu slėgiu perveria odą, sukeldami didelę žalą vidiniams plaštakos audiniams. Siekiant išvengti ilgalaikių komplikacijų, būtina skubi chirurginė intervencija bei gilus žaizdos valymas ir plovimas. Nepaisant gydymo pažangos, ilgalaikiai negalavimai ir funkcinių gebėjimų sutrikimai yra dažni, todėl svarbu atkreipti dėmesį į operacinės technikos ir pooperacinės fizioterapijos svarbą. Šis klinikinis atvejis pabrėžia svarbų aspektą: nors traumos pradžioje aukšto slėgio sužeidimai gali atrodyti nereikšmingi, būtina juos tinkamai atpažinti ir skubiai gydyti.

Adresas susirašinėti: ausrine.serenaite@gmail.com

Gauta 2024-07-05

VEIKSNIAI, SUSIJĘ SU SLAUGYTOJO IR PACIENTO BENDRAVIMU, UŽTIKRINANT PRIEŽIŪROS KOKYBĘ SKUBIOSIOS PAGALBOS SKYRIUJE

Lukrecija Jerenkevič

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Slaugos klinika

Raktažodžiai: slaugytojo ir paciento bendravimas, priežiūros kokybė, empatija, efektyvi komunikacija, skubiosios pagalbos skyrius.

Santrauka

Slaugytojo ir paciento bendravimas skubiosios pagalbos skyriuje yra svarbus veiksnys, turintis įtakos pacientų patirčiai ir priežiūros kokybei. Skubiosios pagalbos skyriuje slaugytojo atsakomybė apima ne tik medicininę pagalbą teikimą, bet ir efektyvų bendravimą su pacientais, jų artimaisiais bei kitais sveikatos priežiūros specialistais. Tyrimai rodo, kad aiškus, empatiškas ir struktūruotas bendravimas gali sumažinti pacientų nerimą, pagerinti jų pasitenkinimą priežiūra ir užtikrinti saugesnę bei efektyvesnę medicininę pagalbą. Pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos slaugytojo ir paciento bendravimui skubiosios pagalbos skyriuje, apima emocinį paciento būklės vertinimą, laiko trūkumo iššūkius, technologijų naudojimą komunikacijoje, tarpkultūrinius aspektus bei konfliktų valdymo strategijas. Tyrimų rezultatai atskleidžia, kad empatijos rodymas, aiškios informacijos pateikimas ir tarpkultūrinis jautrumas padeda sukurti pasitikėjimo atmosferą, pagerina paciento patirtį ir mažina nesupratimų tikimybę. Straipsnyje pristatomas kokybinis tyrimas, kurio tikslas – atskleisti slaugytojų patirtį ir požiūrį į bendravimą su pacientais skubiosios pagalbos skyriuje. Duomenys buvo surinkti naudojant pusiau struktūruotus interviu su skirtingų specializacijų slaugytojais. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad slaugytojai dažnai susiduria su iššūkiais dėl didelio darbo krūvio, laiko stokos ir pacientų emocinio streso, tačiau tinkamos bendravimo strategijos gali padėti gerinti priežiūros kokybę.

Išvados. Efektyvus slaugytojo ir paciento bendravimas skubiosios pagalbos skyriuje yra būtinas siekiant užtikrinti aukštos kokybės priežiūrą. Siekiant geresnių rezultatų, rekomenduojama stiprinti slaugytojų komunikacinius gebėjimus specializuotuose mokymuose, skirti

daugiau dėmesio pacientų emocinei gerovei bei taikyti šiuolaikines komunikacijos technologijas, išlaikant žmogiškąjį ryšį.

Išvadas

Bendravimas yra esminis sveikatos priežiūros procesų elementas, turintis didelę reikšmę pacientų patirčiai ir priežiūros kokybei [1]. Efektyvus slaugytojo ir paciento bendravimas padeda ne tik sumažinti pacientų nerimą, bet ir skatina geresnius gydymo rezultatus, didesnę pasitenkinimą teikiamomis paslaugomis bei saugesnę medicininę aplinką [2]. Skubiosios pagalbos skyrius yra viena sudėtingiausių medicininės priežiūros vietų, kurioje slaugytojo ir paciento bendravimas gali būti ypač komplikuoatas dėl didelio darbo krūvio, riboto laiko ir emocinio streso [3, 4].

Moksliniai tyrimai rodo, kad aiškus informacijos perdavimas, empatija ir kultūrinis jautrumas yra esminiai veiksniai, lemiantys paciento pasitenkinimą priežiūra ir bendrą jo patirtį skubiosios pagalbos skyriuje [5,6]. Tyrimai pabrėžia, kad pacientai, kurie patiria aiškų ir nuoseklų slaugytojo bendravimą, yra labiau linkę bendradarbiauti gydymo procese, kas lemia efektyvesnius sveikatos rezultatus. Be to, tinkamas bendravimas skatina pacientų saugumo jausmą, mažina klaidingų lūkesčių riziką ir didina pasitikėjimą medicinos personalu [7].

Tuo tarpu neefektyvus bendravimas gali sukelti pacientų nepasitenkinimą, lemti prastus gydymo rezultatus ir padidinti medicininių klaidų riziką [8]. Nestabilios skubiosios pagalbos skyriaus darbo sąlygos, didelis pacientų srautas ir emocinis stresas gali apsunkinti sveikatos priežiūros specialistų gebėjimą palaikyti kokybišką bendravimą. K. Maleki ir kt. (2021) pastebėjo, kad tinkamos komunikacijos strategijos ir profesionalų mokymai gali reikšmingai pagerinti sveikatos paslaugų kokybę ir sumažinti konfliktų skaičių [8].

Atsižvelgiant į išvardytus aspektus, šiame straipsnyje nagrinėjama slaugytojo ir paciento bendravimo svarba gerinant priežiūros kokybę skubiosios pagalbos skyriuje. Analizuo-

jami pagrindiniai bendravimo iššūkiai, galimi jų sprendimo būdai bei slaugytojų vaidmuo užtikrinant pacientų gerovę šioje sparčiai besikeičiančioje aplinkoje.

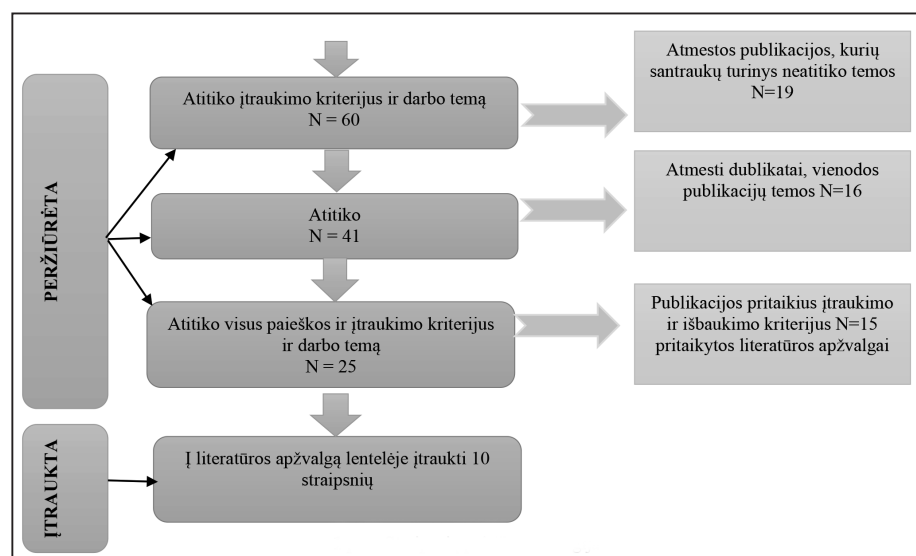
Tyrimo tikslas – išanalizuoti slaugytojo ir paciento bendravimo veiksnius, kurie turi įtakos priežiūros kokybei skubiosios pagalbos skyriuje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas buvo paremtas mišria metodologija, apimančia tiek kokybinius, tiek kiekybinius analizės metodus. Pagrindinis dėmesys buvo skiriamas literatūros analizei, siekiant išnagrinėti mokslinių tyrimų rezultatus apie slaugytojų ir pacientų bendravimo poveikį priežiūros kokybei skubiosios pagalbos skyriuose. Siekiant gauti platesnį empirinį vaizdą, buvo išanalizuoti pirminiai ir antriniai duomenys, susiję su komunikacijos strategijomis, pacientų pasitenkinimu ir slaugytojų mokymų efektyvumu. Tyrimo teorinei bazei pagrįsti buvo analizuoti moksliniai straipsniai, publikuoti tarptautinėse duomenų bazėse, tokiose kaip PubMed, Scopus, CINAHL ir ScienceDirect. Buvo atrinkti 2018–2024 metais publikuoti moksliniai tyrimai, nagrinėjantys slaugytojo ir paciento bendravimo reikšmę skubiosios pagalbos skyriuose (1 pav.).

Straipsnių paieškos strategija buvo atlikta sistemingai, siekiant atrinkti mokslinius šaltinius, kurie geriausiai atitinka tyrimo temą. Iš viso buvo peržiūrėti 87 straipsniai, iš kurių 60 atitiko pagrindinius įtraukimo kriterijus. Po detalesnės analizės 25 straipsniai atitiko visus paieškos ir įtraukimo kriterijus, o galutinėje literatūros apžvalgoje buvo panaudota 10 straipsnių (1 lentelė). Kiti šaltiniai buvo atmesti

dėl neatitinkančio pavadinimo, santraukos turinio, dublikatų ar per didelio teminio sutapimo. Pirminėje atrankoje buvo peržiūrėtos straipsnių santraukos, o toliau atrinkti tie šaltiniai, kurie nagrinėjo bendravimo poveikį pacientų saugumui, priežiūros kokybei ir bendram pacientų pasitenkinimui [20,21]. Tyrimo duomenims rinkti buvo naudojami tiek kokybiniai, tiek kiekybiniai metodai. Kokybinė analizė apėmė interviu su skubiosios pagalbos skyriuose dirbančiais slaugytojais, kurių tikslas buvo nustatyti pagrindines komunikacijos problemas ir jų sprendimo būdus. Kiekybinė analizė buvo paremta anketinėmis apklausomis, siekiant įvertinti pacientų pasitenkinimą bendravimo kokybe. Atrinkti straipsniai buvo susisteminti ir suskirstyti pagal pagrindines temines grupes. Tai leido identifikuoti bendravimo modelių efektyvumą, svarbiausius iššūkius bei pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas. Tyrimo duomenys buvo analizuojami pagal keletą pagrindinių aspektų, įskaitant efektyvius bendravimo metodus, empatijos svarbą, kultūrinius ir lingvistinius skirtumus, bendravimo kliūtis ir mokymų įtaką slaugytojų komunikaciniams įgūdžiams [8,7,22,23]. Analizuojant atrinktus straipsnius paaiškėjo, kad empatija ir aiškus informacijos pateikimas yra pagrindiniai pacientų pasitenkinimą lemiantys veiksniai [24,25], o kultūriniai skirtumai gali reikšmingai paveikti bendravimo kokybę [2,26]. Siekiant išsamiau suprasti slaugytojo ir paciento bendravimo poveikį skubiosios pagalbos skyriuje, buvo atlikta duomenų sisteminimo procedūra. Tai leido išskirti pagrindinius veiksnius, darančius įtaką komunikacijos kokybei [3,17]. Atrinktų straipsnių analizės rezultatai parodė, kad gerai organizuoti komunikacijos mokymai gali ženkliai pagerinti slaugytojų gebėjimą efektyviai bendrauti su pacientais, ypač esant įtemptoms situacijoms skubiosios pagalbos skyriuje [5,18]. Be to, buvo pastebėta, kad aiškus ir struktūruotas bendravimas gali sumažinti pacientų patiriamą stresą ir užtikrinti didesnę paciento ir slaugytojo bendradarbiavimą [6,27].



1 pav. Straipsnių paieškos strategija

Sisteminė literatūros analizė patvirtino bendravimo svarbą skubiosios pagalbos skyriuose, o taikant veiksmingus metodus galima ženkliai pagerinti sveikatos priežiūros kokybę ir pacientų pasitenkinimą. Šis tyrimas buvo atliktas remiantis esamais moksliniais šaltiniais, todėl galimi duomenų ribotumai dėl geografinių ar kultūrinių skirtumų.

1 lentelė. Tyrimo rezultatai.

eilės Nr.	Autorius (-iai), šalis (metai)	Tyrimo tikslas	Tiriamieji	Tyrimo metodas	Pagrindinės išvados
1.	Milton ir kt. Australija/(2023)	Ištirti pacientų patirtis dėl bendravimo skubiosios pagalbos skyriuje	17 pacientų	Kokybinis tyrimas, pusiau struktūruoti interviu	Empatija ir asmeninis dėmesys yra pagrindiniai veiksniai, gerinantys pacientų patenkinimą. Dialogo stoka bei neišklausymas dėl sveikatos būklės ar laukimo priežasčių kelė nerimą ir nusivylimą.
2.	Shin & Yoo, Pietų Korėja/(2023)	Išanalizuoti slaugytojo bendravimo su pacientais patirtis COVID-19 pandemijos metu	15 slaugytojų	Kokybinis tyrimas, pusiau struktūruoti interviu	COVID-19 pandemija apsunkino slaugytojų bendravimą dėl apsauginių priemonių ir pacientų nerimo, tačiau buvo taikomos strategijos, siekiant tai pagerinti. Svarbiausia iš jų – „švelnios kalbos“ metodas, apimančias aiškų, lėtą ir empatišką bendravimą, padėjęs mažinti konfliktus ir kurti ramesnę aplinką.
3.	Chen ir kt. Kinija/(2023)	Įvertinti skubiosios pagalbos slaugytojų gebėjimą bendrauti su konfliktiniais pacientais.	679 slaugytojai	Kiekybinis tyrimas, anketinė apklausa	Tyrimas parodė, kad skubiosios pagalbos slaugytojų bendravimo su konfliktiniais pacientais įgūdžiai siekia 75,8 % iš 100 %. Daugiau nei 11 metų patirties turintys slaugytojai pasiekė 4,5 % geresnius rezultatus, o dalyvavusieji mokymuose – iki 11 % geresnius.
4.	AIZahrani ir kt. (2024)	Ištirti bendravimo poveikį greitosios pagalbos efektyvumui	200 skubiosios pagalbos slaugytojų	Mišrus tyrimas	Efektivi komunikacija užtikrina tikslų paciento būklės įvertinimą ir kokybišką priežiūrą, o prasta – gali lemti gydymo vėlavimus. Tyrimas rodo, kad mokymai gerina slaugytojų gebėjimą suprasti pacientų poreikius.
5.	Heo et al. Pietų Korėja/(2024)	Išanalizuoti empatijos vaidmenį pacientų priežiūroje	20 pacientų	Mišrus tyrimas	Tyrimas parodė, kad pacientai dažniausiai klausinėjo apie laukimo laiką, diagnostiką ir simptomus, o slaugytojos bendravimas buvo pagrindinis sprendžiant jų užklausas. Nuotolinė komunikacija padėjo sumažinti pacientų nerimą. Empatija tiesiogiai gerina pacientų gydymo rezultatus.
6.	Panchuay ir kt. Tailandas/(2023)	Nustatyti komunikacijos strategijų efektyvumą	15 slaugytojų	Kiekybinis tyrimas	AIDET modelis reikšmingai pagerino slaugytojų bendravimą su pacientais. Komunikacijos mokymai reikšmingai pagerino bendravimo kokybę.
7.	Pangh ir kt. Iranas/(2019)	Nustatyti refleksijos poveikį slaugytojų ir pacientų bendravimo įgūdžiams	142 slaugytojai	Kokybinis tyrimas	Refleksinio rašymo intervencija reikšmingai pagerino slaugytojų bendravimo įgūdžius, didindama verbalinį bendravimą 29,3 %, neverbalinį – 32,8 %, o pacientų saugumo užtikrinimą – 37,7 %. Kultūrinis jautrumas prisidėjo prie konfliktų skaičiaus mažėjimo.
8.	Bahari ir kt. Iranas/(2024)	Nustatyti pacientų patenkinimo ryšį su komunikacijos kokybe	378 pacientai	Kiekybinis tyrimas	Nustatyta, kad pacientų patenkinimas slaugytojais yra aukštas (92%), o slaugos priežiūros kokybė įvertinta palankiai (76%). Bendravimo įgūdžiai gavo vidutinį įvertinimą (60%) ir mažiau veikia patenkinimą, tačiau jų gerinimas gali didinti pacientų patenkinimą ir mažinti įtampą.
9.	Hasdianda ir kt. Jungtinės Amerikos Valstijos/(2021)	Ištirti technologijų poveikį komunikacijai	145 slaugytojai	Kiekybinis tyrimas	100% respondentų pripažino bendravimo svarbą, ypač pažangaus priežiūros planavimo pokalbiuose, gerinant pacientų priežiūrą. 87% slaugytojų norėtų aktyviai dalyvauti šiuose pokalbiuose, tačiau 79,2% nurodė, kad jiems reikalingi papildomi mokymai efektyvesniam dalyvavimui.
10.	Berna ir kt. Šveicarija/(2023)	Išanalizuoti bendravimo stilių įtaką pacientų patenkinimui	251 pacientas	Kiekybinis tyrimas	Draugiškas bendravimas padidino pacientų patenkinimą. 60% pacientų teigiamai įvertino slaugytojų empatiją, kuri prisidėjo prie bendros priežiūros kokybės gerinimo.

Ateities tyrimai galėtų apimti platesnį empirinį vertinimą, įtraukiant didesnį pacientų ir slaugytojų skaičių bei giliau analizuojant technologijų poveikį bendravimui sveikatos priežiūros aplinkoje.

Rezultatai ir jų aptarimas

Slaugytojo vaidmuo paciento priežiūros kokybės kontekste. Slaugytojai yra esminė sveikatos priežiūros sistemos dalis, tiesiogiai veikianti paciento patirtį ir gydymo rezultatus. Jų vaidmuo neapsiriboja vien tik klinicine priežiūra, bet apima ir emocinę paramą, pacientų mokymą bei sveikatos priežiūros procesų koordinavimą. Kokybiška slauga yra pagrindinis veiksnys, lemiantis paciento pasitenkinimą ir sveikatos priežiūros paslaugų efektyvumą [9]. Efektyvus slaugytojo ir paciento bendravimas yra tiesiogiai susijęs su aukšta priežiūros kokybe. Tyrimai rodo, kad pacientai labiausiai vertina empatiją ir asmeninį dėmesį, kurie stiprina pasitikėjimą sveikatos priežiūros specialistais [10]. Slaugytojai, kurie skiria laiko aiškiai komunikuoti su pacientais, padeda sumažinti nerimą ir sustiprinti paciento saugumo jausmą [11]. Be to, tyrimai rodo, kad aiškus ir informatyvus bendravimas gali sumažinti gydymo klaidų riziką ir pagerinti paciento sveikatos rezultatus [12].

Slaugytojo vaidmuo taip pat apima tarpdisciplininį bendradarbiavimą. Efektyvi komunikacija tarp slaugytojų, gydytojų ir kitų sveikatos priežiūros specialistų yra esminė siekiant geresnių gydymo rezultatų ir sklandesnio paciento priežiūros proceso [13]. Tarpdisciplininės komandos darbas yra ypač svarbus skubiosios pagalbos skyriuose, kur sprendimai turi būti priimami greitai ir tiksliai [14]. Skubiosios pagalbos skyriuose slaugytojai ne tik vykdo klininkines užduotis, bet ir atlieka informavimo bei psichologinės paramos funkcijas, siekdami sumažinti paciento nerimą ir didinti pasitikėjimą teikiama priežiūra [15]. Slaugytojo vaidmens reikšmė paciento priežiūros kokybei ypač išryškėja kultūrinės kompetencijos ir technologijų integracijos kontekste. Slaugytojai, gebantys pritaikyti savo komunikacinius įgūdžius įvairių kultūrinių grupių pacientams, reikšmingai prisideda prie geresnių sveikatos priežiūros rezultatų ir mažesnio konfliktų skaičiaus [16]. Be to, technologinių inovacijų, tokių kaip elektroninė pacientų dokumentacija ar telemedicina, naudojimas leidžia užtikrinti tikslesnę informacijos perdavimą ir greitesnę reagavimą į paciento poreikius [17].

Kitas svarbus slaugytojų vaidmens aspektas yra pacientų švietimas ir jų įtraukimas į gydymo procesą. Pacientai, turintys pakankamai informacijos apie savo būklę ir gydymo eigą, dažniau laikosi medicininių rekomendacijų, o tai lemia geresnius gydymo rezultatus [18]. Slaugytojai padeda pacientams suprasti jų sveikatos būklę, vaistų vartojimo svarbą, gyvenamosios pokyčių reikšmę, taip pat moko savigydos įgūdžius,

kurie gali sumažinti pakartotinių hospitalizacijų skaičių [5].

Apibendrinant, slaugytojo vaidmuo paciento priežiūros kokybės kontekste yra daugialypis ir apima klinikinę priežiūrą, emocinę paramą, tarpdisciplininį bendradarbiavimą ir technologijų integravimą. Tyrimai pabrėžia, kad efektyvus bendravimas, empatija ir aiškus informacijos pateikimas yra esminiai veiksniai, gerinantys paciento patirtį ir sveikatos priežiūros paslaugų kokybę [6]. Be to, svarbu nuolat tobulinti slaugytojų profesines kompetencijas, kad jie galėtų efektyviai prisitaikyti prie besikeičiančių pacientų poreikių ir užtikrinti aukščiausius priežiūros standartus [19]. Ateityje būtina skirti daugiau dėmesio slaugytojų darbo sąlygoms ir jų emocinei gerovei, kadangi pervargimas gali neigiamai paveikti tiek bendravimo kokybę, tiek pacientų priežiūrą. Taip pat svarbu vystyti ir taikyti inovatyvias mokymosi programas, kurios padėtų slaugytojams įgyti papildomų įgūdžių efektyviam bendravimui su pacientais skirtingose situacijose. Paciento priežiūros kokybė glaudžiai susijusi su nuolatiniu profesiniu tobulėjimu ir organizacinės paramos užtikrinimu slaugytojams, todėl šios sritys turėtų tapti prioritetinėmis sveikatos priežiūros sektoriuje. Ilgalaikėje perspektyvoje, investicijos į slaugytojų kompetencijas ir darbo sąlygų gerinimą prisidės prie aukštesnės kokybės paslaugų ir geresnių pacientų sveikatos rezultatų.

Slaugytojo ir paciento bendravimo ypatumai skubiosios pagalbos skyriuje. Slaugytojo ir paciento bendravimas skubiosios pagalbos skyriuje yra esminis veiksnys, lemiantis teikiamos priežiūros kokybę ir paciento pasitenkinimą. Skubiosios pagalbos skyriuose, kur pacientų srautai yra dideli, o situacijos dažnai reikalauja greitų sprendimų, efektyvi komunikacija tampa ypač svarbi. Tyrimai rodo, kad aiškus ir empatiškas slaugytojo ir paciento bendravimas gali pagerinti paciento patirtį, sumažinti nerimą ir padidinti pasitikėjimą teikiama priežiūra [9]. Tačiau skubiosios pagalbos skyriuose bendravimą gali apsunkinti triukšmas, dažni pertraukimai ir didelis pacientų skaičius, todėl slaugytojai turi turėti specialių įgūdžių, leidžiančių efektyviai komunikuoti net ir sudėtingomis sąlygomis [10].

Bendravimo procese svarbų vaidmenį atlieka verbalinė ir neverbalinė komunikacija. Verbalinis bendravimas apima aiškų ir tikslų medicinines informacijos perdavimą pacientui, nurodymų suteikimą ir paciento klausimų išklaušymą [11]. Neverbalinė komunikacija, tokia kaip akių kontaktas, kūno kalba ir balso tonas, gali padėti sumažinti paciento nerimą ir sustiprinti pasitikėjimą [12]. Tyrimai rodo, kad empatiškas ir kantrus slaugytojo požiūris gerina paciento patirtį, o bendravimo stoka gali lemti paciento nepasitenkinimą ir net gydymo klaidas [13].

Laiko trūkumas – dar vienas svarbus bendravimo iššūkis skubiosios pagalbos skyriuje. Skubiai priimant sprendi-

mus, slaugytojai dažnai turi perduoti informaciją greitai, tačiau aiškiai. Tyrimai rodo, kad struktūruotos bendravimo strategijos, tokios kaip AIDET (Acknowledge, Introduce, Duration, Explain, Thank), gali padėti pagerinti bendravimo kokybę ir sumažinti paciento nerimą [14]. Be to, į pacientą orientuotas bendravimas, kai slaugytojas aktyviai klauso paciento ir užtikrina, kad jis suprato pateiktą informaciją, taip pat pagerina gydymo patirtį [16].

Kultūriniai ir kalbiniai skirtumai taip pat turi reikšmingą įtaką bendravimui skubiosios pagalbos skyriuje. Slaugytojai,

gebantys atsižvelgti į paciento kultūrinę aplinką, gali užtikrinti efektyvesnę bendravimą ir išvengti nesusipratimų [16]. Tyrimai parodė, kad kultūrinio jautrumo mokymai slaugytojams gali pagerinti paciento patirtį ir sumažinti konfliktų skaičių [17]. Pastebėta, kad vertėjų paslaugos ar daugiakalbių informacinių priemonių naudojimas gali padėti efektyviau perduoti svarbią medicininę informaciją [18].

Slaugytojo ir paciento bendravimas skubiosios pagalbos skyriuje yra sudėtingas procesas, kuriam įtaką daro aplinkos veiksniai, laiko trūkumas ir kultūriniai skirtumai. Sėkmingas

2 lentelė. Tyrimo rezultatai.

Veiksniai	Tyrimų rezultatai	Problemų sprendimas	
Komunikacijos kliūtys	Stresas	Streso valdymo mokymai, emocinės paramos teikimas slaugytojams, darbo sąlygų gerinimas mažinant krūvį, taikant atsipalaidavimo metodus [28,20,27,14].	
	Laiko trūkumas	Struktūruotos bendravimo strategijos (pvz., AIDET), skaitmeninių sprendimų taikymas, darbo organizavimo optimizavimas, aiškus atsakomybių paskirstymas [14,36,13,24].	
	Kultūriniai skirtumai	Tarpkultūrinio bendravimo mokymai, vertėjų paslaugos, daugiakalbiai informaciniai šaltiniai, kultūrinės kompetencijos ugdymas. Slaugytojai turėtų būti mokomi atpažinti ir gerbti kultūrinius skirtumus, naudoti pacientui suprantamą kalbą būtų aiškiai suprantama [22,3,5].	
Efektyvaus bendravimo veiksniai	Empatija	Empatiško bendravimo mokymai, aktyvus klausymas, refleksijos metodai, pacientų atsiliepimų analizė [33,16,36,24,22].	
	Aiškios informacijos pateikimas	Standartizuota komunikacija, vizualinės priemonės (infografikai, vaizdo įrašai), pacientų edukacijos programos [37,24,22].	
	Kultūrinis jautrumas	Įtraukti kultūrinės kompetencijos ugdymo programas, organizuoti praktinius mokymus, skatinti sveikatos priežiūros specialistų toleranciją ir supratingumą, naudoti pacientui suprantamus terminus ir simbolius, užtikrinti, kad gydymo rekomendacijos atitiktų paciento kultūrinius įsitikinimus [35,38,36,22].	
Technologijų poveikis	Elektroninės sveikatos įrašų sistemos	Skaitmeninės sistemos optimizuoja darbo procesus, tačiau gali mažinti tiesioginį slaugytojų ir pacientų kontaktą, kas neigiamai veikia pasitikėjimą [16,10,24,13,32].	Subalansuotas technologijų naudojimas, akių kontaktas, aktyvus klausymas, pacientų įtraukimas į bendravimą net naudojant skaitmenines priemones [17,24,14,22].

bendravimas reikalauja tiek verbalinių, tiek neverbalinių įgūdžių, empatijos, kultūrinio jautrumo ir gebėjimo valdyti konfliktus. Šie įgūdžiai ne tik pagerina paciento patirtį, bet ir prisideda prie geresnių sveikatos priežiūros rezultatų. Nuoseklus ir jautrus požiūris į komunikaciją skubiosios pagalbos skyriuje užtikrina, kad pacientai jaustųsi išgirsti, suprasti ir saugūs, o tai yra esminis kokybiškos sveikatos priežiūros elementas. Moksliniai tyrimai pabrėžia, kad komunikacijos tobulinimas per mokymus ir praktinius užsiėmimus gali reikšmingai padidinti sveikatos priežiūros paslaugų efektyvumą ir pacientų pasitenkinimą. Taip pat, siekiant išvengti bendravimo trūkumų, būtina gerinti darbo sąlygas slaugytojams, suteikiant jiems daugiau laiko kokybiškam bendravimui su pacientais. Ilgalaikėje perspektyvoje investicijos į slaugytojų bendravimo įgūdžių gerinimą bei darbo sąlygų tobulinimą gali padėti ne tik užtikrinti geresnius pacientų sveikatos rezultatus, bet ir sumažinti personalo perdegimą, taip prisidedant prie tvarios ir efektyvios sveikatos priežiūros sistemos kūrimo.

Tyrimo metu buvo analizuojami slaugytojo ir paciento bendravimo aspektai, jų įtaka priežiūros kokybei skubiosios pagalbos skyriuose. Duomenys atskleidė keletą pagrindinių temų, kurios turi reikšmingą įtaką pacientų patirčiai ir sveikatos priežiūros paslaugų kokybei (2 lentelė).

Empatijos vaidmuo bendravime. Tyrimo rezultatai patvirtino, kad empatija yra vienas svarbiausių slaugytojo bendravimo komponentų [20]. Pacientai, kuriems buvo rodomas individualus dėmesys ir supratimas, patyrė mažesnę nerimą ir didesnę pasitenkinimą teikiamomis paslaugomis [21]. Empatiškas bendravimas skatino pacientų bendradarbiavimą gydymo procese, mažindamas nesusipratimus ir konfliktus [8]. Rezultatai parodė, kad slaugytojai, kurie aktyviai naudojo neverbalinius komunikacijos metodus, tokius kaip akių kontaktas, galvos linktelėjimas ar tinkamas prisilietimas, dažniau užmezgė stipresnę emocinį ryšį su pacientais, kuris padėjo sumažinti paciento baimę ir padidinti jo pasitikėjimą [7].

Informacijos aiškumas ir komunikacijos strategijos. Gauti rezultatai rodo, kad aiškus ir struktūruotas informacijos pateikimas pacientams yra esminis veiksnys, mažinantis jų nerimą ir didinantis pasitikėjimą medicinos personalu [22]. Slaugytojai, kurie naudojo struktūruotus bendravimo modelius, tokius kaip AIDET (Acknowledge, Introduce, Duration, Explain, Thank), užtikrino didesnę pacientų informuotumą ir geresnę priežiūros kokybę [23]. Be to, nustatyta, kad pacientai, kuriems buvo skiriama daugiau laiko užduoti klausimus, rečiau jautė neaiškumą dėl savo gydymo ir priežiūros proceso. Tai rodo, kad laiko investavimas į aiškų ir suprantamą bendravimą yra tiesiogiai susijęs su pacientų pasitenkinimo lygiu [24].

Kultūriniai ir lingvistiniai skirtumai. Tyrimas parodė,

kad pacientų iš skirtingų kultūrinių grupių komunikacija gali turėti įtakos bendravimo efektyvumui [25]. Pacientai, kurie jautė, kad jų kultūriniai aspektai buvo suprasti ir gerbiami, turėjo aukštesnę pasitikėjimą slaugytojais [26]. Tai rodo, kad kultūrinis jautrumas ir prisitaikymas prie pacientų poreikių yra būtinas efektyviam bendravimui užtikrinti [2]. Be to, nustatyta, kad lingvistinės kliūtys dažnai tapdavo priežastimi, dėl kurios pacientai nesuprasdavo gydymo rekomendacijų arba jautėsi nepakankamai informuoti. Slaugytojai, kurie gebėjo naudoti gestų kalbą arba tarpininkus, padėjo sumažinti informacijos spragas ir užtikrino aiškesnę komunikaciją [3].

Technologijų poveikis bendravimui. Analizuoti duomenys atskleidė, kad technologijų naudojimas medicininėje komunikacijoje turi tiek teigiamą, tiek neigiamą poveikį [17]. Elektroninės sveikatos įrašų sistemos ir kiti technologiniai sprendimai padėjo pagreitinti informacijos perdavimą ir sumažinti klaidų skaičių [4], tačiau pacientai dažnai pabrėžė, kad tiesioginis kontaktas su slaugytoju yra būtinas kuriant pasitikėjimą ir užtikrinant emocinį palaikymą [5]. Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad pernelyg didelis technologijų naudojimas gali sukelti pacientų nepasitenkinimą, nes jie jaučiasi ignoruojami arba mažiau vertinami, jei slaugytojas daugiau dėmesio skiria kompiuterio ekranui nei jiems [6].

Komunikacijos kliūtys ir jų įveikimas. Gauti rezultatai parodė, kad pagrindinės bendravimo kliūtys skubiosios pagalbos skyriuose buvo laiko trūkumas, triukšmo lygis ir pacientų emocinė būklė [27]. Siekiant įveikti šiuos iššūkius, slaugytojai, kurie naudojo aktyvaus klausymo metodus ir struktūruotą informacijos pateikimą, pasiekė geresnius komunikacijos rezultatus [28]. Pastebėta, kad triukšminga aplinka dažnai trukdo pacientams aiškiai girdėti slaugytojo pateikiamą informaciją, todėl reikalingi papildomi metodai, pvz., trumpi rašytiniai paaiškinimai arba vaizdinės komunikacijos priemonės, siekiant užtikrinti suprantamumą [23].

Šiuo tyrimu buvo siekta identifikuoti pagrindinius veiksnius, turinčius įtakos slaugytojo ir paciento bendravimui skubiosios pagalbos skyriuje, bei nustatyti, kaip šie veiksniai veikia priežiūros kokybę. Pastebėta, kad efektyvus bendravimas reikšmingai mažina pacientų nerimą, gerina jų informuotumą ir padeda užtikrinti saugesnį gydymo procesą [9,2,24,3,29]. Rezultatuose aprašoma, kad aiškus ir empatiškas slaugytojų bendravimas gali pagerinti paciento pasitenkinimą teikiamomis paslaugomis ir sumažinti nesusipratimų tikimybę [13,23,33,16,24]. Šio tyrimo metu taip pat buvo nagrinėjamos pagrindinės komunikacijos kliūtys, trukdančios sklandžiam slaugytojo ir paciento bendravimui. Pastebėta, kad stresas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių bendravimo kokybę. Pacientai, kurie patiria didelį nerimą, dažnai būna mažiau linkę bendradarbiauti, o tai gali apsunkinti jų gydymo eigą. Tuo tarpu slaugytojai, susiduriantys

su emociniu perdegimu ir dideliu darbo krūviu, tampa mažiau jautrūs pacientų poreikiams, o jų empatija gali sumažėti [5,6]. Rezultatai rodo, kad tinkamos streso valdymo strategijos, tokios kaip mindfulness technikos ar emocinės paramos programos, gali padėti mažinti įtampą ir gerinti bendravimo kokybę [7]. Laiko trūkumas taip pat yra viena iš didžiausių problemų skubiosios pagalbos skyriuose. Pastebėta, kad didelis pacientų srautas riboja slaugytojų galimybes skirti pakankamai laiko kiekvienam pacientui, o tai dažnai lemia skubotą ir nepakankamai aiškų bendravimą [11,18,30,24,17]. Tyrimu nustatyta, kad pacientai, kurie jaučia, jog su jais bendraujama skubotai, dažniau išreiškia nepasitenkinimą teikiama priežiūra ir gali neteisingai interpretuoti gautą informaciją [9]. Struktūruotų bendravimo metodikų, tokių kaip AIDET modelis, taikymas padeda efektyviau perduoti informaciją ir mažinti pacientų nerimą [10].

Rezultatuose taip pat aprašoma, kad kultūriniai ir kalbiniai skirtumai gali trukdyti efektyviam bendravimui tarp slaugytojų ir pacientų. Pastebėta, kad skirtingų kultūrų pacientai dažnai turi skirtingą sveikatos priežiūros suvokimą ir lūkesčius, todėl nepakankamas kultūrinis jautrumas gali sukelti nesupratimų bei nepasitenkinimą gydymo procesu [31,24,26,36,3]. Tyrimas atskleidė, kad kultūrinis jautrumas yra svarbus veiksnys, padedantis sukurti pasitikėjimą ir pagerinti priežiūros kokybę. Pastebėta, kad daugiakalbės informacinės priemonės ir vertėjų paslaugos gali padėti sumažinti nesupratimų riziką ir pagerinti paciento patirtį [12]. Empatija buvo išskirta kaip vienas svarbiausių veiksnių, turinčių įtakos pacientų patirčiai. Rezultatuose aprašoma, kad pacientai, kuriems buvo skiriamas individualus dėmesys ir kurie jautė slaugytojo supratingumą, patyrė mažesnę nerimą ir turėjo didesnę pasitenkinimą teikiamomis paslaugomis [13,23,33,16,24]. Pastebėta, kad empatijos ugdymas slaugos praktikoje ne tik gerina pacientų patirtį, bet ir padeda mažinti slaugytojų perdegimą, nes stiprina tarpusavio ryšį ir gerina darbo aplinką [15]. Aiškūs informacijos pateikimas taip pat buvo svarbus tyrimo aspektas. Pastebėta, kad pacientai, kurie gauna aiškią ir suprantamą informaciją apie savo būklę ir gydymo eigą, rečiau patiria nerimą ir yra labiau įsitraukę į savo gydymo procesą [34,6,35,32]. Rezultatuose aprašoma, kad naudojant standartizuotus bendravimo modelius ir vizualines priemones, tokias kaip infografikai ar vaizdo įrašai, galima pagerinti pacientų supratimą apie gydymą [17]. Technologijų poveikis bendravimui taip pat buvo nagrinėjamas šiame tyrime. Pastebėta, kad elektroninės sveikatos įrašų sistemos padeda efektyviau valdyti pacientų duomenis, tačiau gali mažinti tiesioginio bendravimo laiką tarp slaugytojų ir pacientų [16,10,24,13,32]. Rezultatai rodo, kad pernelyg didelis dėmesys technologijoms gali sumažinti pacientų pasitikėjimą slaugytojais, nes jie gali jaustis ignoruojami [19]. Siekiant

užtikrinti subalansuotą bendravimą, rekomenduojama derinti technologijų naudojimą su asmeniniu kontaktu, akių kontaktu ir aktyviu klausymu [17,24,14,22].

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad efektyvus slaugytojo ir paciento bendravimas yra pagrindinis veiksnys, lemiantis paciento patirtį ir gydymo kokybę. Didžiausi iššūkiai kyla dėl laiko stokos, streso ir kultūrinių skirtumų, tačiau taikant tinkamas bendravimo strategijas šie iššūkiai gali būti įveikti. Pastebėta, kad empatija, aiškūs informacijos pateikimas ir kultūrinis jautrumas yra esminiai veiksniai, padedantys užtikrinti kokybišką priežiūrą ir pacientų pasitenkinimą [21]. Taip pat būtina užtikrinti, kad technologijų naudojimas nepakeistų asmeninio kontakto svarbos ir leistų palaikyti efektyvią komunikaciją su pacientais [22].

Išvados

1. Efektyvus slaugytojo ir paciento bendravimas yra esminis kokybiškos sveikatos priežiūros veiksnys. Jis ne tik mažina paciento nerimą ir stiprina pasitikėjimą specialistais, bet ir gerina gydymo efektyvumą bei pacientų pasitenkinimą. Slaugytojas atlieka ne tik klinikinės funkcijas, bet ir teikia emocinę paramą, rodo empatiją bei aiškiai perteikia svarbią informaciją.

2. Skubiosios pagalbos skyriuose bendravimą sunkina didelis pacientų srautas, nuolatinis stresas ir laiko trūkumas. Šios sąlygos kelia iššūkių užtikrinant aiškų ir efektyvų slaugytojų bei pacientų dialogą. Todėl slaugytojai turi gebėti greitai, tiksliai ir suprantamai teikti informaciją, atsižvelgdami į paciento emocinę būseną ir poreikius.

3. Sėkmingą slaugytojo ir paciento komunikaciją lemia keli pagrindiniai veiksniai: empatija, kuri stiprina pasitikėjimą ir mažina paciento nerimą; aiškumas, padedantis pacientui geriau suprasti savo būklę ir gydymo eigą; kultūrinis jautrumas, užtikrinantis pagarba grįstą bendravimą; aktyvus klausymas, leidžiantis tiksliau suprasti paciento poreikius; ir technologijų integracija, kuri palengvina informacijos perdavimą, tačiau neturėtų pakeisti asmeninio ryšio.

4. Geriausi bendravimo būdai – empatiškas požiūris, specializuoti mokymai ir kultūrinių bei lingvistinių skirtumų valdymas.

5. Bendravimo gerinimui rekomenduojama taikyti holistinį požiūrį, organizuoti nuolatinius mokymus ir naudoti standartizuotas komunikacijos strategijas.

Literatūra

- Walsh A, Bodaghkhani E, Etchegary H, Alcock L, Patey C, Senior D, Asghari S. Patient-centered care in the emergency department: a systematic review and meta-ethnographic synthesis. *Int J Emerg Med* 2022;15(1):36-48. <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00438-0>

2. Seyedshohadaee M, Ahmadi M, Haghani H. The correlation between the anxiety of the family members of the patients referring to the emergency department and their views on the communication skills of nurses. *Iran J Nurs* 2019;32(119):80-90. <https://doi.org/10.29252/ijn.32.119.80>
3. Bozorgzad P, Najafi Ghezjeljeh T, Haghani H, Fallah B. The productivity and quality of work life in emergency nurses. *Iran J Nurs* 2021;34(130):73-90. <https://doi.org/10.52547/ijn.34.130.73>
4. Kordkolaee ZA, Kaveh O, Hosseinnataj A, Esmacilli R. Barriers to effective communication between nurses and patients from the perspective of emergency nurses at educational-therapeutic centers: a cross-sectional study. *J Nurs Midwifery Sci* 2024;11(3):e148574. <https://doi.org/10.5812/jnms-148574>
5. Meižytė, K., Blaževičienė, A. Slaugytojo ir paciento bendravimas: slaugytojų patirties tyrinėjimas. *Slauga: Mokslas ir praktika*, 2022;3(11):1-6. <https://doi.org/10.47458/Slauga.2022.3.23>
6. Juozapavičienė, R., Mikutavičienė, I., Vitaitė, A., Steponiavaitė, E. Bendruomenės slaugytojų patiriami bendravimo su sergančiais demencija iššūkiai. *Sveikatos mokslai*, 2023;33(7):126-134. <https://doi.org/10.35988/sm-hs.2023.288>
7. Abdi B, Esmacilpour-Bandboni M, Madani F, Qolfeshan E. Barriers to effective communication with elderly patients from the nurses' viewpoints at Gilan University of Medical Sciences hospitals in 2018. *J Nurs Educ* 2020;9(1):8-11.
8. Maleki K, Lotfi Y, Karimi Johani R. Assessing barriers to effective communication between nurses and patients from nurses' point of view. *Sci J Nurs Midwifery Paramed Fac* 2019;4(4):58-65.
9. Milton J, Åberg ND, Andersson AE, Gillespie BM, Oxelmark L. Patients' perspectives on care, communication, and teamwork in the emergency department. *Int Emerg Nurs* 2023;66:101238. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2022.101238>
10. Shin S, Yoo HJ. Emergency nurses' communication experiences with patients and their families during the COVID-19 pandemic: A qualitative study. *Int Emerg Nurs* 2022;66:101240. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2022.101240>
11. Chen X, Zeng Y, Jiang L, Tian L, Yi J, He H, et al. Assessing emergency department nurses' ability to communicate with angry patients and the factors that influence it. *Front Public Health* 2023;11:1098803. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1098803>
12. Toloo GS, Aitken P, Crilly J, FitzGerald G. Agreement between triage category and patient's perception of priority in emergency departments. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:126. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0316-2>
13. Heo S, Kim SH, Lee SU, Hwang SY, Yoon H, Shin TG, et al. A trial of a chat service for patients and their family members in an emergency department. *BMC Health Serv Res* 2024;24(1):1058. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-11414-0>
14. Panchuay W, Soontorn T, Songwathana P. Exploring nurses' experiences in applying AIDET framework to improve communication skills in the emergency department: A qualitative study. *Belitung Nurs J* 2023;9(5):464-470. <https://doi.org/10.33546/bnj.2789>
15. Hasdianda MA, Gray TF, Lo Bello J, Ballaron B, Egorova NA, Berry DL, et al. Nurses' perceptions of facilitating advance care planning conversations in the emergency department. *Palliat Med Rep* 2021;2(1):65-70. <https://doi.org/10.1089/pmr.2020.0116>
16. Berna C, Favre-Bulle A, Bonzon A, Gross N, Gonthier A, Gerhard-Donnet H, et al. Is positive communication sufficient to modulate procedural pain and anxiety in the emergency department? A randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2023;85(9):772-777. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001246>
17. Ghezjeljeh TN, Jafari S, Haghani S. Communication and self-efficacy competency of nurses in emergency departments: a multicenter study. *J Iran Nurs* 2021;34(129):82-95. <https://doi.org/10.52547/ijn.34.129.82>
18. Kordkolaee ZA, Kaveh O, Hosseinnataj A, Esmacilli R. Barriers to effective communication between nurses and patients from the perspective of emergency nurses at educational-therapeutic: a cross-sectional study. *J Nurs Midwifery Sci* 2024;11(3):1-7. <https://doi.org/10.5812/jnms-148574>
19. Adeniyi AO, Arowoogun JO, Chidi R, Okolo CA, Babawarun O. The impact of electronic health records on patient care and outcomes: a comprehensive review. *World J Adv Res Rev* 2024;21(2):1446-1455. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.2.0592>
20. Hicks J. Press Ganey patient satisfaction results in an urban hospital before and after the implementation of the AIDET communication tool [dissertation]. Walden University; ProQuest Dissertations & Theses Global. Publication 31634943. 2024:1-24.
21. Bass JD, Marchant JK, de Sam Lazaro SL, Baum CM. Application of the Person-Environment-Occupation-Performance Model: a scoping review. *OTJR (Thorofare N J)* 2024;44(3):521-540. <https://doi.org/10.1177/15394492241238951>
22. Tetteh L, Aziato L, Mensah GP, Vehvilainen-Julkunen K, Kwegyir-Afful E. Burns pain management: the role of nurse-patient communication. *Burns* 2021;47(6):1416-142. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.11.011>
23. Babaii A, Mohammadi E, Sadooghiasl A. The meaning of the empathetic nurse-patient communication: a qualitative study. *J Patient Exp* 2021;8:23743735211056400. <https://doi.org/10.1177/23743735211056432>
24. Walsh A, Bodaghkhani E, Etchegary H, Alcock L, Patey C, Senior D, Asghari S. Patient-centered care in the emergency department: a systematic review and meta-ethnographic synthesis. *Int J Emerg Med* 2022;15(1):36-48.

- <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00438-0>
25. Wattad O. Patient-centered care in the emergency department: the impact of nurse practitioners on safety and quality of care - a systematic review. *J Re Attach Ther Dev Divers* 2023;6(7s):01-10.
<https://doi.org/10.53555/jrtdd.v6i7s.2446>
 26. Bordelon CJ, Smith TS, Wood T, Watts P. Simulation to enhance communication skills in neonatal nursing practice. *Neonatal Netw* 2020;39(6):347-355.
<https://doi.org/10.1891/0730-0832/11-T-674>
 27. Sargeant J, MacLeod T, Murray A. An interprofessional approach to teaching communication skills. *J Contin Educ Health Prof* 2011;31(4):265-267.
<https://doi.org/10.1002/chp.20139>
 28. Arnold EC, Boggs KU. *Interpersonal relationships: professional communication skills for nurses*. 8th ed. Elsevier 2020.
 29. Kelly J, Al-Rawi Y. Recognising, understanding and managing high conflict behaviours in healthcare. *Postgrad Med J* 2021;97(1144):123-124.
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139173>
 30. Al-Kalaldeh M, Amro N, Qtait M, Alwawi A. Barriers to effective nurse-patient communication in the emergency department. *Emerg Nurse* 2020;28(2):20-25.
<https://doi.org/10.7748/en.2020.e1969>
 31. Pangh B, Jouybari L, Vakili MA, Sanagoo A, Torik A. The effect of reflection on nurse-patient communication skills in emergency medical centers. *J Caring Sci* 2019;8(2):75-81.
<https://doi.org/10.15171/jcs.2019.011>
 32. Tanlaka EF, McIntyre A, Connelly D, Guitar N, Nguyen A, Snobelen N. The role and contributions of nurses in stroke rehabilitation units: an integrative review. *West J Nurs Res* 2023;45(8):764-776.
<https://doi.org/10.1177/01939459231178495>
 33. Morse JM, Bottorff J, Anderson G, O'Brien B, Solberg S. Beyond empathy: expanding expressions of caring. *J Adv Nurs* 1992;17(7):809-21.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1992.tb02002.x>
 34. Bahari Z, Vosoghi N, Ramazanzadeh N, Moshfeghi S, Aghamohammadi M. Patient trust in nurses: exploring the relationship with care quality and communication skills in emergency departments. *BMC Nurs* 2024;23(1):595.
<https://doi.org/10.1186/s12912-024-02241-z>
 35. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg* 2020;107(2):70-80.
<https://doi.org/10.1002/bjs.11477>
 36. Shields D, Fuller A, Resnicoff M, Butcher HK, Frisch N. Human energy field: a concept analysis. *J Holist Nurs* 2017;35(4):352-368.
<https://doi.org/10.1177/0898010116678709>
 37. Stewart M, Brown JB, Weston WW, Freeman T, Ryan BL, McWilliam CL, McWhinney IR. *Patient-centered medicine*. Boca Raton: CRC Press 2024.
<https://doi.org/10.1201/9781003394679>
 38. Zemlak JL, Wilson P, VanGraafeiland B, Rodney T. Telehealth and the psychiatric mental health nurse practitioner: beyond the COVID-19 pandemic. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2024;30(1):174-179.
<https://doi.org/10.1177/10783903211045119>
 39. AlZahrani R, Al Thobaity A, Saleh MSM. Identifying the obstacles facing emergency nurses regarding treating CTAS1 and CTAS2 in Saudi Arabia. *BMC Emerg Med* 2024;18;24(1):123.
<https://doi.org/10.1186/s12873-024-01044-4>

FACTORS RELATED TO NURSE-PATIENT COMMUNICATION IN ENSURING CARE QUALITY IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

L. Jerenkevič

Keywords: Nurse-patient communication, care quality, empathy, effective communication, emergency department.

Summary

Nurse-patient communication in the emergency department is a crucial factor influencing patient experience and the quality of care. In this setting, nurses are responsible not only for providing medical assistance but also for effective communication with patients, their relatives, and other healthcare professionals. Research indicates that clear, empathetic, and structured communication can reduce patient anxiety, enhance satisfaction with care, and ensure safer and more effective medical assistance. The key factors affecting nurse-patient communication in the emergency department include the assessment of the patient's emotional state, challenges related to time constraints, the use of technology in communication, intercultural aspects, and conflict management strategies. Research findings reveal that demonstrating empathy, providing clear information, and being culturally sensitive foster an atmosphere of trust, improve patient experience, and reduce the likelihood of misunderstandings. This article presents a qualitative study aimed at exploring nurses' experiences and perspectives on communication with patients in the emergency department. Data were collected using semi-structured interviews with nurses from various specializations. The findings indicate that nurses frequently face challenges related to high workloads, time limitations, and patients' emotional distress; however, appropriate communication strategies can help improve the quality of care. In summary, effective nurse-patient communication in the emergency department is essential for ensuring high-quality care. To achieve better outcomes, it is recommended to enhance nurses' communication skills through specialized training, place greater emphasis on patients' emotional well-being, and integrate modern communication technologies while maintaining a human-centered approach.

Correspondence to: jerlukrecja@gmail.com

Gauta 2025-03-05

RADIALINIO NERVO DESMOIDINIŲ NAVIKŲ GYDYMAS

Patricija Belkevič¹, Marcin Vrublewski²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²VšĮ Karoliniškių poliklinika

Raktažodžiai: radialinio nervo navikai, desmoidiniai navikai, gydymas.

Santrauka

Šioje literatūros apžvalgoje nagrinėjami desmoidiniai navikai, kurie pažeidžia radialinį (stipininį) nervą. Tai retas gerybinis fibrozinis navikas, išsivystantis iš raumenų aponeurozinių struktūrų. Aptariami diagnostikos ir gydymo iššūkiai, su kuriais susiduriama, kadangi šie navikai diagnozuojami tik 2-4 pacientams iš milijono žmonių per metus, o tai sukelia didelių problemų dėl svarbių dilbio funkcijų ir sudėtingos anatomijos. Apžvalgoje nagrinėjama šių navikų epidemiologija, patofiziologija, klinikiniai požymiai, diagnostika ir gydymas, pabrėžiant daugiadalykinio požiūrio svarbą. Chirurginės strategijos teikia pirmenybę nervų išsaugojimui ir funkcijų atkūrimui, pabrėžiant rekonstrukcinės chirurgijos ir nervo plastikos svarbą.

Įvadas

Desmoidiniai navikai, dar vadinami agresyvia fibromatoze, yra retas gerybinių fibrozinų navikų tipas, kuris išsivysto iš raumenų aponeurozinių struktūrų visame kūne [1]. Šie radialinį dilbio nervą paveikiantys navikai kelia specifinių diagnostikos ir gydymo iššūkių, atsižvelgiant į šios srities svarbą ir sudėtingą anatomiją.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą apie radialinio nervo desmoidinių navikų gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Publikacijų buvo ieškoma duomenų bazėje Medline (PubMed), naudojant nurodytus raktažodžius. Atrinkta 13 straipsnių anglų kalba, kurių pavadinimas ir santrauka labiausiai atitiko apžvalgos temą.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. Desmoidiniai navikai yra retai pasitaikantys, diagnozuojami 2-4 pacientams iš milijono žmonių

per metus [2]. Jie gali išsivystyti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai diagnozuojami jaunesnio amžiaus asmenims, o moterims pasireiškia šiek tiek dažniau [3]. Desmoidiniai navikai, konkrečiai paveikiantys radialinį nervą, pasitaiko dar rečiau – jie sudaro nedidelę visų desmoidinių navikų dalį. Dėl šio retumo informacija apie radialinio nervo desmoidinių navikų epidemiologiją yra ribota ir dažnai gaunama iš pranešimų apie klinikinius atvejus.

Patofiziologija. Desmoidinių navikų patogenezė nėra visiškai suprantama, tačiau manoma, kad ji apima genetinių, hormoninių ir fizinių veiksnių derinį. CTNFB1 geno, koduojančio β-kateniną, kuris yra Wnt signalo perdavimo kelio komponentas, mutacijos buvo nustatytos didelėje sporadinių desmoidinių navikų dalyje [4]. Dėl šios mutacijos branduolyje kaupiasi β-kateninas, skatinantis ląstelių proliferaciją ir naviko augimą. Desmoidiniai radialinio nervo navikai išsivysto iš nervų supančio jungiamojo audinio, todėl nervas suspaudžiamas ir gali sutrikti jo funkcija.

Klinikiniai požymiai. Pacientams, kuriems diagnozuoti desmoidiniai radialinio nervo navikai, dilbyje paprastai randama lėtai auganti masė, kuri gali būti skausminga arba nesukelti skausmo. Augdamas navikas gali pradėti spausti radialinį nervą, todėl galimi tokie simptomai kaip tirpimas ar dilgčiojimas [5]. Šie simptomai dažnai verčia asmenį kreiptis į gydytoją. Fizinės apžiūros metu išilgai radialinio nervo gali būti aptinkama kieta, nejautri masė, su įvairaus masto jutimo ar motorinės funkcijos sutrikimais plaštakoje ir rieše.

Diagnostika. Desmoidinių navikų diagnostika apima klinikinio įvertinimo, vaizdo gavimo tyrimų ir histopatologinio tyrimo derinį [6]. Vaizdo gavimo tyrimams dažniausiai pasirenkama magnetinio rezonanso tomografija (MRT), nes tokiu būdu gaunama išsami informacija apie naviko dydį, vietą ir ryšį su aplinkinėmis struktūromis, ypač radialiniu nervu. Desmoidinių navikų MRT charakteristikos apima tiksliai apibrėžtą masę, kurios signalo intensyvumas T1 sekos vaizduose primena raumenų intensyvumą, o T2 sekos vaizduose jis yra labai intensyvus. [7]. Ultragarasas ir kompiuterinė tomografija (KT) taip pat gali būti naudojami diagnostikai, tačiau jie yra mažiau informatyvūs nei MRT.

Norint nustatyti galutinę diagnozę, reikia atlikti biopsiją, o histopatologinis tyrimas atskleidžia fibroblastų ir miofibroblastų proliferaciją kolageno stromoje, nesant piktybiškumo požymių [6].

Gydymas. Radialinio nervo desmoidinių navikų gydymas yra sudėtingas ir apima daugiadalykį metodų taikymą. Gydymo galimybės apima chirurginę rezekciją, radioterapiją, sisteminę terapiją ir stebėjimą [8]. Gydymo pasirinkimas priklauso nuo naviko dydžio ir vietos, jo poveikio nervų funkcijai ir simptomų pasireiškimo.

Desmoidinių navikų chirurginiam gydymui, ypač kai jie pažeidžia tokias svarbias struktūras kaip radialinis dilbio nervas, reikalingas kruopštus planavimas ir geras šios srities anatomijos bei funkcijos supratimas, kad būtų užtikrintas optimalus rezultatas [9].

Pagrindinis tikslas yra ne tik pasiekti visišką naviko rezekciją, bet ir atkurti formą bei funkciją, sumažinant poveikį paciento gyvenimo kokybei [10]. Tais atvejais, kai po naviko ekscizijos numatomi reikšmingi defektai, įvairūs rekonstrukciniai metodai, įskaitant riebalų persodinimą ir kitų tipų rekonstrukciją, tampa svarbiais chirurginės strategijos komponentais.

Riebalų persodinimas, dar vadinamas autologiniu riebalų perkėlimu, yra universalus rekonstrukcinės chirurgijos metodas, kuris gali būti ypač naudingas po desmoidinių navikų pašalinimo [11]. Ši procedūra apima riebalų paėmimą iš vienos paciento kūno srities, paprastai atliekant riebalų nusiurbimą nuo pilvo, šlaunų ar sėdmenų. Surinkti riebalai yra apdorojami ir suleidžiami į chirurginį defektą, siekiant atkurti apimtį ir pagerinti kūno kontūrą. Atliekant dilbio rekonstrukciją, riebalų persodinimas gali padėti sudaryti švelnų sluoksnį ir apsaugoti radialinį nervą, pagerinti estetinę dilbio išvaizdą ir galbūt palengvinti nervų regeneraciją bei funkciją. Procedūros pranašumas yra tas, kad naudojamas paciento audinys, todėl sumažėja atmetimo ir infekcijos rizika. Be to, transplantuoti riebalai gali suteikti natūralų rezultatą, laikui bėgant integruodamiesi į aplinkinius audinius.

Rekonstrukcija lopu. Kai numatomi didesni defektai arba kai reikia didesnės rekonstrukcijos, gali būti naudojami lopiai. Lopai gali būti vietiniai, regioniniai ir laisvieji, atsižvelgiant į audinio šaltinį ir jo perkėlimo į defekto vietą metodą [12].

Vietiniai lopiai yra audinių segmentai, perkeliama ant defekto, išlaikant pradinį aprūpinimą kraujau. Jie idealiai tinka mažesniems dilbio defektams, nes puikiai pavyksta suderinti spalvą ir tekstūrą.

Regioniniai lopiai apima audinių perkėlimą iš gretimos srities į dilbį, pasikliaujant konkrečia kraujagysle, taip siekiant išsaugoti audinio gyvybingumą. Šie lopiai gali padengti didesnius defektus ir prireikus užtikrinti funkcinį raumenų perkėlimą.

Laisvieji lopiai yra sudėtingiausias rekonstrukcinis variantas, kai audinys visiškai atskiriamas nuo pradinės vietos ir vėl pritvirtinamas prie defekto vietos, naudojant mikrovaskulinius metodus. Šis metodas sudaro galimybę perkelti įvairius audinius, įskaitant raumenis, kaulus ir odą, iš tolimų vietų, suteikiant lankstumo, šalinant didelius defektus.

Nervų rekonstrukcija. Tais atvejais, kai pažeidžiamas radialinis nervas, taip pat gali prireikti nervo rekonstrukcijos. Metodai apima chirurginę nervo plastiką, kai nervo segmentas iš kitos kūno dalies naudojamas pažeisto nervo tarpui užpildyti, ir nervų perkėlimą, kai netoliese esantis mažiau svarbus nervas nukreipiamas, siekiant atkurti pažeistos vietos funkciją [13].

Nervų išsaugojimo ir rekonstrukcijos chirurginiai metodai

Mikrochirurginė disekcija. Pradinis žingsnis dažnai apima kruopščią mikrochirurginę disekciją, siekiant atskirti naviką nuo nervo. Šiam kruopštumo reikalaujančiam procesui reikalingos išsamios žinios apie dilbio anatomiją ir patirtis mikrochirurgijos srityje, kad pavyktų išvengti nervų skaidulų pažeidimo.

Tiesioginis nervo atkūrimas. Jei nervas netyčia sužalojamas arba jį reikia perpjauti, norint visiškai pašalinti naviką, gali būti įmanoma tiesioginė neurorafija, sujungiant dvi nervo dalis (nervų atkūrimas) tais atvejais, kai galima jas pasiekti, nesudarant nervo įtampos.

Chirurginė nervo plastika. Kai yra tarpų, kurių negalima tiesiogiai pasiekti nesudarant nervo įtampos, defektui pašlinti gali būti naudojami autologiniai nervų transplantatai (paimti iš kitos paciento kūno vietos, pavyzdžiui, blauzdinio nervo). Taikant šį metodą, palaikomas nervinių skaidulų ataugimas per tarpą.

Nervų perkėlimas. Tais atvejais, kai radialinio nervo segmentas nefunkcionuoja arba tarpo negalima užpildyti, galima atlikti nervų perkėlimą. Tai apima netoliese esančio, mažiau svarbaus nervo nukreipimą, siekiant atkurti paveiktų raumenų funkciją.

Papildomos terapijos. Pooperaciniu laikotarpiu taikomos papildomos terapijos, tokios kaip elektrostimuliacija ir tikslinė fizinė terapija, atlieka svarbų vaidmenį, siekiant maksimaliai padidinti funkcinį atsivėlavimą. Taikant šias intervencijas, siekiama pagerinti nervų regeneraciją ir perorientuoti raumenis taip, kad jie reaguotų į atkurtus nervinius signalus.

Išvados

1. Dėl svarbių dilbio funkcijų ir sudėtingos anatomijos desmoidiniai navikai – reti gerybiniai fibroziniai navikai – kelia didelių iššūkių, kai pažeidžia radialinį nervą. Nors šie navikai yra gerybiniai, jų gydymas reikalauja didelio

kruopštumo, kad naviko pašalinimas būtų suderintas su nervų funkcijos išsaugojimu.

2. Diagnozuojant ir gydant desmoidinius navikus, susijusius su radialiniu nervu, reikalingas daugiadalykis požiūris, apimantis pažangų vaizdinį diagnozavimą bei chirurginio ir nechirurginio gydymo derinį, pritaikytą kiekvieno paciento konkrečiai situacijai. Chirurginis gydymas orientuojasi į nervų išsaugojimą ir gali apimti naujoviškus rekonstrukcinius metodus, skirtus funkcijos atkūrimui.

3. Rekonstrukcinė chirurgija, įskaitant chirurginę nervo plastiką, nervų perkėlimą ir papildomą terapiją, atlieka lemiamą vaidmenį atsigavimo laikotarpiu, siekiant ne tik pašalinti naviką, bet ir atkurti plaštakos bei riešo funkcijas. Šioms intervencijoms reikia turėti patirties mikrochirurgijos srityje ir išsamių žinių apie dilbio anatomiją, todėl specializuota priežiūra yra itin svarbi gydant šiuos sudėtingus atvejus.

Literatūra

- Dalit A, Karen M, Alexander M. Congenital Desmoid Tumor of the Cheek: A Clinicopathological Case Report. *Eplasty* 2009;9:e52.
- Peng PD, Hyder O, Mavros MN, Turley R, Groeschl R, Firoozmand A, et al. Management and Recurrence Patterns of Desmoids Tumors: A Multi-institutional Analysis of 211 Patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4036-42. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2634-6>
- Bektas M, Bell T, Khan S, Tumminello B, Fernandez MM, Heyes C, Oton AB. Desmoid Tumors: A Comprehensive Review. *Adv Ther* 2023;40(9):3697-722. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02592-0>
- Federman N. Molecular pathogenesis of desmoid tumor and the role of γ -secretase inhibition. *NPJ Precis Oncol* 2022;6(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00308-1>
- Savvidou OD, Koutsouradis P, Bolia IK, Kaspiris A, Chloros GG, Papagelopoulos PJ. Soft tissue tumours of the elbow: current concepts. *EFORT Open Rev* 2019;4(12):668. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.190002>
- Simonetti I, Bruno F, Fusco R, Cutolo C, Setola SV, Patrone R, et al. Multimodality Imaging Assessment of Desmoid Tumors: The Great Mime in the Era of Multidisciplinary Teams. *J Pers Med* 2022;12(7):1153. <https://doi.org/10.3390/jpm12071153>
- Casillas J, Sais GJ, Greve JL, Iparraguirre MC, Morillo G. Imaging of intra- and extraabdominal desmoid tumors. *Radiographics* 1991;11(6):959-68. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749859>
- Prodinger PM, Rechl H, Keller M, Pilge H, Salzmann M, Von Eisenhart-Rothe R, et al. Surgical resection and radiation therapy of desmoid tumours of the extremities: results of a supra-regional tumour centre. *Int Orthop* 2013;37(10):1987. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1942-1>
- Gallucci GL, Boretto JG, De Carli P. Desmoid tumor of the forearm. *Reconstructive surgery and functional result. Chir Main* 2009;28(5):326-9. <https://doi.org/10.1016/j.main.2009.08.001>
- Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid Tumors: Clinical Features and Treatment Options for Advanced Disease. *Oncologist* 2011;16(5):682-93. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0281>
- Mojallal A, Foyatier JL. Historical review of the use of adipose tissue transfer in plastic and reconstructive surgery. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;49(5):419-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9350545/>
- Saber AY, Hohman MH, Dreyer MA. Basic Flap Design. *StatPearls* 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563252/>
- Grinsell D, Keating CP. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. *Biomed Res Int* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/698256>

RADIAL NERVE DESMOID TUMORS MANAGEMENT

P. Belkevič, M. Vrublevski

Keywords: radial nerve tumors, desmoid tumors, treatment.
Summary

This literature review addresses the challenges of diagnosing and treating desmoid tumors affecting the radial nerve, a rare benign fibrous neoplasm arising from musculoaponeurotic structures. With an incidence of 2-4 cases per million per year, these tumors pose significant challenges due to the critical functions and complex anatomy of the forearm. The review explores the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostics, and treatment of these tumors, emphasizing the importance of a multidisciplinary approach. Surgical strategies prioritize nerve preservation and function restoration, highlighting the roles of reconstructive surgery, nerve grafting, and transfers.

Correspondence to: patricija.belkevic@gmail.com

Gauta 2024-05-23

ANGIOIDINĖS TINKLAINĖS JUOSTOS – NUO PATOFIZIOLOGIJOS IKI ŠIUOLAIKINIO GYDYMO

Erika Butkutė¹, Ieva Baužaitė¹, Vilma Jūratė Balčiūnienė²

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

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,
Akių ligų klinika

Raktažodžiai: angioidinės juostos, Brucho membrana, elastinė pseudoksantoma, gyslainės neovaskuliarizacija (GNV), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai (anti-KEAF), fotodinaminė terapija (FDT).

Santrauka

Angioidinės juostos – tai retas tinklainės pažeidimas, kuris gali komplikuotis gyslainės neovaskuliarizacija ir pabloginti regėjimo aštrumą. Šios juostos – tai Brucho membranos plyšimai, kurie atsiranda dėl elastinių skaidulų mineralizacijos ir fragmentacijos. Jos paprastai susiformuoja aplink regos nervo diską ir sklinda nuo jo, todėl pavadintos angioidinėmis arba panašiomis į kraujagysles juostomis. Daugiau nei pusė pacientų, kuriems nustatytos angioidinės juostos, turi gretutinę ligą. Angioidinės juostos gali būti idiopatinės arba susijusios su sisteminėmis ligomis, tokiomis kaip elastinė pseudoksantoma, Pedžeto (Paget) liga, Ehlers-Danlos sindromas, hemoglobopatijos ar kitos kolageno ligos. Pacientams, turintiems angioidinių juostų, po nedidelės traumos gresia subretininis kraujavimas, o pagrindinė komplikacija, sukianti regos sutrikimus, yra gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Diagnozuojant angioidines juostas atliekami išsamūs tyrimai, tokie kaip optinė koherentinė tomografija arba fluorescencinė angiografija. Gydytas apima kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių (anti-KEAF) injekcijas bei lazerinę terapiją. Reguliarus stebėjimas, gyvenimo būdo pokyčiai ir emocinė parama yra svarbūs angioidines juostas turinčių pacientų priežiūros komponentai.

Įvadas

Angioidinės juostos - tai degeneruoti ir mineralizuoti Brucho membranos įtrūkimai, kuriuos 1889 m. pirmą kartą aprašė R. Doyne. Angioidinės juostos, dar žinomos kaip Knapp juostos arba Knapp dryžiai (angl. Knapp striae),

pavadintos garsaus vokiečių ir amerikiečių oftalmologo Jacob Hermann Knapp (1832-1911) garbei, kuris pirmasis pavartojo terminą „angioidinė juosta“ [1]. Šis amerikiečių oftalmologas angioidines juostas apibūdino kaip vingiuotas linijas, kurios yra didesnės už akies dugno kraujagysles, rusvos spalvos ir tęsiasi tolyn nuo regos nervo disko [2]. Pacientams, turintiems angioidinių juostų, regėjimo aštrumas gali reikšmingai sumažėti dėl gyslainės antrinės neovaskuliarizacijos, subretininio kraujavimo ar angioidinių juostų plitimo link centrinės įdubos [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti bei susisteminti literatūrą apie angioidines juostas, pabrėžiant angioidinių juostų epidemiologiją, sisteminės asociacijas, patofiziologiją, histologiją, genetiką, komplikacijas, diagnostiką ir galimus angioidinių juostų gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta naudojantis Medline (PubMed), UpToDate ir Google Scholar elektroninėmis duomenų bazėmis, naudojant raktažodžius. Pasirinktas 2009–2024 metų laikotarpis bei literatūros šaltiniai tik anglų kalba. Atrinkta, išanalizuota ir apibendrinta 21 straipsnis.

Tyrimo rezultatai

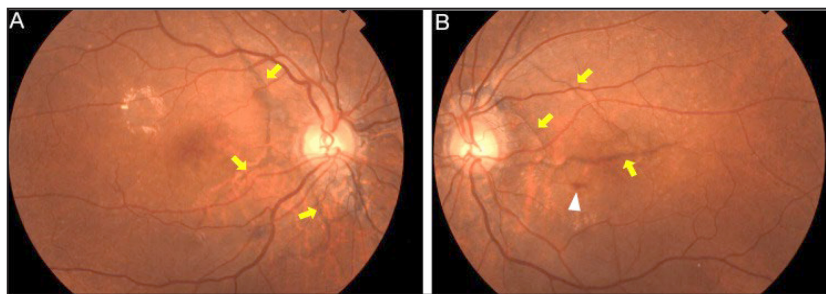
Epidemiologija. Dažniausiai angioidinių juostų atsiradimo pradžia būna tarp antrojo ir penktojo dešimtmečio, taip pat priklausomai nuo pagrindinės sisteminės ligos. Angioidinės juostos yra paveldima tinklainės liga, kuriai būdingas šeiminis polinkis, nors paveldėjimo modelis dar nėra žinomas. 1896 m. E. de Schweinitz pirmą kartą aprašė šią ligą broliams, nors ji taip pat pasireiškė broliams ir seserims bei kitiems šeimos nariams. 2004 m. buvo pranešta apie idiopatinės angioidines juostas identiškiems dvyniams, neturintiems jokių susijusių sisteminių ligų. Kol kas nėra žinoma apie angioidinių juostų atsiradimą naujagimiams ar kūdikiams,

o jaunesniems nei 10 metų pacientams jos pasitaiko retai [1]. 2023 metais Japonijoje atliktas pirmas populiacinis tyrimas, kurio tikslas buvo išsiaiškinti angioidinių juostų epidemiologiją. Tyrimo rezultatai parodė, jog pacientų, kuriems buvo nustatytos angioidinės juostos ir gretutinė liga elastinė pseudoksantoma, vidutinis mirties amžius buvo mažesnis už vidutinę tikėtiną gyvenimo trukmę Japonijos populiacijoje [3].

Sisteminės asociacijos. Daugiau kaip 50 % pacientų, kuriems nustatytos angioidinės juostos, serga pagrindine sisteminė liga [4]. Svarbiausia angioidinių juostų sisteminė asociacija yra elastinė pseudoksantoma arba Grönblad-Strandberg sindromas – autosominė recesyvinė liga, kurią sukelia 16 chromosomos ABCC6 geno mutacija. Beveik visiems šia liga sergantiems pacientams angioidinės juostos atsiranda praėjus 20 metų po pirmosios diagnozės nustatymo [5]. Ši liga pažeidžia ne tik akis, bet ir odą, virškinamąjį traktą bei širdies ir kraujagyslių sistemą, sukeldama gyvybei pavojingų komplikacijų [4]. Odos pakitimai apima mikropapules, kurios dažniausiai aptinkamos ant šoninių kaklo paviršių. Šias papules skiria normalios odos vagelės, suteikiančios žąsies odos išvaizdą. Dėl kraujagyslių elastinių skaidulų pakitimo gali atsirasti hipertenzija, miokardo išemija, insultas ir kitos hemoraginės komplikacijos. Virškinamajame trakte taip pat gali atsirasti dauginės kraujosruvos [2]. Kitos dažnos sisteminės ligos yra Paget liga, Ehlers-Danlos sindromas, Marfan sindromas, hemoglobopatijos ir hiperkalcemija. Šios ligos gali turėti įtakos elastiniam ar kolageniniam Brucho membranos sluoksniams. Be minėtų dažnai pasireiškiančių ligų, susijusių su angioidiniais dryžiais, galimos ir šios klinikinės išraiškos: akromegalija, abetalipoproteinemija, odos kalcinozė, difuzinė lipomatozė, mikrosomija,

trumparegystė, paveldima sferocitozė, hemochromatozė, trauma, įgyta hemolizinė anemija, hipertenzinė koronarinė liga, lėtinė įgimta hiperfosfatemija, Sturge-Weber sindromas, neurofibromatozė, cukrinis diabetas, epilepsija ir senatvinė elastozė [1]. 2017 metais buvo aprašytas atvejis, kai pacientas, turintis angioidines juostas, sirgo labai reta autosomine dominantine Camurati-Engelmann liga. Šiai ligai būdinga abipusė simetriška ilgųjų kaulų diafizės hiperostozė su progresuojančiu metafizės ir kaulų orbitos peraugimu, bei regos nervo kanalo stenozė [6]. Yra ir pavienių angioidinių juostų atvejų, kai akivaizdaus ryšio su pagrindine sisteminė liga nėra. Šie atvejai yra reti ir vadinami idiopatiniais. Dažniausiai jie pasitaiko vyresnio amžiaus pacientams [4].

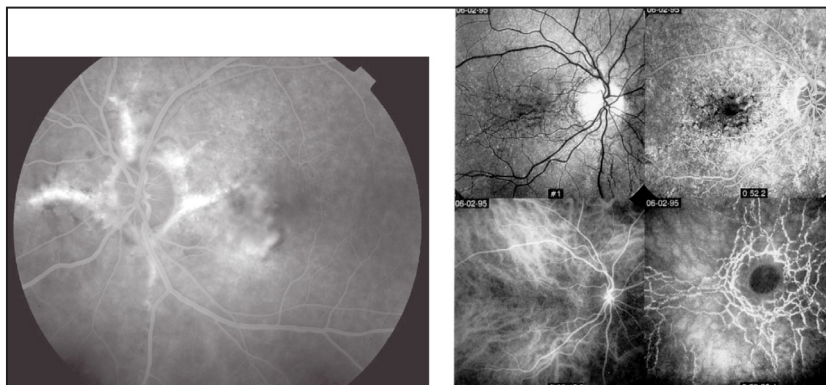
Patofiziologija. Angioidinių juostų formavimosi patogenezę lemia Brucho membranos mineralizacija – kalcio elementų kaupimasis. Brucho membrana – tai elastino ir kolageno turintis sluoksnis, skiriantis pigmentinį epitelį ir gyslaine bei dalyvaujantis maistinių medžiagų ir metabolitų pernašoje tarp jų. Dėl progresuojančios kalcifikacijos Brucho membrana tampa trapi ir plyšta. Įtrūkimai susiformuoja aplink regos nervą ir sklinda į periferiją, atidengdami gyslainės kapiliarus, kuriems būdinga angioidinė išvaizda. Juostų spalva gali būti nuo



1 pav. Akių dugno nuotraukos

A - dešinioji akis; matomos angioidinės juostos (nuo regos nervo disko srities į peripapiliarinę sritį besidriekiančios juostelės), pažymėtos geltonomis rodyklėmis;

B - kairioji akis; angioidinės juostos (nuo regos nervo disko srities iki perikapiliarinės srities besidriekiančios juostos) (geltonos rodyklės). Stebima tinklainės kraujosruva ties geltonąja dėme (balta rodyklė)



2 pav. Kairiosios akies fluorescencinė angiografija

Matomos angioidinės juostos, komplikuotos gyslainės neovaskuliarizacija

3 pav. Ankstyvosiose ICGA fazėse makulos srityje aptinkami tik keli hipofluorescenciniai taškai (apačioje kairėje). Vėlyvuojų ICGA laikotarpiu matomas gerai išryškintas fluorescencinis tinklas, daugiausia peripapiliarinėje srityje (viršuje dešinėje).

raudonos iki juodos, priklausomai nuo pigmentacijos kiekio gyslainėje (1 pav.) [7]. Kiti požymiai, kurie gali pasireikšti – tai apelsino žievelės (peau d'orange) arba tinklainės įdubimas, židininiai chorioretinaliniai randai (lašišos dėmės) ar regos nervo drūzos, kurios dažnai gali atsirasti anksčiau nei angiodinės juostos. Kai kuriems Paget liga sergantiems pacientams taip pat gali būti ir regos nervo atrofija [8]. Ankstyvosiose stadijose Brucho membrana sustorėja ir (arba) joje sumažėja pigmento granuliu. Tinklainės pigmentiniame epitelyje susidaro pigmento gumuliukai. Ilgainiui daugumai pacientų pro angiodinius dryžius dėl augimo faktorių modifikacijos išauga trapios naujos kraujagyslės – formuojasi gyslainės neovaskuliarizacija. Serumo ar kraujo nutekėjimas iš šių kraujagyslių fokaliai atskiria virš jų esančius tinklainės fotoreceptorius, todėl iškreipiamas regėjimas. Pažeidimai, per kuriuos išteka serumas arba kraujas, gyja negrįžtamais randais. Jei šie randai apima geltonąją dėmę, tai gali sukelti nuolatinį centrinio regėjimo praradimą ir aklumą. Angiodinių juostų formavimasis ypač būdingas pacientams, sergantiems elastine pseudoksantoma. Šios ligos metu dėl antiminerlizacijos faktoriaus trūkumo kalkėja jungiamieji audiniai, kuriuose yra daug elastinių skaidulų. Pastebėta, kad, nepriklausomai nuo pagrindinės sisteminės ligos, angiodinių juostų fenotipinė išvaizda yra panaši. Tai rodo, kad egzistuoja molekulinės sąsajos su minėto antiminerlizacijos faktoriaus trūkumu [1,9].

Histologija. 1938 m. buvo patvirtinta, kad angiodinės juostos nėra kraujagyslinės kilmės, o rodo Brucho membranos pažeidimus. Naudojant hematoksiliną - eoziną bei elastinio audinio dažus Brucho membranos mėginiuose histologiškai buvo rasta daugybė smulkių pažeidimų ir įtrūkimų, o kai kurioms sritims būdingas suskilinėjimas ir fragmentacija [1]. Taip pat pacientų, sergančių elastine pseudoksantoma, histopatologiniai tyrimai parodė, kad Brucho membranoje yra kalcio nuosėdų, turinčių keletą gerai atskirtų plyšių. Elektroninės mikroskopijos tyrimai parodė, kad šioje plokštelėje yra daug granuliomatozinės medžiagos, o tai patvirtina patologinių elastinių skaidulų susidarymo teoriją. [10].

Genetika. Angiodinės juostos yra susijusios su genetiškai pokyčiais, kurie buvo išsamiai ištirti pacientams, sergantiems elastine pseudoksantoma. Šiems pacientams buvo rastos mutacijos ABCC6 gene, esančiame 16p13.1 chromosomoje. Šis genas dažniausiai randamas hepatocituose ir inkstų ląstelėse, kiek mažiau - audiniuose, susijusiuose su šios ligos klinikišku fenotipu. Jis koduoja baltymą, kuris atlieka mažos molekulinės masės anijoninių konjugatų transmembraninio transporterio funkciją. Šis baltymas, kurį koduoja ABCC6 genas, gali būti vienos ar daugiau molekulių, slopinančių elastinių skaidulų kalkėjimą, pernešėjas [1,4,9]. Japonijos gyventojų tyrimai suteikia naujų įrodymų,

kad ABCC6 geno variantai yra labai svarbūs aiškinantis ne tik elastinės pseudoksantomos patogenezę, bet taip pat ir angiodinių juostų atsiradimą, bent jau šios etninės grupės atstovams. Autoriai aprašė 4 variantus, susijusius su angiodinių dryžių atsiradimu, t.y. p.Q378X, p.V848CfsX83, p.R1357W ir p.R419Q. Tai rodo, kad ABCC6 mutacijų profilis skiriasi Azijos ir Europos populacijose [11].

Komplikacijos. Angiodinės juostos dažniausiai būna besimptomės. Regėjimo pablogėjimas gali atsirasti dėl angiodinės juostos įtraukimo į geltonąją dėmę, plyšimo angiodinės juostos srityje, sukeliančio subretininių kraujavimų geltonojoje dėmėje, ar esant kraujagyslinei neovaskuliarizacijai, kurios metu gali atsirasti iškreiptas centrinis matymas. Subretininis kraujavimas dėl kraujagyslinio dangalo plyšimo po traumos, gyslainės neovaskuliarizacija sukelia intraretininių ar subretininių kraujavimų (arba eksudatų), po kurio gali likti randas, sukiantis regėjimo pablogėjimą [5].

Diagnostika. Angiodinių juostų nustatymas kartais gali būti sunkus – tam reikia atidžiai apžiūrėti užpakalinį akies polių. Diagnostikai naudojami įvairūs akių ištyrimo metodai, įskaitant retinografiją, autofluorescenciją, optinę koherentinę tomografiją (OKT), OKT su angiografija, fluorescencinę angiografiją (FAG) bei indocianino žalumo angiografiją (ICGA). Pacientams, turintiems angiodinių juostų, turėtų būti atliktas išsamus akių tyrimas, įskaitant regėjimo aštrumo tyrimą, refraktometriją, tonometriją, priekinio segmento tyrimą plyšine lempa, oftalmoskopija, tinklainės FAG ir OKT. Angiodinės juostos oftalmoskopijoje matomos kaip netaisyklingos tamsiai raudonos ar rudos spalvos juostos, esančios giliai tinklainėje ir sklindančios nuo regos nervo disko [12]. Nors angiodinės juostos paprastai diagnozuojamos remiantis oftalmoskopija, FAG gali būti naudinga, jei oftalmoskopiniai duomenys yra nepakankami arba abejotini. FAG tyrimo metu angiodinės juostos yra nevienodai hiperfluorescencinės, priklausomai nuo jas dengiančio tinklainės pigmentinio epitelio būklės (2 pav.) [13]. Indocianino žalumo angiografija (ICGA) gali būti naudinga kai kuriais retais atvejais, kai oftalmoskopija ir fluorescencinė angiografija negali patvirtinti angiodinių juostų. Angiodiniai dryžiai ICGA nuotraukoje yra ryškesni nei FAG ir akių dugno nuotraukoje (3 pav.) [1,12,14,15]. Optinė koherentinės tomografijos angiografija yra neinvazinė priemonė, kuri leidžia nustatyti antrinę GNV, atsiradusią dėl angiodinių juostų, ir įvertinti GNV aktyvumą [16]. Regėjimo iškraipymą galima užfiksuoti Amslerio tinkleliu, kuris yra ankstyva diagnostinė priemonė pacientui. Iš tiesų visi pacientai, kurie turi angiodinių dryžių, turėtų turėti Amslerio tinklelį ir reguliariai jį naudoti, kad būtų galima aptikti ankstyvus centrinio regėjimo iškraipimus [17].

Gydymas. Pagrindinis terapijos tikslas – gydyti antrinę gyslainės neovaskuliarizaciją ir išlaikyti ją neaktyvią, kad

būtų galima išsaugoti regėjimą. Prieš pradėdant taikyti anti-KEAF terapiją, angioidinių juostų gydymui buvo naudojama argono lazerio fotokoaguliacija. Jos taikymas buvo nutrauktas dėl nevienareikšmiškų rezultatų bei tendencijos sukelti tinklainės audinių pažeidimus, subretinines kraujosruvas ir regėjimo pablogėjimą. Transpupilinė termoterapija ir invaziniai chirurginiai metodai, tokie kaip geltonosios dėmės translokacija ir subretininė ekstrakcija, taip pat nedavė didelės naudos – buvo stebimi dažni GNV recidyvai. Fotodinaminė terapija (FDT), kuri iš pradžių buvo pradėta taikyti remiantis ankstyva sėkme gydant klasikinę GNV, atsiradusią dėl šlapiosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos (AGDD), vėliau buvo pradėta taikyti ir su angioidinėmis juostomis susijusiai GNV gydyti. Nepaisant pradinio rezultato, vėlesni tyrimai parodė, kad regėjimo aštrumas nepasikeitė arba nežymiai pagerėjo, net ir sulėtėjus ligos progresavimui. Apskritai, FDT taikymas kaip monoterapija buvo nesėkmingas, nes reikėjo daugkartinių intervencijų, kurios sukėlė daugiau Brucho membranos pažeidimų ir vėlesnių recidyvų [1,4,14]. Pradėjus taikyti anti-KEAF terapiją, labai pasikeitė pacientų, kuriems GNV išsivystė dėl antrinės šlapiosios AGDD ir kitų priežasčių, regėjimo rezultatai. Anti-KEAF preparatai buvo pradėti naudoti ir angioidinių juostų turintiems pacientams, bei tiems, kuriems dėl šių juostų išsivystė GNV. Trys pagrindiniai anti-KEAF preparatai, naudojami kaip monoterapija antrinei GNV gydyti, yra ranibizumabas, afliberceptas ir bevacizumabas. Paskelbta daug tyrimų ir jų rezultatų, kuriuose aprašomi šių trijų anti-KEAF preparatų vizualiniai ir anatomiciniai rezultatai. Tyrimai rodo, kad visi trys anti-KEAF preparatai padeda bent jau stabilizuoti regėjimo aštrumą, nepriklausomai nuo pagrindinės sisteminės angioidinių juostų priežasties, bei apsaugo nuo GNV išsivystymo į randą. Šis gydymo būdas taip pat sumažina tinklainės storį, tačiau tai nebūtinai reiškia regėjimo aštrumo pagerėjimą. Be to, anksčiau ranibizumabu gydytoms akims, kurios nereagavo į gydymą, perėjimas prie aflibercepto, atrodo, yra saugus ir perspektyvus pasirinkimas [4]. Pastaruoju metu klinikinėje praktikoje pradėtas naudoti naujas anti-KEAF preparatas faricimabas, ypač šlapiosios amžinės geltonosios dėmės degeneracijos ir diabetinės geltonosios dėmės edemos gydymui. Kadangi šis naujas terapinis preparatas pradėtas naudoti labai neseniai, nepavyko rasti duomenų, kuriuose būtų aprašytas antrinės GNV dėl angioidinių juostų gydymas šiuo vaistu. Faricimabas tampa vis labiau naudojamas, todėl greičiausiai tik laiko klausimas, kada tokie pranešimai bus paskelbti [18,19]. Literatūros šaltiniuose pateikiami duomenys rodo, kad anti-KEAF preparatų vartojimas yra saugus. Aktuali susirūpinimą kelianti tema yra teorinė smegenų ir širdies kraujagyslių komplikacijų rizika pacientams, sergantiems elastine pseudoksantoma,

tačiau šiuo metu dar nėra įrodyta, kad tokių įvykių dažnis šiems pacientams būtų didesnis. Literatūroje yra pranešimų apie įvairius gydymo būdų derinius. Aprašytas FDT derinys su bevacizumabu, tačiau rezultatai nesiskyrė nuo monoterapijos anti-KEAF preparatu. Straipsniuose minimas dar vieno atvejo aprašymas apie kombinuotą FDT derinį su intravitrealiniu triamcinolonu, tačiau šis gydymas nebuvo efektyvesnis už monoterapiją FDT [4]. Svarbu pabrėžti, jog šiuo metu turimais gydymo būdais ligos progresą galima sulėtinti, tačiau visiškai išgydyti neįmanoma [1].

Rekomendacijos. Oftalmologui diagnozavus angioidines juostas, pacientą reikėtų ištirti ir dėl kitų sisteminių ligų. Svarbu nepamiršti, kad su angioidinėmis juostomis susijusios komplikacijos dažnai pasireiškia darbingo amžiaus pacientams [20]. Be to, šių pacientų akys gali būti lengvai pažeidžiamos po bukos traumos į akį, todėl kontaktinio sporto metu rekomenduojami apsauginiai akiniai [21].

Išvados

1. Angioidinės juostos – tai Brucho membranos įtrūkimai, atsirandantys dėl elastinių skaidulų mineralizacijos ir fragmentacijos, kurių pagrindinė komplikacija yra gyslainės neovaskuliarizacija, pabloginanti regėjimo aštrumą.

2. Ši būklė dažnai nustatoma kartu su sisteminėmis ligomis, pavyzdžiui, elastine pseudoksantoma, Paget liga, Ehlers-Danlos sindromu, hemoglobopatijomis ar kitomis kolageno ligomis.

3. Angioidinės juostos paprastai diagnozuojamos remiantis oftalmoskopija. Jei oftalmoskopiniai duomenys nėra pakankami, galima atlikti fluorescencinę angiografiją. Indocianino žalumo angiografija gali būti naudinga kai kuriais retais atvejais, kai oftalmoskopija ir fluorescencinė angiografija negali patvirtinti angioidinių juostų.

4. Gydymui buvo taikyti įvairūs metodai, tokie kaip argono lazerio fotokoaguliacija, transpupilinė termoterapija, invaziniai chirurginiai metodai, fotodinaminė terapija (PDT), kurie pasižymėjo perspektyviais, tačiau trumpalaikiais rezultatais. Šiuo metu pagrindinis gydymo metodas remiasi anti-KEAF preparatų vartojimu. Naudojant šiuo metu prienamą priemonę, ligos progresas gali būti sulėtintas, bet jos visiškai išgydyti neįmanoma.

Literatūra

1. Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodosiadis G, et al. Angioid Streaks: A comprehensive review from pathophysiology to treatment. *Retina* 2019;39(1):1-11.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002327>
2. Belfaiza S, Mouzarii Y, Oubaaaz A. Angioid Streaks: Report of A Case. *European Journal of Medical and Health Sciences*

- 2023;5(1):6-7.
<https://doi.org/10.24018/ejmed.2023.5.1.1604>
3. Penas SC, Resende JA, Sousa AR, Carneiro ÂV, Reis FF. Central serous chorioretinopathy and angioid streaks: coincidental? *BMC Ophthalmol* 2022;22(1).
<https://doi.org/10.1186/s12886-022-02566-w>
 4. Tsokolas G, Tossounis C, Tyradellis S, Motta L, Panos GD, Empepidis T. Angioid Streaks Remain a Challenge in Diagnosis, Management, and Treatment. *Vision (Basel)* 2024; 8(1):10.
<https://doi.org/10.3390/vision8010010>
 5. Tripathy K, Quint JM. Angioid Streaks. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538151/>
 6. Tugcu B, Sezer T, Elbay A, Özdemir H. Angioid streaks in a case of Camurati-Engelmann disease. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(7):628-30.
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_910_16
 7. Takeuchi T, Hirai H, Ogata N, Ueda T. En-Face Optical Coherence Tomography Is Useful for Assessing Striated Lesions in Angioid Streaks: A Case Report. *Cureus* 2023;15(9).
<https://doi.org/10.7759/cureus.45983>
 8. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(1):81.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S4682>
 9. Pseudoxanthoma elasticum. UpToDate.
https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/pseudoxanthoma-elasticum?search=angioid%20streaks&source=search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=1
 10. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(1):81.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S4682>
 11. Katagiri S, Negishi Y, Mizobuchi K, Urashima M, Nakano T, Hayashi T. ABCC6 Gene Analysis in 20 Japanese Patients with Angioid Streaks Revealing Four Frequent and Two Novel Variants and Pseudodominant Inheritance. *J Ophthalmol* 2017;2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/1079687>
 12. Nguyen JK, Heier JS. Choroidal neovascularization secondary to inflammation, infection, and myopia. *Retinal Pharmacotherapy*. 2010;162-9.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0603-1.00028-4>
 13. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Ther Clin Risk Manag* 2008;5(1):81-9. <https://www.dovepress.com/angioid-streaks-clinical-course-complications-and-current-therapeutic-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S4682>
 14. Korol AR, Rostel V V. Angioid streaks of the retina. *J Ophthalmol (Ukraine)* 2021;2:46-54.
<https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202124654>
 15. Pece A, Avanza P, Introini U, Brancato R. Indocyanine green angiography in angioid streaks. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(3):261-5.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1997.tb00769.x>
 16. Corbelli E, Carnevali A, Marchese A, Cicinelli MV, Querques L, Sacconi R, et al. Optical coherence tomography angiography features of angioid streaks. *Retina* 2018;38(11):2128-36.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001859>
 17. Pseudoxanthoma elasticum. UpToDate.
https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/pseudoxanthoma-elasticum?search=angioid%20streaks&source=search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=1
 18. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2022;399(10326):729-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085502/>
 19. Khanani AM, Aziz AA, Khan H, Gupta A, Mojumder O, Saulebayeva A, et al. The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study - 6 month results. *Eye* 2023;37(17):3574-81.
<https://doi.org/10.1038/s41433-023-02553-5>
 20. Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. *Retina* 2013;33(7):1300-14.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182914d2b>
 21. Issa PC, Finger RP, Holz FG, Scholl HPN. Multimodal imaging including spectral domain OCT and confocal near infrared reflectance for characterization of outer retinal pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5913-8.
<https://doi.org/10.1167/iovs.09-3541>

ANGIOID RETINAL STREAKS – FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CURRENT THERAPEUTIC MANAGEMENT

E. Butkutė, I. Baužaitė, V. J. Balčiūnienė

Keywords: angioid streaks, Bruch's membrane, pseudoxanthoma elasticum, choroidal neovascularization (CNV), anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGF), photodynamic therapy (PDT).

Summary

Angioid streaks are a rare condition that affects the retina. The condition can lead to complications such as choroidal neovascu-

larization and vision loss. Angioid streaks are caused by cracks in Bruch's membrane. These cracks are caused by mineralization and fragmentation of the elastic fibers in Bruch's membrane. Angioid streaks typically form around the optic nerve and radiate outward from it, which is why they are called angioid, or vessel-like, streaks. More than half of people with angioid streaks have an underlying systemic condition. Angioid streaks can be idiopathic or associated with systemic disorders such as Pseudoxanthoma elasticum, Paget's disease, Ehlers-Danlos syndrome, hemoglobinopathies, or other collagen disorders. People with angioid streaks are at risk of subretinal hemorrhage, a type of bleeding that occurs under the retina, after even minor trauma. The main complication of

angioid streaks that leads to vision loss is choroidal neovascularization (CNV). Diagnosis of angioid streaks is based on detailed tests such as optical coherence tomography or fluorescence angiography. Treatment for angioid streaks includes injections of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors and laser therapy. Regular monitoring, lifestyle changes, and emotional support are important components of comprehensive care for individuals with angioid streaks.

Correspondence to: erikabutkute5@gmail.com

Gauta 2024-05-23

DUBENS DUGNO TRENIRAVIMO EFEKTYVUMAS MAŽINANT MOTERŲ ŠLAPIMO NELAIKYMO SIMPTOMUS

Emilija Drupaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: šlapimo nelaikymo gydymas, dubens dugno treniravimas, fizioterapija.

Atrinkta tinkama mokslinė literatūra apžvelgiama šiame darbe.

Santrauka

Šlapimo nelaikymas – tai nevalingas šlapimo pasišalinimas, kurį patiria per 60% pasaulio moterų. Dubens dugno treniravimas yra viena iš pirminių šlapimo nelaikymo simptomų gydymo būdų, nereikalaujanti medicininių intervencijų. Treniravimo metodų yra daugybė – pacientės pačios gali pasirinkti joms labiausiai patinkančią treniravimo metodą, o sportuojant ilgą laiką galima pajauti simptomų sumažėjimą ar išnykimą. Atlikti moksliniai tyrimai, siekiantys išsiaiškinti dubens dugno treniravimo efektą šiai disfunkcijai gydyti įrodo treniruočių naudą šlapimo nelaikymo gydymui.

Įvadas

Šlapimo nelaikymas – daugelį moterų kankinanti dubens dugno raumenų disfunkcija, kylanti dėl daugiaveiksnių priežasčių: didelio KMI, žalingų įpročių, nepakankamo fizinio krūvio, genetinio polinkio, gimdymų, jų kiekio ir pobūdžio [1]. Dažna moteris, susidūrusi su šiais nemaloniais šlapimo disfunkcijos sukeltais simptomais, ieško veiksmingų būdų sustiprinti dubens dugno raumenis ir jų funkciją, kadangi nevalingas šlapinimasis trikdo ne tik fiziškai, bet ir psichologiškai [2]. Dubens dugno raumenų treniravimas, remiantis įvairia moksline literatūra, yra pirmo pasirinkimo šlapimo ir išmatų nelaikymo simptomų mažinimo metodas [3], kurį galima atlikti buitinėje aplinkoje, todėl įmanoma išvengti medicininių intervencijų šiai disfunkcijai gydyti.

Tyrimo tikslas – apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą, siekiant išsiaiškinti dubens dugno treniravimo efektyvumą moterų šlapimo nelaikymo simptomų mažinimui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo metodas – atlikta mokslinės literatūros apžvalga anglų kalba PubMed duomenų bazėje. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: „pelvic floor muscle training for urinary incontinence“ ir „urinary incontinence physiotherapy treatment“.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Šlapimo nelaikymas skirstomas į įtampos (stress urinary incontinence) ir skubos (urgent urinary incontinence). Įtampos šlapimo nelaikymas – tai tokia šlapimo nelaikymo forma, kai nevalingai pasišlapinama padidėjus pilvo ertmės slėgiui keliant sunkius daiktus, čiaudint, kosint ar juokiantis. Skubos šlapimo nelaikymas – tai staigiai kilęs nevaldomas noras pasišlapinti, gali būti sukeltas aplinkos veiksnių, tokių kaip bėgantis čiaupo vanduo ar šaltas oras. Ši disfunkcija atsiranda dėl daugiaveiksnių priežasčių, tačiau manoma, kad svarbiausia priežastis – gimdymo metu patirtas dubens dugno audinių susilpnėjimas ir vientisumo pažeidimas, kuris laikui bėgant progresuoja į šlapimo nelaikymą ar kitas dubens dugno disfunkcijas. Su šlapimo nelaikymu susiduria daugiau nei 60% moterų, todėl šios disfunkcijos prevencija ir gydymo galimybės yra ypač aktuali tema daugumai pacienčių [1].

Dubens dugno raumenų treniruotės (PFMT) gali būti įvairiausio pobūdžio ir technikos – su grįžtamuju ryšiu ir be jo, Kegelio pratimai, Cantienica metodas, Knack manevras ir kt. Anot A. Kegelio, netreniruojant dubens dugno raumenų jų masė gali sumažėti net iki 4 kartų – raumenims praradus stiprumą ir tonusą, išsivysto įvairios dubens dugno raumenų disfunkcijos, tarp jų ir šlapimo nelaikymas [4]. Naujausios Cochrane duomenų bazės sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis, 56% moterų, patiriančių įtampos šlapimo nelaikymą ir treniravusių dubens dugno raumenis teigė, jog joms pavyko sukontroliuoti nevalingo šlapinimosi epizodus [5].

Kegelio pratimai – tai sistemingi dubens dugno raumenų ir makšties sutraukinėjimai, kuriais siekiama padidinti dubens dugno raumenų tonusą ir taip stiprinti šlapimo ir išmatų valingą sulaikymą. Treniruojant dubens dugno raumenis Kegelio pratimais mažiausiai 6 savaites – stebėtas šlapimo nelaikymo simptomų sumažėjimas, stipriai pagerėjo moterų gyvenimo kokybės įvertinimas, kadangi sumažėjo su šlapimo disfunkcija susiję simptomai [4,3,6].

Knack manevras – tai toks raumenų treniravimo būdas,

kai prieš padidėjant pilvo ertmės slėgiui (čiaudint, kosint ir pan.) valingai sutraukiami dubens dugno raumenys, siekiant išvengti nevalingo šlapimo ištekėjimo. Užsiimant treniruotėmis ilgesnį laiką, įmanoma išmokyti dubens dugno raumenis susitraukti automatiškai prieš padidėjant pilvo ertmės slėgiui, ir to valingai atlikti nebereikia – tai veikia motoriniu raumenų mokymo principu [7]. Atliktas tyrimas atskleidė, jog 76,6% moterų, atlikusių Knack manevrą prieš padidėjant pilvo ertmės slėgiui, nevalingo šlapimo ištekėjimas sumažėjo, o 18,8% moterų pavyko visiškai suvaldyti nevalingo šlapimo išsiskyrimą [8].

Cantienica metodas – šveicarės B.Cantieni išrastas viso kūno treniravimo metodas, pagrįstas gyvą kūno anatomija. Pratimai skirti laikysenos, stuburo, dubens dugno treniravimui, tinkami šlapimo nelaikymo ir kitų dubens dugno disfunkcijų simptomų gydymui. Atliktas tyrimas, siekiant išsiaiškinti Cantienica treniravimo efektyvumą šlapimo nelaikymo simptomų gydymui. Tyrimo rezultatai atskleidė, jog 25 % šlapimo nelaikymą patyrusių pacienčių, atlikusių Cantienica treniruotes, šlapimo disfunkcijos simptomų nebejautė [9].

Išvados

1. Šlapimo nelaikymą patiria apie 60% visų pasaulio moterų. Dažniausia šios disfunkcijos etiologija yra daugiaveiksni, tačiau gimdymai ir jų skaičius yra pagrindinis dubens dugno pažeidimą sąlygojantis veiksnys.

2. Dubens dugno treniruotės yra pirmo pasirinkimo šlapimo nelaikymo disfunkcijos gydymas, kurį galima atlikti buitinėje aplinkoje, todėl pacientėms nereikia kreiptis į gydymo įstaigą, norint sumažinti nemalonius šios disfunkcijos simptomus.

3. Dubens dugno treniruočių yra daugybė, todėl pacientės gali pasirinkti sau tinkamiausią ir labiausiai patinkančią treniravimo metodą. Tai padeda didinti motyvaciją ilgiau užsiimti treniruotėmis ir stiprinti dubens dugno raumenis bei šlapimo sulaikymą.

Literatūra

1. Patel UJ, Godecker AL, Giles DL, Brown HW. Updated Prevalence of Urinary Incontinence in Women: 2015-2018 National Population-Based Survey Data. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2022;28(4):181-7.
<https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001127>
2. Smolarek-Kołecka N, Englert-Golon M, Okrzymowska P. Pelvic floor muscle training as a method supporting the treatment of pelvic floor dysfunctions in women. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2021;48(5):1022.
<https://doi.org/10.31083/j.ceog4805164>
3. Nie X, Ouyang Y, Wang L, Redding SR. A meta-analysis of pelvic floor muscle training for the treatment of urinary incontinence.

Intl J Gynecology & Obste 2017;138(3):250-5.

<https://doi.org/10.1002/ijgo.12232>

4. Radzimińska A, Strączyńska A, Weber-Rajek M, Styczyńska H, Strojek K, Piekorz Z. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *CIA* 2018;13:957-65.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S160057>
5. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;2018(10).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005654.pub4>
6. Woodley SJ, Boyle R, Cody JD, Mørkved S, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007471.pub3>
7. Yakıt Yeşilyurt S, Özengin N, Topçuoğlu MA. Comparing the efficacy of the Knack maneuver on pelvic floor muscle function and urinary symptoms using different teaching methods: a prospective, nonrandomized study. *Int Urogynecol J* 2022;33(10):2895-903.
<https://doi.org/10.1007/s00192-022-05213-6>
8. Miller JM, Sampselle C, Ashton-Miller J, Hong GRS, DeLancey JOL. Clarification and confirmation of the Knack maneuver: the effect of volitional pelvic floor muscle contraction to preempt expected stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2008;19(6):773-82.
<https://doi.org/10.1007/s00192-007-0525-3>
9. Repková A, Bútorová A, Padyšaková H, Sládeková N, Žiaková E, Kresánek J, et al. Impact of Cantienica® Method to Improve Urinary Incontinence and Quality of Life. *European Journal of Medicine* 2016;11(1).
<https://doi.org/10.13187/ejm.2016.11.25>

PELVIC FLOOR MUSCLE TRAINING EFFECT ON WOMEN URINARY INCONTINENCE AND SYMPTOMS

E. Drupaitė

Keywords: urinary incontinence treatment, pelvic floor muscle training, physiotherapy.

Summary

Urinary incontinence – involuntary urinary leaking dysfunction, that affects more than 60% of women worldwide. Pelvic floor muscle training is first line prevention strategy for treating this dysfunction, without need of medical interventions. There are a lot of different pelvic floor muscle training methods – patients can choose which one they like the most, this should motivate to continue the training for longer period of time and make the dysfunction symptom improvement. Scientific research for pelvic floor muscle training proves the effect of these methods on urinary incontinence symptom treatment.

Correspondence to: emilijadrup@gmail.com

Gauta 2024-05-23

LAKTUOJANČIOS KRŪTIES PIENO LATAKŲ OBSTRUKCIJOS GYDYMO GALIMYBĖS

Emilija Drupaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: mastitas, krūties uždegimas, pieno latakų obstrukcija, žindymas, prevencija.

Santrauka

Laktuojančios krūties pieno latakų obstrukcija – dažna žindančių moterų problema, galinti komplikuotis į krūties uždegimą ir absceso susiformavimą. Didėjant meticilinui atsparių *S.aureus* bakterijų paplitimui, kuris vis dažniau tampa mastito priežastimi, sunkiau rasti tinkamą su žindymu suderinamą šio uždegimo gydymą. Greitas pieno latakų obstrukcijos pašalinimas masažo ir kitų terapijų būdu veikia prevenciškai, siekiant išvengti krūties uždegimo ir kitų komplikacijų. Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą ir įmanomus pieno latakų obstrukcijos gydymo metodus.

Įvadas

Žindymas – intymus moters ir vaiko procesas. Daugelį metų mokslininkai domėjosi žindymo nauda moterims – įrodyta, jog žindymas mažina reprodukcinio vėžio riziką, sustiprina ryšį su naujagimiu, gerina medžiagų apykaitą ir padeda atsikratyti per nėštumą priaugto svorio. Atlikta apklausa atskleidė, kad maitinančios moterys patiria mažiau neigiamų emocijų, nerimo ir streso nei nežindančios [1].

Dažna moteris žindymo laikotarpiu susiduria su problemomis – kraujuoja speneliai, krūtys tampa skausmingos ir jautrios, krūtyse gali išsivystyti infekcijos ar abscesai. Manoma, kad užsikišę pieno latakai yra pirmoji krūties uždegimą lemianti stadija, vėliau galinti komplikuotis į mastitą ar krūties abscesą. Dažniausiai pieno latakai užsikiša 2-3 savaitę po gimdymo dėl netinkamo krūties ištuštinimo, darant didelius tarpus tarp žindymų, spenelio traumavimo ir netinkamo naujagimio krūties apžiojimo [2]. Su užsikišusiais pieno latakais ir mastitu susiduria apie 20 % žindančių moterų [3]. Pieno stažė krūtyje gali sukelti užsikišę latakai, o pažeisti speneliai ir uždelstas pieno ištuštinimas sukuria puikią terpę vystytis uždegiminiams procesams.

Dažniausiai mastitą sukelia *Staphylococcus aureus*, tačiau pasaulyje didėja meticilinui atsparių *S.aureus* bakterijų,

kurios vis dažniau sukelia krūties uždegimą laktuojančioms moterims [4]. Siekiant išvengti šių ūmių, ypač skausmingų ir nemalonių komplikacijų, veikiant tikslingai ir greitai užsikišusius pieno latakus galima išgydyti ir užkirsti kelią mastito ir absceso išsivystymui.

Tyrimo tikslas – apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą, siekiant išsiaiškinti pieno latakų obstrukcijos gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros apžvalga PubMed, Nacionalinės medicinos bibliotekos (NIH) ir ResearchGate internetinėse duomenų bazėse. Paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: „plugged milk duct treatment“, „milk duct obstruction“. Rasti 3 mokslinės literatūros straipsniai, aprašantys pieno latakų obstrukcijos gydymo technikas.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Terapeutinis krūties masažas (TBM) – tai masažo technika, kuri suaktyvina krūties limfinę sistemą ir išjudina kraujotaką. Abiem rankomis suėmus krūtį per visą plotį, ji sukinėjama, o švelniai judinant skatinamas kraujo ir limfos nutekėjimas, siekiant sumažinti krūties patinimą ir paskatinti pieno ištekėjimą. Masažuojama nuo krūties krašto link spenelio. Po šių judesių pienas nutraukiamas pirštais. Traukiamo spaudžiamaisiais judesiais, spaudžiama dviem pirštais giliau spenelio tol, kol pieno srovė tampa visiškai maža [5]. A. Witt ir kt. atliktas tyrimas siekė išsiaiškinti krūties masažo efektą krūties skausmui, latakų obstrukcijai ir krūties patinimui mažinti: 68% moterų patyrė pieno latakų obstrukciją, didesnę nei 3 cm, o iš karto po masažo obstrukcija išliko tik 7% moterų [6].

Integruotas krūties masažas (IBM) – tai terapeutinio krūties masažo atmaina, kurią Ma. Ines Fernandez specialiai sukūrė pieno latakų obstrukcijos šalinimui. Šis masažas skiriasi tuo, jog įtraukiami papildomi masažo elementai – spenelių ridenimas tarp pirštų, siekiant praplėsti pieno latakų spindį, pieno latakų obstrukcijos vietos imobilizacija ir tiesioginis masažavimas, norint išjudinti pieno latakų kamštį ir paskatinti jo pasišalinimą. Atliktas tyrimas atskleidė, jog vienas

integrootas krūties masažas turėjo kur kas greitesnį efektą (97,6%) atsikratyti pieno latakų obstrukcijos nei teraputinis krūties masažas (57,1%) [7].

Penkių žingsnių sisteminė terapija (FSST) – tai technika, nuo 2015 metų taikoma Kinijos Guangzhou moters ir vaiko medicinos centre, skirta laktuojančios krūties pieno latakų obstrukcijos ir mastito gydymui. Sistemine terapiją sudaro 5 etapai [2].

1. Lazerinė terapija. Naudojamas SUNDOM-300 IB/233 LCD tipo lazeris semikonduktorius. Iradijuojama per visą krūties odą, uždengiant spenelius. Šis lazeris aktyvina krūties kraujotaką, mažina uždegiminiuosius procesus ir audinių paburkimą, turi analgetinį poveikį. Procedūra trunka apie 10 minučių.

2. Elektrinis pientraukis. Traukiamos abi krūtys vienu metu. Vakuomo trauka pradeda nuo mažiausios vertės ir didinama iki tol, kol pacientė pradeda jausti diskomfortą. Procedūros trukmė 10 – 15 minučių.

3. Krūties masažas. Atliekamas medicinos personalo. Pacientei gulint, pirštais stimuliuojami speneliai, siekiant kuo efektyviau atverti pieno latakus. Masažas tęsiamas giliais pirštų judesiais spaudžiant areolę ir masažuojant krūtį, skatinant pieno ištekėjimą. Trukmė 15 minučių.

4. Šaltas kompresas. Medicininė marlė sudrėkinama magnio sulfatu (33%), laikoma ant krūties apie 10-15 minučių.

5. Moterų žindymo švietimas. Apima moterims reikalingos informacijos ir pagalbos teikimą žindymo klausimais. Jos mokomos taisyklingai žindyti kūdikį, pasirinkti tinkamą vaiko poziciją ir teisingos krūties apžiojimo technikos. Be to, teikiama informacija, kaip spręsti žindymo problemas.

Atlikto tyrimo, skirto išsiaiškinti šio metodo efektyvumą gydant laktacijos metu atsirandančią krūties pieno latakų obstrukciją, rezultatai parodė, jog po procedūrų obstrukcija buvo sėkmingai pašalinta 40,9% tyrime dalyvavusių pacienčių [2].

Išvados

1. Su žindymo sunkumais susiduria didelė dalis maitinančių moterų, tačiau laiku identifikavus žindymo problemas ir veikiant tikslingai, įmanoma užkirsti kelią žindymo ir krūties komplikacijų išsivystymui.

2. Negydant laktuojančios krūties pieno latakų obstrukcijos, didelė tikimybė išsivystyti *S.aureus* sukeliama bakteriniam mastitui ar abscesui, o didėjant metilicilinui atspariam šios bakterijos tipui, gali būti sudėtingiau suderinti tinkamą gydymą su žindymu.

3. Mastito ir absceso prevencijai, užsikišus laktuojančios krūties pieno latakams, rekomenduojami įvairūs krūties masažai, lazerinė terapija, šalčio kompresai ir elektrinis pientraukis – šios obstrukcijos šalinimui.

Literatūra

- Groër MW. Differences Between Exclusive Breastfeeders, Formula-Feeders, and Controls: A Study of Stress, Mood, and Endocrine Variables. *Biological Research For Nursing* 2005;7(2):106-17.
<https://doi.org/10.1177/1099800405280936>
- Yao Y, Long T, Pan Y, Li Y, Wu L, Fu B, ir kt. A Five-step Systematic Therapy for Treating Plugged Ducts and Mastitis in Breastfeeding Women: A Case-Control Study. *Asian Nursing Research* 2021;15(3):197-202.
<https://doi.org/10.1016/j.anr.2021.04.001>
- Ouedraogo MO, Benova L, Smekens T, Sinke GG, Hailu A, Wanyonyi HB, et al. Prevalence of and factors associated with lactational mastitis in eastern and southern Africa: an exploratory analysis of community-based household surveys. *Int Breastfeed J* 2022;17(1):24.
<https://doi.org/10.1186/s13006-022-00464-x>
- Blackmon MM, Nguyen H, Mukherji P. *Acute Mastitis*. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557782/>
- Bolman M, Saju L, Oganessian K, Kondrashova T, Witt AM. Recapturing the Art of Therapeutic Breast Massage during Breastfeeding. *J Hum Lact* 2013;29(3):328-31.
<https://doi.org/10.1177/0890334413475527>
- Witt AM, Bolman M, Kredit S, Vanic A. Therapeutic Breast Massage in Lactation for the Management of Engorgement, Plugged Ducts, and Mastitis. *J Hum Lact* 2016;32(1):123-31.
<https://doi.org/10.1177/0890334415619439>
- Munsittikul N, Tantaobharse S, Siripattanapong P, Wutthigat P, Ngercham S, Yangthara B. Integrated breast massage versus traditional breast massage for treatment of plugged milk duct in lactating women: a randomized controlled trial. *Int Breastfeed J* 2022;17(1):43.
<https://doi.org/10.1186/s13006-022-00485-6>

LACTATING BREAST MILK DUCT OBSTRUCTION TREATMENT OPTIONS

E. Drupaitė

Keywords: mastitis, breast inflammation, milk duct obstruction, breastfeeding, prevention.

Summary

Lactating breast milk duct obstruction is a common breastfeeding problem, that can cause more serious breast tissue complications, like mastitis and breast abscess. There has been a peak of methicillin resistant *S.aureus* type, which is a frequent cause of mastitis, that puts pressure on medical team to find a suitable treatment for lactating mothers. Proper and fast treatment for milk duct obstruction by massage and other therapy is proven to be effective to prevent these inflammations and complications. Aim of this study is to review scientific literature on milk duct obstruction elimination.

Correspondence to: emilijadrup@gmail.com

Gauta 2024-05-23

MOKYKLOSE PATIRIAMO NARKOLEPSIJA SERGANČIŲ VAIKŲ SUNKUMAI

Eglė Skukauskaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: narkolepsija, pediatrija, vaikai.

Santrauka

Narkolepsija yra lėtinis neurologinis, dažniausiai paauglystėje prasidedantis miego sutrikimas, pasireiškiantis dideliu mieguistumu dienos metu ir dėmesio sutrikimais. Narkolepsija sukelia ilgalaikes neigiamas pasekmes. Ši sutrikimą turintys vaikai patiria mokymosi, bendravimo bei psichologinių sunkumų, kuriuos sukelia nuovargis, energijos trūkumas, dėmesio koncentracijos problemos ir dažnos neigiamos emocijos. Pastebėjus mokykloje patiriamus vaikų sunkumus, svarbu ieškoti jų priežasčių ir užtikrinti pagalbą, siekiant pagerinti mokymosi bei gyvenimo kokybę ir išvengti pasekmių.

Įvadas

Narkolepsija yra lėtinis, visą gyvenimą trunkantis neurologinis miego sutrikimas, dažniausiai prasidedantis paauglystėje, bet galintis pasireikšti ir vaikystėje [1,2]. Išskiriami 2 narkolepsijos tipai: 1 – susijęs su katapleksija, 2 – nesant katapleksijos (dažnesnis) [1,3]. Pagrindiniai sutrikimo požymiai – pernelyg didelis mieguistumas dienos metu, dažnai sukeliantis dėmesio sutrikimą, katapleksija. Kiti galimi simptomai yra miego paralyžius, užmigimo ar prabudimo haliucinacijos, sutrikęs nakties miegas [1,2]. Narkolepsija yra susijusi su didele ligos našta. Ši sutrikimą turintys vaikai mokyklose patiria įvairių sunkumų, kurių nagrinėjimas aktualus dėl ilgalaikio neigiamo poveikio. Asmenys, kuriems vaikystėje ar paauglystėje pasireiškė narkolepsija, yra žemesnio išsilavinimo, jų mažesnis išsidarbinimo lygis bei pajamos, palyginti su sveikais žmonėmis [1,3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą ir aptarti narkolepsija sergančių vaikų mokykloje patiriamus sunkumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikytas sisteminės literatūros apžvalgos metodas. Mokslinių straipsnių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje.

Naudoti raktažodžiai: narkolepsija, pediatrija, vaikai (angl. children, narcolepsy, pediatrics). Įtraukimo kriterijai: anglų kalba, 2019–2024 metų publikacijos, prieinamas visas nemokamas straipsnio tekstas, tyrimai atlikti su vaikais, turinys atitinka apžvalgos tikslą.

Tyrimo rezultatai

Literatūros šaltiniuose nurodoma, kad narkolepsija yra susijusi su prastesniais mokymosi rezultatais. Nepaisant normalaus intelekto koeficiento lygio, narkolepsija sergantys jaunuoliai turi daugiau mokymosi sunkumų, o jų pažymių vidurkiai yra žemesni, palyginti su sveikais asmenimis [1–3]. Skirtinguose tyrimuose nagrinėjami sergančių vaikų, jų tėvų bei mokytojų pastebėti narkolepsijos sukelti sunkumai.

Mokytojai nurodė, kad sergančiųjų mokymosi bei gyvenimo kokybę labiausiai blogina patiriamas nuovargis, energijos trūkumas, dėmesio koncentracijos problemos, nerimo ar nesaugumo jausmas, bendravimo sunkumai [1]. Narkolepsija sergančiųjų tėvai nurodė, kad dėl šio sutrikimo jų vaikai mažiau bendrauja, rečiau susitinka su bendraamžiais, neįsitraukia į popamokines ar visuomenines veiklas, jaučiasi nemėgstami, izoliuoti. Dėl pasireiškiančio būdingo energijos trūkumo, nuovargio, poreikio daryti pertraukas bei katapleksijos jiems sunkiau įsitraukti į aktyvią veiklą. Tėvų nuomone, gyvenimo bei mokymosi kokybę mažina dažnai bloga vaikų nuotaika, didelis jautrumas, nerimas, depresijos simptomai, sustiprėjantys pavargus. Sergantys jaunuoliai ir jų tėvai nurodo, kad sunku suderinti narkolepsijos simptomų valdymą ir prasmingą bendravimą su bendraamžiais [4]. Remiantis tyrimų duomenimis, dauguma narkolepsija sergančių vaikų gėdijasi savo simptomų ir nori juos slėpti nuo bendraamžių [2]. Dauguma sergančių jaunuolių patiria bendravimo sunkumų, nurodo, kad neturi daug draugų ar norėtų jų turėti daugiau. Socialinių santykių kūrimą bei palaikymą sunkina griežta dienotvarkė (pvz., ankstyvasėjimas miegoti), padedanti įveikti su narkolepsija susijusių nuovargį, negalėjimas susikaupti pokalbių metu, neigiamos emocijos ir jausmai (susierzinimas, irzlumas, nervingumas, įtampa, susi-

domėjimo veikla praradimas), kurie stiprėja nuovargio metu, bei nuovargis, ribojantis įsitraukimą į aktyvią veiklą [2,4].

Išvados

1. Dažniausiai narkolepsija prasideda vaikystėje, todėl mokykloje pastebėjus vaiko mokymosi ar bendravimo sutrikimų, svarbu ieškoti juos sukėlusią priežastį.

2. Narkolepsija sergantys jaunuoliai patiria daug socialinių, psichologinių ir mokymosi sunkumų.

3. Atpažinus kylančias problemas, svarbu ieškoti pagalbos būdų, siekiant pagerinti mokymosi ir gyvenimo kokybę bei išvengti ilgalaikių pasekmių.

Literatūra

- Janssens K, Amesz P, Nuvelstijn Y, Donjacour C, Hendriks D, Peeters E, et al. School Problems and School Support for Children with Narcolepsy: Parent, Teacher, and Child Reports. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(6):5175. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065175>
- Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. *Pediatr Neurol* 2018;85:21-32. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.008>
- Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Long-term health and socio-economic consequences of childhood and adolescent-onset of narcolepsy. *Sleep Med* 2020;67:23-7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.10.013>
- Zhou ES, Revette A, Heckler GK, Worhach J, Maski K, Owens JA. Building a deeper understanding of social relationship health in adolescents with narcolepsy disorder. *J Clin Sleep Med* 2023;19(3):491-8. <https://doi.org/10.5664/jesm.10372>

THE DIFFICULTIES EXPERIENCED BY CHILDREN WITH NARCOLEPSY IN SCHOOLS

E. Skukauskaitė

Keywords: children; narcolepsy; pediatrics.

Summary

Narcolepsy is a chronic, neurological sleep disorder, usually beginning in adolescence, characterised by severe daytime sleepiness and attention disorders. Narcolepsy causes long-term negative consequences. Children with this disorder experience learning, communication and psychological difficulties caused by fatigue, lack of energy, concentration problems and frequent negative emotions. When difficulties are observed at school, it is important to look for their causes and provide support in order to improve learning and quality of life and to avoid the consequences.

Correspondence to: skukauskaitec@gmail.com

Gauta 2024-05-19

II TIPO CUKRINIO DIABETO POVEIKIS KOGNITYVINEI FUNKCIJAI

Rugilė Gaidytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: II tipo cukrinis diabetas, kognityvinė funkcija.

Santrauka

II tipo cukrinis diabetas yra plačiai paplitusi lėtinė liga, kurią dažnai lydi kitos gretutinės ligos. Cukriniu diabetu sergantiems asmenims yra didesnė rizika patirti kognityvinės funkcijos sutrikimus (dažniausiai dėmesio ir atminties). Ši būklė ne tik sunkina ligos valdymą, tačiau ir neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę, todėl labai svarbu anksti įvertinti šiuos pokyčius. Asmenims, kuriems nustatytas II tipo cukrinis diabetas, ypač vyresniems nei 65 metų, rekomenduojama kuo anksčiau pradėti stebėti kognityvinę funkciją ir atlikti jos vertinimo testus.

Įvadas

Cukrinis diabetas yra labai dažna lėtinė liga pasaulyje, ypač paplitusi tarp vyresnio amžiaus žmonių ir siejama su daugybe gretutinių ligų bei dideliu mirtingumu. Pasak Tarptautinės diabeto asociacijos 2019 metų pranešimo, diabetu serga 9,3 proc. pasaulio gyventojų – tai yra net 463 milijonai suaugusiųjų, sergančių šia liga. Manoma, jog šis skaičius pakils iki 578 milijonų iki 2030 metų [1].

Diabetas pacientams gali pasireikšti labai įvairiai. Jo vertinimui svarbu ligos trukmė, komplikacijų atsiradimas, su gydymu susijusios aplinkybės. Diabeto komplikacijų patikra turėtų būti individualizuota, nes jos rezultatai lemia tikslingą gydymo parinkimą [2–4]. Pažengusią demenciją galima įtarti atliekant rutininę patikrą, tačiau vidutinio sunkumo pažinimo sutrikimas dažnai išlieka nepastebėtas. Neuropsichologinių tyrimų duomenys rodo, kad cukriniu diabetu sergančių pacientų psichomotorinio efektyvumo, visuotinio pažinimo ir atminties trūkumai dažnai būna neatpažįstami. Šie pacientai dažnai turi ir pažintinės funkcijos sutrikimų, kurie gali paveikti jų gebėjimą vykdyti užduotis, susijusias su dėmesiu, planavimu, organizavimu ir problemų sprendimu. Ankstyvas pažinimo funkcijų sutrikimo atpažinimas yra

labai svarbus, siekiant sėkmingai gydyti cukriniu diabetu sergančius pacientus [5].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir apibendrinti mokslinėje literatūroje nagrinėjamą II tipo cukrinio diabeto poveikį kognityvinei funkcijai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė literatūros apžvalga. Atlikta išsami mokslinių straipsnių paieška, naudojant Medline (PubMed) duomenų bazę bei Google Scholar informacijos paieškos sistemą pagal raktažodžius ir jų derinius anglų kalba: Type 2 Diabetes, Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment, Cognitive Dysfunction, Cognitive Function (2 tipo diabetas, cukrinis diabetas, kognityvinis sutrikimas, kognityvinė disfunkcija, kognityvinė funkcija). Straipsniai, nagrinėjantys cukrinio diabeto poveikį kognityvinei funkcijai, buvo atrinkti nuo 2012 iki 2024 metų, remiantis naujesniais, išleistais per pastaruosius 5 metus, parašytais anglų kalba ir atitinkančiais nagrinėjamą temą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

II tipo cukrinio diabeto poveikis kognityvinei funkcijai. Cukrinis diabetas gali paveikti bet kurią organų sistemą, ypač nervinį audinį ir smegenų kraujagysles, sukeldamas įvairius nervų sistemos struktūrinius ir funkcinius sutrikimus. Padidėjęs gliukozės kiekis nevalgius ar po valgio, prediabetinė būklė gali sutrikdyti nervų sistemos funkcijas ir sukelti įvairius ūminius ir lėtinius nervų sistemos sutrikimus, tarp jų ir pažinimo funkcijos sutrikimą [6]. Žinoma, kad gliukozė yra pagrindinis smegenų metabolinis substratas. Diabetu sergantiems asmenims būna gliukozės homeostazės sutrikimų, kurie siejami su ryškiais smegenų pakitimais. Gliukozės apykaitos pokyčiams labai jautrus yra hipokampus, dėl šios priežasties gali pakisti neuronų sinapsinė organizacija ir padidėti astroцитų proliferacija [7].

2019 metais M. Xue ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje, į kurią įtraukti 122 tyrimai, pastebėta, jog cukriniu diabetu sergančių asmenų kognityvinio sutrikimo rizika buvo

nuo 1,25 iki 1,91 karto didesnė, palyginti su tais, kurie šia liga neserga. Asmenų, kuriems pasireiškė prediabetas, taip pat buvo didesnė šio sutrikimo rizika. Padidėjęs gliukozės kiekis praėjus 2 valandoms po valgio, gliukozas hemoglobinas (HbA1c), žemas ar aukštas plazmos insulino kiekis siejamas su padidėjusia demencijos rizika [8]. P. Palta ir kt. atliko išsamią sisteminę apžvalgą iš jau anksčiau atliktų tyrimų, kuriuose dalyvavo 3351 pacientas, sergantis cukriniu diabetu, ir 22 786 – nesergantys cukriniu diabetu, amžius – 50-85 metai. Išsiaiškinta, jog žmonėms, sergantiems cukriniu diabetu, sunkiau sekėsi atlikti žodines, vaizdinės atminties, dėmesio ir koncentracijos, greičio ir judesio valdymo reikalaujančias užduotis [9].

C. Xiao ir kt. 2023 metais publikavo tyrimą, kuriame buvo analizuoti 7 230 tiriamųjų, neturinčių smegenų pažeidimų ar su atmintimi susijusių ligų, duomenys. Buvo vertinama vidutinio ir vyresnio amžiaus pacientų gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius, 2 tipo cukrinio diabeto gydymas. Pastebėta, jog asmenų, kurių 2 tipo cukrinis diabetas buvo negydytas, kognityvinė funkcija buvo prastesnė, ypač vykdomoji, palyginti su gydomais ar normoglikemiją turinčiais asmenimis [10].

R.Y. Kim ir kt. 2024 m. publikavo tyrimą, kuriame MRT tyrimu siekė įvertinti 2 tipo cukrinio diabeto sukeltus smegenų struktūrų pokyčius ir jų poveikį atmintčiai. Tiriamieji – lėtinėmis ligomis nesergantys vidutinio amžiaus pacientai, kuriems 2 tipo cukrinis diabetas diagnozuotas mažiau nei prieš 5 metus; kontrolinė grupė – panašaus amžiaus ir lyties sveiki asmenys. Sergančiųjų cukriniu diabetu grupėje pilkoji medžiaga buvo sumažėjusi smegenų momeninėje skiltyje ($p = 0,003$) ir salos-gaubtelio dalyje ($p = 0,024$). Šie struktūriniai pokyčiai siejami su prastesne 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų atmintimi [11].

Aiškus poveikis kognityvinei funkcijai vis dar yra tyrinėjamas, bet sukaupia įrodymų, jog cukriniu diabetu sergančių pacientų dėmesys bei atmintis, palyginti su sveikais suaugusiais asmenimis, pastebimai blogėja. Bėgant laikui, prastėja ir pažinimo įgūdžiai. Toks pasireiškimas varijuoja nuo subtilių subjektyvių skundų iki ryškaus sutrikimo, kuris trukdo laikytis paskirto gydymo režimo. Tokio pasireiškimo patofiziologinis mechanizmas priklauso nuo daugelio veiksnių ir apima kraujagyslinius veiksnius, be galimos hiperglikemijos bei toksiško gliukozės poveikio, kuris sukelia oksidacinius pažeidimus. Pažymėtina, kad sėkmingas gydymas pagerina pažinimo funkciją. Pastebėta, jog rezistentiškumas insulinui gali turėti neigiamų pasekmių smegenų sistemoms, palaukantiems dėmesį bei atmintį [12].

Kognityvinės funkcijos įvertinimo svarba ir rekomendacijos. Paciento aktyvinimas ir savikontrolė yra labai svarbūs veiksmingam ligos gydymui. Pacientai, kuriems yra

net nežymus kognityvinis sutrikimas, gali sunkiau reguliuoti savo mitybą, insulino dozes, stebėti gliukozės kiekį, planuoti valgio laiką, mankštintis ir vartoti vaistus bei neatpažinti ankstyvos hipoglikemijos simptomų [13,14]. Kognityvinės funkcijos sutrikimas gali sunkinti klinicistams padėti pacientams pasiekti individualizuotus tikslus. Gydytojams svarbu palengvinti priežiūrą, sudaryti sąlygas socialinei pagalbai [14].

Vyresnio amžiaus pacientai, ypač nuo 65 metų, sergantys cukriniu diabetu, turėtų būti stebimi dėl pažinimo sutrikimų [3,15,16]. Ši patikra papildomai turėtų būti svarstoma, kai labai pablogėja asmens klinikinė būklė dėl atsiradusių problemų, susijusių su ligos priežiūra, pvz., klaidų apskaičiuojant insulino dozę, sunkumų skaičiuojant angliavandenius, praleistus valgius, praleistas insulino dozes, atpažįstant hipoglikemiją ir elgesio pasikeitimus [14,17]. ADA ir endokrinologų bendruomenės gairėse nurodyta, jog pacientai, sergantys cukriniu diabetu, turi atlikti pažinimo funkciją įvertinančius testus iškart nustačius diagnozę, vėliau kiekvienais metais, jei rezultatas buvo abejotinas, arba kas 2-3 metus atlikti testus, kai pažinimo funkcija įvertinta kaip normali [5].

Išvados

1. II tipo cukrinis diabetas reikšmingai paveikia kognityvinę funkciją, ypač dėmesį ir atmintį. Tai svarbu įvertinti anksti, netgi esant prediabetinei būklei, norint užtikrinti ligos kontrolę bei gyvenimo kokybę.

2. Vyresnio amžiaus asmenims, ypač nuo 65 metų, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, svarbus reguliarus pažintinių funkcijų vertinimas, nes kognityvinės funkcijos sutrikimas dažnai išlieka nepastebėtas.

Literatūra

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35(12):2650-64. <https://doi.org/10.2337/dc12-1801>
3. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(12):2126-40. <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>
4. Blazer DG, Yaffe K, Liverman CT, editors. *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action*. Washington (DC) 2015.

5. Lee PG, Halter JB. Diabetes Mellitus. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et al., editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 8e. New York: McGraw-Hill Education 2022.
6. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, Machado-Fragua MD, Tabak AG, van Sloten T, et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA*. 2021;325(16):1640-9.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.4001>
7. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92-109.
<http://www.wjgnet.com/> .
<https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i2.92>
8. Xue M, Xu W, Ou Y-N, Cao X-P, Tan M-S, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019;55:100944.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
9. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20(3):278-91.
<https://doi.org/10.1017/S1355617713001483>
10. Chen X, Li W, Huang Y, Yang J, Tao Y, Huang L, et al. Association of Type 2 Diabetes Mellitus with Cognitive Function in Adults: A Prospective Cohort Study. *J Alzheimer's Dis* 2023;93:1509-20.
<https://doi.org/10.3233/JAD-220822>
11. Kim RY, Joo Y, Ha E, Hong H, Suh C, Shim Y, et al. Alterations in Brain Morphometric Networks and Their Relationship with Memory Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Neurol* 2024;33(2):107-17.
<https://doi.org/10.5607/en24005>
12. Sachs BC, Cholerton B, Craft S. Cognitive Changes in Normal and Pathologic Aging. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et al., editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 8e. NY: McGraw-Hill Education 2022.
13. Haeri NS, Lee S, Chun AK. Diabetes. In: Walter LC, Chang A, Chen P, Harper GM, Rivera J, Conant R, et al., editors. *Current Diagnosis & Treatment Geriatrics*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Education 2021.
14. Care D, Suppl SS, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gibbons CH, et al. *Foot Care : Standards of Care in Diabetes - 2023*. *Diabetes Care* 2023;46(1):1-13.
<https://doi.org/10.2337/dc23-S013>
15. US Department of Health and Human Services. *National Diabetes Statistics Report, 2020*. *Natl Diabetes Stat Rep* 2020;2.
16. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(11):2020-6.
<https://doi.org/10.1111/jgs.12514>
17. Association AP. Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive change. *Am Psychol* 2012;67(1):1-9.
<https://doi.org/10.1037/a0024643>

TYPE 2 DIABETES AND ITS INFLUENCE ON COGNITIVE FUNCTION

R. Gaidytė

Keywords: Type 2 Diabetes, Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment, Cognitive Dysfunction, Cognitive Function.

Summary. Type 2 diabetes is a widespread chronic disease that is often accompanied by other comorbidities. People with diabetes are at an increased risk for cognitive dysfunction (most commonly attention and memory). This condition not only makes it difficult to manage the disease but also negatively affects the quality of life of patients, so it is very important to assess these changes early. Individuals diagnosed with type 2 diabetes (especially those over 65) are recommended to monitor and undergo cognitive function tests immediately after diagnosis, then annually if the result is questionable, or every 2-3 years when cognitive function is assessed as normal.

Correspondence to: rugile.gaidyte@gmail.com

Gauta 2024-05-15

ONKOLOGINIŲ LIGŲ IMUNOTERAPIJOS SUKELIAMOS ENDOKRINOPATIJOS

Vincentas Gendvilas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: imunoterapija, endokrinopatijos, onkologinės ligos, skydliaukės funkcijos sutrikimai, antinksčių nepakankamumas, cukrinis diabetas, hipofizitas.

Santrauka

Ši literatūros apžvalga nagrinėja endokrinopattijas, kurias sukelia imunoterapijos taikymas onkologinių ligų gydymui. Imunoterapijos, ypač inhibitorių, taikomų prieš CTLA-4, PD-1 ir PD-L1 kelius, platus naudojimas pakeitė vėžio gydymą, tačiau atnešė reikšmingą endokrininės sistemos funkcijų sutrikimo riziką. Šių sutrikimų paplitimas, klinikinė raiška ir valdymo strategijos labai skiriasi, priklausomai nuo imunoterapijos tipo ir individualių paciento veiksmų, pavyzdžiui, genetinių polinkių ir naviko molekulinės charakteristikų. Apžvalga analizuoja esamus duomenis apie šių endokrininių sutrikimų patofiziologiją, paplitimą ir klininkines savybes bei aptaria gydymo metodus, įskaitant hormonų pakeičiamąją terapiją. Pabrėžiama ankstyvo nustatymo bei intervencijos svarba, siekiant sušvelninti neigiamą poveikį ir pagerinti pacientų būklę.

Įvadas

Imunoterapija pakeitė onkologinių ligų gydymą, pasiūnaujant imuninės sistemos gebėjimu atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles. Tarp svarbiausių šiam gydymui naudojamų agentų yra kontrolės taškų inhibitoriai, taikomi prieš CTLA-4, PD-1 ir PD-L1 kelius. Nepaisant jų klininkinio veiksmingumo, šis gydymas dažnai yra susijęs su unikaliu šalutiniu poveikiu, ypač endokrinopatija [1]. Imunoterapijos sukeltos endokrinopatijos spektras yra platus, apimantis skydliaukės funkcijos sutrikimus, antinksčių nepakankamumą, cukrinį diabetą ir hipofizitą. Šios būklės kyla dėl nepageidaujamos imuninės sistemos atakos prieš endokrinines liaukas, kurią skatina padidėjęs imuninis atsakas, užtikrinamas kontrolės taškų inhibitorių [2]. Šių endokrininių disfunkcijų pasireiš-

kimo dažnis ir klinikinė raiška labai skiriasi, priklausomai nuo imunoterapijos tipo ir individualių paciento veiksmų, tokių kaip genetinis polinkis ir naviko molekulinės charakteristikos [3]. Ši literatūros apžvalga siekia pristatyti ir išanalizuoti esamus duomenis apie patofiziologiją, paplitimą, klininkines savybes ir valdymo strategijas, susijusias su endokrinopatijomis, kurios atsiranda dėl imunoterapijos vėžio gydymo metu.

Tyrimo tikslas – pristatyti esamus duomenis apie patofiziologiją, paplitimą, klininkines savybes ir valdymo strategijas, susijusias su imunoterapijos sukeltomis endokrinopatijomis vėžio gydymo metu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, ClinicalKey, Google Scholar duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: immunotherapy, endocrinopathies, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, diabetes mellitus, hypophysitis (imunoterapija, endokrinopatijos, skydliaukės funkcijos sutrikimai, antinksčių nepakankamumas, cukrinis diabetas, hipofizitas). Iš viso atrinktos ir išanalizuotos 8 publikacijos, paskelbtos 2017 – 2022 metų laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

Patofiziologija. Imunoterapijos sukeltų endokrinopatijų patofiziologija susijusi su autoimuniniais mechanizmais, kai aktyvuotos T-ląstelės prisiskverbia į endokrinines liaukas, sukelia uždegimą ir liaukų destrukciją. Pavyzdžiui, PD-1 inhibitoriai sutrikdo imuninį toleravimą ir gali skatinti autoantikūnų gamybą prieš endokrininius audinius. CTLA-4 inhibitoriai tiesiogiai veikia T-ląstelių aktyvaciją ir toleranciją, sukelia autoimunines reakcijas prieš endokrininius organus [4].

Paplitimas. Imunoterapijos sukeltų endokrinopatijų paplitimas Europoje yra gana įvairus, atspindintis plačiau stebimas pasaulines tendencijas. Skydliaukės disfunkcija yra

viena dažniausių su imunoterapija susijusių endokrinopatijų. Europos tyrimuose ir klinikinėje praktikoje nustatyta, kad hipotirozės paplitimas yra apie 6-10%, o hipertirozės – apie 2-6% pacientų, gydomų PD-1 inhibitoriais. Šie skaičiai atitinka globalias tendencijas, kur skydliaukės sutrikimai dažniausiai pasireiškia per kelias savaites iki kelių mėnesių po gydymo pradžios [5]. Hipofizitas, ypač susijęs su CTLA-4 inhibitoriais, Europoje yra mažiau paplitęs nei skydliaukės problemos, paveikiantis apie 0,5-2% pacientų, gydomų CTLA-4 inhibitoriais. Ši būklė dažnai sukelia daugelio hormonų trūkumus ir reikalauja atidžios priežiūros, kad būtų išvengta rimtų komplikacijų [6]. Antinksčių nepakankamumas, susijęs su imunoterapija, yra dar retesnis nei skydliaukės disfunkcija ar hipofizitas, tačiau labai svarbus. Europoje šio sutrikimo paplitimas yra nuo 0,5 iki 1,5% pacientų, gydomų PD-1 ir PD-L1 inhibitoriais.

Diagnostika ir gydymas. Dėl galimų gyvybei pavojingų krizių būtina laiku diagnozuoti ir gydyti šią būklę [7]. Cukrinis diabetas fiksuojamas apie 0,2-0,9% pacientų, priklausomai nuo naudojamos imunoterapijos preparatų tipo ir jų kombinacijos. Staigus šios būklės atsiradimas po imunoterapijos pradžios reikalauja nedelsiamo ir intensyvaus valdymo [8]. Šios endokrinopatijos pasireiškia simptomais, kurie gali būti nespecifiški ir kintantys, apsunkinantys jų diagnozę. Hipofizitas gali pasireikšti galvos skausmu, nuovargiu ir hipofizės hormonų trūkumo simptomais. Skydliaukės disfunkcija gali pasireikšti nuovargiu, svorio pokyčiais ir nuotaikos svyravimais. Antinksčių nepakankamumas gali pasireikšti nuovargiu, pykinimu, pilvo skausmu ir hipotenzija, kuri gali būti mirtina, jei nėra nedelsiant atpažįstama ir gydoma [9]. Labai svarbu, kad sveikatos priežiūros specialistai stebėtų šiuos simptomus ir naudotų tinkamus diagnostikos testus, tokius kaip hormonų lygio tyrimai ir vaizdiniai tyrimai, siekiant efektyviai nustatyti ir koreguoti šias būkles. Imunoterapijos sukeltų endokrinopatijų valdymas paprastai apima endokrinologo konsultacijas ir gali reikalauti viso gyvenimo hormonų pakaitinės terapijos, ypač jei endokrininės liaukos patiria nuolatinę žalą. Pavyzdžiui, skydliaukės hormonų pakeitimas naudojamas hipotirozės gydymui, o gliukokortikoidai yra būtini antinksčių nepakankamumo sukeltiems reiškiniams slopinti. Ankstyvas atpažinimas ir valdymas gali išvengti komplikacijų ir pagerinti gyvenimo kokybę pacientams, gaunantiems imunoterapiją [10]. Vyksta tyrimai, siekiant geriau suprasti šių nepageidaujamų poveikių mechanizmus, kuriamos strategijos jų prevencijai ar simptomų raiškos sumažinimui, nepažeidžiant imunoterapijos priešvėžinio veiksmingumo. Be to, atliekami darbai, skirti sukurti pažeidžiamumo endokrinopatijoms prognozavimo biožymenis. Tai leistų individualizuoti imunoterapijos metodus ir sumažinti pacientų riziką [11].

Išvados

1. Imunoterapijos sukeltos endokrinopatijos yra svarbus ir dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis.
2. Endokrinopatijos atsiranda dėl imuninės sistemos hiperaktyvumo, kurį sukelia imuninės kontrolės taškų inhibitoriai.
3. Ankstyva šių komplikacijų diagnostika ir adekvatus valdymas gali žymiai pagerinti pacientų, sergančių onkologinėmis ligomis ir gydomų imunoterapija, gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158-168.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):173-182.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
3. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016;19(1):82-92.
<https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>
4. Osborne H, Anderson A, Bingham C. Pathophysiology of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *J Pathol* 2019;249(2):232-244.
5. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28(3):583-589.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw640>
6. Faje AT. Immunotherapy and hypophysitis. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(9):R431-R445.
7. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):371-381.
<https://doi.org/10.1530/ERC-13-0499>
8. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* 2018;67(8):1471-1480.
<https://doi.org/10.2337/dbi18-0002>
9. Jones J, Jones G, Darr U, et al. Diagnosis, clinical manifestations, and management of immunotherapy-induced endocrinopathies. *Endocr Rev* 2020;41(3):457-474.
10. Smith S, Bingham R. Management of immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical practice guidelines. *Eur J Endocrinol* 2021;184(1):P1-P18.
11. Martin-Liberal J, Furness A, Joshi K, Peggs KS. Future perspectives in melanoma immunotherapy: Going beyond immune checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2022;33(6):569-582.

**ENDOCRINOPATHIES INDUCED BY
IMMUNOTHERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES****V. Gedvilas**

Keywords: immunotherapy, endocrinopathies, oncological diseases, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, diabetes mellitus, hypophysitis.

Summary

This literature review examines endocrinopathies caused by immunotherapy in the treatment of oncological diseases. The widespread use of immunotherapy, especially inhibitors targeting CTLA-4, PD-1, and PD-L1 pathways, has transformed cancer treatment but has also introduced significant risks of endocrine system dysfunction. The prevalence, clinical manifestations, and management strategies of these disorders vary widely, depending on

the type of immunotherapy and individual patient factors, such as genetic predispositions and the molecular characteristics of the tumor. The review analyzes current data on the pathophysiology, prevalence, and clinical features of these endocrine disorders and discusses treatment methods, including hormone replacement therapy and the importance of early detection and intervention to mitigate adverse effects and improve patient outcomes.

Correspondence to: vincentas.gendvilas@gmail.com

Gauta 2024-05-17

VIRŠKINAMOJO TRAKTO FUNKCINIŲ SUSIRGIMŲ GYDYMO KASOS FERMENTŲ PAKAITINE TERAPIJA EFEKTYVUMAS

Vincentas Gendvilas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: funkcinės virškinamojo trakto ligos, kasos fermentų pakaitinė terapija, egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, dirgliosios žarnos sindromas, funkcinė dispepsija, funkcinis viduriavimas, virškinimo fermentai.

Santrauka

Šio darbo tikslas – įvertinti kasos fermentų pakaitinės terapijos efektyvumą gydant funkcinės virškinamojo trakto ligas. Tai grupė įvairių lėtinių virškinamojo trakto ligų, neturinčių akivaizdžios struktūrinės ar biocheminės priežasties. Šių ligų sukeliama simptomai apima lėtinį pilvo skausmą, diskomfortą ir tuštinimosi pokyčius, bloginančius paveiktų žmonių gyvenimo kokybę ir didinančius sveikatos priežiūros bei kitų sistemų patiriamas išlaidas. Nors egzistuoja įprasti šių ligų gydymo metodai, juos taikant kai kuriems pacientams simptomai išlieka. Šioje literatūros apžvalgoje atskleidžiami tyrimų duomenys, kuriuose gauti rezultatai įrodo, kad pakaitinė kasos fermentų terapija reikšmingai pagerina funkcinį virškinamojo trakto ligų sukiamus reiškinius. Ši terapija efektyviai mažina virškinamojo trakto simptomus, tokius kaip pilvo pūtimas, skausmas ir nenormalus tuštinimasis. Šie atradimai rodo, kad pakaitinė kasos fermentų terapija yra perspektyvus gydymo būdas funkcinėmis virškinamojo trakto ligomis sergantiems pacientams gydyti. Tiksliai šių ligų diagnostika ir tinkamas fermentų papildų vartojimas gali pagerinti pacientų gydymo rezultatus, pagerinti jų kasdienio gyvenimo kokybę ir sumažinti sveikatos priežiūros bei kitų sistemų patiriamas išlaidas. Toliau tyrimai reikalingi siekiant optimizuoti gydymo protokolus ir nustatyti pacientus, kuriems šis gydymas būtų veiksmingiausias.

Įvadas

Gastroenterologija yra medicinos šaka, kurioje specializuojamasi diagnozuojant ir gydant virškinamojo trakto ir kepenų ligas. Tai apima įvairias būsenas, pradedant nuo paprastų virškinimo sutrikimų iki sudėtingų ligų, tokių kaip

vėžys ar autoimuninės kepenų ligos. Gastroenterologijoje naudojami įvairūs metodai, skirti diagnozuoti ir gydyti virškinamojo trakto bei kepenų ligas.

Gydymo metodai apima:

- farmakoterapiją - naudojami įvairūs vaistai, pavyzdžiui, protonų pompos inhibitoriai ar pakaitiniai kasos fermentų preparatai [1];

- endoskopiją - šis metodas leidžia tiesiogiai stebėti virškinamojo trakto vidų naudojant lankstų vamzdelį, kurio gale yra kamera. Endoskopija naudojama tiek diagnozės nustatymui, tiek gydymo procedūroms, tokioms kaip polipų pašalinimas ar kraujavimo sustabdymas [2];

- dietos korekciją - kai kurių virškinamojo trakto ligų gydymas apima mitybos įpročių keitimą, pavyzdžiui, žmonėms, sergantiems celiakija, rekomenduojama griežtai laikytis dietos be gliuteno [3];

- biologinę terapiją - tai ganėtinai naujas gydymo metodas, naudojamas autoimuninėms virškinamojo trakto ligoms, tokioms kaip Krono liga, gydyti. Biologinė terapija apima vaistus, kurie specifiskai taikosi į imuninės sistemos veiklą, mažindami uždegiminę reakciją [4].

Labai dažnai gastroenterologijos srityje sutinkamos funkcinės virškinamojo trakto ligos (FVTL). Jos apima įvairias būkles, pasireiškiančias lėtiniais simptomais, susijusiais su bet kuria virškinamojo trakto dalimi, be aiškios anatominės ar biocheminės patologijos. Šie susirgimai paveikia didelę dalį žmonių visame pasaulyje. Tyrimai rodo, kad apie 10-20% Europos gyventojų kenčia nuo dirgliosios žarnos sindromo, o nuo funkcinės dispepsijos – apie 11- 29,2% [5]. Šių susirgimų ekonominė našta yra ženkliai, susidedanti iš tiesioginių sveikatos priežiūros išlaidų, tokių kaip diagnostika, gydymo priemonės ir kontroliniai vizitai, bei netiesioginių, įskaitant sumažėjusį darbo produktyvumą ir padidėjusį nedarbingumo dienų skaičių [6]. Paveikti asmenys dažnai patiria reikšmingus fizinės ir psichologinės savijautos sutrikimus. Lėtiniai simptomai, tokie kaip skausmas, diskomfortas ir tuštinimosi pokyčiai gali sukelti nerimą, depresiją ir socialinę izoliaciją, dar labiau pablogindami gyvenimo kokybę, nes

riboja paveiktų žmonių visavertį dalyvavimą visuomenės gyvenime [7]. Esami šių ligų gydymo metodai ne visiems pacientams yra veiksmingi, kai kurie ir toliau patiria tuos pačius simptomus [8]. Kyla didžiulis poreikis ieškoti naujų galimybių gydyti šiuos susirgimus ir lengvinti jų sukeltus simptomus. Vienas iš galimų, bet dar mažai ištirtų ir retai naudojamų funkcinių virškinamojo trakto susirgimų gydymo būdų – kasos fermentų pakaitinė terapija (KFPT).

Tyrimo tikslas – įvertinti kasos fermentų pakaitinės terapijos efektyvumą funkcinių virškinamojo trakto ligų gydymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, ClinicalKey, Google Scholar duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: functional gastrointestinal disorders, pancreatic enzyme replacement therapy, exocrine pancreatic insufficiency, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, functional diarrhea, digestive enzymes (funkcinės virškinamojo trakto ligos, kasos fermentų pakaitinė terapija, egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, dirgliosios žarnos sindromas, funkcinė dispepsija, funkcinis viduriavimas, virškinimo fermentai). Iš viso atrinktos ir išanalizuotos 8 publikacijos, paskelbtos 2017-2022 metų laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

Pacientams, kuriems diagnozuotos FVTL, gali pasireikšti kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas (KEFN). J.I. Olmos ir kt. aprašomame tyrime KEFN buvo nustatytas 5 % tirtų pacientų, sergančių DŽS su dominuojančiu viduriavimu [9]. Vitaminų B12, A ir E trūkumas buvo ženkliai susijęs su KEFN tirtų pacientų būkle [9]. Pacientams, kuriems buvo nustatytas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas ir paskirta kasos fermentų pakaitinė terapija, palengvėjo simptomai, tokie kaip dažnas tuštinimasis, pilvo skausmas ir pilvo pūtimas, o pakitusi išmatų konsistencija tapo normali [9]. N.J. Talley ir kt., atlikę tyrimą, gavo tokius rezultatus: iš 218 dalyvių (sergančių FVTL) 10 (4,6%) nustatytas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas [10]. 2 pacientai iš šios grupės turėjo vaizdinės diagnostikos požymių, rodančių lėtinį pankreatitą [10]. J.S. Leeds ir kt. aprašė tyrimą, kuriame gauti tokie rezultatai: 6,1% pacientų, sergančių dirgliosios žarnos sindromu su dominuojančiu viduriavimu, buvo nustatytas kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas [11]. Po kasos fermentų pakaitinės terapijos šie pacientai patyrė tuštinimosi dažnumo, konsistencijos ir pilvo skausmo pagerėjimą [11]. Šiuose straipsniuose aprašyti tyrimai pabrėžia, kad būtina atsižvelgti į kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą kaip į vieną iš lydinčių diagnozių pacientams, kuriems diagnozuotos FVTL, įskaitant DŽS (ypač tiems pacientams,

kuriems nepasireiškia atsakas į įprastus dirgliosios žarnos sindromo gydymo būdus). Jie išryškina KFPT veiksmingumą gerinant virškinamojo trakto simptomus FVTL sergantiems pacientams, kuriems patvirtintas egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas.

KFPT efektyvumas gydant kitą FVTL – funkcinę dispepsiją yra aptariamas M. Majeed ir kt. straipsnyje, kuriame pristatomas atliktas tyrimas. Gauti rezultatai parodė reikšmingus pagerėjimus grupėje, vartojusioje multif fermentų kompleksą, palyginti su placebo grupe, visais matuotais parametrais [12]. Pastebimi rezultatai apėmė:

- SF-LDQ ir SF-NDI skalės pokyčius, rodančius simptomų išreikštumo sumažėjimą ir gyvenimo kokybės pagerėjimą;
- teigiamus pokyčius skausmo vertinimo vizualinės analogijos skalėje (VAS) ir Klinikinio įspūdžio sunkumo įvertinimo skalėje (KIS-S) [12].

Tyrimas nenustatė rimtų šalutinių reiškinių, susijusių su šių fermentų papildų vartojimu, tai patvirtina multif fermentų komplekso saugumą ir gerą toleravimą. Tarp grupių nebuvo pastebėti reikšmingi biocheminių ar hematologinių parametrų pokyčiai, dar kartą patvirtinantys gydymo saugumą [12]. O.C. Swami ir kt. straipsnyje aprašomi tyrimai įrodo, kad skiriant kasos fermentų pakaitinę terapiją asmenims, kuriems diagnozuota FD, ryškiai palengvėja simptomai, tokie kaip pilvo skausmas, pūtimas, pilnumo jausmas po valgio ir pykinimas [15]. A.E. Phillips ir kt. paskelbė tyrimą, kuris nustatė, kad 29 234 asmenys gavo KFPT su kasos patologija nesusijusių virškinamojo trakto ligų gydymui, bendras paplitimas visuomenėje – 60,2 asmenų/100 000 gyventojų [13]. Palyginus su lėtinio pankreatito sergančių asmenų grupe, gydomi asmenys dažniausiai buvo vyresnio amžiaus ir moterys, jiems KFPT paprastai buvo skiriamos mažesnės dozės ir trumpesnis gydymo laikotarpis. Šiame straipsnyje aprašyto tyrimo išvados: įrodytas reikšmingas, nors ir proporcingai nedidelis, KFPT naudojimo efektyvumas gydant su kasos patologija nesusijusias virškinamojo trakto ligas. Jis parodo, kad KFPT dažnai naudojama simptomams valdyti, o ne kaip ilgalaikė patofiziologinė terapija [13]. A.D. Widodo ir kt. aprašomame tyrime gauti tokie rezultatai: KFPT trumpino viduriavimo trukmę 7 dienomis lyginant su placebo grupe ($p=0.019$) [14]. Taip pat buvo pastebėtas teigiamas, bet statistiškai nereikšmingas ($p>0.05$) baltymų prealbumino lygio ir išmatų elastazės-1 rodiklių pokytis, kuris buvo palankesnis intervencijos grupei [14]. Prieita prie išvados, kad KFPT kliniškai efektyviai mažina viduriavimo trukmę. Tyrimas pabrėžia KFPT kaip veiksmingą intervenciją vaikams, kenčiantiems nuo ilgalaikio funkcinio viduriavimo, ir parodo, kad ši terapija yra ypač svarbi išteklių ribotumo sąlygomis, nes mažina būtinybę naudoti brangesnes ir sun-

kiau prieinamas gydymo priemonės [14]. D.Y. Graham ir kt. paskelbė tyrimų, kuriuose buvo skiriama pakaitinė kasos fermentų terapija, apžvalga. Ši terapija buvo skiriama siekiant palengvinti simptomus, siejamus su DŽS, tokius kaip pilvo skausmas, pilvo pūtimas, nenormalus tuštinimosi dažnis ir nenormali išmatų konsistencija [16]. Klinikiniai tyrimai, įskaitant atsitiktinius, kontroliuojamus placebo, parodė teigiamus rezultatus, kai KFPT mažino simptomų sunkumą, lyginant su kontrolinėmis grupėmis. Tyrimai, analizuojantys simptomus, atsirandančius po valgio ir susijusius su DŽS, parodė, kad pacientai, kurių biocheminiai rodikliai, pvz., žemas išmatų elastazės-1 lygis, gali geriau reaguoti į KFPT. Šie radiniai rodo galimą šios pacientų grupės kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą. Pavyzdžiui, buvo užfiksuotas reikšmingas tuštinimosi dažnio, išmatų konsistencijos ir pilvo skausmo sumažėjimas gydant pacientus, kurių išmatų elastazės-1 lygis buvo žemas [16].

Išvados

1. Pacientams, kuriems diagnozuotos funkcinės virškinamojo trakto ligos, efektyvi kasos fermentų pakaitinė terapija.
2. Kai kuriems pacientams, sergantiems funkcinėmis virškinamojo trakto ligomis, pasireiškia kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas.
3. Pakaitinė kasos fermentų terapija yra saugi, gerai toleruojama ir lengviau prieinama nei kai kurie kiti funkcinų virškinamojo trakto ligų gydymo būdai.

Literatūra

1. Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2008;359(16):1700-1707.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp0804684>
2. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75(6):1132-1138.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.033>
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656-676.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-721.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
5. Sperber AD, Dumitrascu D. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2017;66(6):1075-1082.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311240>
6. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-1407.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
7. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
8. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *JAMA* 2015;313(9):949-958.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.0954>
9. Olmos JI, Piskorz MM, Litwin N, ir kt. Exocrine Pancreatic Insufficiency is Undiagnosed in Some Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Using the Rome IV Criteria. *Dig Dis Sci* 2022;67(7):5666-5675.
<https://doi.org/10.1007/s10620-022-07568-8>
10. Talley NJ, Holtmann G, Nguyen QN, Gibson P, Bampton P, Veysey M, Wong J, Philcox S, Koloski N, Bunby L, Jones M. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(11):1813-1817.
<https://doi.org/10.1111/jgh.13791>
11. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simonette A, Azadbakht N, Hoggard N, Morley S, Sanders DS. Some Patients With Irritable Bowel Syndrome May Have Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(5):433-438.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.09.032>
12. Majeed M, Majeed S, Nagabhushanam K, Arumugam S, Pande A, Paschapur M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a multienzyme complex in patients with functional dyspepsia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Med Food* 2018;21(11):1120-1128.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4172>
13. Phillips AE, Tang G, Wang X, Forsmark CE, Yadav D. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients with Non-pancreatic Digestive Conditions: A Nationwide Claims Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2023;68:1754-1761.
<https://doi.org/10.1007/s10620-022-07750-y>
14. Widodo AD, Setiabudy R, Timan IS, Bardosono S, Winarta W, Firmansyah A. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in children with persistent diarrhea: avoidance of elemental diet need, accessibility and costs. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(3):512-518.
15. Swami OC, Shah NJ. Functional dyspepsia and the role of digestive enzymes supplement in its therapy. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2017;6:1035-41.
<https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20171653>
16. Graham DY, Ketwaroo GA, Money ME, Opekun AR. Enzyme therapy for functional bowel disease-like post-prandial distress. *J Dig Dis* 2018;19:650-656,
<https://doi.org/10.1111/1751-2980.12655>

**EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF
FUNCTIONAL DISEASES OF THE DIGESTIVE
TRACT WITH PANCREATIC ENZYME
REPLACEMENT THERAPY**

V. Gedvilas

Keywords: functional gastrointestinal disorders, pancreatic enzyme replacement therapy, exocrine pancreatic insufficiency, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, functional diarrhea, digestive enzymes.

Summary

The aim of this paper is to evaluate the effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy in treating functional gastrointestinal disorders. Functional gastrointestinal disorders encompass a spectrum of chronic gastrointestinal conditions that lack an obvious structural or biochemical cause. Symptoms include chronic abdominal pain, discomfort, and changes in bowel habits. They significantly affect patients' quality of life, often leading to reduced productivity and increased healthcare costs. While conventio-

nal treatment methods exist, some patients continue to experience symptoms. The literature review reveals several studies where pancreatic enzyme replacement therapy significantly improved symptoms of functional gastrointestinal diseases. The therapy effectively managed digestive symptoms such as bloating, abdominal pain, and diarrhea, thus improving the quality of life for those affected. These findings suggest that pancreatic enzyme replacement therapy is a promising therapeutic option for patients with functional gastrointestinal diseases. Proper diagnosis and appropriate enzyme supplementation can enhance patient outcomes, reduce healthcare burdens, and improve their ability to participate in daily life. Further research is warranted to optimize treatment protocols and identify patients who would benefit most.

Correspondence to: vincentas.gendvilas@gmail.com

Gauta 2024-05-17

POMENOPAUZINĖ OSTEOPOROZĖ: EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Eglė Gužytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: osteoporozė, paplitimas, etiologija, klinikiniai simptomai, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Osteoporozė yra sisteminė kaulų liga, kuri išsivysto dėl kaulų mikroarchitektūros pokyčių. Tyrimai rodo, kad pasaulyje kas trečia moteris, vyresnė nei 50 metų, patiria osteoporozę. Ši liga vystosi lėtai ir dažniausiai nesukelia jokių klinikinių simptomų, kol pasireiškia netrauminiu kaulo lūžiu. Geriausi gydymo rezultatai pasiekiami, jei liga diagnozuojama prieš įvykstant lūžiui, todėl rekomenduojama atlikti DEXA tyrimą visoms vyresnėms nei 65 metų moterims ir jaunesnėms, turinčioms rizikos veiksnių. Pirmo pasirinkimo vaistai pomenopauzinei osteoporozei gydyti yra denosumabas arba bisfosfonatai.

Įvadas

Osteoporozė – sisteminė kaulų liga, kuri išsivysto sutrikus remodeliavimo procesui, t.y. pusiausvyrai tarp kaulo formavimosi ir rezorbcijos, todėl sumažėja kaulų masė ir padidėja lūžių rizika. Apskaičiuota, kad pasaulyje maždaug 200 milijonų moterų patiria osteoporozę [1]. Liga skirstoma į pirminę ir antrinę. Pirminė osteoporozė susijusi su senėjimo procesais ir klasifikuojama į pomenopauzinę ir senatvinę. Antrinė osteoporozė išsivysto dėl kitų priežasčių, tokių kaip kolageno apykaitos sutrikimai (Ehlers-Danlos sindromas, Marfano sindromas), lėtinės ligos (hipertirozė, hiperparatirozė, cukrinis diabetas ir kitos ligos), ilgalaikė imobilizacija ar vaistų (gliukokortikoidų, metotreksato ir kitų) vartojimas. Šiame straipsnyje plačiau apžvelgiama pomenopauzinė osteoporozė.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą apie pomenopauzinės osteoporozės epidemiologiją, etiologiją, simptomus, diagnostiką, gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Literatūros paieška vykdyta PubMed, NCBI, Cochrane Library, SpringerLink, ScienceDirect duomenų bazėse, naudojant

raktažodžius: osteoporozė, paplitimas, etiologija, klinikiniai simptomai, diagnostika, gydymas (angl. osteoporosis, prevalence, etiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment). Rastos mokslinės publikacijos peržiūrėtos ir atrinktos rankiniu būdu. Į literatūros apžvalgą įtraukti 7 viso teksto straipsniai anglų kalba. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. Osteoporozė plačiai paplitusi visuomenėje. Apskaičiuota, kad pasaulyje tarp vyresnių nei 50 metų žmonių kas trečia moteris ir kas penktas vyras patiria osteoporozę. Ligos paplitimas didėja su amžiumi – osteoporozė diagnozuojama dešimtdaliui 60 metų moterų, penktadaliui 70 metų moterų, dviem penktadaliams 80 metų moterų ir dviem trečdaliams 90 metų moterų [1]. Dėl ilgėjančios žmonių gyvenimo trukmės ir geresnės diagnostikos osteoporozės atvejų skaičius didėja.

Etiologija. Normoje suaugusio žmogaus kaulai nuolat remodeliuojami. Vyksta du lygiaverčiai procesai – kaulo formavimas ir rezorbcija. Po menopauzės, dėl sumažėjusio estrogenų kiekio, sutrumpėjusios osteoblastų ir pailgėjusios osteoklastų gyvenimo trukmės, ši pusiausvyra sutrinka, kaulinio audinio apykaita labai pagreitėja ir įsivyrėja rezorbcija, todėl sumažėja kaulų masė ir padidėja lūžių rizika. Daugelis autorių nurodo osteoporozės išsivystymo rizikos veiksnius, tokius kaip vyresnis amžius, moteriška lytis, ankstyva menopauzė, mažas fizinis aktyvumas, ilgalaikė imobilizacija, maža kūno masė, rūkymas, teigiama šeiminė osteoporozės anamnezė, vitamino D ir kalcio stoka, gretutinės ligos bei kai kurie vaistai [2].

Simptomai. Osteoporozė vystosi lėtai. Prasadėjus menopauzei, moterys per metus netenka apie 2,5 proc. kaulų masės. Per dešimtmetį moteris gali prarasti ketvirtadalį turėtos kaulų masės, tačiau nejausti jokių klinikinių simptomų. Dažnai apie ligą jos sužino tik įvykus osteoporoziniam lūžiui. Jis dažniausiai įvyksta dėl mažos mechaninės energijos poveikio, pavyzdžiui, verčiantis lovoje ar stipriau sutrenkus galūnę. Toks nedidelis išorinės jėgos poveikis sveikam

žmogui lūžio nesukeltų, tačiau sergant osteoporozė kaulų mikroarchitektūra pakinta ir kaulai tampa trapūs. Lūžti gali bet kuris kaulas, bet dažniausiai lūžta stuburo slanksteliai ir šlaunikaulis, rečiau – dilbio kaulai, šonkauliai, dubens kaulai. Dažnai per keletą metų lūžta keli gretimi stuburo slanksteliai ir susiformuoja „našlės kupra“ – krūtininės dalies kifozė, todėl pakinta žmogaus laikysena, ūgis, jaučiamas lėtinis skausmas. Be to, dauginiai krūtininės stuburo dalies lūžiai gali sukelti restrikcinę plaučių ligą. Jei lūžiai įvyksta juosmeninėje stuburo dalyje, gali atsirasti virškinimo sistemos sutrikimų – pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sumažėjęs apetitas, ankstyvas sotumas [3]. Sergant osteoporozė, ypač tiems, kurie jau patyrė lūžių, atsiranda baimė pargriūti, todėl einant kojos dažnai statomos plačiai, žengiama lėtai ir atsargiai [4].

Diagnostika. Įtarus osteoporozę, pirmiausia būtina detaliai surinkti anamnezę. Išsiaiškinti pacientės amžių, ūgį, svorį, paklausti apie mitybą (ar užtenka kalcio, ar nepiktinaudžiauja kofeinu), menopauzės pradžią, ankstesnius lūžius, gretutines ligas, vartojamus vaistus, šeiminių osteoporozės anamnezę, žalingus įpročius. Surinkus anamnezę, atliekamas fizinis ištyrimas. Reikia įvertinti pacientės skeleto deformacijas, eiseną, pamatuoti ūgį ir palyginti su buvusiu jaunystėje. Atlikus klinikinį ištyrimą, pacientei paskiriami laboratoriniai ir radiologiniai tyrimai. Visoms pacientėms rekomenduojama atlikti BKT, ENG, gliukozę, kreatinimą, kepenų fermentus, įvertinti bendro kalcio, fosforo, šarminės fosfatazės, vitamino D kiekį kraujyje. Jei atliktuose tyrimuose stebimi nukrypimai ar pacientės nusiskundimai leidžia įtarti antrinę osteoporozę, rekomenduojamas platesnis ištyrimas. Kiekvienu atveju tolesni tyrimai skiriami individualiai pagal įtariamą ligą. Be bendrųjų tyrimų, skirtų ekskliuduoti galimą antrinę osteoporozę, pacientei galima atlikti kaulų apykaitos žymenų tyrimus. Šie žymenys pagrįsti kaulų remodeliacijos proceso metu susidarančių metabolitų aptikimu kraujyje ir šlapime. Jie nėra skirti osteoporozėi diagnozuoti, tačiau padeda nuspėti kaulų masės praradimo greitį, lūžio riziką ir, svarbiausia, atsaką į gydymą vaistais nuo osteoporozės. Kaulo formavimosi procesą (osteoblastų aktyvumą) atspindi šie žymenys: kaulams specifinė šarminė fosfatazė, osteonektinas, osteokalcinas, I tipo prokolageno C ir N terminaliniai peptidai. Kaulo rezorbcijos procesą (osteoklastų aktyvumą) atspindi kryžminių jungčių rodiklis, deokspiridinolinas, pirdinolinas, I tipo kolageno N ir C galo telopeptidai. Paskyrus gydymą, kaulų formavimosi procesai prasideda palengva per keletą savaičių ar mėnesių, o rezorbcijos procesai ženkliai sulėtėja jau per pirmąsias dienas. Žymenų pokyčius gydymo metu rekomenduojama lyginti su mažiausiu pokyčiu (angl. least significant change), kuris kiekvienam žymeniui yra skirtingas. Svarbu palyginimui visada naudoti tą patį žymenį

ir mėginį paimti tomis pačiomis sąlygomis (nevalgius, tuo pačiu laiku) kaip pirmą kartą, nes tyrimo rezultatams didelę įtaką turi preanalitiniai ir analitiniai veiksniai. Jei vartojant antirezorbcinius vaistus kaulų apykaita sulėtėja (sulėtėjimas matomas naudojant žymenis, nors DEXA tyrimo rodikliai gali ir nepasikeisti), gydymas laikomas veiksmingu. Vis dėlto, kaulų apykaitos žymenys kol kas negali pakeisti radiologinių tyrimų, todėl osteoporozės diagnostikos auksinis standartas yra DEXA tyrimas. Jį rekomenduojama atlikti visoms vyresnėms nei 65 metų moterims ir jaunesnėms, jei yra rizikos veiksniai (buvo lūžių, vartoja vaistus, kurie gali sukelti osteoporozę). DEXA tyrimas parodo kaulų mineralinį tankį, todėl osteoporozę galima diagnozuoti ir pradėti gydyti dar iki lūžio. Kaulų mineralinis tankis (KMT), kuris atspindi kaulų masę, išreiškiamas standartiniu nuokrypiu. Kaulų masė yra normali, jei T lygmuo yra tarp +1 ir -1. Kaulų masė yra sumažėjusi (osteopenija), jei T yra tarp -1 ir -2,5. Pacientei diagnozuojama osteoporozė, kai T lygmuo mažesnis nei -2,5. Tiksliausiai KMT išmatuojamas atliekant kiekybinę kompiuterinę tomografiją, tačiau pacientė gauna didelę apšvitą, todėl šis metodas naudojamas retai. Kuo mažesnis KMT, tuo didesnė lūžių rizika. Tiksliau įvertinti pacientės riziką per 10 metų patirti osteoporozinį lūžį, yra sukurta lūžių rizikos vertinimo priemonė FRAX, kurią galima rasti internete. Iki lūžio osteoporozė diagnozuojama įvertinus pacientės anamnezę, lūžių riziką, fizinio ištyrimo, laboratorinių ir radiologinių tyrimų duomenis. Dažnai osteoporozė diagnozuojama jau įvykus lūžiui. Tada diagnozė nustatoma radiologiškai patvirtinus netrauminį lūžį ir ekskliudavus kitas ligas, galinčias pažeisti kaulų vientisumą (pvz. kaulinės metastazės) [5,6].

Gydymas. Osteoporozės gydymo tikslas – sulėtinti kaulų masės praradimą ir sumažinti lūžių riziką. Pagal veikimo mechanizmą vaistai skirstomi į antirezorbcinius (bisfosfonatai, estrogenai, selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai, kalcitoninas, denosumabas), anabolinius (teriparatidas, abaloparatidas) bei mišraus poveikio (stroncio ranelatas, romosozumabas). Konkretus gydymas pacientei parenkamas įvertinus pacientės lūžių riziką, remiantis DEXA tyrimu ir FRAX rizikos vertinimu. Jei pacientei nustatoma osteopenija ir maža rizika, vaistai neskiriami, bet rekomenduojama keisti gyvenimą, skiriami kalcio ir vitamino D papildai. Skiriama 800-2000 TV vitamino D ir 1000 mg kalcio per dieną. Kalcį reikia gerti valgant, o vienkartinė dozė neturi viršyti 500 mg. Be to, būtinas reguliarus fizinis krūvis – pasivaikščiojimai bent po 30-40 min. 3-4 kartus per savaitę, raumenis stiprinantys ir laikyseną gerinantys pratimai. Nors kai kurios gairės rekomenduoja DEXA tyrimą šioms moterims kartoti po 2 metų, tačiau nauji tyrimai rodo, kad dažnas tyrimo kartojimas nesumažina lūžių rizikos, ir rekomenduojama

kartoti DEXA tyrimą remiantis rezultatu: jei T tarp -2 ir -2,49 po metų, jei tarp -1,50 ir -1,99 po 5 metų ir jei >-1,50 po 15 metų [7]. Jeigu pacientei diagnozuojama osteoporozė (T lygmuo <-2,5) ir vidutinė rizika, skiriami bisfosfonatai arba denosumabas. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, denosumabas labiau sumažina kaulų lūžių riziką ir padidina KMT palyginus su bisfosfonatais. Be to, denosumabo vartojimas (viena poodinė injekcija kas pusę metų) paprastesnis nei bisfosfonatų, kurie turi būti išgeriami bent pusvalandį prieš valgį kasdien, o juos išgėrus būtina bent pusvalandį vaikščioti. Denosumabas, lyginant su bisfosfonatais, rečiau sukelia nepageidaujamas reakcijas, o jo dozės nereikia pritaikyti, atsižvelgiant į pacientės inkstų funkciją. Pagrindinis denosumabo trūkumas yra jo kaina. Jei pacientės lūžių rizika didelė (praityje buvo osteoporozinių lūžių, labai žemas KMT, aukštas FRAX balas), rekomenduojama gydymą pradėti nuo anabolinių medikamentų arba romosozumabo, o vėliau tęsti antirezorbciniais vaistais. Anabolinių medikamentų pacientėms negalima skirti ilgiau nei 2 metus, nes tyrimuose nustatyta, kad šie vaistai sukelia nuo dozės priklausomą osteosarkomą pelėms. Romosozumabą galima skirti tik metus, nes stebimas kardiovaskulinių įvykių ir su jais susijusių mirčių padidėjimas. Nutraukus anabolinius medikamentus ar romosozumabą, KMT mažėja labai greitai, todėl būtina skirti bisfosfonatus arba denosumabą tolesniam gydymui. Stroncio ranelatas gali būti skiriamas tik tada, jei pacientei netinka jokie kiti vaistai nuo osteoporozės ir nėra kardiovaskulinių ligų. Estrogenai, selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai ir kalcitoninas osteoporozės gydymui šiuo metu skiriami labai retai. Gydymas vaistais nuo osteoporozės paprastai tęsiamas 5-10 metų [5,6].

Išvados

1. Osteoporozė – sisteminė kaulų liga, kuri išsivysto sutrikus pusiausvyrai tarp kaulo formavimo ir rezorbcijos.
2. Pasaulyje kas trečia vyresnė nei 50 metų moteris patiria osteoporozę.
3. Liga dažniausiai nesukelia jokių simptomų ir diagnozuojama tik įvykus netrauminiam kaulo lūžiui.
4. Aukštinis osteoporozės be lūžio diagnostikos standartas – DEXA.
5. Pirmo pasirinkimo vaistai gydant pomenopauzinę osteoporozę yra bisfosfonatai arba denosumabas.

Literatūra

1. Epidemiology. International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/epidemiology>
2. Poursmaeil F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors.

- Ther Clin Risk Manag 2018;14:2029. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S138000>
3. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M, et al. Which Fractures Are Most Attributable to Osteoporosis? J Clin Epidemiol 2011;64(1):46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.007>
 4. Meyer F, König HH, Hajek A. Osteoporosis, Fear of Falling, and Restrictions in Daily Living. Evidence From a Nationally Representative Sample of Community-Dwelling Older Adults. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10(SEP):646. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00646>
 5. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. Endocr Pract 2020;26(Suppl 1):1-46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
 6. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2022;17(1). <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>
 7. Craig KW, Stevermer JJ. DEXA screening-are we doing too much? J Fam Pract 2012;61(9):555. /pmc/articles/PMC3601689/

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, SYMPTOMS, DIAGNOSIS, TREATMENT E. Gužytė

Keywords: osteoporosis, prevalence, etiology, clinical symptoms, diagnosis, treatment.

Summary

Osteoporosis is a systemic bone disease that develops due to changes in the bone's microarchitecture. It is estimated that globally osteoporosis affects one in three women over the age of 50. The disease develops gradually, usually without causing any clinical symptoms, until it finally manifests as a non-traumatic bone fracture. The best treatment outcomes are achieved when osteoporosis is diagnosed before a fracture occurs. Therefore, it is recommended that all women over 65 and younger women with risk factors undergo a DEXA scan. The first-line treatment of postmenopausal osteoporosis is denosumab or bisphosphonates.

Correspondence to: egle.guzyte78@gmail.com

Gauta 2024-05-20

APSINUODIJIMO ORGANINIAIS FOSFORO JUNGINIAIS GYDYMAS

Guoda Jemeljanovaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: atropinas, acetilcholinai, organiniai fosforo junginiai, apsinuodijimas.

Santrauka

Apsinuodijimas organiniais fosforo junginiais yra pasaulinė sveikatos problema, ypač dažna besivystančiose šalyse. Dėl acetilcholinesterazės slopinimo kaupiasi neuromediatorius acetilcholinai ir stimuliuojami acetilcholino receptoriai centrinėje ir periferinėje nervų sistemose. Dėl šios stimuliacijos pasireiškia klinikiniai požymiai, vadinami ūminiu cholinerginiu sindromu. Pagrindinis gydymas apima neuromediatoriaus acetilcholino poveikio mažinimą atropinu, plaučių ventilacijos palaikymą, acetilcholinesterazės reaktyvumą oksimais ir traukulių gydymą benzodiazepiniais.

Įvadas

Dėl apsinuodijimo fosforo organiniais junginiais pasaulyje kasmet miršta apie 110 000 žmonių. Pasaulyje maždaug 1 iš 6 savijudybių įvyksta dėl apsinuodijimo fosforo organiniais junginiais [1]. Besivystančiose šalyse tai yra pagrindinė apsinuodijimų priežastis ir sudaro 50% visų hospitalizacijų dėl apsinuodijimų [2]. Pasaulio sveikatos organizacijai uždraudus I toksiškumo klasės insekticidus pasaulyje sumažėjo savijudybių, susijusių su fosforo organiniais junginiais, skaičius [3]. Tačiau II toksiškumo klasės insekticidai yra vis dar plačiai naudojami žemės ūkyje [4]. Ūminis apsinuodijimas fosforo organiniais junginiais veikia centrinę nervų sistemą, periferinę nervų sistemą ir neurorauumenines jungtis [5]. Dažniausiai apsinuodijama po kontakto per odą, kvėpavimo takus arba virškinimo traktą. Po absorbcijos šie junginiai kaupiasi riebaluose, kepenyse, inkstuose ir seilių liaukose [6]. Dėl didelės muskarininių ir nikotininių receptorių stimuliacijos, atsirandančios slopinant acetilcholinesterazę, ir vėlesnio neuromediatoriaus acetilcholino kaupimosi pasireiškia toksinis poveikis, vadinamas ūminiu cholinerginiu sindromu: padidėjęs sekrecijos kiekis (šlapinimasis, ašarojimas, seilėtekis, prakaitavimas), miozė, vėmimas, bronchų susiaurėjimas ir kvėpavimo slopinimas [2,4]. Organinių fosforo junginių prieinamumas, socialinė ir ekonominė padėtis, kvalifikuoto

medicinos personalo trūkumas, reikiamos medicinos įstaigos prieinamumas ir gydymas yra pagrindiniai veiksniai, kurie neigiamai veikia organiniais fosforo junginiais apsinuodijusių pacientų sveikatą [5].

Tyrimo tikslas – išnagrinėti mokslinę literatūrą ir aptarti apsinuodijimo organiniais fosforo junginiais gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta medicininėje duomenų bazėje PubMed ir Springer. Naudoti raktažodžiai: acetilcholinai (angl. acetylcholine), atropinas (angl. atropine), fosforo organiniai junginiai (angl. organophosphorus), apsinuodijimas (angl. poisoning). Atrinktos temų atitinkančios publikacijos, paskelbtos anglų kalba. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 7 moksliniais straipsniais, publikuotais 2014-2024 m.

Tyrimo rezultatai

Gydymas. Klinikinėse gairėse nustatyti du pagrindiniai pradinio organiniais fosforo junginiais apsinuodijusių asmenų gydymo komponentai: antidoto skyrimas ir palaikomoji ventilacija. Organiniais fosfatais apsinuodiję pacientai turi būti hospitalizuojami intensyviosios terapijos skyriuje [2]. Prieš pradėdant gydymą, medicinos personalas privalo turėti apsaugines priemones (kaukę, pirštines, chalatus ir akių apsaugą). Skrandžio plovimas atliekamas tik stabilizavus paciento būklę ir per 1 valandą po organinių fosfatų nurijimo [7]. Rekomenduojama skrandžio plovimą kartoti tris kartus kas 4 valandas ir suleisti 50 g aktyvuotos anglies dozę. Per deguonies kaukę turėtų būti tiekiamas 100% deguonis ir skiriama infuzinė terapija, kad pagerėtų deguonies patekimas į audinius ir būtų išvengta tolesnio jų pažeidimo [2].

Tinkamiausias antidotas yra atropinas, nes jis veikia slopindamas acetilcholino jungimąsi su muskariniais receptoriais ir sumažina pirmuosius apsinuodijimo požymius. Gydant lignoninės skubiosios pagalbos skyriuje, atropinas įprastai naudojamas intraveniniu būdu. Į raumenis leidžiami autoinjektoriai, specialiai sukurti kariams, skirti savarankiškai susileisti vaistą ne lignoninėje. Rekomenduojama pradinė

dozė suaugusiems yra 2 mg, dozės gali būti skiriamos kas 5-10 min., atsižvelgiant į paciento reakciją [5]. Atropinas leidžiamas į veną tol, kol išnyksta cholinerginio pertekliaus požymiai ir atkurama širdies ir kvėpavimo funkcija (ši būseną vadinama atropinizacija). Standartiniai klinikiniai atropinizacijos požymiai: plaučiai auskultacijos metu yra švarūs, sistolinis kraujospūdis didesnis nei 80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis didesnis nei 80 kartų per minutę, paakiai sausi ir išnyksta miozė [4]. Įvykus atropinizacijai, skiriama veninė atropino infuzija (apie 20-30% visos atropinizavimui reikalingos dozės per valandą). Ši dozė titruojama pagal poveikį ir įprastai taikoma 48-72 valandas. Pacientas turi būti atidžiai stebimas, kad būtų galima įvertinti, ar neatsiranda toksinis atropino poveikis arba cholinerginis toksinis poveikis [4].

Kartu su atropinu skiriamas pralidoksimas (oksimas), kuris reaktyvuodamas acetilcholinesterazę cholinerginėje sinapsėje sustiprina acetilcholino skilimą ir atkuria nervų ir raumenų funkcijas [2,4]. Pradinė intraveninė dozė 30 mg/kg infuzuojama 30 min. praskiedus 5% dekstrozės tirpalu, vėliau rekomenduojama dozė 8 mg/kg/val. [2].

Apsinuodijus fosforo organiniais junginiais gali pasireikšti traukuliai ir konvulsijos. Siekiant sumažinti smegenų pažeidimą, traukulių gydymui skiriami benzodiazepinai, dažniausiai – diazepam (10-20 mg suaugusiems intraveniškai). Taip pat gali būti skiriamas lorazepamas arba midazolamas [5]. Benzodiazepinai taip pat gali būti skiriami sujaudinimui ar nerimui mažinti apsinuodijus [4].

Adjuvantinė terapija, apimanti magnio sulfatą, kalcio kanalų blokatorius ir lipidų emulsiją, gali būti taikoma, tačiau jos veiksmingumas dar nėra patvirtintas [4].

Išvados

1. Apsinuodijimas organiniais fosforo junginiais yra dažna apsinuodijimo ir savižudybių priežastis pasaulyje.
2. Atropinas yra pagrindinis antidotas, skiriamas apsinuodijus fosforo organiniais junginiais.
3. Apsinuodijus svarbu užtikrinti plaučių ventilaciją.

Literatūra

1. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *J Affect Disord* 2017;219:93-104.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.002>
2. Alozi M, Rawas-Qalaji M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. *Crit Rev Toxicol* 2020;50(9):764-79.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1837069>
3. Chowdhury FR, Dewan G, Verma VR, Knipe DW, Isha IT, Faiz MA, et al. Bans of WHO Class I Pesticides in Bangladesh-suicide prevention without hampering agricultural output. *Int J Epidemiol* 2018;47(1):175-84.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyx157>
4. Aman S, Paul S, Chowdhury FR. Management of Organophosphorus Poisoning. *Crit Care Clin* 2021;37(3):673-86.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.03.011>
5. Ranjan A, Jindal T. Pharmacological Interventions for OP Poisoning. In: Ranjan A, Jindal T, editors. *Toxicology of Organophosphate Poisoning: New Insights*. Cham: Springer International Publishing 2022:79-89.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-79128-5_5
6. Vale A. Organophosphorus insecticide poisoning. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:2102.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00010-X>
7. Joy M, Radhakrishnan B, Sekar M, David S. Organophosphate poisoning: Overview, management and nursing care. *Indian J Contin Nurs Educ* 2019;20(2):131.
https://doi.org/10.4103/IJCN.IJCN_24_20

MANAGEMENT OF ORGANOPHOSPHORUS POISONING

G. Jemeljanovaitė

Keywords: atropine, acetylcholine, organophosphorus, poisoning.

Summary

Organophosphorus poisoning is a global health issue, particularly pronounced in developing countries. Due to the inhibition of acetylcholinesterase, the neurotransmitter acetylcholine accumulates, leading to the stimulation of acetylcholine receptors in both the central and peripheral nervous systems. This stimulation results in clinical signs known as acute cholinergic syndrome. The primary treatment involves reducing the effects of the neurotransmitter acetylcholine with atropine, pulmonary ventilation maintenance, acetylcholinesterase reactivation with oximes, and seizures management with benzodiazepines.

Correspondence to: guodajemeljanovaitė@gmail.com

Gauta 2024-05-20

BUDD-CHIARI SINDROMO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ASPEKTAI

Gintarė Jurgutytė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Budd-Chiari sindromas, diagnostika ir gydymas, kepenų venų obstrukcija.

Santrauka

Budd-Chiari sindromas (BCS) yra reta patologija, kuriai būdingas kraujo nutekėjimo sutrikimas kepenų venose dėl obstrukcijos. Obstrukcijos lokalizacija gali būti įvairi, įskaitant smulkias ir stambias kepenų venas bei *v. cava inferior* iki dešiniojo prieširdžio. Pagal etiologiją ir sindromą sukėlusius veiksnius BCS skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis siejamas su hiperkoaguliacinėmis būklėmis ir trombų susiformavimu venose, o antrinis – kai stebimas mechaninis spaudimas iš išorės. Klinikinė raiška priklauso nuo kepenų kraujotakos apimties bei greičio ir gali svyruoti nuo besimptomės ligos formos iki ūmaus kepenų funkcijos nepakankamumo. Diagnostika remiasi atliktais vaizdo tyrimais: doplerinės echoskopijos, kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso. Gydymas individualus, skiriami antikoagulantai, taikomos intervencinės procedūros, tačiau gali prireikti ir kepenų transplantacijos.

Įvadas

Budd-Chiari sindromas (BCS) yra reta patologija, kuri apibūdinama sutrikusiu kraujo nutekėjimu iš kepenų venų dėl obstrukcijos. Dėl obstrukcijos bei veninio kraujo nutekėjimo sutrikimo atsiranda kraujo sąstovis kepenyse, ir vėliau vystosi lėtinis kepenų parenchimos pažeidimas [1, 2]. Obstrukcija gali būti įvairios lokalizacijos, įskaitant smulkias ir stambias intrahepatines venas, bei *v. cava inferior* iki dešiniojo prieširdžio [1-3]. Pagal veninės obstrukcijos etiologiją BCS gali būti skirstomas į pirminį arba antrinį. Pirminis siejamas labiau su hiperkoaguliacinėmis būklėmis ir atsiranda dėl pačių trombų susiformavimo venose, o antrinis – esant mechaninei obstrukcijai iš išorės dėl navikinių procesų, absceso, cistų ir kt. [1, 3].

Nepaisant BCS kilmės, tai yra sindromą sukėlusio veiksnio, atsiranda kepenų venų kraujo nutekėjimo obstrukcija, kuri sukelia padidėjusį kepenų sinusoidinį spaudimą ir portinę hipertenziją. Kepenų veninė stazė ir venų užakimas veda

prie kepenų parenchiminių ląstelių hipoksienio pažeidimo ir išeminės nekrozės. Vėliau vystosi sinusoidinė trombozė ir slėgio padidėjimas sinusoiduose, kas skatina atsirasti kepenų fibrozę. Jei kepenų sinusoidinis spaudimas nesumažėja taikant gydymą arba atsiranda veninių kolateralių, tuomet vystosi regeneraciniai mazgeliai, fibrozė ir galiausiai cirozė [1, 2].

BCS yra reta, tačiau potencialiai gyvybei pavojinga būklė, kurios mirtinumumas didelis, jei gydymas nepradedamas greitai. Vakarų šalyse apskaičiuotas susirgimo dažnis yra 1/2,5 mln. per metus [1]. Kitoje publikacijoje minimas dažnis 1/1 mln. per metus, o bendras paplitimas 11/1 mln. [4]. Azijos šalyse BCS yra labiau paplitęs tarp vyrų, kurių amžius vidutiniškai 45 metai, o Europoje stebimas didesnis paplitimas tarp 35-38 metų moterų [1].

Pakopinis šio sindromo gydymo modelis apima: anti-koagulantus, protrombozinių rizikos veiksnių nustatymą ir gydymą, perkutaninę revaskuliarizaciją ir transjunguliarinį intrahepatinį portosisteminį šuntavimą (TIPS), kurio pagalba atkuriamas kepenų venų nutekėjimas, o kepenų transplantacija taikoma, jei šie gydymo metodai neveiksmingi. Šio gydymo modelio taikymo išgyvenamumas siekia 90% atvejų. Ilgalaikė prognozė priklauso ir nuo gretutinių hematologinių būklių bei hepatoceliulinės karcinomos (HCC) vystymosi. Literatūroje minima, kad HCC gali būti ilgalaikio lėtinio BCS komplikacija [1].

Tyrimo tikslas – apžvelgti Budd-Chiari sindromo diagnostikos ir gydymo ypatumus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška buvo atliekama pasitelkiant PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey ir UpToDate mokslines duomenų bazes bei minėtus raktažodžius anglų kalba. Atrinktos publikacijos ne senesnės nei 5 metų, paskelbtos anglų kalba, kurių pavadinimas ir santrauka atitiko tyrimo temą.

Tyrimo rezultatai

Diagnostika. Klinika. BCS klinikinė išraiška yra įvairi, galinti varijuoti nuo besimptomės formos iki greitai progresuojančio ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo

(ŪKFN) [5]. Klinikinė raiška priklauso nuo kepenų venų kraujo nutekėjimo greičio ir obstrukcijos apimties, taip pat ir kolateralinės kraujotakos, kuri mažina spaudimą – perkrovą kepenų sinusoiduose [1]. Pagal klinikinę eigą ir išraišką išskiriamos kelios BCS formos: žaibinis, ūminis, poūmis, lėtinis [1,5]. Žaibinei BCS formai būdinga hepatinė encefalopatija, atsiradusi po geltos per keletą dienų ar savaitių. Ūminei BCS – ūmiai pasireiškęs ascitas ir kepenų ląstelių nekrozė, kai nėra kolateralinės kraujotakos susiformavimo. Poūmė ligos forma yra susijusi su subtilesniu klinikiu vaizdu, dėl vartų ir kepenų kolateralinės kraujotakos atsiradimo. Lėtinis BCS gali pasireikšti cirozės ir portinės hipertenzijos klinika [5].

Simptomai. Dažniausi literatūroje minimi simptomai: ascitas (83%), hepatomegalija (67%), pilvo skausmas (61%). Rečiau stebimas kraujavimas iš stemplės (5%) ir hepatinė encefalopatija (9%). Apie 15% atvejų gali būti besimptomiai. Kiti aprašyti galimi simptomai: karščiavimas, periferinės edemos kojose, išsiplėtusios venos pilvo srityje (pilvo sienos venų varikozė) [1].

Klinikopatologinė disociacija buvo stebėta tarp klinikinės raiškos ūmumo ir realios sindromo trukmės. Didelei daliai pacientų, kuriems pasireiškė ūmi klinika, kepenų biopsijoje stebėta išplitusi fibrozė ar cirozė, kas rodo ilgiau trunkantį procesą, kuris anksčiau galėjo būti subklinikinis. Mažiau kaip 10% sergančiųjų bus ūmi ligos forma nesant lėtiniam procesui būdingų pakitimų [1].

Laboratoriniai tyrimai nėra specifiniai. Priklausomai nuo sindromo eigos ir obstrukcijos, gali būti stebimos padidėjusios transaminazės, bilirubinas, pailgėjęs INR, sumažėjęs albuminas. Ascito tyrimui būdingas serumo/ascito albumino gradientas 1.1 g/dL arba didesnis [3].

Vaizdo tyrimai, kurie padeda nustatyti BCS, yra doplerinė echoskopija, kompiuterinė tomografija (KT), magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), kepenų venografija [5].

Istoriškai kepenų venografija, kaip invazinis tyrimo metodas, buvo laikoma auksiniu BCS diagnostikos standartu, tačiau šiais laikais pirmiau taikomi neinvaziniai tyrimų metodai, tokie kaip doplerinė echoskopija kartu su kompiuterine tomografija bei magnetinio rezonanso tyrimu. Esant BCS įtarimui, šiuolaikinės gairės nurodo, kad pirmiausia reikia atlikti doplerinę echoskopiją, po to KT su kontrastu arba MRT patvirtinant diagnozę ar esant neaiškumų. Šiuo metu venografija labiau pasitelkiama prieš operacinio gydymo planavimą arba taikant endovaskulinį gydymo metodą. Vienos metaanalizės metu doplerinės echoskopijos jautrumas ir specifiskumas atitinkamai buvo 89% ir 68%, retrospektyviai nustatant BCS [6]. Tačiau ultragarsinio tyrimo galimybės yra ribotos, kai reikia charakterizuoti židinius pakitimus kepenų parenchimoje, taip pat dėl sunkesnio kolateralų iden-

tifikavimo. Todėl norint geriau vizualizuoti kepenų kraujagysles ir kolaterales, atliekama KT, kuri teikia informaciją apie kepenų morfologiją, parenchimos pakitimus.

MRT naudingas skiriant BCS ūminę ir lėtinę formas, remiantis ascitu, signalo intensyvumu kepenų venose ir *v. cava inferior*, blužnies dydžiu ir kolateralų buvimu [5]. Nepaisant šių tyrimo metodų, gali prireikti kepenų biopsijos, jei diagnozė lieka neaiški arba jei įtariama smulkiųjų kepenų venų BHS [6].

Esant BCS, gali būti stebimi tiesioginiai ir netiesioginiai pakitimai atliekant vaizdo tyrimus. Tiesioginiams pakitimams būdingos venų anomalijos, hepatinių venų ir/arba *v. cava inferior* okliuzija ar kompresija, veninio nutekėjimo sustojimas, susiformavusi kolaterinė kraujotaka. Netiesioginiai pakitimai būna nespescifiniai, morfologiniai. Jie atspindi ilgalaikio veninio nutekėjimo sutrikimo pasekmes - nepaveiktų zonų (ypač uodeginės skilties) hipertrofiją, paveiktų segmentų atrofiją, dėl kurių vystosi vėlyvas mazgelių formavimasis ir portinė hipertenzija. Kiti požymiai gali būti ascitas, splenomegalija, nehomogeniška kepenų parenchima, taip pat kepenų ląstelių karcinoma [6].

Gydymas. BCS gydymu siekiama užkirsti kelią tolesniam trombų formavimuisi, atkurti trombuotų venų praeinanumą, dekompresuoti kepenų perkrovą, išvengti komplikacijų arba suvaldyti atsiradusias [7].

Nesant kontraindikacijų, rekomenduojamas ilgalaikis gydymas antikoaguliantais. Prieš paskiriant antikoaguliantus, rekomenduojama atlikti endoskopiją dėl skrandžio ir stemplės varikozinių venų ir, jei reikia, atlikti pirminę profilaktiką dėl galimos kraujavimo rizikos sumažinimo [1, 7].

Maždaug 15 % pacientų, kurie serga lengva kepenų ligos forma, gali pakakti tik antikoaguliacinio gydymo. Pirmenybė teikiama mažos molekulinės masės heparinui, o vėliau vitamino K antagonistams (tikslinis INR nuo 2 iki 3). Ascitas gydomas diuretikais ir mažai druskos turinčia dieta. Reikėtų nuodugnai ieškoti pagrindinių protrombozinių būklių ir nedelsiant jas gydyti. Naujais tyrimais rodo, kad vien medikamentinis gydymas gali būti tinkamas klasikiniu BCS sergantiems pacientams, kuriems nėra reikšmingos portalinės hipertenzijos požymių (ascito, venų varikozės) ir 33–54% pacientų, gydytų vien tik medikamentiniu būdu, stebėti geri rezultatai [1].

Pacientams rekomenduojamas pakopinis gydymo metodų taikymas. Po antikoaguliacinio gydymo svarstomas rekanalizacinis metodas, t.y. gali būti taikoma trombolizė (galima taikyti, kai susiformavęs trombas aiškiai vizualizuojamas ir esant ūmiai BCS formai, tačiau klinikinėje praktikoje taikomas retai) arba perkutaninė angioplastika su/be stentavimo (laikomas labai veiksmingu, esant trumpo segmento obstrukcijai). Transjunguliarinis intrahepatinis portosisteminis

šuntavimas (angl. Transjugular-Intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) taikomas tada, kai anksčiau išvardyti gydymo metodai buvo neveiksmingi.

Kepenų transplantacija svarstoma, kai visi išvardinti metodai nepadeda. Literatūroje minima, kad 10%-20% atvejų taikant medikamentinį gydymą ir intervencines procedūras, nepavyksta pasiekti teigiamo klinikinio efekto, todėl tokiais atvejais kepenų transplantacija svarstoma kaip paskutinė alternatyva. Taip pat kepenų transplantaciją gali tekti taikyti esant ūminiam kepenų funkcijos nepakankamumui [1, 3, 7].

Trombolizinis gydymas gali būti taikomas krešuliui susiformavus neseniai (ne seniau nei prieš 3-4 savaites) ir atlikus venografiją, gerai vizualizuojama trombo lokalizacija. Prieš gydymą reikia įvertinti, ar nėra kontraindikacijų. Trombolizinis gydymas netaikomas esant lėtinei ligos formai, nes trombai jau seniai susiformavę ir tikėtinas veiksmingumas tokiu atveju mažas. Šiems pacientams gali būti atsiradusi portinė hipertenzija ir toks gydymo metodas gali būti siejamas su rimtomis kraujavimo komplikacijomis [7].

Endovaskulinės intervencijos reikalingos koreguojant obstrukciją ir sumažinant perkrovą kepenyse arba suformuojant aplinkinį nutekėjimą. Tikslas – atkurti kepenų venų kraujo nutekėjimą, išvengiant hipoksijos ir hepatocitų nekrozės, kurią sukelia susidariusi nuolatinė kepenų perkrova [1].

Beveik trečdalis pacientų turi trumpas obstrukcijas kepenų venose ar *v. cava inferior*, todėl gali būti taikoma perkutaninė angioplastika su/be stentavimo. 2015 m. atliktoje metaanalizėje, kurios imtis per 2000 pacientų, buvo taikytas intervencinis gydymas. Perkutaninė rekanalizacija buvo sėkminga 93,1% (95% CI 91,8% - 94,3%) atvejų. Retrospektyviai po taikytos rekanalizacijos vienerių ir penkerių metų išgyvenamumas atitinkamai buvo 95,9% (95% CI 93,4% - 98,3%) ir 88,6% (95% CI 82,4% - 94,8%) [1]. Pagrindinė angioplastikos komplikacija – pakartotinė pažeistos kraujagyslės okliuzija, todėl taikomas išplečiamo metalinio stento įstūmimas, kuris gali padėti išlaikyti kraujagyslės praeinamumą [7].

Daugiau kaip du dešimtmečius transjunguliarinis intrahepatinis portosisteminis šuntavimas (angl. Transjugular-Intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) buvo sėkmingai taikomas portinės hipertenzijos komplikacijų gydymui. Vis daugiau BCS sergančiųjų buvo taikomas TIPS, ir Vakarų populiacijoje šis gydymo metodas yra plačiai paplitęs, o kepenų transplantacija svarstoma tada, kai kiti metodai neveiksmingi. Literatūroje minima, kad TIPS verta svarstyti, kuomet yra difuzinė kepenų venų trombozė, nes techniškai sunku išlaikyti kepenų venų praeinamumą taikant perkutaninę angioplastiką su/be stentavimo, bei pacientams, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas [1].

2022 m. buvo atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė,

kurioje buvo įtraukta 71 publikacija su 4407 atvejais, kuriems taikytas endovaskulinis intervencinis gydymo metodas. 98,9% atvejų procedūra buvo atlikta techniškai sėkmingai, o 96,9% atvejų buvo stebimas teigiamas klinikinis efektas. Obstrukcija kepenų venose stebėta 42,25% atvejų, v. cava inferior 30,98% ir kartu 26,76% atveju. Rekanalizacija taikyta 43,66%, kombinuota rekanalizacija kartu su TIPS 32,39%, TIPS 23,94%. Pakartotinės intervencijos prireikė 18,9% (95% CI 14,7–22,9%), išgyvenamumas vienerių ir penkerių metų atitinkamai buvo 98,9% (95% CI 96,8–98,9%) ir 94,9% (95% CI 92,9–96,9%). Šiame tyrime stebėta, kad geriausia prognozė yra taikant rekanalizacinį metodą 98%, kombinuotai 95,6%; TIPS (94,5%). Ši sisteminė apžvalga su metaanalize dar labiau sustiprino intervencinio endovaskulinio gydymo vaidmenį, jam esant saugiam ir veiksmingam. Šio tyrimo metu stebėta, kad taikant šias procedūras yra geras išgyvenamumo lygis, pasiekta techninė ir klinikinė sėkmė. Prietaisai prieš išvadą, kad lyginant tarpusavyje šias intervencijas, rekanalizacinio gydymo prognozė ir baigtis buvo geresnė, negu abiejų intervencijų kombinacija ar tik TIPS/DIPS [8].

Kitoje 2022 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo įtrauktos 33 publikacijos su 1395 TIPS atvejais. Įvairių baigčių bendri rodikliai ir 95 % pasikliautinieji intervalai buvo: 98,6 % (97,6 – 99,7) techniškai sėkmingai atliktų procedūrų, 90,3 % (86,0 – 94,6) stebimo teigiamo klinikinio efekto, 10,0 % (6,5 – 13,6) stebėtų stiprių nepageidaujamų reiškinių, 0,5 % (0,2 – 1,0) atvejų dėl su TIPS susijusio mirtinumo, 11,6 % (7,8-15,4) dėl kepenų encefalopatijos po TIPS, 40,1 % (32,5 – 47,7) dėl TIPS disfunkcijos, 8,6 % (4,9 – 12,4) dėl TIPS revizijos poreikio, 4,5% (2,8-6,2) dėl kepenų transplantacijos poreikio, o 94,6 % (93,1-96,1) stebėtas 1 metų išgyvenamumas. Suformuluota išvada, kad esama literatūra patvirtina TIPS galimybes, saugumą ir veiksmingumą gydant BCS. Norint nuspręsti dėl optimalaus TIPS laiko esant BCS, reikia atlikti tolesnius tyrimus [9]. Šiame tyrime identifikuoti stiprūs nepageidaujami reiškiniai buvo: kepenų plyšimas, vartų venos plyšimas, *v. cava inferior* pažeidimas, dešiniojo prieširdžio pažeidimas, plaučių edema, stazinis širdies nepakankamumas, intrahepatinė hepatoma, ūminis inkstų pažeidimas, kepenų arterijos pseudoaneurizma, kepenų hematoma, hemoperitoneumas, hemoperikardas ir blužnies plyšimas [9].

Išvados

1. Budd-Chiari sindromas yra reta patologija, kurios metu sutrinka kraujo nutekėjimas iš kepenų venų. Lokalizacija gali būti nuo smulkiųjų kepenų venų iki dešiniojo prieširdžio. Pagal etiologiją ir sindromą sukėlusį veiksnį, BCS skirstomas į pirminį ir antrinį.

2. Klinika gali varijuoti nuo besimptomės formos iki greitai progresuojančio (žaibinio) kepenų funkcijos nepakankamumo.

3. Budd-Chiari sindromo diagnostika remiasi atliktais pagrindiniais vaizdo tyrimais: doplerinė echoskopija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tyrimas.

4. Taikomas gydymas yra individualus ir priklauso nuo pažeidimo lokalizacijos bei taikomo metodo prieinamumo, ar nėra kontraindikacijų. Pagrindiniai gydymo metodai: antikoaguliacinis gydymas arba trombolizė, intervencinės radiologinės procedūros – angioplastika su/be stentavimo bei TIPS. Jei šie gydymo metodai yra neveiksmingi, kontraindikuotini ar stebimas ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, svarstoma kepenų transplantacijos galimybė.

Literatūra

1. Khan F, Armstrong MJ, Mehrzad H, Chen F, Neil D, Brown R, et al. Review article: a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019;49(7):840-63. <https://doi.org/10.1111/apt.15149>
2. Rizzetto F, Rutanni D, Carbonaro LA, Vanzulli A. Focal liver lesions in Budd-Chiari Syndrome: Spectrum of imaging findings. *Diagnostics* 2023;13(14):2346. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142346>
3. Robertson M, Hayes P. Management of portal hypertension, Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Medicine* 2023;51(6):427-33. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.03.014>
4. Li Y, De Stefano V, Li H, Zheng K, Bai Z, Guo X, et al. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2019;43(4):468-74. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.10.014>
5. Haque LYK, Lim JK. Budd-Chiari Syndrome. *Clinics in Liver Disease* 2020;24(3):453-81. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.012>
6. Porrello G, Mamone G, Miraglia R. Budd-Chiari Syndrome imaging Diagnosis: State of the art and future perspectives. *Diagnostics* 2023;13(13):2256. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132256>
7. Michelle Lai. Budd-Chiari syndrome: Management. UpToDate 2024. https://www.uptodate.com/contents/budd-chiari-syndrome-management?search=budd%20chiari%20syndrome%20management&source=search_result&selectedTitle=1%7E112&usage_type=default&display_rank=1
8. Mukhiya G, Zhou X, Han X, Jiao D, Pokhrel G, Li Y, et al. Evaluation of outcome from endovascular therapy for Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2022;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20399-x>
9. Giri S, Kale A, Shukla A. Efficacy and Safety of Transjugular intrahepatic portosystemic shunt Creation for Budd-Chiari Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2022;33(11):1301-1312.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.07.022>

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ASPECTS OF BUDD-CHIARI SYNDROME

G. Jurgutytė

Keywords: Budd-Chiari syndrome, diagnosis and treatment of Budd – Chiari syndrome, hepatic vein obstruction.

Summary

Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare pathology characterized by impaired blood flow in the veins of the liver due to obstruction. The localization of obstruction can be various, including small and large hepatic veins, and *v. cava inferior* to the right atrium. BCS is divided into primary and secondary according to etiology and syndrome causing factors. The primary is associated with hypercoagulable conditions and the formation of thrombus in the veins, and the secondary is when mechanical pressure from the outside is observed. The clinical expression depends on the volume and speed of liver blood flow and can manifest from an asymptomatic form of the disease to acute liver failure. Diagnostics is based on performed imaging tests: Doppler ultrasound, computed tomography or computed tomography imaging. Individual treatment is applied, anticoagulants are prescribed, interventional procedures are applied, but a liver transplantation may also be necessary.

Correspondence to: gintare1203@gmail.com

Gauta 2024-05-19

GESTACINIO DIABETO KELIAMOS KOMPLIKACIJOS NAUJAGIMIUI

Karolina Karčiauskaitė¹, Rasa Jackūnienė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Marijampolės ligoninė*

Raktažodžiai: gestacinis diabetas, nėščiųjų diabetas, komplikacijos naujagimiui, vaisiaus makrosomija.

Santrauka

Gestaciniu, arba nėščiųjų, diabetu vadinama nėštumo būklė, kurios metu nustatomas angliavandenių apykaitos sutrikimas, nesiekiantis tikrojo cukrinio diabeto diagnostikos kriterijų. Jam būdinga hiperglikemija, kurią sukelia kasos β ląstelių disfunkcija ir lėtinis rezistentiškumas insulinui. Esant motinos hiperglikemijai, perteklinis gliukozės kiekis per placentą perduodamas ir vaisiui, tai sukelia vaisiaus hiperinsulinemiją. Didelė insulino koncentracija skatina vaisiaus makrosomijos vystymąsi. Makrosomija yra svarbus faktorius, prisidedantis prie tokių naujagimio komplikacijų kaip prieššlaikinis gimimas, pečių distocija, hipoglikemija gimimo metu, hiperbilirubinemija, policitemija, įgimti širdies defektai. Dalis šaltinių teigia, kad gestaciniu diabetu sergančių motinų naujagimiai turi didesnę įgimtų nervų sistemos defektų riziką, tačiau atliktų tyrimų duomenys skiriasi.

Ivadas

Gestaciniu, arba nėščiųjų, diabetu yra vadinama nėštumo būklė, kurios metu nustatomas angliavandenių apykaitos sutrikimas, nesiekiantis tikrojo cukrinio diabeto diagnostikos kriterijų [1]. Tai viena dažniausių nėštumo komplikacijų. Tarptautinė diabeto federacija 2019 m. nustatė, kad ši būklė paveikia apytiksliai vieną iš šešių nėščių moterų pasaulyje. Didžiausia rizika sirgti gestaciniu diabetu kyla motinoms, kurioms ši būklė pasireiškė buvusių nėštumų metu. Identifikuoti ir kiti veiksniai, didinantys riziką susirgti gestaciniu diabetu: vyresnė nei 35 metų nėščioji, cukrinis diabetas diagnozuotas pirmos eilės giminaičiams, nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$), anksčiau gimusių naujagimių makrosomija, policistinių kiaušidžių sindromas, gliukokortikoidų ar antipsichotinių vaistų vartojimas, tam tikros etninės grupės (azijiečiai, ispanai, juodieji) [2]. Gestacinis diabetas reikšmingai didina

naujagimio ir motinos komplikacijų riziką, yra susijęs su padidėjusiu perinataliniu mirtingumu [3].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir atlikti apžvalgą gestacinio diabeto tema, atkreipiant dėmesį į gestacinio diabeto keliamas komplikacijas naujagimiui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška vykdyta 2024 m. liepos mėnesį, naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Buvo atrinkta 17 mokslinės literatūros šaltinių, publikuotų per pastaruosius 10 metų; pirmenybė teikta ne senesniems nei 5 metų šaltiniams.

Tyrimo rezultatai

Tarptautinis hiperglikemijos ir nepalankių nėštumo pasekmių tyrimas (angl. HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) įrodė, kad pagrindinis veiksnys, didinantis nėščiosios ir vaisiaus komplikacijų riziką sergant gestaciniu diabetu, yra motinos hiperglikemija [4]. Beveik visada motinos hiperglikemija yra sutrikusios gliukozės tolerancijos dėl kasos β ląstelių disfunkcijos ir lėtinio rezistentiškumo insulinui rezultatas [5]. Rezistentiškumas insulinui yra būdingas ir sveikoms nėščiosioms, manoma, dėl hormonų, išskiriamų iš placentos, bei motinos nutukimo. Gestacinis diabetas išsivysto, kai nėščiosios β ląstelės nesugeba susintetinti pakankamai insulino, kad kompensuotų šį fiziologinį rezistentiškumą insulinui. Esant motinos hiperglikemijai, perteklinis gliukozės kiekis per placentą perduodamas ir vaisiui. Tai sukelia vaisiaus hiperinsulinemiją. Didelė insulino koncentracija skatina vaisiaus makrosomijos vystymąsi [6].

Makrosomija. Šis terminas apibūdina naujagimius, kurių gimimo svoris buvo didesnis negu 4000 g (kai kurių šaltinių duomenimis 4500 g). Šiems naujagimiams būdingas perteklinis riebalų sluoksnis, padidėjusi raumenų masė ir organomegalija [3]. Makrosomija yra svarbus veiksnys, prisidedantis prie tokių naujagimio komplikacijų, kaip prieššlaikinis gimimas, pečių distocija, hipoglikemija gimimo metu,

hiperbilirubinemija, policitemija, įgimti širdies defektai [7].

Priešlaikinis vaisiaus gimimas. Ryšys tarp priešlaikinio gimdymo ir gestacinio diabeto yra aiškiai įrodytas ne vieno tyrimo metu. Dalis neišnešiotų naujagimių, kurių motinos serga gestaciniu diabetu, gimsta atliekant skubią cezario pjūvio operaciją. Dėl gestacinio diabeto sukeltų komplikacijų, glikemijos svyravimų, kai kuriais atvejais skubi cezario pjūvio operacija yra būtina, siekiant išvengti vaisiaus distreso. Gimdymas operaciniu būdu yra saugesnis pasirinkimas, esant vaisiaus makrosomijai, nes didelio svorio vaisiaus gimdymas natūraliais takais gali komplikuoti gimdymą ir traumuoti naujagimį. Spontanišią priešlaikinį gimdymą gali sukelti polihidroamnionas. Per didelis vaisiaus vandenių kiekis dažnai komplikuoja gestaciniu diabetu sergančiųjų nėštumą. Polihidroamnionas gali sukelti priešlaikinį vaisiaus dangalų plyšimą. Tokiu atveju, vaisiaus vandensys slėgia gimdos kaklelį, jį plečia arba sukelia gimdos kontrakcijas, prasideda priešlaikinis gimdymas [8].

Pečių distocija. Didelio svorio naujagimių didesnė pečių distocijos rizika, siejama su gimdymo traumomis (ypač petinio rezginio). Jos yra net 20 kartų dažnesnės naujagimiams, kurių gimimo svoris didesnis kaip 4500 g [9]. Dažniausiai gimdymo metu pažeidžiamos C5, C6, C7 segmentų nervinės šaknelės. Šis pažeidimas dar vadinamas Erbo paralyžiumi. Kliniškai Erbo paralyžių galima atpažinti pastebint į vidų rotuotą ir sulenktą per riešą naujagimio ranką. Naujagimio pečių distocijai komplikuojant gimdymo eigą, gali kilti ir kitų, retesnių komplikacijų, tokių kaip raktikaulio ar žastikaulio lūžiai, naujagimio hipoksemija, staigus naujagimio širdies sustojimas. Nustatyta, kad 0,4-0,5 % naujagimių žūsta dėl hipoksijos ar gimdymo metu patirtos traumos [10].

Hipoglikemija gimimo metu. Gestaciniu diabetu sergančios motinos hiperglikemija skatina vaisių aktyviai išskirti insuliną, siekiant palaikyti normalią gliukozės koncentraciją. Po gimimo naujagimio aplinka pasikeičia, tačiau padidėjusi insulino produkcija išlieka, naujagimį ištinka hipoglikemija [11]. Šių naujagimių sumažėjusios glikogeno atsargų išskyrimo galimybės, reliatyvus antinksčių nepakankamumas, todėl jie negali išskirti reikiamo kiekio katecholaminų, o tai dar labiau didina hipoglikemijos išsivystymo riziką. Pakankamas aprūpinimas gliukoze yra ypač svarbus naujagimio smegenims. Jau 1988 m. atliktų tyrimų metu nustatyta, kad hipoglikeminė būklė, trunkanti 5 dienas ir ilgiau, kai gliukozės koncentracija mažesnė nei 47 mg/dl (2.6 mmol/l) nuo 3 iki 5 kartų, didina raidos atsilikimo riziką [12]. Naujagimių hipoglikemija gali sukelti ir neurologinių komplikacijų, tokių kaip traukuliai, vaizdų apdorojimo sunkumai, kognityvinių funkcijų sutrikimai, hipoksinė išeminė encefalopatija [13].

Hiperbilirubinemija ir policitemija. Hiperbilirubinemija, arba naujagimio gelta, dažniausiai nėra grėsminga

kompliacija [3]. Veiksniai, skatinantys naujagimio geltos išsivystymą, gali būti naujagimio neišnešiotumas, sutrikusi bilirubino konjugacija kepenyse, padidėjusi enterohepatinė cirkuliacija dėl prasto maitinimo. Naujagimių gelta dar gali būti susijusi su policitemija. Makrosominių naujagimių deguonies poreikis yra didesnis, o tai skatina eritropoezę ir gali sukelti policitemiją [9]. Esant policitemijai, padidėja veninio kraujo hematokritas, kraujo klampumas. Eritrocitų irimo metu išsiskiria bilirubinas, sukeldamas geltą. Dėl padidėjusio kraujo krešumo policitemija gali sukelti pletorą, cianozę, letargiją, hipotoniją, žindymo sunkumus, respiratorinį distresą, hipoglikemiją. Retais atvejais ši būklė gali sukelti nekrotizuojantį kolitą, trombocitopeniją, venų trombozę [14].

Įgimti defektai. Gestacinis diabetas paprastai pasireiškia tik antro ar trečio nėštumo trimestro metu, todėl manoma, kad ši būklė sukelia mažiau apsigimimų nei pregestacinis diabetas, kuris nėščiąją lydi nuo pat nėštumo pradžios [15]. Vis dėlto, abi būklės yra siejamos su tam tikrais įgimtais defektais, pavyzdžiui, įgimtomis širdies ydomis: skilvelių pertvaros defektu, stambųjų kraujagyslių transpozicija, aortos stenozė, plautinio kamieno atrezija, dekstrokardija, *Falot tetradą*, bendru arteriniu kaminu [16].

Duomenys apie kitų organų sistemų įgimtus defektus išlieka kontroversiški. Kai kurių šaltinių teigimu, gestacinis diabetas didina nervinio vamzdelio defektų, pavyzdžiui, įskilo stuburo (lot. spina bifida) riziką. Prancūzijoje atlikto kohortinio tyrimo rezultatai parodė, kad naujagimių su įgimtais nervų sistemos defektais, kurių motinos sirgo gestaciniu diabetu, skaičius nebuvo didesnis nei kontrolinės grupės [7, 17].

Išvados

1. Pagrindinis veiksnys, didinantis naujagimio komplikacijų riziką, yra motinos hiperglikemija, kuri kyla dėl rezistentiškumo insulinui ir kasos β ląstelių disfunkcijos.

2. Motinos hiperglikemija sukelia vaisiaus hiperinsulinemiją ir makrosomiją.

3. Gestacinis diabetas susijęs su tokiomis naujagimio komplikacijomis kaip neišnešiotumas, pečių distocija, hiperbilirubinemija ir policitemija, įgimtos širdies ydos.

Kai kurie šaltiniai nurodo, kad gestaciniu diabetu sergančių motinų naujagimių didesnė įgimtų nervų sistemos defektų rizika, tačiau atliktų tyrimų duomenys skiriasi.

Literatūra

1. Abraitis V., Arlauskienė A., Bagušytė L. ir kt. Nėščiųjų diabetas. Metodika: LR SAM, 2019.
2. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev* 2022;43(5):763-793.

- <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
3. Mitanchez D, Zydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes* 2015;6(5):734. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i5.734>
 4. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;5(1):1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
 5. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
 6. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015;6(8):1065. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1065>
 7. Vieira MC, Sankaran S, Pasupathy D. Fetal macrosomia. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2020;30(5):146-151. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2020.02.011>
 8. Preda A, Iliescu DG, Comănescu A, et al. Gestational Diabetes and Preterm Birth: What Do We Know? Our Experience and Mini-Review of the Literature. *J Clin Med* 2023;12(14):4572. <https://doi.org/10.3390/jcm12144572>
 9. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* 2015;66(Suppl. 2):14-20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
 10. Dajani NK, Magann EF. Complications of shoulder dystocia. *Semin Perinatol* 2014;38(4):201-204. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.04.005>
 11. Kole MB, Ayala NK, Clark MA, Has P, Esposito M, Werner EF. Factors Associated With Hypoglycemia Among Neonates Born to Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2020;43(12):e194-e195. <https://doi.org/10.2337/dc20-1261>
 12. Abramowski A, Ward R, Hamdan AH. Neonatal Hypoglycemia. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537105/>
 13. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, et al. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:634305. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634305>
 14. Malhotra A, Stewart A. Gestational diabetes and the neonate: challenges and solutions. *Res Rep Neonatol* 2015:31. <https://doi.org/10.2147/RRN.S30971>
 15. Yang GR, Dye TD, Li D. Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107811. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107811>
 16. Tabib A, Shirzad N, Sheikhabaei S, et al. Cardiac Malformations in Fetuses of Gestational and Pre Gestational Diabetic Mothers. *Iran J Pediatr* 2013;23(6):664. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025124/>
 17. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 2017;60(4):636-644. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>

COMPLICATIONS OF GESTATIONAL DIABETES IN NEONATES

K. Karčiauskaitė, R. Jackūnienė

Keywords: gestational diabetes, diabetes in pregnancy, neonatal complications, fetal macrosomia.

Summary

Gestational diabetes or diabetes in pregnancy is defined as a condition of pregnant women in which an impairment of carbohydrate metabolism is detected, however, it does not reach the diagnostic criteria for true diabetes mellitus. The impairment is characterized by hyperglycemia which is caused by pancreatic β cell dysfunction and chronic insulin resistance. In case of maternal hyperglycemia, excess glucose is transferred to the fetus through the placenta, causing fetal hyperinsulinemia. A high concentration of insulin promotes the development of fetal macrosomia. Macrosomia is an important factor contributing to complications in the newborn, such as premature birth, shoulder dystocia, hypoglycemia at birth, hyperbilirubinemia, polycythemia, congenital heart defects. Some sources claim that newborns of mothers with gestational diabetes have a higher risk of congenital defects of the nervous system, however, the data remain conflicting.

Correspondence to: karolina.karciauskaite@mf.stud.vu.lt

Gauta 2025-01-14

THROMBOSIS POST COVID-19 INFECTION: PATHOPHYSIOLOGIC FEATURES, DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS AND TREATMENT

Austėja Kaunaitė¹, Kamilė Keraitė¹, Gabrielė Žebrauskaitė², Aistė Žebrauskaitė³,
Diana Žaliaduonytė^{2,3}

¹*Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas,*

²*Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Hospital, Kaunas,*

³*Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics*

Keywords: COVID-19-associated thrombosis, coronavirus, SARS-CoV-2, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Summary

On 11 March 2020, the outbreak of COVID-19 was declared a pandemic and became one of the main contributors to global mortality. Despite the end of the COVID-19 pandemic, the coronavirus 2019 disease remains a significant public health issue. The novel coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) is a respiratory virus associated with a high risk of thrombotic complications. Thrombotic events are linked to increasing disease severity and mortality rates. The article reviews the current knowledge of thrombosis following COVID-19 infection to elucidate the pathogenesis, diagnostics, possible treatment options, and associated prophylaxis.

Objective: to review the latest scientific publications about COVID-19-related thrombosis.

Methods: literature sources were searched in the following databases: PubMed, Up ToDate, and Cochrane. The newest articles on the topic were evaluated and analyzed.

Conclusions: Although the exact pathophysiology of COVID-19-related thrombosis remains unclear, several factors are known to contribute to its development. These include acute inflammatory reactions, increased levels of coagulation factors, platelet and endothelial activation, and the formation of extracellular neutrophil traps. Scoring systems and elevated D-dimer levels are valuable for identifying patients at risk. Despite certain limitations, Doppler ultrasound and CTPA (computed tomography pulmonary angiography) remain key diagnostic tools. Comprehensive care involves primary prophylaxis with anticoagulants and mechanical therapies, as well as secondary prevention through early detection and prompt treatment of thrombotic events. This multifaceted approach is essential to improving outcomes for patients with COVID-19 and mitigating the impact of thrombotic complications.

Introduction

In late 2019, a global coronavirus disease 2019 (COVID-19), was caused by a novel severe acute respiratory coronavirus-2 (SARS-CoV-2), outbreak. On 11 March 2020, the outbreak of COVID-19 rapidly escalated into a pandemic and was one of the main contributors to mortality worldwide [1]. The pandemic had a significant impact on societies, economies, and healthcare systems [2]. As of 31 March 2024, the World Health Organization (WHO) reported that between 2019 and 2024 over 775 million COVID-19 cases were confirmed and nearly 7 million deaths from COVID-19 were recorded globally [3]. All viruses including the COVID-19 virus tend to change over time. A recent strain of COVID-19 that is gaining attention is called JN.1, and its prevalence as a new variant has been rapidly increasing worldwide [4]. In the wake of the global COVID-19 pandemic, a growing focus on research has shed light on the various complications associated with this virus. SARS-CoV-2 is characterized by pulmonary and extrapulmonary manifestations, including cardiovascular complications such as thromboembolic diseases, heart failure, myocardial infarction, and heart rhythm disorders [5]. Respiratory tract symptoms associated with COVID-19 are frequent and may manifest as a dry cough, rhinorrhea, sore throat, shortness of breath, and fever [1]. Up to 14% of infected patients have a risk of developing interstitial pneumonia, which can progress to acute respiratory distress syndrome, necessitating intensive care unit

(ICU) admission [6]. Critically ill COVID-19 patients are not only at risk for pulmonary manifestations but also exhibit increased susceptibility to thromboembolism and abnormal prothrombotic coagulation, as this evidence has been proven by clinical and laboratory findings [7]. Although the majority of COVID-19 patients who have a respiratory infection, develop blood coagulation disorders such as disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, hypercoagulopathies, and venous thrombosis develop in about 60-70% of hospitalized patients [8]. According to the conducted studies, 58% of patients diagnosed with a severe form of COVID-19 infection died from venous thrombosis and pulmonary embolism (PE) complications [7]. The venous thromboembolism (VTE) is a condition characterized by the development of blood clots in deep veins, leading to obstruction of blood flow. A common issue that arises with venous thrombosis is the migration of blood clots to other blood vessels of the venous system, called embolism [9]. These complications can significantly contribute to both morbidity and mortality. Patients who were diagnosed with COVID-19 and developed thromboembolic complications were at a higher risk of death, however, if these patients survived, they were more likely to have a lower quality of life. Most cases of blood clots in veins, known as venous thromboembolism (VTE), are caused by a clot traveling to the lungs, called a pulmonary embolism (PE). Deep vein thrombosis (DVT) is another common cause [10]. Although the exact pathophysiology explaining the prevalence of COVID-19-related thrombosis remains unclear, based on studies about 50% of hospitalized patients are at risk of developing thromboembolic complications [11–13]. This intricate interplay between COVID-19 infection and thrombosis has prompted intense scientific scrutiny, as healthcare professionals strive to comprehend the underlying mechanism, risk factors, and potential preventative measures against this complication [14].

This literature review aims to summarize the currently available data analyzing thrombotic complications related to COVID-19 infection.

Results

Pathogenesis. Several mechanisms have been suggested to explain how SARS-CoV-2 infection might cause thrombosis, including hyperinflammation, platelet activation, endothelial activation and dysfunction, formation of extracellular neutrophil traps (NET), and hypoxia [15].

Angiotensin-converting enzyme 2 receptors and COVID-19. COVID-19 infection has an impact not only on the respiratory system but also on other systems, such as the cardiovascular system, central nervous system, liver, kidneys, skeletal muscle, adrenal glands, and thyroid gland [16]. The

onset of COVID-19 infection occurs when the SARS-CoV-2 S protein attaches to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, enabling the virus to enter inside the cells [17]. ACE-2 receptor is present not only in lung epithelial cells but also in cardiac myocytes, vascular endothelial cells, as well as in the kidneys and intestines [18]. After binding to the ACE-2 receptor, the S-protein is cleaved to form S1 and S2 subunits. The S2 subunit facilitates membrane fusion, leading to viral endocytosis in the cell. Once the virus enters the cell, the viral ribonucleic acid (RNA) is released into the cytoplasm, where it replicates, producing virions that merge with the cell membrane to initiate a widespread infection. COVID-19 infection also reduces ACE-2 expression on the cell surface. ACE-2 receptor's primary function is to transfer angiotensin I and angiotensin II into cardioprotective peptides angiotensin I–IX and angiotensin I–VII [19]. An absence of ACE-2 in the vascular endothelium exacerbates endothelial dysfunction, inflammation, and thrombosis [16].

Endothelial Injury. SARS-CoV-2 induces damage to endothelial cells, which leads to thrombosis and vascular inflammation [20]. The endothelial cell damage caused by a viral infection might be considered as an inducing factor leading to thrombotic complications development [21]. The main factors of Virchow's triad are endothelial damage, hypercoagulation, and stasis [22]. These factors are described as the factors that might induce the pathogenetic mechanism of thrombosis formation. SARS-CoV-2 attaches to ACE-2 receptors present on the inner lining of blood vessels, which activate the renin-angiotensin-aldosterone system. This stimulates platelet aggregation and excessive production of cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2), and interleukin-10 (IL-10). [23,24]. The virus entry inside cells causes direct damage to the endothelium, which is manifested by the activation of von Willebrand factor (vWF), macrophages, and neutrophils [25]. Once the virus enters the endothelial cells, mononuclear and polymorphonuclear infiltration begins, which leads to endothelial apoptosis [26]. Reduction in antithrombotic activity in patients with COVID-19 infection is marked by elevated levels of vWF, factor VIII, and fibrinogen. [27]. An intact blood vessel produces a tissue factor inhibitor, endothelial protein C receptor, thrombomodulin, and heparin-like proteoglycans, which are associated with anticoagulant effects. As a result of endothelial dysfunction, the efficacy of anticoagulant mechanisms is compromised, leading to dysregulation of prothrombotic proteins such as tissue factor, (vWF), and adhesion molecules including P-selectin and E-selectin [28]. It was also observed that hepatocyte growth factor (HGF) is associated with endothelial damage. Increased levels of hepatocyte growth factor

(HGF) have been noted in patients with severe COVID-19 disease [29]. Other mechanisms, such as reduction of nitric oxide synthase, and release of vascular endothelial growth factor due to hypoxia induced by acute respiratory distress syndrome, cause endothelial dysfunction after COVID-19 infection [30].

Cytokine storm. SARS-CoV-2 causes thrombosis through a cytokine storm [31]. Cytokine storms are thought to trigger platelet activation, coagulation activation, and endothelial damage, resulting in diminished endothelial anti-thrombogenic activity, and an increase in prothrombogenic activity [31]. The activation of inflammatory cells relies on the expression of numerous inflammatory mediators, including chemokines, cytokines, and adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) [32]. The COVID-19 infection induces the relief/production of cytokines such as interleukin TNF- α , interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-10, interferon-gamma (IFN- γ), interleukin 8 (IL-8), IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [33]. There is a direct correlation between the severity of COVID-19 infection and the levels of IL-6 and IL-17 [34]. According to the conducted studies, individuals with severe COVID-19 infections exhibit up to ten times greater levels of IL-6 and IL-17 compared to those without COVID-19 infection or to those with milder forms of the disease [35]. IL-1, TNF- α and IL-6 cause an increased expression of a tissue factor and reduce a release of natural anticoagulants such as protein C, antithrombin, and others [33].

The activation of neutrophil extracellular traps. When endothelial damage occurs, neutrophil extracellular traps (NETs) are formed as a response. NETs are released by chromatin decondensation and are composed of DNA. NETs may contribute to the formation of a thrombus. According to the conducted studies, several hypotheses are proposed explaining possible mechanisms of the thrombosis caused by NETs. First, vWF interacts with NETs and induces platelet adhesion and fibrin formation. Second, the histone proteins within NETs can stimulate platelet aggregation by activating toll-like receptors. Third, neutrophils inhibit the fibrinolytic system by releasing the serine protease and elastase, by degrading the thrombomodulin and tissue factor inhibitor. As the tissue factor is released, it activates the extrinsic coagulation pathway, leading to the generation of the fibrin and the entrapment of red blood cells and platelets, consequently forming the thrombus [33,36]. While NETs are beneficial for defending against viruses, prolonged NET formation can trigger inflammatory reactions that harm tissues and may exacerbate the formation of atherosclerotic plaques. The activation of complement, along with increased neutrophils

and formation of NET, is associated with acute respiratory distress syndrome, pneumonia, and thrombosis. NETs play a role in initiating arterial and venous thrombosis by activating the coagulation pathway, leading to an overproduction of the thrombin and C5a [37].

Tissue hypoxia. Hypoxia is also a contributing factor to thrombosis based on the severe COVID-19 infection. It increases the probability of thrombosis by triggering a cascade that depends on the hypoxia-inducible transcription factors (HIF) [38]. HIF can cause thrombosis via the plasminogen activator inhibitor-1 and the tissue factor (TF) [39]. HIF-2 exerts a prothrombotic effect by suppressing the activity of the tissue factor. Alveolar epithelial cells are the source of HIF-1 α secretion, which leads to an inflammatory response in the cells and the release of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF α . Hypoxia can directly impact the endothelium by inhibiting thrombomodulin and diminishing fibrinolytic function. Blood vessel hypoxia is linked to the activation of HIF and elevated expression of tissue factors [40,41].

Diagnostics. The latest data highlight a sustained high risk of thromboembolism even a month post-COVID-19 infection, emphasizing the critical need for early and accurate diagnosis and thromboembolic prophylaxis [27]. The diagnosis is often complicated by overlapping of symptoms between the thrombosis and COVID-19. Common overlapping symptoms of both these conditions, including shortness of breath, increased D-dimer levels, acute respiratory distress syndrome, and right ventricular dysfunction, pose challenges in distinguishing between these two conditions [27]. Managing the DVT and PE in ICU-admitted COVID-19 patients adds further complexity to the diagnostic and treatment processes. Furthermore, ICU patients often have a higher risk of mortality. Statistical data from research on hospitalized patients, despite the thromboprophylaxis, revealed a significant incidence of DVT and PE, underscoring the prevalence of these complications.[11] A meta-analysis conducted by Suh et al., involving 3342 COVID-19 patients, showed that the overall frequency of PE was 16.5% and that of DVT was 14.8%. In particular, the higher incidence of DVT in ICU patients (42.4%) was attributed to additional risk factors such as immobilization and mechanical ventilation [9]. Based on the findings of this study and meta-analysis data which included 6459 patients it can be concluded that the likelihood of VTE is heightened in hospitalized patients with severe COVID-19 presentation and the highest risk of the patients requiring ICU admission [14]. These findings underscore an urgent need for continued research and refinement of diagnostic strategies to enhance the effectiveness of treatment and patient survival. Therefore, the diagnostic system

for the thrombotic complications related to COVID-19 infection has constantly been improved by exploring various methodologies [9].

The diagnosis of VTE depends on the patient's risk factors, clinical symptoms, medical history, laboratory test results, and imaging study findings [42]. Various scoring systems, such as Wells' Criteria, are commonly used for diagnosing DVT. Based on these criteria, patients are categorized into low-, moderate-, and high-risk groups. [43]. The Pradua scoring system is another frequently used scoring system. This system assigns a score considering several factors, such as a history of VTE, cancer, limited mobility, recent trauma or surgery, advanced age, respiratory or cardiac problems, recent heart attack or stroke, severe infections, obesity, and hormonal treatment. A score below 4 is indicative of a low VTE risk, while a score of 4 or higher suggests a high VTE risk [40]. The International Medical Prevention Registry score on venous thromboembolism (IMPROVE) score evaluates seven risk factors, including active cancer, history of previous VTE, thrombophilia, lower limb paralysis, immobilization for less than 7 days, ICU stay, and age over 60 years. The presence of multiple positive factors increases the likelihood of symptomatic VTE by 7.2% [44].

Elevated D-dimer levels act as a prognostic indicator for complications related to COVID-19 hypercoagulopathy state [45]. The D-dimer, a dimerized plasmin fragment, is a fibrin degradation product (FDP) generated through a process of hemostasis [27]. This biomarker tends to be consistently elevated for COVID-19 patients and indicates the presence of thrombosis and fibrinolysis in pulmonary vascular tissue [46]. A D-dimer threshold exceeding 1000 $\mu\text{g/L}$ might be valuable in categorizing COVID-19 patients who are at elevated risk of poor outcomes. [46,47] Additionally, it can be used as an indicator of disease severity [48]. The D-dimer can also serve as a predictive tool for the development of complications related to venous and arterial thromboembolism in COVID-19 patients [49]. Individuals exhibiting sustained high D-dimer levels post-recovery should undergo vigilant monitoring for potential thrombotic complications, even in the absence of symptoms [50]. The remarkable characteristics of COVID-19-related coagulopathy, such as the substantial increase in D-dimer levels, significantly enhance our comprehension of this condition [39,51]. The study, which analyzed data from multiple studies involving thousands of patients, revealed that COVID-19-related coagulopathy presents distinct features, characterized by notably increased D-dimer levels and practically normal activated partial thromboplastin time, prothrombin time, and platelet count. [50]. In the research conducted on 156 individuals, it was observed that those with DVT exhibited higher levels

of D-dimer as compared to those without DVT. Study findings suggest that increased D-dimer levels are linked to an asymptomatic DVT [52].

The International Thrombosis Biomarkers Colloquium written by Gurbel et al., suggests that platelet counts can serve as indicators for predicting the prognosis of COVID-19, where a lower count may indicate more unfavorable outcomes [42]. What is more, in other studies there is a lack of data supporting the utility of platelet count in predicting thrombotic events in COVID-19 [27]. Evaluating the risk of requiring an intensive care for COVID-19 patients through the assessment of immature platelets, particularly the number or fraction of reticulated platelets (IPF), presents another avenue for consideration. Elevated levels of the reticulated platelets also correlate with an increased risk of cardiovascular events and mortality [55]. IPF typically ranges from 1% to 7% in healthy adults with a normal platelet count [56]. In a review by Wool and Miller, published in Pathobiology, it was highlighted that COVID-19 patients exhibit a trend towards a significant increase in IPF. Data collected from COVID-19 patients revealed an absolute IPF of $7.5 \times 10^9/\text{L}$ or higher and a relative IPF of $\geq 8\%$, even with a platelet count reaching up to $251 \times 10^9/\text{L}$ [57]. It is worth mentioning that, in non-COVID-19 patients, a relative IPF of $\geq 8\%$ is commonly observed in individuals with a platelet count below $70 \times 10^9/\text{L}$. These findings suggest that megakaryocytes increase the production of immature platelets in COVID-19, leading to a heightened demand for platelets [58].

Currently, a Doppler venous ultrasound is the best method for diagnosing DVT, often combined with a cardiac ultrasound to identify complications in COVID-19 patients [59–61]. Notably, the Doppler ultrasound distinguishes itself from its portability, facilitating convenient usage for the bed-side imaging [49]. Other methods, such as contrast venography and magnetic resonance venography, are also being used despite certain limitations [62]. Diagnosing PE begins with a pre-test probability, as determined by the Wells score [63]. Currently, a computed tomography pulmonary angiography (CTPA) is widely regarded as the gold standard for diagnosing PE since it provides clear visualization of the pulmonary arteries, including the subsegmental level [64]. The diagnosis is frequently established through a combination of D-dimer testing and CTPA [50]. An abnormally high D-dimer level ($>3000\text{ng/mL}$) at presentation and/or a significant level elevation during the hospitalization period warrants investigation for VTE, with CTPA imaging being the initial step in differential diagnosis for PE [49,50]. However, the feasibility of CTPA is often hindered by the risk associated with transferring unstable patients to the Radio-

logy department [60].

Prophylaxis and treatment. Within the healthcare domain, the prevention and treatment of diseases, coupled with adept management of ensuing complications, play pivotal roles in ensuring comprehensive patient care. Preventing the thromboembolic complications after COVID-19 infection is crucial to reduce the risk of potential complications within the circulatory system, and this has gained a significant attention recently. The occurrence of VTE can range significantly, from 10% to 80%, in individuals who do not receive any preventive measures [65]. It's crucial to recognize that individuals hospitalized with COVID-19, especially those admitted to ICU, are at a significant risk of developing venous and arterial thromboembolisms, which can increase the likelihood of death [27]. These identified risk factors wield considerable influence over the diagnostic, preventive, and treatment strategies employed when addressing COVID-19, with a specific focus on averting thrombosis [66].

The thromboprophylaxis can be categorized into two types: primary and secondary. Primary prophylaxis aims to prevent DVT, and involves pharmacological treatment. Secondary prophylaxis included an early diagnosis and treatment [12]. Variables including the possibility of thrombosis, propensity for bleeding, and the specifics of the illness all contribute to the decision-making process for selecting primary preventative strategies [67]. These factors assist in classifying patients into low, moderate, and high-risk categories, each necessitating a distinct prophylactic approach. Furthermore, the duration of prophylactic treatment varies for each patient based on their risk [9].

Numerous studies have underscored an elevated the risk of VTE during post-recovery period from COVID-19, underscoring the crucial need to establish an optimal prophylactic antithrombotic regimen to reduce the risk of thromboembolic events [10,27,68] For high-risk patients, primary prophylaxis comprises unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparin (LMWH), and fondaparinux. In contrast, for low-risk patients, primary prophylaxis entails direct oral anticoagulants and mechanical therapy such as pneumatic and graduated compression stockings [67]. Recent publications have proposed various therapeutic and prophylactic regimens in this context, yet the definitive treatment strategies remain to be established [14,69]. A retrospective study conducted by Rentsch et al discovered that providing prophylactic anticoagulation within 24 hours of admission with COVID-19 infection, the patients were linked to a reduction of mortality rates compared to those who did not receive this treatment [70]. Consequently, numerous societal guidelines recommend the prophylactic anticoagulation for all hospitalized COVID-19 patients without contraindications

for this treatment [71]. Despite this, some studies indicate that the standard prophylactic anticoagulant doses may be inadequate for VTE prevention in many COVID-19 patients, as the incidence of VTE remains notably high even when the prophylactic doses of anticoagulants are being administered [62,70–73]. Owing to the persistently high VTE incidence, despite the standard thromboprophylactic doses, several institutions have adopted higher doses, including intermediate and even therapeutic dose protocols. In the study by Tacquard et al, which included 538 patients with COVID-19 hospitalised to ICU, it was reported that the high-dose prophylactic anticoagulation was associated with a significant reduction in thrombotic complications (risk ratio 0.81) without an increased risk of bleeding [74]. In another large randomized controlled trial involving patients with COVID-19, the incidence of VTE in patients receiving the prophylactic anticoagulant doses ranged from 6% to 10%, whereas the treatment with therapeutic anticoagulant doses range from 4-8%. [75]. Nevertheless, it is crucial to highlight that the thromboprophylaxis poses a potential risk of bleeding complications. In a multicenter, randomized clinical trial, which included 412 patients, it was discovered that although the bleeding events were scarce, the major and clinically significant non-major bleeding incidents were not notably more prevalent with intermediate-dose anticoagulation (6.2% for intermediate-dose versus 3.1% for standard-dose; $p=.08$). In addition, patients who received the intermediate-dose prophylactic anticoagulation were the only ones who were diagnosed with a severe thrombocytopenia [76].

Individuals with more severe COVID-19 presentation, particularly those who were hospitalized or admitted to ICU, are at a higher risk for the thromboembolism than those with milder symptoms. Despite the implementation of preventive measures, ICU patients are still considered high-risk individuals, and the diagnosis and treatment of DVT and PE are more intricate, leading to a higher mortality rate [9,77,78]. Therefore, managing the treatment and prevention of the thromboembolism in ICU patients presents a significant challenge. Nevertheless, studies have suggested that heparin might be also recommended as pharmacological agent for the thromboembolic complications prophylaxis for severely ill patients [78] It has been determined that pharmacological thromboprophylaxis using low molecular weight heparin and unfractionated heparin reduces the incidence of thromboembolic events in ICU patients [79]. Despite the various thromboprophylaxis schemes, there is still a lack of evidence-based consensus [9,80]. In the Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial (PROTECT) investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care

Society Clinical Trials group trial involving 3764 patients, unfractionated heparin was compared to low-molecular-weight heparin or VTE prophylaxis for patients hospitalised to ICU. The patients who were at a high risk of bleeding were not included in this study. The study enrolled participants into two separate groups. The first group received a daily 5000 IU dose of subcutaneous LMWH (dalteparin), along with a placebo, while the second group was administered 5000 IU of subcutaneous UFH twice a day. However, there were no statistical significant differences in frequency of VTE presentation between these groups (5.1% vs. 5.8%, $p=0.57$). However, a lower incidence of PE was observed in the LMWH group (1.3% vs. 2.3%, $p=0.01$) [81]. A recent meta-analysis by Park J et al. revealed a significant decrease in the risk of DVT when using heparin as opposed to the control group (LMWH: OR, 0,38; UFH: OR, 0,45). Nonetheless, the effectiveness of UFH and LMWH was found to be comparable in terms of preventing DVT, consistent with previous analyses [82]. In a study comparing two types of LMWH, enoxaparin and bemiparin, it was suggested that bemiparin is more suitable anticoagulant for VTE prophylaxis in critically ill patients. This study revealed that in the group where bemiparin was prescribed, a lower incidence of local complications at the injection site was observed. The DVT rate was lower in the group that received bemiparin (4% vs 20%, $p<0,05$). PE was confirmed in 14% of patients in the enoxaparin group, with no recorded cases in the bemiparin group ($p<0,05$) [83]. The thromboprophylaxis for critically ill patients can result in bleeding complications, which may even be fatal, necessitating immediate discontinuation of anticoagulants for patients with active bleeding or severe thrombocytopenia [70]. However, both bleeding and cessation of anticoagulants negatively impact clinical outcomes for the patients hospitalized to CU [84]. A meta-analysis revealed that there was no statistically significant difference in the risk of developing the major bleeding between the use of UFH LMWH for prophylaxis [9].

Moreover, current evidence highlights vaccination as one of the most efficacious preventive strategies against the symptoms and complications of COVID-19 [85]. Extensive studies have revealed that individuals who receive at least one dose of the COVID-19 vaccine experience a substantial reduction in the likelihood of requiring intensive care and developing hypoxemia, consequently lowering the overall risk of thrombosis [85–87]. A comparative analysis of statistics from national registries in Sweden across the different phases of the pandemic indicated a notably higher incidence of thrombosis during the initial COVID-19 wave. This phenomenon may be attributed to advancements in the treatment of COVID-19, particularly the widespread implementation

of thromboprophylaxis following the initial wave [72].

Thrombolysis plays a pivotal role in the in the dissolution of blood clots in contemporary medicine. However, considering the potential pathophysiological role of pulmonary microthrombosis, thrombolysis has rarely been used in patients with COVID-19 [90]. While reports suggest that thrombolysis improves hypoxemia, hemodynamics, and dead-space ventilation, its therapeutic effect is short-lived [70]. It may be necessary to administer anticoagulation concurrently with thrombolytic agents to prevent immediate thrombosis [70]. Thrombolysis or mechanical thromboprophylaxis should be considered when anticoagulants are contraindicated. [9,90]. Mechanical thrombotic prophylaxis options include graduated compression stockings (GCS) and intermittent pneumatic compression (IPC). Although the available evidence on the effectiveness and safety of mechanical thromboprophylaxis is limited, it has been shown that for critically ill patients, mechanical thromboprophylaxis is less effective than pharmacological thromboprophylaxis in reducing the risk of deep vein thrombosis (DVT) [82].

Conclusion

1. Although the exact pathophysiology of COVID-19-related thrombosis remains unclear, several factors contribute to its development. These include acute inflammatory reactions, increased levels of coagulation factors, platelet and endothelial activation, extracellular neutrophil trap formation, TF secretion, and natural anticoagulant depletion.

2. The heightened risk of thromboembolism, particularly in ICU patients, underscores the need for improved diagnostic strategies that consider patient-specific risk factors, clinical symptoms, laboratory test results, and imaging studies. Scoring systems and elevated D-dimer levels are useful in identifying at-risk patients at risk. Despite their limitations, Doppler ultrasound and CTPA are key diagnostic tools.

3. Comprehensive care involves primary prophylaxis with anticoagulants and mechanical therapies as well as secondary prevention through early detection and treatment. However, optimal strategies for managing post-COVID-19 thrombosis remain unclear.

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Suarez V, Jimenez E, Luna L, Serrano M, Jimenez M, Simon J, Aguilera J. The impact of the COVID-19 pandemic on social, health, and economy. *Sustainability* 2020;13(11):6314.

- <https://doi.org/10.3390/su13116314>
3. World Health Organization. COVID-19 epidemiological. 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/COVID-19-epidemiological-update---22-december-2023> (2024/07/09)
 4. Mahase, E. COVID-19: New "Pirola" variant BA.2.86 continues to spread in UK and US. *BMJ* 2023;382:2097. <https://doi.org/10.1136/bmj.p2097>
 5. Khetpal V, Berkowitz J, Vijayakumar S, Choudhary G, Mukand JA, Rudolph JL, Wu WC, Erqou S. Long-term cardiovascular manifestations and complications of COVID-19: spectrum and approach to diagnosis and management. *RI Med J* (2013) 2022;105(7):16-22.
 6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, The Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
 7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schrödes AS, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
 8. Biswas I, Khan GA. Coagulation disorders in COVID-19: role of toll-like receptors. *J Inflamm Res* 2020;13:823-828. <https://doi.org/10.2147/JIR.S271768>
 9. Ejaz A, Ahmed MM, Tasleem A, Rafay Khan Niazi M, Ahsraf MF, Ahmad I, Zakir A, Raza A. Thromboprophylaxis in intensive care unit patients: a literature review. *Cureus* 2018;10:e3341. <https://doi.org/10.7759/cureus.3341>
 10. Dasari N, Banga A, Pallipamu N, Pandit T, Pandit R, Adhikari R. A case of deep vein thrombosis after recovery from COVID-19 and its association with elevated d-dimers. *Cureus* 2022;14(10):e29859. <https://doi.org/10.7759/cureus.29859>
 11. Ambra N, Mohammad OH, Naushad VA, Purayil NK, Mohamedali MG, Elzouki AN, Khalid MK, Illahi MN, Palol A, Barman M, Sharif M, Chalihadan S, Punnorath A, Mostafa A, Al Harili B, Khidir TGM, Varikkodan I. Venous thromboembolism among hospitalized patients: incidence and adequacy of thromboprophylaxis - a retrospective study. *Vasc Health Risk Manag* 2022;18:575-587. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S370344>
 12. Badireddy M, Mudipalli VR. Deep venous thrombosis prophylaxis. *StatPearls Publishing* 2024;
 13. Tholin B, Fiskvik H, Tveita A, Tsykonova G, Opperud H, Bust-erud K, Mpinganzima C, Garabet L, Ahmed J, Stavem K, et al. Thromboembolic complications during and after hospitalization for COVID-19: incidence, risk factors and thromboprophylaxis. *Thromb* 2022;6:100096. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100096>
 14. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2021; 26: 415-425. <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>
 15. Riou M, Coste F, Meyer A, Enache I, Talha S, Charloux A, Reboul C, Geny B. Mechanism of pulmonary vasculopathy in acute and long-term COVID-19: a review. *Int J Mol Sci* 2024;25(9): 4941. <https://doi.org/10.3390/ijms25094941>
 16. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care Lond Engl* 2020; 24: 422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
 17. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HUH, Yadav S, Chowdhury M, Connerney M, Mamtani S, Pahuja M, Patel RD, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100589. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100589>
 18. Dutsch A, Schunkert H. RAAS inhibition and beyond-cardiovascular medications in patients at risk of or affected by COVID-19. *Herz* 2023; 48:206-211. <https://doi.org/10.1007/s00059-023-05168-4>
 19. Alifano M, Alifano P, Forgez P, Iannelli A. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie* 2020; 174. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.008>
 20. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, Pareek V. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses* 2020; 145: 110320. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110320>
 21. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:319-329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
 22. Mehta, Jawahar L, Giuseppe C, Pier PB. COVID-19, thromboembolic risk, and virchow's triad: lesson from the past. *Clinical Cardiology* 2020;1362-1367. <https://doi.org/10.1002/clc.23460>
 23. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26: 12-24. <https://doi.org/10.1177/1074248420958973>
 24. Nab L, Groenwold RHH, Klok FA, Bhoelan S, Kruip MJHA, Cannegieter SC. Estimating incidence of venous thromboembolism in COVID-19: methodological considerations. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6(6):e12776. <https://doi.org/10.1002/rth2.12776>
 25. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to

- COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 164: 69-82.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.11.010>
26. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021; 76: 412-420.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>
27. Sutanto H, Soegiarto G. Risk of thrombosis during and after a SARS-CoV-2 infection: pathogenesis, diagnostic approach, and management. *Hematol Rep* 2023; 15: 225-243.
<https://doi.org/10.3390/hematolrep15020024>
28. Watany MM, Abdou S, Elkolaly R, Elgharbawy N, Hodeib H. Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Exp Med* 2022; 22: 567-575.
<https://doi.org/10.1007/s10238-021-00787-9>
29. Deng HJ, Long QX, Liu BZ, Ren JH, Liao P, Qiu JF, Tang XJ, Zhang Y, Tang N, Xu YY, et al. Cytokine biomarkers of COVID-19. *MedRxiv* 2020; 20118315.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118315>
30. Sengupta T, Luiz A, Suganthi C, Majumder S. Coagulopathy in severe COVID-19 patients: causes, concerns and current treatment regimen. *Acta Haematol Pol* 2024; 55: 13-21.
<https://doi.org/10.5603/ahp.96721>
31. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and fibrinolytic pathophysiology in COVID-19 and sars-cov-2 vaccination. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 3338.
<https://doi.org/10.3390/ijms23063338>
32. Tong M, Jiang Y, Xia D, Xiong Y, Zheng Q, Chen F, Zou L, Xiao W, Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis* 2020; 222: 894-898.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>
33. Mohseni AZ, Tavakoli PA, Hosseinzadeh R, Babazadeh A, Taghizadeh MMA, Miri SR, Sio TT, Sullman MJM, Barary M, Ebrahimpour S. Anticoagulant therapy in COVID-19: a narrative review. *Clin Transl Sci* 2023; 16: 1510-1525.
<https://doi.org/10.1111/cts.13569>
34. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1937-1942.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
35. Cheng NM, Chan YC, Cheng SW. COVID-19 related thrombosis: a mini-review. *Phlebology* 2022; 37: 326-337.
<https://doi.org/10.1177/02683555211052170>
36. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2023; 24:3169.
<https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
37. Plazak W, Drabik L. Sars-cov-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. *Clin Rheumatol* 2023;10:2691-2701.
<https://doi.org/10.1007/s10067-022-06497-1>
38. Gupta V, Acharya S, Keerti A. Common coagulopathies associated with COVID-19 patients. *Cureus* 2023;15(4): e38067.
<https://doi.org/10.7759/cureus.38067>
39. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181:77-83.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
40. Goswami J, MacArthur TA, Sridharan M, Pruthi RK, McBane RD, Witzig TE, Park MS. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. *Shock Augusta Ga* 2021;55:700-716.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001680>
41. Leyfman Y, Erick TK, Reddy SS, Galwankar S, Nanayakkara PWB, Di Somma S, Sharma P, Stawicki SP, Chaudry IH. Potential Immunotherapeutic Targets for Hypoxia Due to COVI-Flu. *Shock Augusta Ga* 2020; 54: 438-450.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001627>
42. Vahdat S. A review of pathophysiological mechanism, diagnosis, and treatment of thrombosis risk associated with COVID-19 infection. *IJC Heart Vasc* 2022;41:101068.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101068>
43. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, Burke M, Webster T, Immadi A, Sam M, Lal A, Estrada-Y-Martin RM, Cherian S, Aisenberg GM. Wells score to predict pulmonary embolism in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Med* 2021;134(5): 688-690.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.10.044>
44. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs* 2020;80:1553-1562.
<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
45. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101-115.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
46. Esmailian M, Vakili, Z, Nasr-Esfahani M, Heydari F, Masoumi B. D-dimer levels in predicting severity of infection and outcome in patients with COVID-19. *Tanaffos* 2022; 21: 419-433.
47. Meisinger C, Kirchberger I, Warm TD, Hyhlik-Dürer A, Goßblau Y, Linseisen J. Elevated plasma d-dimer concentrations in adults after an outpatient-treated COVID-19 infection. *Viruses* 2022;14: 2441.
<https://doi.org/10.3390/v14112441>
48. Varikasuvu SR. Varshney S. Dutt N. Munikumar M. Asfahan S. Kulkarni PP, Gupta P. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep* 2021;11:21888.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-01462-5>

49. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B, Frere C, Bonnin P, Bergeron-Lafaurie A, Denis B, Liegeon G, Peyrony O, Farge D. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. *JMV-J Médecine Vasc* 2020;45:334-343.
<https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.08.002>
50. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2021;35:215-229.
<https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>
51. Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 induced coagulopathy (CIC): thrombotic manifestations of viral infection. *J Thromb Haemost* 2022; 6:e70-e79.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1744185>
52. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macias M, Toledo-Samaniego N, García-García A, García-Fernández-Bravo I, Ji Z, de-Miguel-Diez J, Álvarez-Sala-Walther LA, Del-Toro-Cervera J, Galeano-Valle F. Incidence of Asymptomatic Deep Vein Thrombosis in Patients with COVID-19 Pneumonia and Elevated D-Dimer Levels. *Thromb Res* 2020;192:23-26.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
53. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol* 2021;99:107995.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107995>
54. Gurbel PA, Tantry US, Storey RF. International COVID-19 thrombosis biomarkers colloquium: COVID-19 diagnostic tests. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:992-998.
<https://doi.org/10.1007/s11239-021-02465-9>
55. Bongiovanni D, Han J, Klug M, Kirmes K, Viggiani G, Von Scheidt M, Schreiner N, Condorelli G, Laugwitz KL, Bernlochner I. Role of reticulated platelets in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:527-539.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316244>
56. Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, Bukhari AR, Shamsi TS. Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic urpura. *Pak J Med Sci* 2016;32:575-579.
<https://doi.org/10.12669/pjms.323.9456>
57. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: a narrative review. *Biochem Medica* 2021;31:030501.
<https://doi.org/10.11613/BM.2021.030501>
58. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology* 2020; 1-13.
<https://doi.org/10.1159/000512007>
59. Min SK, Kim YH, Joh JH, Kang JM, Park UJ, Kim HK, Chang JH, Park SJ, Kim JY, Bae JI, et al. Diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis: korean practice guidelines. *Vasc Spec Int* 2016;32:77-104.
<https://doi.org/10.5758/vsi.2016.32.3.77>
60. Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Pulmonary embolism in coronavirus disease-19 (COVID-19): rational and stepwise use of clinical data and imaging in its diagnosis. *Clin Transl Imaging* 2020; 8: 299-301.
<https://doi.org/10.1007/s40336-020-00380-2>
61. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, Lerakis S, Narula J. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2459-2461.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.010>
62. Hindi H, Dongmo G, Goodwin A, Jones S, Loveridge K. Imaging findings and interventional management of deep venous thrombosis. *J Clin Imaging Sci* 2022;12:26.
https://doi.org/10.25259/JCIS_221_2021
63. Wells criteria and modified Wells criteria: clinical assessment for pulmonary embolism. UP ToDate. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F54767&topicKey=PULM%2F8261&source=see_link (2024/07/14).
64. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvara S, Grazzini G, Danti G, Granata V, Miele V. Acute pulmonary embolism: prognostic role of computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *Tomography* 2022; 8(1): 529-539.
<https://doi.org/10.3390/tomography8010042>
65. Zuin M, Stefano B, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2023;55(3):490-498.
<https://doi.org/10.1007/s11239-022-02766-7>
66. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(16): 1620-1630.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
67. Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, Kennedy KF, Rycus P, Abrams D, Brodie D, Shaefi S, Garan AR, Grandin EW. Bleeding and thrombotic events in adults supported with thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an also registry analysis. *Intensive Care Med* 2022; 48(2): 213-224.
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06593-x>
68. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM., Hobohm L, Valerio L., Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T, Konstantinides SV. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2023;55(3):490-498.
<https://doi.org/10.1007/s11239-022-02766-7>
69. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch, A, Labreuche J, Susen S, et al.

- Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142:184-186.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
70. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress L, Yaffe MB, Moore HB, Barrett CD. Tissue plasminogen activator (tpa) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ards): a case series. *J Thromb Haemost* 2020;18:1752-1755.
<https://doi.org/10.1111/jth.14828>
71. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno, W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1859-1865.
<https://doi.org/10.1111/jth.14929>
72. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, Vanden K, Bargfrieder U, Trauner M. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome : results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-361.
<https://doi.org/10.7326/M20-2566>
73. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-128.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
74. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, Kipnis E, Rym Hamada S, Mertes PM, Steib A, et al. Impact of high-dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest* 2021;159:2417-2427.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.017>
75. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated d-dimer concentration (action): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397: 2253-2263.
76. Avruscio G, Camporese G, Campello E, Bernardi E, Persona P, Passarella C, Noventa F, Cola M, Navalesi P, Cattelan A, et al. COVID-19 and venous thromboembolism in intensive care or medical ward. *Clin Transl Sci* 2020;13:1108-1114.
<https://doi.org/10.1111/cts.12907>
77. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe sars-cov-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-1098.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
78. Castellucci LA, Wells PS, Duffett L. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. *JAMA* 2015;313:411-412.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.12496>
79. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:68-74.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1398386>
80. Ricci WM, Broekhuysen H, et al. Thromboprophylaxis an update of current practice. *Can we reach a consensus? OTA international* 2019; 2(4).
<https://doi.org/10.1097/OI9.000000000000027>
81. Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3(3).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001689.pub4>
82. Schizodimos T, Soulountsi V, Lasonidou C, Kapravelos N. Thromboprophylaxis in critically ill patients: balancing on a tightrope. *Minevra Anesthesiol* 2021;87(11): 1239-1254.
<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15755-4>
83. Ena J, Valls V. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020;58(11):617-625.
<https://doi.org/10.5414/CP203750>
84. Flumignan RL, Tinôco JD de S, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, Costa IK, Souza L, Matar CF, Tendal B, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;CD013739.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
85. Mercadé-Besora N, Li X, Kolde R, Trinh NT, Sanchez-Santos MT, Man WY, Roel E, Reyes C, Delmestri A, Nordeng HME, et al. The role of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications. *Heart Br Card Soc* 2024;110:635-643.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323483>
86. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination sars-cov-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun* 2022;103:154-162.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.013>
87. Singh C, Naik BN, Pandey S, Biswas B, Pati BK, Verma M, Singh PK. Effectiveness of COVID-19 vaccine in preventing infection and disease severity: a case-control study from an eastern state of India. *Epidemiol Infect* 2021;149: e224.
<https://doi.org/10.1017/S0950268821002247>
88. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* 2022;377: e069590.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590>
89. Jenner WJ, Gorog DA. Incidence of thrombotic complications in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:999-1006.
<https://doi.org/10.1007/s11239-021-02475-7>
90. Poor HD. Pulmonary thrombosis and thromboembolism in COVID-19. *Chest* 2021;160:1471-1480.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>

**TROMBOZĖ PO COVID-19 INFEKCIJOS:
PATOLOGIJOS YPATYBĖS, DIAGNOSTIKA,
PROFILAKTIKA IR GYDYMAS**

**A. Kaunaitė, K. Keraitė, G. Žebrauskaitė,
A. Žebrauskaitė, D. Žaliaduonytė**

Raktažodžiai: su COVID-19 susijusi trombozė, koronavirusas, SARS-CoV-2, venų tromboembolija, giliųjų venų trombozė, plaučių embolija.

Santrauka

2020 m. kovo 11 d. COVID-19 infekcijos protrūkis greitai peraugo į pandemiją ir tapo vienu iš pagrindinių mirtingumo visame pasaulyje veiksnių. Nepaisant COVID-19 pandemijos pabaigos, koronaviruso liga ir toliau išlieka svarbia visuomenės sveikatos problema. SARS-CoV-2 (sunkus ūminis kvėpavimo sindromas Coronavirus 2) yra kvėpavimo takų virusas, susijęs su didele trombozinių komplikacijų rizika. Tromboziniai įvykiai yra susiję su didėjančiu ligos sunkumu ir mirtingumu. Šiame straipsnyje apžvelgiamos dabartinės žinios apie trombozę po COVID-19 infekcijos, siekiant išsiaiškinti patogenezę, diagnostiką, galimus gydymo būdus bei profilaktiką, susijusią su šia būkle.

Tikslas. Apžvelgti naujausias mokslines publikacijas apie su COVID-19 infekcija susijusią trombozę.

Metodai. Literatūros šaltinių buvo ieškoma PubMed, UpToDate, Cochrane duomenų bazėse. Buvo atrinkti ir analizuojami naujausi straipsniai nagrinėjama tema.

Išvados. Nors tiksliai su COVID-19 infekcija susijusios trombozės patofiziologija išlieka neaiški, prie jos išsivystymo prisideda keletas veiksnių. Tai ūminės uždegiminės reakcijos, padidėjęs krešėjimo faktorių kiekis, trombocitų, endotelio ir neutrofilų ekstraceliulinių spąstų sistemos aktyvacija. Vertinimo skalės ir padidėjusi D-dimerų koncentracija kraujyje yra naudingi nustatant rizikos grupės pacientus. Nepaisant tam tikrų apribojimų, Doplerio ultragarso ir kompiuterinės tomografijos angiografija yra pagrindiniai diagnostikos metodai. Visapusė priežiūra apima pirminę profilaktiką naudojant antikoagulantus ir mechaninę terapiją, o taip pat ir antrinę prevenciją – anksti diagnozuojant ir gydant. Šis daugiapakopis požiūris yra reikalingas siekiant pagerinti COVID-19 pacientų gydymo rezultatus ir sumažinti trombozinių komplikacijų poveikį.

Adresas susirašinėti: akaunaite15@gmail.com

Gauta 2024-07-19

POOPERACINĖS PILVO SIENOS IŠVARŽOS RIZIKOS VEIKSNIAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Kristina Ketlėriūtė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: pooperacinė pilvo sienos išvarža, pooperacinės pilvo sienos išvaržos rizikos veiksniai, pooperacinės pilvo sienos išvaržos diagnostika, pooperacinės pilvo sienos gydymas.

Santrauka

Pooperacinė pilvo sienos išvarža yra dažna komplikacija po abdominalinių operacijų, pasitaikanti 10-15 proc. operuotų pacientų. Tyrimo tikslas – aprašyti pooperacinių pilvo sienos išvaržų rizikos veiksnius, diagnostiką ir gydymą. Literatūros paieška atlikta Google Scholar, PubMed duomenų bazėse, naudojant raktažodžius anglų kalba: incisional hernia, risk factors, diagnosis, treatment. Atrinktos atitinkančios temą publikacijos, paskelbtos anglų kalba nuo 2017 metų. Tyrimo rezultatai: pooperacinės išvaržos rizikos veiksniai skirstomi į susijusius su pacientu, su operacija ir pooperacine eiga. Su pacientu susiję veiksniai yra žalingi įpročiai ir lėtinės ligos (rūkymas, nutukimas, diabetas ir kt.); operaciniai rizikos veiksniai susiję su pjūvio pasirinkimu ir jo užsiuvimo technika; pooperaciniai veiksniai susiję su mityba ir operacinės žaizdos infekcija. Pooperacinė išvarža diagnozuojama remiantis paciento anamneze ir apžiūra; defekto patikslinimui gali būti taikomi vaizdo tyrimai. Gydymas rekomenduojamas operacinis; dažniausiai atliekama atvira operacija, įsiuvant tinklėlių po raumenimis.

Įvadas

Pooperacinė išvarža – tai išvarža, atsiradusi po pilvo operacijos, chirurginės žaizdos vietoje. Ši komplikacija atsiranda 10-15 proc. abdominalinę operaciją patyrusių žmonių, kai vidinės pilvo struktūros išsiveržia per susilpnėjusią pilvo sienos vietą [1]. Net ir atlikus hernioplastikos operaciją, galimas išvaržos pasikartojimas iki 15 proc. pacientų. Prancūzijos sveikatos sistemos skaičiavimu, pooperacinės išvaržos operacija vienam pacientui kainuoja apie 4000 eurų [2]. Net ir atlikus hernioplastiką tinkleliu, apie 30 proc. pacientų skundžiasi lėtiniu skausmu [3], todėl šios komplikacijos

profilaktikai svarbu identifikuoti didelę riziką išvaržoms turinčius pacientus ir taikyti atitinkamas strategijas rizikos veiksniams mažinti.

Tyrimo tikslas – aprašyti pooperacinių pilvo sienos išvaržų rizikos veiksnius, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta Google Scholar, PubMed duomenų bazėse, naudojant raktažodžius anglų kalba: incisional hernia, risk factors, diagnosis, treatment. Atrinktos atitinkančios temą publikacijos, parašytos anglų kalba, paskelbtos nuo 2017 metų.

Tyrimo rezultatai

Rizikos veiksniai. Pooperacinės pilvo išvaržos atsiradimui daro įtaką tiek su pacientu susiję, tiek su operacija ir pooperacine eiga susiję veiksniai. Su pacientu susiję veiksniai yra vyriška lytis, nutukimas, rūkymas, vyresnis amžius ir tokios lėtinės ligos kaip diabetas, pilvo aortos aneurizmos, divertikulitas [4,5]. Kai kurie žmonės turi kolageno ir metaloproteazės, reikalingų tinkamam žaizdų gijimui, defektų. Esant šiems defektams, žaizdos gyja blogiau, todėl didėja pooperacinės išvaržos rizika [5]. Tam tikros operacijos didina pooperacinės išvaržos atsiradimą; pavyzdžiui, vidurio linijos arba skersiniai pjūviai yra labiausiai linkę išsiskirti. Taip pat svarbi chirurgo technika, užsiuvant operacinę žaizdą, ir lėtai absorbuojamų siūlų pasirinkimas. Po atvirų operacijų šios komplikacijos dažnis didesnis nei po laparoskopinių [6]. Pooperacinio laikotarpio veiksniams priskiriamas mitybos nepakankamumas, kuris prastina operacinių žaizdų gijimą, ir pooperacinės žaizdos infekcija [7].

Diagnostika. Pooperacinė pilvo sienos išvarža dažniausiai diagnozuojama anamnezės rinkimo ir apžiūros metu. Įtarimas turėtų kilti išgirdus apie praeityje buvusią operaciją bei skausmą ir išsikišimą chirurginės žaizdos vietoje. Diagnostiką patvirtinama pacientui atpalaidavus pilvo raumenis ir čiuopiant gumbą pilvo sienoje [1]. Jei išvaržą sunku diagnozuoti arba papildomai reikia tiksliau įvertinti jos dydį, galima

atlikti kompiuterinę tomografiją arba pilvo echoskopiją [8].

Gydymas. Labai mažoms ir besimptomėms išvaržoms galima taikyti stebėjimo taktiką [9]. Jeigu nusprendžiama išvaržą gydyti, gali būti taikomos atviros, laparoskopinės ar robotinės operacijos. Koks operacijos tipas pasirenkamas, priklauso nuo chirurgo gebėjimų ir paciento pasirinkimo. Laparoskopinėms operacijoms būdingas trumpesnis hospitalizacijos laikas, mažesnis skausmas ir mažesnė ankstyvų komplikacijų rizika, o atviroms – ilgesnė hospitalizacija, bet mažesnė komplikacijų tikimybė vėlesniame laikotarpyje [10]. Tiek atviros, tiek laparoskopinės operacijos metu dažniausiai naudojami tinkleliai pilvo sienai sutvirtinti. [3]. Atvira operacija su tinklelio pritvirtinimu po raumenimis („Sublay“ metodas) tarp pilvaplėvės ir užpakalinio tiesiojo pilvo raumens makšties lapelio, taip pat ir paties raumens, yra dažniausiai taikoma operacija ir laikoma auksiniu standartu [11].

Išvados

1. Pooperacinė išvarža yra dažna abdominalinės operacijos komplikacija, kurios rizikos veiksniai apima tiek paciento būklę, tiek pačios operacijos ir pooperacinio laikotarpio aspektus.

2. Pooperacinė išvarža paprastai diagnozuojama anamnezės rinkimo ir klinikinės apžiūros metu, o instrumentinių tyrimų dažniausiai reikia tik jos dydžiui tiksliau įvertinti.

3. Pooperacinė išvarža gydoma chirurginiu metodu; dažniausiai atliekama atvira operacija, pritvirtinant tinklelį po raumenimis.

Literatūra

- Delgado GEM, Santiago MAL. Review of incisional hernias. *Int Surg J* 2023;10(4):810-3. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20231005>
- Ortega-Deballon P, Renard Y, de Launay J, Lafon T, Roset Q, Passot G. Incidence, risk factors, and burden of incisional hernia repair after abdominal surgery in France: a nationwide study. *Hernia* 2023;27(4):861-71. <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02825-9>
- Wang See C, Kim T, Zhu D. Hernia Mesh and Hernia Repair: A Review. *Eng Regen* 2020;1:19-33. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.05.002>
- Walming S, Angenete E, Block M, Bock D, Gessler B, Haglund E. Retrospective review of risk factors for surgical wound dehiscence and incisional hernia. *BMC Surg* 2017;17:19. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0207-0>
- Reilly MJ, Larsen NK, Agrawal S, Thankam FG, Agrawal DK, Fitzgibbons RJ. Selected conditions associated with an increased incidence of incisional hernia: A review of molecular biology. *Am J Surg* 2021;221(5):942-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.004>
- Iida H, Tani M, Hirokawa F, Ueno M, Noda T, Takemura S, et al. Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study. *Ann Gastroenterol Surg* 2021;5(5):701-10. <https://doi.org/10.1002/ags3.12467>
- Xv Y, AL-Magedi AAS, Cao N, Tao Q, Wu R, Ji Z. Risk factors for incisional hernia after gastrointestinal surgeries in non-tumor patients. *Hernia* 2024;28(1):147-54. <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02914-9>
- Buyukozsoy AK, Karatay E, Gok MA. Comparison of the Effectiveness of Ultrasound Imaging and Perioperative Measurement in the Diagnosis and Characterization of Incisional Hernia. *J Med Ultrasound* 2022;31(1):35-9. https://doi.org/10.4103/jmu.jmu_189_21
- Dai W, Chen Z, Zuo J, Tan J, Tan M, Yuan Y. Risk factors of postoperative complications after emergency repair of incarcerated groin hernia for adult patients: a retrospective cohort study. *Hernia* 2019;23(2):267-76. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1854-5>
- Chen DC, Morrison J. State of the art: open mesh-based inguinal hernia repair. *Hernia* 2019;23(3):485-92. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01983-z>
- Tastaldi L, Alkhatib H. Incisional Hernia Repair: Open Retro-muscular Approaches. *Surg Clin North Am* 2018;98(3):511-35. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.02.006>

RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INCISIONAL HERNIAS

K. Ketlėriūtė

Keywords: incisional hernia, risk factors, diagnosis, treatment.

Summary

Incisional hernia is a common complication of abdominal surgeries, occurring in 10-15% of patients who have undergone abdominal operations. The aim of this study is to describe the risk factors, diagnosis, and treatment of incisional hernias. A literature search was conducted in the Google Scholar and PubMed databases using the keywords "incisional hernia", "risk factors," "diagnosis," and "treatment." The selected publications were in English and published since 2017. The risk factors for postoperative hernias are categorized into patient-related, surgery-related, and postoperative factors. Patient-related factors include harmful habits and chronic diseases such as smoking, obesity, and diabetes. Surgery-related risk factors involve the choice of incision and suturing technique. Postoperative factors relate to nutrition and postoperative wound infection. Postoperative hernias are diagnosed based on the patient's medical history and physical examination, with imaging studies used to confirm the defect. Surgical treatment is recommended, most commonly involving open surgery with retro-muscular mesh placement.

Correspondence to: kristina.ketleriute@gmail.com

PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO RIZIKOS VEIKSNIŲ ĮTAKA KATETERINĖS ABLIACIJOS EFEKTYVUMUI

Karolis Kmitas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: prieširdžių virpėjimas, rizikos veiksniai, kateterinė abliacija, metabolinis sindromas.

Santrauka

Prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai ne tik sukelia prieširdžių virpėjimą, bet ir yra susiję su prastesne prieširdžių virpėjimo gydymo, taikant plaučių venų izoliaciją kateterine abliacija, baigtimi. Kateterinė abliacija yra efektyvi ir saugi procedūra, užtikrinanti ilgalaikę ritmo kontrolę prieširdžių virpėjimo pacientams, tačiau ilgalaikę plaučių venų izoliacija sunkiai pasiekama, o vėlyvi prieširdžių virpėjimo pasikartojimai pasitaiko apie 20-45 proc. pacientų. Tokie rizikos veiksniai, kaip arterinė hipertenzija ir cukrinis diabetas yra stipriai susiję su prieširdžių virpėjimu ir jo pasikartojimu po abliacijos, tačiau tiek nutukimas, tiek obstrukcinė miego apnėja, dislipidemija, nesaikingas alkoholio vartojimas ir rūkymas reikšmingai didina prieširdžių virpėjimo pasikartojimų dažnį po kateterinės abliacijos. Dalis šių rizikos veiksnių patenka į metabolinio sindromo sąvoką, kuri aprėpia žymiai dažnesnį vėlyvąjį prieširdžių virpėjimo pasikartojimą po kateterinės abliacijos. Visapūsės rizikos veiksnių modifikacijos strategijos ir intervencijos, nukreiptos į pagrindines būkles, susijusias su prieširdžių virpėjimu, gali padėti užtikrinti ilgalaikę sėkmingą ritmo kontrolę po kateterinės abliacijos.

Įvadas

Nors plaučių venų izoliacijos kateterine abliacija procedūros efektyvumas yra įrodytas, prieširdžių virpėjimas (PV) dažnai atsinaujina. PV pasikartojimai po procedūros pasitaiko apie 20-45 proc. pacientų [1]. Svarbu identifikuoti rizikos veiksniai, galinčius sukelti PV pasikartojimą po kateterinės abliacijos, įvertinti PV pasikartojimo riziką ir, siekiant ilgalaikio procedūros efektyvumo, koreguoti šiuos rizikos veiksniai. Visapūsės rizikos veiksnių modifikacijos strategijos ir intervencijos, nukreiptos į pagrindines būkles, susijusias su prieširdžių virpėjimu, mažina PV pasikartojimo po kateterinės abliacijos dažnį ir susijusias pasekmes, o tikslinis su PV susijusių pagrindinių ligų gydymas ženkliai pagerina

sinusinio ritmo palaikymą PV pacientams [2]. Modifikuojami PV rizikos veiksniai apima nutukimą, cukrinį diabetą, dislipidemiją, hipertenziją, obstrukcinę miego apnėją, nesaikingą alkoholio vartojimą ir rūkymą [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą apie prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai ir aprašyti jų įtaką prieširdžių virpėjimo atsinaujinimui po kateterinės abliacijos.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta naudojantis tarptautinėmis PubMed ir ScienceDirect duomenų bazėmis. Naudotos raktažodžių kombinacijos: Atrial Fibrillation, Risk Factors, Catheter Ablation, Outcomes (prieširdžių virpėjimas, rizikos veiksniai, kateterinė abliacija, baigtys). Iš viso atrinkta ir apžvelgta 18 publikacijų anglų kalba. Prioritetas teiktas pastarųjų 5 metų publikacijoms.

Diskusija

Nutukimas didina PV riziką. Didėjant kūno masės indeksui (KMI), didėja sergančiųjų PV insulto, tromboembolijų ir mirties rizika [3]. Nutukimas didina ir PV pasikartojimo po PV kateterinės abliacijos procedūros riziką. Pacientų, kurių KMI ≥ 30 kg/m², 1,2 karto [4], o KMI ≥ 40 kg/m² – 1,3 karto didesnė vėlyvojo (iki 12 mėn. po procedūros) PV pasikartojimo rizika [5], lyginant su normalaus KMI pacientais. Pasiėkus normalų kūno svorį arba jį sumažinus bent 10 proc., gali sumažėti kraujospūdis, dislipidemija, mažėja II tipo cukrinio diabeto rizika, gerėja kardiovaskulinių ligų rizikos profilis [3] ir kateterinės abliacijos procedūros efektyvumas [6].

Cukrinis diabetas (CD) yra stiprus nepriklausomas PV rizikos veiksnys. Tarp cukriniu diabetu sergančių pacientų bent dvigubai didesnis PV paplitimas, lyginant su nesergančiais CD [3]. CD sergantys pacientai net 2,36 karto dažniau patiria PV pasikartojimus po kateterinės abliacijos procedūros [7]. Svarbi optimali glikemijos kontrolė, nes optimali glikemijos kontrolė 12 mėn. prieš PV kateterinės abliacijos procedūrą yra susijusi su ženkliai mažesniu PV pasikartojimu po abliacijos [8].

Arterinė hipertenzija yra dažniausias etiologinis veiksnys,

asocijuotas su PV vystymusi. Hipertenzija sergančių pacientų 1,7 karto didesnė PV rizika, lyginant su normotenzija [3]. Remiantis Europos arterinės hipertenzijos gydymo gairėmis, atsižvelgiant į arterinės hipertenzijos, kaip provokuojančio PV veiksnio, galinčio sukelti hipertenzinį organų pažeidimą, svarbą, sergančiųjų PV arterinės hipertenzijos gydymas yra privalomas. Rekomenduojamas tikslinis AKS \leq 130/80 mmHg [9]. Gerai kontroliuojama hipertenzija neturi įtakos PV kateterinės abliacijos rezultatams, lyginant su nesergančiais arterine hipertenzija, tačiau nekontroliuojama hipertenzija sukelia 1,52 karto didesnę PV pasikartojimų riziką ir reikalauja platesnės kateterinės abliacijos [10].

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra dažna sergantiesiems PV, širdies nepakankamumu bei arterine hipertenzija ir susijusi su didesne mirštamumo ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizika [11]. Yra įrodyta, kad ši būklė mažina kardioversijos, gydymo antiaritminiais vaistais sėkmę ir didina PV pasikartojimo riziką po kateterinės abliacijos [3]. Nediagnozuota OMA susijusi su 2 kartus didesne PV pasikartojimo po kateterinės abliacijos rizika [12]. OMA gydymas nuolatinio teigiamu kvėpavimo takų slėgiu (CPAP) gali sumažinti miego apnėjos poveikį PV pasikartojimams [11].

Nesaikingas alkoholio vartojimas yra PV rizikos veiksnys, didinantis antikoagulantus vartojančių pacientų kraujavimo riziką, susijęs su didesne tromboembolinių įvykių ir mirties rizika [3], su padidėjusia PV pasikartojimo po kateterinės abliacijos rizika. Sumažinus alkoholio vartojimą (nuo 140 g per savaitę iki 70 g per savaitę), 37 proc. sumažėja PV pasikartojimo po abliacijos rizika [13].

Dalį minėtų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (nutukimas, cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija) aprėpia metabolinio sindromo sąvoka. Metabolinis sindromas ir jo individualūs komponentai yra identifikuoti kaip PV rizikos veiksniai [14]. Metabolinio sindromo pagrindinis kriterijus yra pilvinis nutukimas, kai juosmens apimtis \geq 102 cm vyrams ir \geq 88 cm moterims, arba esant kūno masės indeksui \geq 30 kg/m². Diagnozei patvirtinti reikalingi du iš šių papildomų kriterijų: 1) padidėjusi trigliceridų koncentracija $>$ 1,7 mmol/l, 2) žema didelio tankio lipoproteinų koncentracija $<$ 1,04 mmol/l vyrams ir $<$ 1,3 mmol/l moterims, 3) padidėjęs kraujo spaudimas (\geq 130 mmHg sistolinis, \geq 85 mmHg diastolinis), 4) sutrikusi gliukozės tolerancija \geq 6,1 mmol/l [15]. Remiantis Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto metabolinio sindromo asociacijos su prieširdžių virpėjimu tyrimo duomenimis [16], esant didesniai metabolinio sindromo komponentų kiekiui, būdingas didesnis PV paplitimas. Manoma, kad metabolinio sindromo sukeltas lėtinis uždegimas ir padidėjęs oksidacinis stresas yra dažnas prieširdžių remodeliacijos ir PV substrato vystymosi etiologinis veiksnys [17]. Kita vertus, oksidacinis stresas skatina aterosklerozės vystymąsi, o kartu struktūrinę ir elektrinio laidumo širdyje

remodeliaciją [17]. Metabolinis sindromas susijęs su žymiai dažnesniu vėlyvuoju PV pasikartojimu po kateterinės abliacijos [18], todėl dėl didėjančio metabolinio sindromo paplitimo bendrojoje populiacijoje svarbu žinoti apie šių pacientų PV riziką ir taikyti atskirų komponentų agresyvių gydymą, siekiant išvengti rimtų komplikacijų [14].

Atsižvelgiant į minėtų rizikos veiksnių sąsajas su PV ir kateterinės abliacijos efektyvumu, agresyvių rizikos veiksnių mažinimo programa, orientuota į svorio kontrolę, dislipidemiją, miego apnėją, hipertenziją, diabetą, rūkymo metimą ir alkoholio vartojimo mažinimą, žymiai sumažina prieširdžių virpėjimo našta po PV kateterinės abliacijos [3]. Tai patvirtina ARREST-AF kohortinis tyrimas [6], kai taikant agresyvių rizikos veiksnių modifikavimą, valdant svorį, dislipidemiją, OMA, hipertenziją, CD, alkoholio vartojimą ir rūkymą, pagerėjo ilgalaikis PV kateterinės abliacijos sėkmingumas.

Išvados

1. Prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai susiję su prastesniu ilgalaikiu prieširdžių virpėjimo kateterinės abliacijos efektyvumu.

2. Arterinė hipertenzija ir cukrinis diabetas yra stiprūs nepriklausomi prieširdžių virpėjimo rizikos veiksniai. Tinkamas šių būklių valdymas reikšmingai pagerina kateterinės abliacijos ilgalaikius rezultatus.

3. Metabolinis sindromas apima dalį prieširdžių virpėjimo rizikos veiksnių ir yra susijęs su žymiai dažnesniu vėlyvuoju prieširdžių virpėjimo pasikartojimu po kateterinės abliacijos.

4. Agresyvi rizikos veiksnių korekcija, orientuota į svorio kontrolę, dislipidemiją, miego apnėją, hipertenziją, diabetą, rūkymo metimą ir alkoholio vartojimo mažinimą, žymiai sumažina prieširdžių virpėjimo pasikartojimus po kateterinės abliacijos.

Literatūra

1. Dretzke J, Chuchu N, Agarwal R, Herd C, Chua W, Fabritz L, et al. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models. *EP Eur* 2020;22(5):748-60.
<https://doi.org/10.1093/europace/ea0041>
2. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39(32):2987-96.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739>
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology

- (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab648>
4. Glover BM, Hong KL, Dages N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc* 2019;105(3):244-50.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313490>
 5. Tabaja C, Younis A, Santageli P, Farwati M, Braghieri L, Nakagawa H, et al. Impact of obesity on catheter ablation of atrial fibrillation: Patient characteristics, procedural complications, outcomes, and quality of life. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023;34(8):1648-57.
<https://doi.org/10.1111/jce.15987>
 6. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2222-31.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.028>
 7. Wang A, Truong T, Black-Maier E, Green C, Campbell KB, Barnett AS, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Heart Rhythm O2*. 2020;1(3):180-8.
<https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.04.006>
 8. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoo-sien M, et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5(8):897-903.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.05.018>
 9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874.
 10. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, et al. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1(3):164-73.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.002>
 11. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3(6):532-40.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>
 12. de Heide J, Kock-Cordeiro DBM, Bhagwandien RE, Hoogendijk MG, van der Meer KC, Wijchers SA, et al. Impact of undiagnosed obstructive sleep apnea on atrial fibrillation recurrence following catheter ablation (OSA-AF study). *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;40:101014.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101014>
 13. Surma S, Lip GYH. Alcohol and Atrial Fibrillation. *Rev Cardiovasc Med* 2023;24(3):73.
<https://doi.org/10.31083/j.rcm2403073>
 14. Devidi M, Buddam A, Dacha S, Rao DS. Atrial Fibrillation and Its Association with Endocrine Disorders. *J Atr Fibrillation* 2014;6(5):959.
 15. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines. A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci* 2022;18(5):1133-56.
<https://doi.org/10.5114/aoms/152921>
 16. Tanner RM, Baber U, Carson AP, Voeks J, Brown TM, Soliman EZ, et al. Association of the Metabolic Syndrome With Atrial Fibrillation Among United States Adults (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS] Study). *Am J Cardiol* 2011;108(2):227-32.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.026>
 17. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What Do We Currently Know About Metabolic Syndrome and Atrial Fibrillation? *Clin Cardiol* 2013;36(11):654-62.
<https://doi.org/10.1002/clc.22163>
 18. Xia Y, Li XF, Liu J, Yu M, Fang PH, Zhang S. The influence of metabolic syndrome on atrial fibrillation recurrence: five-year outcomes after a single cryoballoon ablation procedure. *J Geriatr Cardiol JGC* 2021;18(12):1019-28.

INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION RISK FACTORS ON CATHETER ABLATION EFFECTIVENESS

K. Kmitas

Keywords: Atrial Fibrillation, risk factors, catheter ablation, Metabolic Syndrome.

Summary

Atrial fibrillation risk factors not only are responsible for atrial fibrillation itself but are also associated with poorer outcomes in the treatment of atrial fibrillation using pulmonary vein isolation with catheter ablation. Catheter ablation is an effective and safe procedure for ensuring long-term rhythm control in atrial fibrillation patients. However, long-term pulmonary vein isolation is challenging to achieve, and late recurrences of atrial fibrillation occur in about 20-45 proc. of patients. Risk factors such as hypertension and diabetes are strongly associated with atrial fibrillation and its recurrence after ablation. Additionally, obesity, obstructive sleep apnea, dyslipidemia, excessive alcohol consumption, and smoking significantly increase the frequency of atrial fibrillation recurrences after catheter ablation. Some of these risk factors fall under the scope of metabolic syndrome, which is linked to a significantly higher rate of late atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Therefore, comprehensive risk factor modification strategies and interventions targeting the primary conditions associated with atrial fibrillation can ensure long-term successful rhythm control after catheter ablation.

Correspondence to: karolis.kmitas@gmail.com
 Gauta 2024-05-28

BIČIŲ NUODŲ PANAUDOJIMAS MEDICINOJE

Paulius Mačieža, Ieva Kolomėnė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: bičių nuodai, bičių nuodų terapija, lėtinis skausmas, reumatoidinis artritas, krūties vėžys, prostatos vėžys.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Remiantis literatūros duomenimis, išanalizuoti bičių nuodų panaudojimo galimybes medicinoje. Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinių straipsnių paieška buvo vykdoma pasitelkiant duomenų bazę PubMed bei naudojantis informacijos paieškos sistema Google Scholar.

Tyrimo rezultatai. Gydant lėtinį nugaros ir kaklo skausmą, bičių terapijos panaudojimas pagerino pacientų savijautą, jaučiamą skausmą bei sumažino negalią. Panaudojus fonoforezę su bičių nuodais po kirkšnies išvaržos operacijos, pacientams pasireiškė mažesnis pooperacinis skausmas, CRB ir didesnės judesių amplitudės lyginant su kontroline grupe. Gydant reumatoidinį artritą, pasireiškia priešūždegiminis bičių nuodų poveikis, todėl pacientai jaučia mažesnę sąnarių skausmą, patinimą ir trumpesnį rytinį sustingimą. Dėl priešūždegiminio ir antibakterinio poveikio pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, emolientai su bičių nuodais sumažina egzemos plotą, intensyvumą bei niežulį. Šis apitoksino poveikis gali būti naudingas ir psoriazės gydymui. Taikant bičių nuodų terapiją, šiems pacientams sumažėjo odos pažeidimai bei TNF- α koncentracija kraujo plazmoje. Bičių nuodai ir jų komponentai yra laikomi perspektyviomis vėžio valdymo priemonėmis. Skirtingos vėžinės ląstelės, įskaitant inkstų, plaučių, skrandžio, kepenų, prostatos bei krūties, gali būti melitino taikiniai.

Išvados. Bičių nuodai yra perspektyvi terapinė priemonė, kuri gali būti panaudota įvairių ligų valdymui. Apitoksinas gali turėti teigiamą poveikį gydant lėtinį kaklo ir nugaros skausmą, pooperacinį skausmą bei komplikacijas, taip pat gydant dermatitą, psoriazė ir kai kuriuos vėžinius susirgimus. Bičių nuodų terapija nėra visiškai iširtas gydymo būdas, todėl ją skiriant reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti pacientą.

Įvadas

Bičių nuodai, dar žinomi kaip apitoksinas, yra aitrus, bespalvis, rūgštinis skystis, kurį gamina bičių nuodų liaukos. Jame yra įvairių junginių, įskaitant peptidus bei fermentus. Bičių nuodai paprastai suleidžiami į taikinį per bitės geluonį ir tarnauja kaip gynybos mechanizmas. Žmonėms jie gali sukelti skausmą, patinimą ir alergines reakcijas, bet taip pat turi galimos medicininės naudos. Tradicinėje medicinoje bičių nuodai kaip vaistinė priemonė yra naudojami šimtmečius. Apitoksine yra tokių junginių kaip melitinas, kuris pasižymi priešūždegiminėmis ir antibakterinėmis savybėmis. Jis buvo tiriamas su tokiais ligomis kaip artritas, atopinis dermatitas, psoriazė ir net tam tikros vėžio rūšys. Be to, apiterapija, kai yra skiriamas kontroliuojamas bičių nuodų kiekis, naudojama kai kuriose alternatyviosios medicinos praktikose, tokiems negalavimams kaip lėtinis skausmas gydyti. Visgi, jos veiksmingumas bei saugumas yra toliau tiriamas.

Tyrimo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, išanalizuoti bičių nuodų panaudojimo galimybes medicinoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių straipsnių paieška buvo vykdoma pasitelkiant duomenų bazę PubMed bei naudojantis informacijos paieškos sistema Google Scholar. Paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: bičių nuodai, bičių nuodų terapija, lėtinis skausmas, reumatoidinis artritas, krūties vėžys, prostatos vėžys. Buvo atrinkti aktualiausi moksliniai straipsniai, publikuoti anglų kalba, atitinkantys tyrimo tikslą, ir jų šaltiniai.

Tyrimo rezultatai

Lėtinis nugaros ir kaklo skausmas. Lėtinis nugaros skausmas - tai skausmas užsitęsęs ilgiau kaip 3 mėnesius ir neturintis aiškios jį sukeliančios priežasties. Jis yra viena pagrindinių negalios priežasčių visame pasaulyje. PSO duomenimis 2020 metais vienas iš trylikos gyventojų kentė lėtinį nugaros skausmą [1]. Kartu su senstančia populiacija didėja ir šios problemos paplitimas, todėl efektyvi pagalba itin aktuali. Nespecifinio lėtinio nugaros skausmo valdymas

susideda iš gyvenimo būdo keitimo, reguliarios mankštos, fizinių pratimų, nesteroidinių priešuždegiminių vaistų vartojimo ir streso valdymo [2]. Tačiau ieškoma ir alternatyvių skausmo valdymo būdų. Pietų Korėjoje atliktame dvigubai aklame randomizuotame tyrime, buvo tiriamas kartu su akupunktūra naudojamų bičių nuodų efektyvumas mažinant lėtinį nugaros skausmą nesteroidinius priešuždegiminius vaistus (NVNU) vartojantiems pacientams. Viena tiriamųjų grupė kartu su akupunktūra gavo fiziologinio skysčio injekcijas, o kita - bičių nuodų. Abi grupės tyrimo metu vartojo po 180 mg loksoprofeno per dieną. Po trijų tyrimo savaičių, atlikus šešias procedūras, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) skirtumas tarp šių grupių vertinant skausmą vaizdo analogijos skalėje (VAS). Bičių nuodais papildyta akupunktūra buvo efektyvesnė skausmo valdymui nei įprastinė. Negalia dėl nugaros skausmo, vertinta pagal Oswestrio negalios indeksą (angl. Oswestry disability index), buvo mažesnė apiterapijos grupėje jau po pirmos savaitės. Indekso vertė toliau menko viso gydymo metu bei išliko statistiškai reikšmingai mažesnė ($p < 0,05$) lyginant su placebo grupe ir po 12 savaičių [3]. Panašūs rezultatai gauti ir kitame tyrime. Po 4 savaites trukusio eksperimento metu atliktų 8 procedūrų skausmas, vertinamas VAS skalėje, statistiškai reikšmingai mažesnis buvo akupunktūros su bičių nuodais grupėje, lyginant su įprastinės akupunktūros grupe [4]. Teigiamas apiterapijos poveikis taip pat pastebėtas nespecifinio lėtinio kaklo skausmo gydymui. Tyrėjai lygino tris grupes: vartojusius 180 mg loksoprofeno per dieną, gavusius tik akupunktūros su bičių nuodais procedūrą ir grupę, kuri gavo abu gydymo būdus. Ketvirtą tyrimo savaitę VAS skalėje buvo vertinamas skausmas ir diskomfortas dėl kaklo skausmo. VAS skalė parodė, kad didžiausią simptomų palengvėjimą jautė apiterapiją gavusios grupės pacientai. Tiek kombinuoto gydymo, tiek apiterapijos grupės išlaikė pasiektą simptomų palengvėjimą iki tyrimo pabaigos. 4 savaites po gydymo apiterapijos grupė jautėsi reikšmingai geriau ($p < 0,05$) nei vien loksoprofeną vartojusieji [5], vertinant pacientų būklę EuroQol 5-dimensijų gyvenimo kokybės skalėje. Nors šių tyrimų rezultatai rodo galimą apiterapijos potencialą nespecifinio lėtinio skausmo valdymui, tyrėjai atkreipia dėmesį į platesnių tyrimų poreikį.

Pooperacinė profilaktika. Bičių nuodų fonoforezė gali būti naudojama pooperacinio skausmo mažinimui. Egipte atliktame aklame randomizuotame tyrime, buvo tiriama kartu su ultragarsu (UG) naudojamų bičių nuodų gaunamas efektas vertinant pooperacinį skausmą naudojant VAS skalę, CRB ir judesių amplitudę. Atrinkti 66 pacientai po kirkšnies išvaržos operacijos buvo padalinti į dvi grupes. A grupėje buvo 33 pacientai, kuriems buvo naudojamas mažo intensyvumo UG su tepalu, turinčiu bičių nuodų; B kontrolinėje grupėje buvo

33 pacientai, kuriems naudojamas tik mažo intensyvumo UG. Visiems pacientams procedūros buvo atliekamos 3 savaites tris kartus per savaitę po 5 minutes. Po atliktų procedūrų buvo stebimi statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) rezultatai. Vertinant pacientų būklę prieš ir po procedūrų, skausmas A grupėje sumažėjo 77,2%, B grupėje 42,25%, CRB rodiklis A grupėje sumažėjo 39,62%, B grupėje 12,33%. Vertinant judesių amplitudę, buvo matoma, jog lenkimas, tiesimas, atitraukimas ir pritraukimas A grupėje pagerėjo vidutiniškai 136,1%, o B grupėje - 101,2% [6].

Reumatoidinis artritas. Reumatoidinis artritas (RA) yra lėtinė uždegiminė autoimuninė liga, pasireiškianti skausmu ir sustingimu, sąnarių patinimu, sąnarių deformacija ir ankilozės vystymusi. Jau senovėje buvo pastebėtas priešuždegiminis ir antireumatinis bičių nuodų poveikis. Priešuždegiminis bičių nuodų poveikis yra susijęs su peptidu 401, adolapinu ir kitais komponentais, kurie slopina prostaglandinų sintezę ir putliųjų ląstelių degranuliaciją [8]. Keliuose atliktuose tyrimuose su pacientais sergančiais reumatoidiniu artritu (RA), kuriems buvo atliekama akupunktūra su bičių nuodais, buvo rasta, jog pacientams po atliktos terapijos skaudančių ir patinusių sąnarių skaičius bei rytinio sustingimo trukmė buvo žymiai mažesnė nei lyginant su kontrolinėmis grupėmis [9]. Sąnarių patinimus bičių nuodai mažina slopindami NF- κ B, aktyvuodami noradrenerginę sistemą bei sukurdami adrenomedulinį atsaką, o skausmą slopina aktyvuodami opioidinius ir adrenerginius receptorių [10]. Dėl sudėtingo, sisteminio ligos pobūdžio RA gydymas yra sudėtingas ir apima įvairius metodus. Pagrindiniai gydymo tikslai yra sumažinti skausmą ir patinimą, sumažinti uždegimą ir sąnarių pažeidimus, užkirsti kelią negaliai ir išsaugoti arba pagerinti pacientų savijautą ir funkcijas [7], todėl bičių nuodų terapija galėtų būti naudojama kaip gretutinis šios ligos gydymas.

Atopinis dermatitas. Bičių nuodai pasižymi priešuždegiminiu poveikiu dėl citokinų, tokių kaip IL-1 bei TNF- α , gamybos supresijos [11]. Taip pat pastebėtas melitino, vieno pagrindinių bičių nuodų peptidų, antibakterinis poveikis [12]. Remiantis šiomis apitoksino savybėmis, buvo atliktas dvigubai aklas randomizuotas tyrimas bičių nuodų efektyvumo atopinio dermatito gydymui įvertinti. 136 tyrimo dalyviai buvo padalinti į dvi grupes ir keturias savaites du kartus per dieną, visą kūną tepė arba emolientu, arba identišku emolientu, kuriame papildomai buvo bičių nuodų. Tyrimo metu dalyviai nenaudojo jokių kitų medikamentų. Poveikis vertintas atopinio dermatito egzemos ploto ir intensyvumo indekso (angl. Eczema Area and Severity Index - EASI) skalėje, o niežulys VAS skalėje nuo 1 iki 10. Vertinant gydymo rezultatą ketvirtąją savaitę, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių tiek EASI, tiek VAS skalėse. Paprastą emolientą gavusios grupės balai EASI skalėje sumažėjo vi-

nutinaiškai $19,66\% \pm 4,64\%$, tuo tarpu emoliento su bičių nuodais - $34,69\% \pm 4,55\%$ ($p=0,022$). Niežulys VAS skalėje sumažėjo $0,55 \pm 0,30$ balo paprastą emolientą gavusiems ir $1,50 \pm 0,31$ ($p=0,03$) balo emolientą su bičių nuodais vartojusiems tiriamiesiems. Nepageidaujamų vaisto reakcijų dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė, todėl bičių nuodų pritaikymą palaikomajame atopinio dermatito gydyme galima laikyti saugiu ir efektyviu [11].

Psoriazė. Psoriaze sergantiems pacientams nustatomos padidėjusios citokino TNF- α koncentracijos kraujo serume bei aplink odos pažeidimus [13]. Todėl apitoksinas, dėl savo priešūždegiminių savybių, buvo išbandytas atsparios psoriazės valdymui. Dvigubai aklame randomizuotame tyrime buvo sudarytos dvi grupės, susidedančios iš 25 pacientų kiekvienoje. Tris mėnesius, kartą per savaitę, viena grupė gavo intradermines bičių nuodų injekcijas aplink pažeistos odos židini, o placebo grupė - analogiškas fiziologinio tirpalo injekcijas. Rezultatai vertinti matuojant TNF- α koncentraciją kraujo plazmoje bei gydytojui apžiūrint odos pažeidimus pagal PGA (angl. Physician Global Assessment) skalę. TNF- α koncentracija, matuota trečią tyrimo mėnesį, apiterapijos grupėje reikšmingai sumažėjo ($p<0,05$) lyginant tiek su gydymo pradžia, tiek su placebo grupe. PGA įvertis gavusiems bičių nuodų injekcijas sumažėjo itin reikšmingai - nuo $5,77 \pm 0,812$ balo prieš gydymą iki $0,12 \pm 0,02$ balo po gydymo ($p<0,001$). Placebo grupėje reikšmingo PGA vertės pokyčio nebuvo. Per 6 stebėjimo mėnesius po gydymo pabaigos nei vienam iš 23 pasveikusių apiterapijos pacientų odos pažeidimai neatsinaujino [14]. Pozityvūs rezultatai pastebėti ir kitame panašaus pobūdžio tyrime. Pacientai, gavę intradermines bičių nuodų injekcijas du kartus per savaitę tris mėnesius, pasiekė reikšmingo simptomų palengvėjimo. Gydymo efektas vertintas psoriazės pažeidimo ploto ir intensyvumo indeksu (angl. Psoriasis Area and Severity Index - PASI) bei pagal IL-1 β koncentraciją serume. Intradermines bičių nuodų injekcijas gavusios grupės PASI įvertis, nuo prieš gydymą buvusio $6,67 \pm 0,83$ balo, sumažėjo iki $3,17 \pm 0,41$ balo gydymo pabaigoje ($p < 0,01$). Po trijų mėnesių apiterapijos reikšmingai sumažėjo ir serume matuotas IL-1 β kiekis. Palyginus su buvusiu tyrimo pradžioje, jis krito 52% ($p<0,05$) [15].

Vėžiniai susirgimai. Bičių nuodai ir jų komponentai yra laikomi perspektyviomis vėžio valdymo priemonėmis. Skirtingos vėžinės ląstelės, įskaitant inkstų, plaučių, skrandžio, kepenų, prostatos bei krūties, gali būti melitino, pagrindinės bičių nuodų sudedamosios dalies, taikiniai [9]. Tyrimų duomenimis, bičių nuodai yra siejami su įvairiu poveikiu vėžinėms ląstelėms, įskaitant apoptozę, nekrozę, citotoksiškumą ir ląstelių proliferacijos slopinimą [10]. Apitoksine esantis melitinas slopina skrandžio adenokarcinomos AGS

ląstelių dauginimąsi, sukeldamas jų nekrozę ir apoptozę [16], slopina BGC-823 ląstelių augimą, sukeldami SGC-7901 ląstelių apoptozę, veikiant mitochondrijas. Krūties vėžio atveju apitoksinas veikia MCF-7 ir MDA-MB-231 ląsteles, slopinant jų judrumą bei invaziškumą. Esant prostatos karcinomai, bičių nuodai veikia PC-3 ir DU145 ląsteles, sukeldami apoptozę, aktyvinant kaspazės kelią ir inaktyvuojant NF-kB [12]. Kai kuriais atvejais, chemoterapinės medžiagos skatina NF-kB aktyvaciją vėžinėse ląstelėse, dėl to gali išsivystyti atsparumas vaistams, todėl bičių nuodai gali būti naudingi gydant chemoterapijai atsparų prostatos vėžį [17].

Saugumas. Bičių nuodų terapija nėra visiškai iširtas gydymo būdas, todėl juos skiriant reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti pacientą. Alerginės reakcijos yra vienas svarbiausių nepageidaujamų poveikių kalbant apie bet kokį gydymo preparatą. Bičių nuodams patekus į organizmą, pacientui gali pasireikšti įvairaus sunkumo alerginės reakcijos, nuo nedidelės vietinės reakcijos iki anafilaksinio šoko. Prieš pradėdant tokią terapiją, labai svarbu patikrinti, ar pacientas nėra alergiškas bičių įgėlimams ir kitų vabzdžių nuodams. Taip pat, svarbu atkreipti dėmesį į tai, jog kiekvieno paciento tolerancija bičių nuodams gali būti skirtinga. Norint įvertinti asmens jautrumą, pirmiausia reikia skirti mažas dozes, o po to palaipsniui didinti dozę. Reikia atidžiai stebėti pacientą, kad būtų galima nustatyti bet kokias nepageidaujamas reakcijas. Gydymą bičių nuodais turėtų atlikti kvalifikuoti sveikatos priežiūros specialistai, išmokyti jį taikyti ir susipažinę su galimomis komplikacijomis. Jie turi žinoti apie tinkamą dozavimą, vartojimo būdus ir alerginių reakcijų valdymą [16].

Išvados

1. Bičių nuodai yra perspektyvi terapinė priemonė, kuri gali būti panaudota įvairių ligų valdymui.
2. Apitoksinas gali turėti teigiamą poveikį gydant lėtinį kaklo ir nugaros skausmą, pooperacinį skausmą bei komplikacijas, taip pat gydant dermatitą, psoriazę ir kai kuriuos vėžinius susirgimus.
3. Bičių nuodų terapija nėra visiškai iširtas gydymo būdas, todėl ją skiriant reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti pacientą.

Literatūra

1. WHO guidelines on chronic low back pain. 2023. <https://www.who.int/news/item/07-12-2023-who-releases-guidelines-on-chronic-low-back-pain>
2. Perina D.G. Mechanical Back Pain Guidelines. 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/822462-guidelines>
3. Seo BK, Han K, Kwon O, Jo DJ, Lee JH. Efficacy of Bee Venom Acupuncture for Chronic Low Back Pain: A Randomized, Dou-

- ble-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Toxins* 2017;9(11):361. <https://doi.org/10.3390/toxins9110361>
4. Byung-Cheul Shin, Jae Cheol Kong, Tae-Yong Park, Chung-Yong Yang, Kyung-Won Kang, Sun-mi Choi. Bee venom acupuncture for chronic low back pain: A randomised, sham-controlled, triple-blind clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2012;4(3):e271-e280. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.02.005>
 5. Lee B, Seo BK, Kwon OJ, Jo DJ, Lee JH, Lee S. Effect of Combined Bee Venom Acupuncture and NSAID Treatment for Non-Specific Chronic Neck Pain: A Randomized, Assessor-Blinded, Pilot Clinical Trial. *Toxins (Basel)* 2021;13(7):436. <https://doi.org/10.3390/toxins13070436>
 6. Othman EM, Abdelbasset WK, Elsayed SH, Hussein RS, Mohamady HM. Effect of ultrasound-enhanced bee venom on selected post inguinal hernioplasty complications: a single-blind randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(2):483-492.
 7. Lee JA, Son MJ, Choi J, Jun JH, Kim JI, Lee MS. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2014;4(11):e006140. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006140>
 8. Conrad VJ, Hazan LL, Latorre AJ, Jakubowska A, Kim CMH. Efficacy and Safety of Honey Bee Venom (*Apis mellifera*) Dermal Injections to Treat Osteoarthritis Knee Pain and Physical Disability: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2019;25(8):845-855. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0121>
 9. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther* 2007;115(2):246-70. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.04.004>
 10. Jagua-Gualdrón A, Peña-Latorre JA, Fernandez-Bernal RE. Apitherapy for Osteoarthritis: Perspectives from Basic Research. *Complement Med Res* 2020;27(3):184-192. <https://doi.org/10.1159/000505015>
 11. You CE, Moon SH, Lee KH, Kim KH, Park CW, Seo SJ, Cho SH. Effects of Emollient Containing Bee Venom on Atopic Dermatitis: A Double-Blinded, Randomized, Base-Controlled, Multicenter Study of 136 Patients. *Ann Dermatol* 2016;28(5):593-599. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.5.593>
 12. Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett* 2017;402:16-31. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010>
 13. Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep* 2009;1:30. <https://doi.org/10.3410/M1-30>
 14. Eltaher S, Mohammed GF, Younes S, Elakhras A. Efficacy of the apitherapy in the treatment of recalcitrant localized plaque psoriasis and evaluation of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) serum level: A double-blind randomized clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment* 2015;26(4):335-339. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.990411>
 15. Hegazi A, Abd Raboh FA, Ramzy NA, Shaaban D, Khader D. Bee venom and propolis as new treatment modality in patients with localized plaque psoriasis. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences* 2013.
 16. Bindlish A, Sawal A. Bee Sting Venom as a Viable Therapy for Breast Cancer: A Review Article. *Cureus* 2024;16(2):e54855. <https://doi.org/10.7759/cureus.54855>
 17. Badawi JK. "Bee Venom Components as Therapeutic Tools against Prostate Cancer" *Toxins* 2021;13(5):337. <https://doi.org/10.3390/toxins13050337>

USE OF BEE VENOM IN MEDICINE

P. Mačieža, I. Koloménė

Keywords: bee venom, bee venom therapy, chronic pain, rheumatoid arthritis, breast cancer, prostate cancer.

Summary

Background. Based on literature data, to analyze the possibilities of using bee venom in medicine.

Material and methods. The search for scientific articles was carried out using the database PubMed and the information search system Google Scholar.

Results. In the treatment of chronic back and neck pain, the use of bee therapy improved patients well-being, perceived pain and reduced disability. After using bee venom phonophoresis after inguinal hernia surgery, patients had less postoperative pain, CRP and greater range of motion compared to the control group. In the treatment of rheumatoid arthritis, the anti-inflammatory effect of bee venom is manifested, so patients experience less joint pain, swelling and shorter morning stiffness. Due to its anti-inflammatory and antibacterial effect, emollients with bee venom reduce the area, intensity and itching of eczema in patients with atopic dermatitis. This effect of apitoxin may also be useful in the treatment of psoriasis. By applying bee venom therapy, skin lesions and TNF- α concentration in blood plasma decreased in these patients. Bee venom and its components are considered promising tools for cancer management. Different cancer cells, including kidney, lung, stomach, liver, prostate and breast, can be targets of melittin.

Conclusions. Bee venom is a promising therapeutic tool that can be used in the management of various diseases. Apitoxin can have a beneficial effect in the treatment of chronic neck and back pain, post-operative pain and complications, as well as in the treatment of dermatitis, psoriasis and some cancers. Bee venom therapy is not a fully-studied treatment, so it should be administered with caution and close monitoring of the patient.

Correspondence to: ieva.kolomene@mf.stud.vu.lt

DILATACINĖ KARDIOMIOPATIJA: ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Kamilė Leketaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: dilatacinė kardiomiopatija, etiologija, genetinis ištyrimas, širdies nepakankamumas.

Santrauka

Dilatacinė kardiomiopatija – tai širdies raumens liga, kuriai būdinga kairiojo ar abiejų skilvelių dilatacija ir sistolinė disfunkcija, kurios nesukėlė neįprasta širdies perkrova, kaip arterinė hipertenzija, širdies vožtuvų ligos, įgimtos širdies ydos ar koronarinė širdies liga. 30-50% ligos atvejų yra būdingas šeiminis dilatacinės kardiomiopatijos pasireiškimas. Ligos klinikinis pasireiškimas varijuoja nuo besimptomų atvejų iki širdies nepakankamumo pasireiškimo ar net staigaus širdies sustojimo. Padaryta įspūdinga pažanga suprantant šios struktūrinės širdies ligos kompleksinį genetinį pagrindą, atradus papildomus genus ir atliekant genotipo–fenotipo koreliacijos tyrimus. Šiame straipsnyje analizuojama dilatacinės kardiomiopatijos etiologija, diagnostikos ir gydymo ypatumai bei tikėtina ligos prognozė, remiantis naujausia mokslinė literatūra.

Įvadas

Kardiomiopatijos – tai širdies raumens ligų grupė, kuriai būdingas struktūrinis ir funkcinis miokardo pažeidimas. Dėl skirtingų morfologinių ir funkcinų ypatumų yra išskiriami 5 pagrindiniai kardiomiopatijų fenotipai: hipertrofinė, dilatacinė, aritmogeninė dešiniojo skilvelio, restrikinė ir nedilatacinė kairiojo skilvelio kardiomiopatija. Pastarasis fenotipas buvo įtrauktas į atnaujintą kardiomiopatijų klasifikaciją 2023 metais, naujosiose Europos kardiologų draugijos gairėse [1].

Dažniausiai populiacijoje pasitaikanti yra dilatacinė kardiomiopatija, kurios paplitimas svyruoja nuo 1:250 iki 1:2500 atvejų bendroje populiacijoje [2,3]. Tai ne išeminė širdies raumens liga, kuriai būdinga kairiojo ar abiejų skilvelių dilatacija ir sistolinė disfunkcija, kurios nesukėlė neįprasta širdies perkrova kaip arterinė hipertenzija, širdies vožtuvų ligos, įgimtos širdies ydos ar koronarinė širdies liga [1,4]. Kadangi ligai dažnai būdingas ilgas besimptomio ligos progresavimo periodas ir širdies patologija nustatoma

jau pažengusiose ligos stadijose, dilatacinė kardiomiopatija yra viena iš dažniausių širdies nepakankamumo priežasčių pasaulyje bei indikacijų širdies transplantacijai [5–7].

Dilatacinę kardiomiopatiją sąlygoja didelė įvairovė etiologinių veiksnių, tokių kaip genetinės mutacijos, infekcijos, autoimuninės, endokrininės, uždegiminės ligos, vaistai nuo vėžio bei toksinai [7,8]. Didelei daliai pacientų, tai yra 30-50% atvejų, būdingas šeiminis dilatacinės kardiomiopatijos pasireiškimas, bylojantis apie genetinę šios ligos priežastį [3]. Dėl didėjančio genetinio testavimo poreikio kardiomiopatijų diagnostikoje, padaryta reikšminga pažanga molekulinės genetikos srityje ir pradėti taikyti naujos kartos sekvenavimo metodai, kurie leidžia identifikuoti specifinius genus, atsakingus už skirtingus kliniškai reikšmingus kardiomiopatijų fenotipus. Tai atveria naujas galimybes vis geriau suvokti šios ligos etiopatogenezę ir šias žinias integruoti individualizuotos medicinos gerinimui [9].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinius straipsnius apie dilatacinę kardiomiopatiją, išanalizuoti šios ligos etiopatogenezę, diagnostiką, gydymo galimybes bei prognozę.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška buvo vykdyta tarptautinėse PubMed ir Google Scholar duomenų bazėse, naudojant raktažodžių kombinacijas anglų kalba: dilated cardiomyopathy, etiology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment (dilatacinė kardiomiopatija, etiologija, etiopatogenezė, diagnostika, gydymas). Į paiešką įtraukti visateksčiai straipsniai, paskelbti 2014-2024 metais anglų kalba, atitikę nagrinėjamą temą.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Dilatacinė kardiomiopatija yra heterogeninė širdies liga, kurios priežastys skirstomos į genetines ir ne-genetines [1,5]. Iki 50% dilatacinės kardiomiopatijos atvejų yra nustatoma genetinė arba idiopatinė kilmė [2,3]. Nuo tada, kai buvo atrasta pirmoji priežastinė dilatacinės kardiomiopatijos genetinė mutacija alfa širdies aktino (ACTC) gene, buvo nustatyta daugiau nei 50 skirtingų genų, kurie yra

svarbūs šios ligos etiologijoje, todėl iki 40% ligos atvejų galima identifikuoti konkretų geną, atsakingą už dilatacinės kardiomiopatijos išsivystymą [3,10].

Dilatacinę kardiomiopatiją lemiantys genai koduoja skirtingose ląstelių struktūrose esančius ir skirtingas funkcijas atliekančius baltymus. Dėl šių genetinių mutacijų gali būti sutrikdyta citoskeleto, sarkomero branduolio apvalkalo ar tarpląstelių jungčių sudėtyje esančių baltymų sintezė [1,3]. 20-38% atvejų ligos pasireiškimą lemia keli genai, tai yra nustatomas oligogeninis ligos pagrindas [9]. Buvo nustatyta, kad dalis šių genų dalyvauja ir kitų kardiomiopatijos fenotipų išsivystyme. Todėl toje pačioje šeimoje gali pasireikšti skirtingi kardiomiopatijos fenotipai, o pacientams gali pasireikšti keli ligos fenotipai gyvenimo eigoje [1,9,10].

Liga dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu (90% atvejų), tačiau galimas paveldėjimas ir autosominiu recesyviniu, su X chromosoma susijusiu, mitochondrinu būdu, taip pat literatūroje aprašytos ir *de novo* mutacijos [5]. TTN geno pokyčiai yra randami 20-25% dilatacinės kardiomiopatijos atvejų ir yra laikomi dažniausia genetinė kilmės šio fenotipo kardiomiopatijos priežastimi. Ši mutacija lemia tinino, didžiausios žmogaus organizme esančios makromolekulės, formuojančios sarkomero filamentą, funkcijos praradimą. Dėl to sutrinka miokardo išstūmimas ir sumažėja širdies sistolinė funkcija [5,9]. Kiti dilatacinės kardiomiopatijos etiologijoje reikšmingi genai yra LMNA (5% atvejų), PLN, RBM20, DMD, BAG3, DSP, FLCN, MYH7, TNNT2, SGCD [1,5,10]. Pasireiškimas tarp lyčių nevienodas, šeiminei dilatacinė kardiomiopatija 2-3 kartus dažniau pasireiškia vyrams nei moterims [11].

Negenetiniai DCM atsiradimo veiksniai apima infekcines, autoimunines, toksines, infiltracines ir endokrinines ligas. Pastarųjų metų epigenetikos tyrimai rodo, kad aplinkos veiksniai turi įtakos genų raiškai ir jų nulemtų ligų manifestavimui. Išoriniai veiksniai, tokie kaip toksinų poveikis, cukrinis diabetas, išeminės širdies ligos, miokarditas ir nėštumas, susijęs su kardiomiopatijų fenotipo formavimusi ir ligos prognoze [2].

Klinikiniai požymiai. Didžiajai daliai pacientų pirmieji dilatacinės kardiomiopatijos simptomai atsiranda 20-60 metų amžiuje, tačiau liga gali būti diagnozuojama ir vaikystėje (dilatacinė kardiomiopatija sudaro 60% kardiomiopatijų atvejų vaikų populiacijoje) [7]. Dažniausiai pacientai skundžiasi tipiniais lėtinio širdies nepakankamumo simptomais (dispnėja, ortopnėja, kulkšnių tinimu, sumažėjusia fizine ištverme, palpacijomis) ar aritmijomis, kurios dažnu atveju yra LMNA geno mutacijų sąlygotos ligos klinikinė išraiška [5,8]. Svarbu atkreipti dėmesį į tam tikrus klinikinius simptomus, kurie gali būti multisisteminės ligos išraiška (vadinamosios „raudonosios vėliavėlės“), t.y. nenormali odos

pigmentacija, neurosensoriniai sutrikimai, raumenų miopatija [8]. Dilatacinė kardiomiopatija asocijuota su kitomis ligomis, kaip distrofinopatijos, hemochromatozė ar mitochondrinės ligos [1]. Kadangi ši struktūrinė širdies liga gali ilgą laiką išlikti besimptomė, ypač šeiminei ar idiopatinės kilmės, dilatacinės kardiomiopatijos manifestacijos atvejų randami tarp pacientų, kurie patenka į priėmimo skyrių dėl urgentinių būklių, kaip prieširdžių ar skilvelių virpėjimas, įtariamas ūmus miokarditas, kardiogeninis šokas ar staigus širdies sustojimas [1,8].

Diagnostika. Dėl didelės etiologinės įvairovės ir įvairialypio ligos klinikinio pasireiškimo, kardiomiopatijų diagnostika yra sudėtinga ir reikalaujanti daugiadalykio sisteminio požiūrio [1].

Patologinių pakitimų elektrokardiografijoje randama 80% dilatacinės kardiomiopatijos atvejų. Dažniausiai identifikuojama atrioventrikulinė blokada, kairiojo skilvelio hipertrofija, pataloginiai Q danteliai, T dantelio inversijos, kairiojo Hiso pluošto kojytės blokada ar prieširdžių virpėjimo vaizdas [12]. Nors elektrokardiografijos tyrimas laikomas nespecifišku, tam tikri EKG pakitimai leidžia įtarti konkrečią ligos etiologinę priežastį, pavyzdžiui, žemi QRS kompleksų voltažai, susiję su PLN geno ligos variantu, atrioventrikulinės blokados dažnumas, susijęs su miokarditu, sarkoidoze ar miotoninėmis distrofijomis, susijusiomis su dilatacine kardiomiopatija [1]. Prieširdžių virpėjimas, kairiojo Hiso pluošto kojytės blokada indikuoja kairiojo skilvelio remodeliaciją ir laikomi blogos ligos prognozės požymiais [6]. Dėl didesnės aritmijų, susijusių su dilatacine kardiomiopatija, rizikos (ypač esant LMNA ar FLC geno mutacijų) rekomenduojamas EKG Holterio monitoravimas [5].

Echokardiografija yra pirmo pasirinkimo širdies vaizdinis tyrimas kardiomiopatijų diagnostikoje ir fenotipų diferenciacijoje [1,13]. Echokardiografijos metu nustatoma kairiojo skilvelio dilatacija, kuri įvertinama pagal kairiojo skilvelio galinį diastolinį dydį ir tūrį, modifikuojant reikšmes pagal paciento lytį, amžių ir kūno paviršiaus plotą (>2 standartinės deviacijos nuo viršutinių normos reikšmių). Atnaujintose 2023 m. Europos kardiologų kardiomiopatijų valdymo gairėse dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikos kriterijus apibrėžiamas kairiojo skilvelio diastoliniu diametru >58 mm vyrams ir >52 mm moterims, o kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas (LVEDV) ≥75 mL/m² vyrams ir ≥62 mL/m² moterims. Echokardiografijos metu įvertinama ir pakitusi širdies sistolinė funkcija (dilatacinės kardiomiopatijos atveju, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) nustatoma <50%) [1]. KSIF yra vėlyvas natūralios ligos eigos rodiklis ir rodo negrįžtamą miokardo pažeidimą [13]. Transezofaginė echokardiografija rekomenduojama pacientams, turintiems širdies vož-

tuvų patologijų, ar esant trombų prieširdyje įtarimui [13].

Širdies magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) suteikia papildomos vertingos informacijos vertinant širdies kamerų dydžius, skilvelių funkciją bei charakterizuojant miokardo audinį ir yra rekomenduojamas pirminiame paciento tyrime [1,14]. Lyginant su echokardiografija, širdies MRT tyrimo metodu tiksliau įvertinami skilvelių tūriai, miokardo sienelės storis bei kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (svarbiausias dilatacinės kardiomiopatijos prognostinis žymuo). Taip pat nustatyta, kad širdies MRT yra pranašesnis diferencijuojant tarp išeminės ir neišeminės kardiomiopatijos formos [15,16]. Naudojant skirtingus širdies MRT parametrus, didelė skiriamąja geba galima identifikuoti miokardo edemą, fibrozę, nekrozę, infiltraciją pakitusiame miokarde ir šiuos duomenis pritaikyti diferencinei diagnostikai [13]. Klasikiniam dilatacinės kardiomiopatijos fenotipui būdinga kairiojo skilvelio dilatacija ir disfunkcija. Vėlyvas linijinis kontrastinės medžiagos kaupimas vidurinėje tarpkilvelinės pertvaros sienelėje (aptinkama 30% pacientų), miokardo fibrozė ir remodeliacija būdinga blogos prognostinės grupės pacientams [5,15,16]. Buvo nustatyta, kad parametriniai MRT žemėlapiai naudingi diferencijuojant ankstyvą dilatacinės kardiomiopatijos formą nuo atleto širdies sindromo, kadangi abiem atvejams būdinga kairiojo skilvelio dilatacija ir sumažėjusi KSIF (45-55%). Natyvinės T1 ir T2 relaksacijos laiko, ekstraląstelinio tūrio (EVC) parametrų vertės reikšmingai padidėja dilatacinės kardiomiopatijos atveju [17]. MRT tyrimas rekomenduojamas ir šeimine dilatacine kardiomiopatija sergančio paciento šeimos nariams, tikintis identifikuoti ankstyvą ligos stadiją [1].

Jei pirminiai echokardiografiniai ir širdies MRT tyrimo duomenys yra neinformatyvūs, gali būti taikomi invaziniai tyrimo metodai, tai yra miokardo biopsija [15]. Endomiokardo biopsija taip pat naudojama diferenciacijai, įtariant gigantinių ląstelių ar eozinofilinį miokarditą, sarkoidozę ar specifines kaupimo ligas (pavyzdžiui, hemochromatozę) [18].

Visiems dilatacinės kardiomiopatijos diagnozę turintiems pacientams rekomenduojamas genetinis ištyrimas, atliekant keliasdešimties genų, susijusių su dilatacinės kardiomiopatijos išsivystymu, sekvenavimą. Nors kardiomiopatijos diagnozė apibrėžiama pagal jos klinikinį fenotipą, patogeninių genų variantų atradimas suteikia informacijos apie tikėtiną ligos eigą, progresavimą ir gydymo galimybes. Genetinis konsultavimas taip pat neatsiejamas be išsamaus šeimos anamnezės (3-4 genealoginių kartų) surinkimo dėl įtariamų šeiminių ligos kilmės (nustatoma tuomet, kai du giminaičiai serga idiopatine dilatacine kardiomiopatija). Nors genetinė ligos priežastis dažniau identifikuojama šeiminių dilatacinės kardiomiopatijos atvejų grupėje, ligą lemiančios genetinės mutacijos randamos ir daugiau nei 20% ne šeiminių dilatacinę

kardiomiopatiją turintiems pacientams [1,9]. Identifikavus patogeninį ar galimai patogeninį variantą, rekomenduojamas probando pirmos eilės giminaičių genetinis konsultavimas ir, jei ligą lemiantis variantas nustatomas, atliekamas išsamus šių pacientų kardiologinis ištyrimas. Jei pirminio ištyrimo pakitimų nerandama, dėl žinomo šios ligos su amžiumi susijusio penetrantiškumo ir genų raiškos variabilumo, rekomenduojamas pakartotinis EKG ir echokardiografijos tyrimas kas 1-5 metus, kadangi šių asmenų padidėjusi ligos rizika. Nustatyta, kad apie 10% atvejų, kai nustatoma nežymi miokardo disfunkcija, progresuoja iki dilatacinės kardiomiopatijos per 5 metus [3].

Gydymas. Dilatacinės kardiomiopatijos gydymas, esant sumažėjusiai KSIF (<40%), yra fokusuotas į širdies nepakankamumo valdymą. Europos kardiologų sąjungos išleistose širdies nepakankamumo gydymo gairėse (2021 m.) šios būklės gydymas, nepriklausomai nuo etiologijos, susideda iš 4 klasių medikamentų grupių kombinacijos: 1) angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitorių (AFKI), angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) arba angiotenzino receptorių/neprilizino inhibitorių; 2) aldosterono antagonistų; 3) beta-blokatorių; 4) natrio gliukozės nešiklių (SGLT2). Simptominiams ligos atvejams ir KSIF nustačius <35% (kuris išlieka po pirmųjų 3 mėnesių medikamentinio gydymo), rekomenduojamas kardioverterio defibriliatoriaus (IKD) implantavimas dėl didelės staigios mirties rizikos. Tyrimai rodo, kad kardiomiopatijos genotipas atlieka svarbų vaidmenį staigios širdinės mirties rizikoje. Pacientai turintys patogeninius variantus PLN, DSP, LMNA, FLCN, TMEM43 ir RBM20 genuose, siejami su didesne reikšmingų aritmijų rizika, nepaisant kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos. Todėl asmenys turintys didelės rizikos genotipus ir esant papildomiems rizikos veiksniams (sinkopė, vėlyvas kontrastinės medžiagos kaupimasis širdies MRT), turi būti svarstomi dėl IKD implantacijos, nepaisant kairiojo skilvelio funkcijos [18]. Per pastarąjį dešimtmetį buvo sukurtos kelios genų terapijos strategijos, skirtos pašalinti, ištaisyti arba „nutildyti“ genetinius defektus. Šie metodai jau buvo išbandyti ir parodė daug žadančių rezultatus gyvūnų arba žmogaus pluripotentinių kamieninių ląstelių modeliuose, turinčiuose konkretų kardiomiopatijos genotipą [19].

Prognozė. Dilatacinės kardiomiopatijos klinikinė eiga gali varijuoti nuo lengvos formos iki greitai progresuojančio širdies nepakankamumo, staigaus širdies sustojimo ar lėtos kairiojo skilvelio remodeliacijos, todėl įvertinti individualią paciento riziką yra sudėtinga [2]. Kairiojo skilvelio dilatacija ir sutrikusi kontraktilinė funkcija (KSIF<35%) yra vieni pagrindinių prognostinių ligos veiksnių [8,13]. Dar vienas veiksnys, turintis įtakos DCM pacientų prognozei, yra dinaminis procesas, vadinamas kairiojo skilvelio reversine

remodeliacija (LVRR), kuri, tikėtina, užtrunka iki 2 ligos metų. LVRR apibrėžiama kaip KSIF pagerėjimas ir kairiojo skilvelio matmenų sumažėjimas, įvykstantis iki 40% visų dilatacinę kardiomiopatiją turinčių pacientų [5]. Be tinkamo gydymo, vienerių metų pacientų išgyvenamumas yra 70-75%, o 5 metus išgyvena tik iki 50% dilatacinę kardiomiopatija sergančių pacientų [5].

Išvados

1. Dilatacinė kardiomiopatija yra dinaminė liga, siejama su jauno amžiaus žmonių širdies nepakankamumu. Pastaraisiais metais padaryta reikšminga ligos diagnostikos, gydymo ir valdymo pažanga.

2. Naudojant pažangius naujos kartos genų sekvenavimo metodus, galima identifikuoti konkrečias ligą sukeliančias genetines mutacijas, leidžiančias prognozuoti ligos eigą (ypač atsižvelgiant į tam tikrų subtipų aritmijų riziką) ir padedančias nustatyti ligos atvejus paciento šeimoje.

3. Moderniais širdies vaizdo tyrimų metodais galima nustatyti ankstyvas dilatacinės kardiomiopatijos formas, dar prieš pasireiškiant klinikiniams požymiams. Ši medicininė pažanga, leidžianti gerinti supratimą apie dilatacinės kardiomiopatijos etiopatogenezę ir klinikinį fenotipą, pagerins šios grupės pacientų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę.

Literatūra

- Protonotarios A, Gimeno JR, Barriales-Villa R, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies.
- Ferreira A, Ferreira V, Antunes MM, et al. Dilated Cardiomyopathy: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Risk Stratification. *Biomedicines* 2023;11(3):834. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030834>
- McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 2017;121(7):731-748. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396>
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal* 2016;37(23):1850-1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>
- Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. *Journal of Internal Medicine* 2019;286(4):362-372. <https://doi.org/10.1111/joim.12944>
- Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2018;20(2):228-239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1103>
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet* 2017;390(10092):400-414. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5)
- Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
- Eldemire R, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annu Rev Med* 2024;75:417-426. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052422-020535>
- Park HY. Hereditary Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances in Genetic Diagnostics. *Korean Circulation Journal* 2017;47(3):291-298. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.0017>
- Fairweather D, Beetler DJ, Musick N, et al. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. *Front Cardiovasc Med* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1129348>
- Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2020;22(7):1097-1107. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1815>
- Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20(10):1075-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez178>
- Cha MJ, Hong YJ, Park CH, et al. Utilities and Limitations of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Dilated Cardiomyopathy. *Korean J Radiol* 2023;24(12):1200-1220. <https://doi.org/10.3348/kjr.2023.0531>
- Porcari A, De Angelis G, Romani S, et al. Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2019;17(1):53-63. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1550719>
- Pradella S, Grazzini G, De Amicis C, Letteriello M, Acquafresca M, Miele V. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Radiol Med* 2020;125(11):1056-1071. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01276-x>
- Cha MJ, Kim C, Park CH, et al. Differential Diagnosis of Thick Myocardium according to Histologic Features Revealed by Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Korean J Radiol* 2022;23(6):581-597. <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0815>
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
- Bondue A, Arbustini E, Bianco A, et al. Complex roads from

genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2018;114(10):1287-1303.

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122>

**DILATED CARDIOMYOPATHY: REVIEW ON
ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

K. Leketaitė

Keywords: dilated cardiomyopathy, etiology, genetic testing, heart failure.

Summary

Dilated cardiomyopathy is a non-ischemic heart muscle disease characterized by dilation and systolic dysfunction of the left or both ventricles, not caused by usual cardiac overload such as arterial hypertension, heart valve disease, congenital heart defects,

or coronary heart disease. Familial presentation accounts for 30-50% of cases of dilated cardiomyopathy. The clinical presentation of the disease varies from asymptomatic cases to manifestations of heart failure or even sudden cardiac arrest. However, significant progress has been made in understanding the complex genetic basis of dilated cardiomyopathy by discovering additional genes and conducting genotype-phenotype correlation studies. This article analyzes the etiology, diagnostic and treatment peculiarities, and the likely prognosis of dilated cardiomyopathy based on the latest scientific literature.

Correspondence to: kamile.leketaite@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-06-04

ŪMINIO BILIARINIO PANKREATITO GYDYMO GALIMYBĖS

Ieva Mockutė¹, Artūras Mockus²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Lietuvos kariuomenės dr. Jono Basanavičiaus karo medicinos tarnyba*

Raktažodžiai: ūminis biliarinis pankreatitas, gydymas.

Santrauka

Ūminis biliarinis pankreatitas yra dažnas susirgimas gastroenterologijoje. Šiai ūminei būklei gydyti yra įvairių metodų: ERCP, cholecistektomija, antibiotikų terapija. Svarbu pasirinkti tinkamą pacientui gydymo būdą. Šio tyrimo tikslas yra apžvelgti mokslinę literatūrą apie ūminio biliarinio pankreatito gydymo pasirinkimo taktiką ir indikacijas.

Įvadas

Ūminis biliarinis pankreatitas - yra ūminis kasos uždegimas, kurį sukelia tulžies akmenligė. Ūminiu pankreatitu (ŪP) per metus suserga nuo 13 iki 45 asmenų 100 000 gyventojų civilizuotose šalyse [1]. Lietuvoje sergamumas yra didesnis; Sveikatos informacijos centro 2006 metų duomenimis, ŪP sergo 113 iš 100 000 Lietuvos gyventojų [2]. Ūminis pankreatitas gali būti vaistų sukeltas, biliarinis, hipertriglicerideminis, alkoholinis, idiopatinis bei atsiradęs po ERCP. Tulžies akmenligė yra pagrindinė pankreatito priežastis visame pasaulyje ir sudaro mažiausiai pusę pankreatito atvejų Vakarų šalyse. Tipiškas ligos pasireiškimas yra staigus, stiprus epigastrinis skausmas, kuris plinta į nugarą, pykinimas ir vėmimas. Diagnozė patvirtina serumo lipazės arba amilazės koncentracijos padidėjimas ≥ 3 ir (arba) ūminiam pankreatitui būdingi radiniai, atlikus pilvo organų kompiuterinę tomografiją su kontrastavimu, rečiau – magnetinio rezonanso tomografiją ar pilvo organų sonoskopiją [1].

Tyrimo tikslas - apžvelgti mokslinę literatūrą apie ūminio biliarinio pankreatito gydymo pasirinkimo taktiką ir indikacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė, išanalizuotos 9 mokslinės publikacijos. Straipsniai atrinkti naudojantis ScienceDirect ir PubMed duomenų bazėmis. paieškai buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: ūminis biliarinis pankreatitas, gydymas. Į

apžvalgą įtrauktos publikacijos anglų kalba, kurių pavadinimas ir santrauka labiausiai atitiko tyrimo temą.

Tyrimo rezultatai

Pradinis ūminio biliarinio pankreatito gydymas yra palai komasis ir apima skysčių infuzijas, analgeziją, vėmimą mažinančius vaistus ir ankstyvą enterinį maitinimą, jei pacientas jį toleruoja. Svarbu nustatyti pagrindinę priežastį, sukėlusią pankreatitą, ir ją valdyti, kad būtų išvengta pasikartojimo (pvz., atlikti cholecistektomiją) [3].

Sisteminė septynių atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 757 dalyviai, apžvalga nerado jokių įrodymų, patvirtinančių įprastinį ERCP (endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija) visiems pacientams, sergantiems ūminiu tulžies akmenų pankreatitu. Toje pačioje metaanalizėje, kurioje buvo nagrinėjami tyrimai su cholangitu sergančiais pacientais, nustatyta, kad ankstyvas ERCP žymiai sumažino mirtingumą, taip pat vietines ir sisteminės komplikacijas. Pacientams, turintiems tulžies latakų obstrukciją, ankstyvas ERCP buvo susijęs su reikšmingu vietinių komplikacijų sumažėjimu. Numatomo sunkaus ūminio biliarinio pankreatito atvejais gairės yra prieštaringos. Šioje sisteminėje apžvalgoje buvo išnagrinėtos aštuonios metaanalizės ir 12 gairių. Padaryta išvada, kad trūksta sutarimo dėl įprastinio ERCP taikymo pacientams, kuriems numatomas sunkus ūminis biliarinis pankreatitas [4,6].

Dviejose skirtingose sisteminėse apžvalgose nurodoma, kad cholecistektomija, atliekama dėl lengvo ūminio biliarinio pankreatito, yra saugi procedūra. Sergantiems lengvu tulžies pankreatitu cholecistektomiją rekomenduojama atlikti jau antrąją priėmimo ligoninėje dieną, kai paciento būklė kliniškai pagerėja [7].

Vieno tyrimo metu, kuriame dalyvavo 266 pacientai, buvo padaryta išvada, kad vėlesnė cholecistektomija sukėlė daugiau su tulžies akmenimis susijusių komplikacijų, ypač pasikartojančio pankreatito ir pilvo dieglių, be cholecistektomijos komplikacijų. Yra atliktas vienas retrospektyvus tyrimas apie cholecistektomijos atlikimo intervalą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus ūminis biliarinis

pankreatitas. Šis tyrimas paskelbė, jog buvo daugiau komplikacijų po ankstyvos cholecistektomijos [8,9].

Profilaktinis antibiotikų naudojimas ir veiksmingumas, sergant ūminiu pankreatitu, jau seniai buvo ginčų objektas. Nors ankstesni tyrimai parodė, kad antibiotikų skyrimas gali užkirsti kelią infekcinėms komplikacijoms pacientams, su sterilia nekroze, vėlesni, geriau suplanuoti tyrimai nepatvirtino pranašumo. Naujausi tyrimai parodė, kad profilaktinių antibiotikų vartojimas nėra susijęs su pacientų, sergančių ūminiu pankreatitu, reikšmingu mirtingumo ar sergamumo rodiklių sumažėjimu. Todėl visiems pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu, antibiotikų profilaktika nerekomenduojama [5].

Vis dėlto, gydant infekcinį ūminį pankreatitą, antibiotikai rekomenduojami. Infekcinio pankreatito diagnozė yra sudėtinga dėl klinikinio vaizdo, kurio negalima atskirti nuo kitų infekcinių komplikacijų ar nuo ūminio pankreatito sukeltos uždegiminės būklės [5].

Išvados

1. Tinkamas ūminio biliarinio pankreatito gydymo taktikos pasirinkimas yra svarbus ir lemiantis geresnę baigtį.

2. ERCP yra indikuojama, kai pasireiškia biliarinis pankreatitas, susijęs su cholangitu arba nuolatine bendrojo tulžies latako obstrukcija.

3. Pacientams, sergantiems lengvu ūminiu biliarinio pankreatitu, rekomenduojama ankstyva cholecistektomija, lyginant su planine. Šiuo metu nėra įrodymų, patvirtinančių ar paneigiančių ankstyvą cholecistektomiją žmonėms, sergantiems sunkiu ūminiu pankreatitu.

4. Profilaktiniai antibiotikai nerekomenduojami visiems pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu; jie rekomenduojami tik tiems, kurių sunki infekcinio ūminio pankreatito forma.

Literatūra

1. Hazem ZM. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2009;15(3):147-155. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.54740>
2. Šileikis, A. Ūminis pankreatitas. Mokslinė monografija. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2008: 9-10.
3. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010326.pub2>

4. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>
5. Jiang K, Huang W, Yang XN, et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:279-84. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i3.279>
6. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;39:CD009779. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009779>
7. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Am S, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>
8. Falor AE, de Virgilio C, Stabile BE, Kaji AH, Caton A, Kokubun BA, et al. Early laparoscopic cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. Time for a paradigm shift. *Arch Surg* 2012;147:1031-5. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1473>
9. Dubina ED, de Virgilio C, Simms ER, Kim DY, Moazzez A. Association of early vs delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis with perioperative outcomes. *JAMA Surgery* 2018;153:1057-9. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2614>

TREATMENT OPTIONS FOR ACUTE BILIARY PANCREATITIS

I. Mockutė, A. Mockus

Keywords: acute biliary pancreatitis, treatment.

Summary

Acute biliary pancreatitis is a fairly common disease in gastroenterology. There are various methods to treat this acute condition: ERCP, cholecystectomy, antibiotic therapy. It is important to choose the right way to treat patients. The purpose of this study is to review the scientific literature on the tactics and indications for the treatment of acute biliary pancreatitis.

Correspondence to: ieva.mockute@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-05-27

VITILIGO GYDYMO GALIMYBĖS

Viktorija Pivoriūnaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: vitiligo, fototerapija, kortikosteroidai.

Santrauka

Vitiligo yra dažniausia depigmentacinė odos liga, pasireiškianti aiškių ribų baltomis dėmėmis, kurios gali atsirasti bet kuriame amžiuje, dažniausiai iki 30 metų. Nors gydymo metodų yra įvairių – nuo įprastinių kortikosteroidų ir kalcineurino inhibitorių iki fototerapijos ar chirurginių procedūrų, kiekvienas pacientas į gydymą reaguoja skirtingai. Tai reiškia, kad gydymas turi būti individualiai parenkamas. Be to, vitiligo nėra tik kosmetinė liga, ji gali žymiai pabloginti gyvenimo kokybę, sukeldama stresą, nerimą, socialinę atskirtį. Todėl svarbu gydymo procese skirti dėmesį ne tik odos būklei, bet ir paciento emocinei gerovei.

Įvadas

Vitiligo yra pakankamai dažnai pasitaikanti autoimuninė depigmentacinė odos liga. Jos paplitimas pasaulyje yra 0,5-2% [1,2]. Vitiligo pasireiškia aiškiai apibrėžtomis, depigmentuotomis dėmėmis, kurios atsiranda dėl epiderminio odos sluoksnio melanocitų praradimo [1]. Ligos paplitimas tarp lyčių yra vienodas, liga gali atsirasti bet kuriame amžiuje, tačiau dažniausiai pasireiškia 10-30 metų asmenims. Liga klasifikuojama į du pagrindinius tipus – segmentinę ir nesegmentinę vitiligo – kurie toliau klasifikuojami į subtipus. Vitiligo diagnozė remiasi klinicine apžiūra, kurios metu randamos depigmentuotos, žvyno neturinčios, aiškių ribų baltos dėmės tipinėse vietose, dažniausiai aplink lūpas, distaliniuose galūnių paviršiuose. Diagnozei patvirtinti galima naudoti Wood'o lempą, kuri padeda išryškinti dėmes, o laboratoriniai tyrimai nereikalingi [1,2].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir pateikti įrodymais pagrįstą informaciją apie vitiligo gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga. Šaltinių paieškai naudota PubMed duomenų bazė. Publikacijos atrinktos remiantis raktiniais žodžiais, pavadinimu ir santrauka.

Tyrimo rezultatai

Pirmo pasirinkimo segmentinės vitiligo gydymas, remiantis Europos dermatologų forumu, yra įprastiniai kortikosteroidai arba kalcineurino inhibitoriai, kurie vėliau gali būti derinami su fototerapija, jeigu nepavyksta paskatinti odos repigmentacijos [1,3]. Įprastiniai kortikosteroidai (mometazonas, flutikazonas) geriausiai veikia vitiligo, apimančią iki 56% kūno paviršiaus plotą, yra pranašesni už įprastinius kalcineurino inhibitorius ir geriau veikia derinami su kitais vaistais nei monoterapija [1,4]. Kalcineurino inhibitoriai (takrolimas, pimekrolimas) taip pat pasiekia geresnį efektą kartu taikant fototerapiją. Jų pranašumas, lyginant su įprastiniais kortikosteroidais, yra tas, jog juos galima tepti ant jautrių vietų – veido, vokų, kaklo [1,5].

Nesegmentinei vitiligo, apimančiai didelius odos plotus, rekomenduojama pirmiausia pradėti nuo siauro spektro UVB fototerapijos bent 3 mėnesius ir tik po to pereiti prie sisteminių kortikosteroidų ar imunosupresantų [1]. Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas, metilprednizolonas) yra antro pasirinkimo vaistai, skiriami po 2,5 mg du kartus per savaitę; repigmentacija pasiekama maždaug per 15 savaičių [1]. Imunosupresanto azatioprino veiksmingumas panašus į sisteminių gliukokortikoidų, ypač kai jis derinamas su fototerapija. Skiriama 25-50 mg dozė per savaitę, repigmentacija pasiekama per 4 mėnesius [1,5]. Vitiligo gydymui taip pat galima naudoti populiarius vitamino D analogus (kalcipotriolį), kurie taip pat tinkami tepti ant vokų, įprastinius prostaglandinų analogus (latanoprostas) bei antioksidantus (superoksido dismutazė, katalazė), kurie derinami su fototerapija ypač veiksmingai veikia rankų ir veido repigmentaciją [1,5]. Fototerapija pasižymi dvigubu efektu – stimuliuoja melanocitų aktyvumą ir veikia imunosupresiška. Įrodyta, jog ilgalaikė fototerapija (>200 procedūrų) nepadidina melanomos rizikos [4]. Kai vitiligo dengia >10% kūno, galima PUVA terapija – kombinacija psoraleno ir UVA spindulių, arba siaurų bangų UVB terapija. Siaurų bangų (311 nm) UVB yra pranašesnė, nes greičiau pasiekama repigmentacija, repigmentuoti plotai geriau atitinka aplinkinės odos spalvą, sukelia mažiau šalutinių reiškinių, yra saugi vai-

kams ir nėščiosioms [1,3-5]. Gydomas fototerapija turėtų būti pradamas nuo mažos dozės (200 mJ/cm²) 2-3 kartus per savaitę, inkrementiškai didinant dozę po 10-20%. Kai atsiranda <24 valandas trunkanti asimptominė kūno eritema, pasiekta tinkama dozė. Gydomo atsakas vertinamas tik po 6 mėnesių (apie 48 procedūras). Vitiligo, apimančiai <10% kūno ploto, arba gydant sunkiai pasiekiamas vietas (plaukuotoji galvos dalis, genitalijų sritis), rekomenduojama pažeistos vietos UVB terapija. Privalumas yra tas, jog galima gydyti didesnėmis dozėmis, todėl sumažėja apsilankymų skaičius. Ši gydymo forma netinka, kai depigmentacijos zonos aktyviai plečiasi, nes tie odos plotai neveikiami spindulių [4]. Patvirtinti metodai yra eksimerinis 308 nm lazeris, eksimerinė lempa, mikrofokusuota 311 nm UVB fototerapija [1,4]. Nors fototerapija yra veiksminga procedūra, ją riboja laikas, nes pacientams dažnai kyla sunkumų reguliariai dalyvauti procedūrose [6].

2022 metais Amerikoje buvo patvirtintas naujas vaistas vitiligo gydymui – ruksolitinibas, kuris yra Janus kinazės (angl. Janus Associated Kinase, JAK) inhibitorius. Vaistas paprastai naudojamas gydyti mielofibrozei, tačiau pastebėta, kad žmonės, sergantys vitiligo, išskiria didesnį kiekį JAK fermento, atsakingo už imuninį atsaką. Dėl šios priežasties jo inhibavimas gali būti veiksminga gydymo perspektyva. Vaistas duoda geresnius rezultatus derinamas su fototerapija ir gali būti vartojamas įprastai arba oraliai, tačiau įprastinė forma pasižymi panašiu efektyvumu bei retesniais nepageidaujamais reiškiniais. Tepant 1,5% ruksolitinibą du kartus per dieną, pastebėtas 76% pagerėjimas veide, vertinant pagal vitiligo ploto įvertinimo indeksą (angl. Vitiligo Area Scoring Index, VASI) ir 26% bendras VASI pagerėjimas [4,6].

Kai ligos progresavimas yra sustojęs ir negaunama teigiamo atsako taikant medikamentines priemones, indikuotinas chirurginis vitiligo gydymas [5]. Du pagrindiniai chirurginiai metodai yra audinių transplantavimas (angl. Tissue grafts) ir ląstelių transplantavimas (angl. Cellular grafts). Ląstelių transplantavimo metu paimamas pigmentuotas audinys iš sveikos odos ir atskiriamas individualios epidermio ląstelės (melanocitai, keratinocitai), suformuojama suspensija, kuri perkeliama ant vitiligo pažeistos odos, nuo kurios pašalintas depigmentuoto epidermio sluoksnis [1].

Gydant vitiligo, rekomenduojamas kamufliažas (kosmetika, skirta paslėpti depigmentacijos zonas) bei psichologinė pagalba. Nors šie metodai tiesiogiai negydo ligos, pacientų gyvenimo kokybė dažnai būna paveikta, jaučiama stigma, nerimas, depresija, prastėja asmeniniai santykiai. Sveikatos specialistai ligą dažnai laiko tik kosmetiniu defektu, o tai tik dar labiau sustiprina pacientų neigiamas emocijas, susijusias su jų liga [7].

Išvados

1. Vitiligo gydymas yra įvairus ir apima tiek lokalius, tiek sisteminius medikamentus, taip pat fizines procedūras ir net chirurgines intervencijas. Nors gydymo galimybių įvairovė didelė, pacientų reakcija į gydymą gali labai skirtis, todėl svarbu individualizuoti gydymo planą.

2. Medikamentinės gydymo priemonės yra veiksmingiausios, kai jos derinamos su fototerapija.

3. Gydymo tikslas turėtų būti ne tik estetinių simptomų valdymas, bet ir paciento emocinės bei psichologinės gerovės užtikrinimas.

Literatūra

- Karagaiah P, Valle Y, Sigova J, Zerbinati N, Vojvodic P, Parsad D, ir kt. Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25(1):7-24. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1712358>
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020;236(6):571-92. <https://doi.org/10.1159/000506103>
- Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol* 2020;38(1):621-48. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531>
- Mendes RB, Alpalhão M, Filipe P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2022;38(3):215-23. <https://doi.org/10.1111/phpp.12740>
- Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol* 2015;56(2):85-92. <https://doi.org/10.1111/ajd.12256>
- Inoue S, Suzuki T, Sano S, Katayama I. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo. *J Dermatol Sci* 2024;113(3):86-92. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.12.008>
- Rzepecki AK, McLellan BN, Elbuluk N. Beyond Traditional Treatment: The Importance of Psychosocial Therapy in Vitiligo. *J Drugs Dermatol* 2018;17(6):688-691.

VITILIGO TREATMENT OPTIONS

V. Pivoriūnaitė

Keywords: vitiligo, phototherapy, corticosteroids.

Summary

Vitiligo is the most common depigmenting skin disease, characterised by distinct white patches that can appear at any age, usually before the age of 30. Treatment approaches range from topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, vitamin D analogues to phototherapy or surgical procedures, but each patient responds individually to treatment. This means that treatment must be individually tailored. Moreover, vitiligo is not just a cosmetic disease, it can significantly impair quality of life by causing stress, anxiety and social exclusion. It is therefore important to pay attention not only to the condition of the skin, but also to the patient's emotional well-being.

Correspondence to: viktorijapivoriunaite9000@gmail.com

DELYRAS REANIMACIJOS IR INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIUJE: KLINIKA, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Agnė Ramaškaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: delyras, reanimacija, intensyvioji terapija, klinika, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Delyras yra dažna intensyviosios terapijos skyriaus problema. Šio sindromo pasireiškimas yra susijęs su didesniu sergamumu ir mirtingumu, ilgesne hospitalizacijos trukme, didesnėmis ligoninės išlaidomis ir ilgalaikiais kognityviniais sutrikimais. Delyras dažnai nediagnozuojamas dėl įvairiapusiškos simptomatikos, jeigu nėra patelkiama patvirtinta diagnostikos priemonė. Šiuo metu diagnostikai rekomenduojama naudoti CAM-ICU arba ICDSC skalę. Įrodymais patvirtinta, kad geriausias būdas sumažinti šios problemos našta yra ne konkretus vaistas, o nefarmakologinių priemonių, apibendrintų ABCDEF mnemonika, visuma.

Įvadas

Delyras yra labiausiai paplitęs ūminis smegenų veiklos sutrikimas, pasireiškiantis 20-80 % reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus (RITS) pacientų, dėl kurio per keletą valandų ar dienų pasikeičia paciento sąmonės lygis ir elgesys [1–3]. Delyro išsivystymo mechanizmas yra neaiškus. Labiausiai tikėtina, kad jį lemia daugybė sutrikimų, kurie atsiranda kritinės ligos metu ir dėl kurių pakinta normalios pažintinės funkcijos [4]. Mokslinėje literatūroje teigiama, kad stresą kelianti aplinka, pavyzdžiui, didelis foninis triukšmas, natūralios šviesos trūkumas ir naktinės slaugos intervencijos, gali padidinti delyro riziką [3]. RITS hospitalizuotų pacientų delyro trukmė yra stiprus nepriklausomas mirtingumo, ilgesnės hospitalizacijos trukmės, pakartotinos hospitalizacijos, ilgalaikių kognityvinių funkcijų sutrikimų ir didesnių gydymo išlaidų prognozės rodiklis [1,4,5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti RITS pasireiškiančio delyro simptomatiką bei aptarti diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, remiantis naujausiomis gairėmis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga bei analizė. At-

rinktų straipsnių paieška buvo vykdoma PubMed duomenų bazėje. Panaudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: delirium, ICU, clinical presentation, diagnosis, treatment. Į tyrimą įtraukti anglų kalba parašyti straipsniai, kurie atitiko šios apžvalgos tematiką.

Tyrimo rezultatai

Klinika. Delyro simptomatika labai varijuoja, ypač vertinant psichomotorinę pacientų būklę. Būdinga sumišimo būseną, neišlaikomas dėmesys, sutrikusi pažinimo funkcija, ūmus sąmonės sutrikimas, kuris nėra paaiškinamas alternatyvia diagnoze, arba koma [4]. RITS pasireiškiantis delyras gali būti hiperaktyvus (pacientas sujaudintas ir neramus), hipoaktyvus (pacientas apatiškas, mieguistas, sumažėjęs jo reagavimas į aplinką) arba mišrus hiper/hipoaktyvus, kai šios būsenos nuolat keičia viena kitą. Hipoaktyvų delyrą nustatyti yra sudėtingiausia. Jeigu nėra panaudojama patvirtinta ir patikima atrankinė patikros priemonė, diagnozė gali būti nenustatyta dėl to, kad klinikiniai požymiai klaidingai interpretuojami kaip nuovargis ar depresija [4,6].

Diagnostika. Naujausiose 2018 metų „Skausmo, sujau-dinimo/sedacijos, delyro, imobilumo ir miego sutrikdymo suaugusiems pacientams intensyviosios terapijos skyriuje“ (angl. Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU/PADIS) gairėse rekomenduojama reguliariai monitoruoti delyro pasireiškimą suaugusiems pacientams RITS ir naudoti CAM-ICU (angl. Confusion Assessment Method for the ICU) arba ICDSC (angl. Intensive Care Delirium Screening Checklist) diagnostikos skales [7]. Paciento įvertinimas naudojant CAM-ICU gali būti atliktas greičiau nei per 1 minutę ir gali būti taikomas ir nekalbantiems pacientams. Ši diagnostikos skalė buvo modifikuota ir patvirtinta naudoti pediatrijoje, skubios pagalbos skyriuje neurokritinės būklės pacientams. Ji išversta į daugiau nei 30 kalbų [1]. ICDSC skalė apima paciento stebėjimo duomenis, gautus per visą 24 valandų pamainą, ir yra tinkama nekomunikuojantiems pacientams. Tiek CAM-ICU, tiek ICDSC skalės gali padėti identifikuoti pacientus, kuriems pasireiškia subsindrominis delyras, kai

nustatomi tam tikri delyro požymiai, tačiau jų nepakanka delyro diagnozei nustatyti. Tyrimų su RITS pacientais sisteminė apžvalga parodė, kad CAM-ICU skalės jautrumas yra 80 %, specifiškumas – 96 %, o ICDSC skalės jautrumas – 74 %, specifiškumas – 82 % [8]. Abiejų skalų jautrumas gali būti mažesnis, kai jas taiko RITS personalas, lyginant su klinikinių tyrimų specialistais [1].

Gydymas. Daugybė mokslinių tyrimų įrodė, kad farmakologiniai preparatai yra neveiksmingi gydant delyrą [1,4]. Todėl PADIS gairėse nerekomenduojama naudoti haloperidolio, atipinių antipsichotikų ar statinų delyro gydymui. Gairėse pabrėžiama, kad gali būti atveju, kai vaistų vartojimas yra pateisinamas siekiant suvaldyti hiperaktyvaus delyro sukeltą pacientų elgesį arba su stresu susijusius simptomus (nerimą, haliucinacijas, kliesdus, baimę ir kt.). Tačiau būtina suprasti, kad tai nėra delyro gydymas [4,7]. Jei tokiais atvejais pasirenkami antipsichotikai, jie turėtų būti skiriami mažiausiomis dozėmis ir trumpiausią įmanomą laiką [5,7]. Antipsichotikai yra tinkami trumpalaikiam stipraus sujaukinimo slopinimui, kad būtų išvengta rizikos, jog pacientas pats pašalins įvairius RITS naudojamus prietaisus, iškris iš lovos arba agresyviai elgsis prieš intensyvosios terapijos skyriaus komandą [4,7]. PADIS gairėse rekomenduojama skirti deksmedetomidiną pacientams, patiriantiems delyrą, kai sujaukinimas trukdo ekstubacijai arba atjunkymui nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos aparato [7].

Nors iki šiol dar nebuvo įrodyta, kad vaistais būtų galima išgydyti delyrą, tyrimai įrodė, kad nefarmakologinių strategijų taikymas veiksmingai mažina delyro pasireiškimo dažnį ir trukmę [1,3,9]. Todėl nefarmakologinės intervencijos yra laikomos pagrindine delyro prevencijos ir gydymo taktika [1]. PADIS gairėse rekomenduojama taikyti daugiakomponentes nefarmakologines intervencines priemones, tokias kaip paciento reorientavimas, kognityvinė stimuliacija, miego kokybės gerinimas, budrumo skatinimas, ankstyva mobilizacija, jei reikia – naudoti klausos aparatus ir akiinius [7].

Vienas iš daugiakomponentės strategijos pavyzdžių yra ABCDEF mnemonika (angl. A – assess, prevent, and manage pain; B – both spontaneous awakening and spontaneous breathing trials; C – choice of analgesic and sedation; D – delirium: assess, prevent, and manage; E – early mobility, and exercise; F – family engagement), kurią sudaro skausmo įvertinimas, prevencija ir gydymas; spontaniško kvėpavimo ir pabudimo, nutraukus sedaciją, vertinimas; tinkamas analgetikų ir sedacinių vaistų parinkimas; delyro įvertinimas, prevencija ir suvaldymas; ankstyva mobilizacija ir fiziniai pratimai; šeimos narių įtraukimas. Šis 6 delyro prevencijos ir gydymo žingsnių metodas buvo sukurtas siekiant sujungti kelių gairių rekomendacijas ir palengvinti jų įgyvendinimą [3–5,7,9].

Išvados

1. Delyras, remiantis klinikiniais požymiais, skirstomas į tris tipus: hiperaktyvus, hipoktyvus ir mišrus. Hipoktyvaus delyro diagnostika kelia daugiausia sunkumų.

2. Naujausiose gairėse rekomenduojama naudoti CAM-ICU arba ICDSC delyro diagnostikos skales.

3. Veiksmingiausia delyro gydymo taktika yra daugiakomponentės ABCDEF strategijos taikymas.

Literatūra

1. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med* 2021;47:1089-103.
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06503-1>
2. Luetz A, Grunow JJ, Mörgeli R, Rosenthal M, Weber-Carstens S, Weiss B, et al. Innovative ICU Solutions to Prevent and Reduce Delirium and Post-Intensive Care Unit Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:673-86.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1698404>
3. Kang J, Cho YS, Lee M, Yun S, Jeong YJ, Won Y-H, et al. Effects of nonpharmacological interventions on sleep improvement and delirium prevention in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care Nurses* 2023;36:640-9.
<https://doi.org/10.1016/j.aucc.2022.04.006>
4. Mart MF, Williams Roberson S, Salas B, Pandharipande PP, Ely EW. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2021;42:112-26.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1710572>
5. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg* 2020;130:1572-90.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004641>
6. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, et al. Association of Hypoactive and Hyperactive Delirium With Cognitive Function After Critical Illness. *Crit Care Med* 2020;48:e480-8.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004313>
7. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46:e825-73.
8. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhuh RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care Lond Engl* 2012;16:R115.
<https://doi.org/10.1186/cc11407>

-
9. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med* 2019;47:3-14.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482>

**DELIRIUM IN THE ICU: CLINICAL PRESENTATION,
DIAGNOSIS AND TREATMENT**

A. Ramaškaitė

Keywords: delirium, ICU, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Summary

Delirium is a common problem in the intensive care unit. This syndrome is linked to higher rates of morbidity and mortality, pro-

longed hospitalization, increased hospital expenses, and long-term cognitive impairment. Delirium often remains undiagnosed due to its wide range of symptoms and the inconsistent use of validated diagnostic tools. Currently, the CAM-ICU and ICDS-C tools are recommended for diagnosis. Evidence suggests that the best way to reduce the burden of this issue is not with a specific drug, but rather with a combination of non-pharmacological measures summarized by the ABCDEF mnemonic.

Correspondence to: agne.ramaskaite@gmail.com

Gauta 2024-05-15

ĮGIMTOS RAUDONUKĖS SINDROMAS: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIKA, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS, PREVENCIJA

Emilija Rožankevičiūtė¹, Lina Raišytė²

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*VšĮ Antakalnio poliklinika*

Raktažodžiai: raudonukė, įgimtos raudonukės sindromas, epidemiologija, klinika, diagnostika, gydymas, prevencija.

Santrauka

Įgimtos raudonukės sindromas (IRS), apibrėžiamas kaip vaisiaus susirgimas po motinos užsikrėtimo raudonukės virusu ankstyvuju nėštumo laikotarpiu, yra susijęs su didele negalia, įskaitant įgimtas širdies ydas, kataraktą, klausos sutrikimus ir raidos atsilikimą. Kombinuota raudonukės bei kitų virusinių infekcijų sukėlėjų vakcina pripažįstama kaip vienintelė pakankamai patikima ir efektyvi raudonukės bei IRS prevencinė priemonė, lėmusi puikius rezultatus, susijusius su infekcijos valdymu per pastarąjį dešimtmetį. Daugelis išsivysčiusių šalių praneša apie pavienius susirgimo atvejus arba virusinės infekcijos eliminavimą, tačiau vis dar išlieka regionų, kuriuose raudonukė yra endeminė. Daugiausia tai šalys, iki šiol neįtraukusios raudonukės vakciną į imunoprofilaktikos programą. Nerimą kelia ir tai, kad pastaraisiais metais mažėja kombinuota MMR (tymų, epideminio parotito, raudonukės) vakcina skiepjamų vaikų apimtys. Kolektyvinio imuniteto mažėjimas bei neskiepyti endeminiuose regionuose lankęsi ar ten gyvenantys asmenys primena apie kone užmirštos raudonukės infekcijos aktualumą bei ligos klinikinės išraiškos, gydymo ir prevencijos supratimo svarbą.

Įvadas

Raudonukė yra ūmi viruso sukeliama infekcija, plintanti oro lašeliais arba per tiesioginį ar netiesioginį sąlytį su užsikrėtusio asmens nosiaryklės išskyromis [1]. Nors ji laikoma kliniškai lengva liga, pasireiškiančia karščiavimu ir bėrimu [2], tačiau motinos užsikrėtimas per pirmąjį nėštumo trimestrą gali sukelti vaisiaus mirtį arba lemti kūdikio gimimą su įgimtu raudonukės sindromu (IRS) [3]. IRS yra įgimtos raudonukės infekcijos subkategorija, apimanti įvairias įgimtas anomalijas, pavyzdžiui, neurosensorinį klausos

sutrikimą, širdies ydas ar akių pažeidimus [4]. Nuo 1969 metų galima išvengti viruso sukeltos infekcijos ir jos žalingo poveikio gimdoje užsikrėtusiam vaisiui, skiepijant kombinuota raudonukės ir kitų virusų vakcina. Ši vakcina labai veiksminga tiek vaikams, tiek suaugusiesiems, įskaitant moteris, ketinančias pastoti. Dėl pakankamų vakcinacijos apimčių antrajame šio amžiaus dešimtmetyje IRS tapo ypač retu reiškiniu išsivysčiusiose šalyse, tačiau tam tikruose regionuose, įprastai tuose, kur raudonukės vakcina neįtraukta į imunoprofilaktikos programą, fiksuojamas gana didelis viruso sukeltos infekcijos atvejų skaičius [5].

Tyrimo tikslas – išsiaiškinti ir aptarti įgimto raudonukės sindromo epidemiologiją, klinikinę raišką bei diagnostikos, gydymo ir prevencijos priemones, pateikiamas mokslinėje literatūroje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta UpToDate, PubMed, ScienceDirect, Google Scholar duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai bei jų deriniai: rubella, congenital rubella syndrome, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention. Analizuotos publikacijos, paskelbtos 2019-2024 m. laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. Lyginant su 93 816 raudonukės atvejų, užregistruotų 2012 m., apie kuriuos pranešė Pasaulio sveikatos organizacijai priklausančios šalys, stebimas viruso sukeltos ligos atvejų skaičiaus sumažėjimas iki 48 559 atvejų 2019 m. (48%) ir 17 407 atvejų 2022 m. Nepaisant to, pranešimų apie įgimto raudonukės sindromo atvejus padaugėjo nuo 301 atvejo 2012 m. iki 418 atvejų 2019 m. ir 1527 atvejų 2022 m. Pastaraisiais metais registruojamas padidėjęs IRS paplitimas atspindi tai, kad padaugėjo šalių, vykdančių įgimtos raudonukės sindromo stebėseną. Nors pagal IRS įverčius 2010-2019 m. laikotarpiu pasaulinė ligos našta sumažėjo dviem trečdaliais, kasmet gimsta pakankamai daug naujagimių, kuriems nustatoma raudonukės viruso sukelta

patologija, dažniausiai šalyse, kuriose neįdiegta visuotinio skiepavimo nuo raudonukės programa [6], pavyzdžiui, Afganistane, Kongo Demokratinėje Respublikoje [7,8].

Klinika. Raudonukės virusas svarbus ne kaip lengvos vaikų ligos priežastis, o kaip reikšmingas teratogenas. Kai nėščioji užsikrečia per pirmąjį nėštumo trimestrą, ypač per pirmąjį mėnesį, dėl motinos viremijos ir vaisiaus infekcijos gali atsirasti reikšmingų apsigimimų, daugiausia susijusių su ausimis, akimis ir širdimi [9]. Neurosensorinis klausos sutrikimas aptinkamas 58% ĮRS sergančių vaikų ir laikomas dažniausiai nustatomu pažeidimu. Tyrimai parodė, kad maždaug 40% pacientų kurtumas gali būti vienintelė anomalija be kitų požymių [10]. Svarbu tai, kad klausos sutrikimas naujagimiui gali išsivystyti motinai užsikrėtus net iki 18-20 nėštumo savaitės, kai kiti su raudonuke susiję organogenezės defektai atsiranda motinai susidūrus su patogenu tik iki devintos-vienulištos nėštumo savaitės. Šalyse, kuriose į imunizacijos programą neįtraukti skiepai nuo raudonukės, ĮRS išlieka svarbiausia įgimto neurosensorinio prikurtimo priežastimi [11]. Akių anomalijos, įskaitant kataraktą, kūdikių glaukomą ir pigmentinę retinopatiją, pasireiškia maždaug 43% ĮRS sergančių vaikų. Abi akys paveikiamos 80% pacientų, o dažniausiai pasireiškiančios ligos apima retinopatiją, kuri yra gerybinė, neprogresuojanti ir netrukdanti regėjimui, bei priešingą poveikį sukeliančią kataraktą. Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai nustatomi beveik pusei atvejų [10]. Atviras arterinis latakas yra dažniausiai pasitaikanti įgimta kraujagyslių yda. Taip pat dažnai nustatoma triburio vožtuvo regurgitacija, prieširdžių pertvaros defektas, plaučių arterijos stenozė [11]. Visų trijų minėtų organų sistemų pažeidimas sudaro klasikinę raudonukės triadą, aptinkamą apie 10% kūdikių, kuriems diagnozuojamas įgimtos raudonukės sindromas [12]. Iš kitų ilgalaikių apraiškų, nustatomų raudonukės paveiktiems pacientams, svarbus ir centrinės nervų sistemos pažeidimas, apimantis intelekto negalią, elgesio sutrikimus, encefalografijos anomalijas, hipotoniją, meningoencefalitą ir mikrocefaliją [10]. Be ilgalaikių sindromo apraiškų, yra daugybė trumpalaikių fizinių požymių, įskaitant trombocitopeniją su purpura/petechijomis (pvz., „mėlynių keksiukų sindromas“), hepatosplenomegaliją, hemolizinę anemiją, intersticinę pneumonitą ir kt. [12] Apie 20% vaikų, kuriems diagnozuotas ĮRS, tam tikros sindromą apimančios ligos pasireiškia vėlesniame gyvenimo etape, pavyzdžiui, jau minėtas klausos sutrikimas, endokrininės ligos, tokios, kaip diabetas, augimo hormono trūkumas ar skydliaukės veiklos sutrikimai, vėlyvosioms apraiškoms priklauso ir tam tikri akių pažeidimai bei lėtai progresuojantis, mirtinas, paprastai per antrąjį gyvenimo dešimtmetį pasireiškiantis panencefalitas [4]. Taigi, įgimto raudonukės sindromo klinikinius požymius galima suskirstyti į tris dideles grupes:

trumpalaikiai reiškiniai kūdikiams; nuolatiniai požymiai, kurie gali išryškėti po gimimo arba paaiškėti per pirmuosius metus; vystymosi sutrikimai, atsirandantys ir progresuojantys vaikystėje ir paauglystėje [13].

Diagnostika. Įtarus kliniškai įgimto raudonukės sindromo diagnozę, ją galima patvirtinti laboratoriskai, aptikus raudonukei specifinių IgM antikūnų virkštelės kraujyje arba naujagimio serume, paimtame per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius. Vyresniems nei 3 mėnesių kūdikiams neigiamas IgM antikūnų tyrimas neatmeta įgimtos raudonukės infekcijos tikimybės. ĮRS taip pat galima patvirtinti nustatant pastovią arba didėjančią raudonukei būdingų IgG antikūnų koncentraciją serume per pirmuosius 7-11 gyvenimo mėnesių [3]. IgG antikūnų stebėjimas yra mažiau pageidautinas nei kiti laboratorinės diagnostikos metodai, nes jis gali uždelsti diagnozę, nebūtinai atskiria įgimtą infekciją nuo postnatalinės ir visiškai neatmeta intrauterininės infekcijos, pavyzdžiui, jei kūdikio antikūnų kiekis mažas dėl agamaglobulinemijos ar disgamaglobulinemijos. Raudonukės viruso RNR nustatymas realaus laiko atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (RT-PCR) metodu nosiaryklės tepinėlyje arba šlapime taip pat patvirtina įgimtą raudonukės sindromą, tačiau šis būdas tam tikrais atvejais gali būti neprieinamas [4].

Gydymas. Įgimtu raudonukės sindromu sergančio vaiko gydymas dažnai reikalauja daugiadisiplinės gydytojų komandos, vadovaujamos pediatro ar kito pirminės sveikatos priežiūros specialisto. Gydymo galimybės yra labiau ribotos resursų stokojančiose vietovėse, kuriose pasitaiko dauguma ĮRS atvejų, ypač kai kalbama apie sudėtingas chirurgines procedūras. Konsultuojant raudonukės viruso paveiktas nėščiasias, reikia paaiškinti apie galimą sunkių apsigimimų riziką, atsižvelgiant į tai, kad ji yra didžiausia pirmąjį nėštumo trimestrą, o vėliau greitai mažėja ilgėjant nėštumo trukmei. Įprastinis imunoglobulino vartojimas sąlytį su virusu turėjusioms nėščiosioms nerekomenduojamas, nors būtų galima apsvarstyti galimybę jį skirti moterims, kurioms yra didelė rizika susilaukti vaiko su sunkiomis įgimtomis anomalijomis ir kurios nusprendė nenutraukti nėštumo. Su akimis susiję pažeidimai reikalauja oftalmologo priežiūros. Kataraktą, kuri trukdo regėjimui, kvalifikuota komanda turėtų pašalinti chirurginiu būdu. Įgimtą glaukomą svarbu diagnozuoti anksti, vartoti akispūdį mažinančius vaistus ir operuoti. Klausos sutrikimais turi rūpintis audiologas ir otorinolaringologas, o klausos patikrą geriausia atlikti pirmąjį gyvenimo mėnesį. Sutrikimų gydymas apima klausos stiprinimą aparatais arba kochleariniais implantais. Įgimtų širdies ydų turinčius vaikus gydyti bei konsultuoti privalo vaikų kardiologas ir kardiochirurgas. Dėl nedidelių širdies ydų chirurginės intervencijos gali neprireikti, tačiau dėl didelio atviro arterinio

lataką gali išsivystyti plaučių hipertenzija ir stazinis širdies nepakankamumas, todėl svarbus pakankamai greitas latakų uždarymas kateterizacijos arba chirurginiu būdu. Sunkią periferinę plaučių arterijos stenozę galima gydyti balionine dilatacija atliekant širdies kateterizaciją [2].

Prevenција. Skiepai yra efektyviausia priemonė siekiant išvengti raudonukės ir įgimto raudonukės sindromo. Vakcina, kurios sudėtyje yra raudonukės viruso RA 27/3 padermė, plačiausiai naudojama visame pasaulyje [14]. Vadovaujantis Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepimų kalendoriumi, skiriamos 2 vakcinų dozės nuo raudonukės (kombinacijoje su tymų ir epideminio parotito virusu - MMR vakcina). Pirmoji dozė skiriama 15-16 mėnesių, antroji 6-7 metų vaikams. Asmenys, kurie neskiepyti, nepakankamai skiepyti arba nežinantys savo skiepavimo būklės, gali kreiptis į asmens sveikatos priežiūros įstaigą dėl galimybės pasiskiepyti MMR vakcina. Moterys, kurios planuoja pastoti, turėtų išsiaiškinti, ar buvo skiepytos nuo raudonukės, nes nėštumo metu skiepytis negalima. Įskiepijus dvi raudonukės vakcinų dozes, pasiekama patikima ilgalaikė apsauga [15].

Išvados

1. Per pastarąjį dešimtmetį raudonukės viruso sukeltos infekcijos atvejų skaičius sumažėjo beveik 50%, tačiau endeminiuose regionuose infekcijos paplitimas išlieka gana didelis.

2. Pastaraisiais metais registruojamas didesnis įgimto raudonukės sindromo paplitimas greičiausiai susijęs su pagerėjusia diagnostika ir susirgimo stebėseną tam tikrose šalyse.

3. Įgimtas raudonukės sindromas pasireiškia vaisiui, kurio motina raudonuke suserga nėštumo pradžioje, ypač pirmojo trimestro metu. Sindromui būdinga klinikinių požymių triada: įgimti klausos sutrikimai, akių pažeidimai bei širdies ydos.

4. Nėra specifinio įgimto raudonukės sindromo gydymo. Sergančiam vaikui svarbi daugiadisciplinės gydytojų komandos priežiūra bei įgimtų anomalijų korekcija.

5. Skiepai pripažinti kaip veiksmingiausia įgimtos raudonukės sindromo prevencijos priemonė, o vakcinacijos efektyvumas yra pakankamai didelis tiek vaikams, tiek suaugusiems.

Literatūra

1. Raudonukė. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. <https://nvsc.lrv.lt/lt/dazniausiai-uzduodami-klausimai-7/uzkreciamuju-ligu-valdymo-klausimai/gyventojams-1/dazniausiai-uzduodami-klausimai-apie-uzkreciamasias-ligas/raudonuke-1/>
2. Winter AK, Moss WJ. Rubella. *The Lancet* 2022;399(10332):1336-46.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02691-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02691-X)

3. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Med J* 2019;25(2):134-41.
4. Congenital rubella. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/congenital-rubella?search=congenital%20rubella%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E44&usage_type=default&display_rank=1
5. Reef SE, Icenogle JP, Plotkin SA. The path to eradication of rubella. *Vaccine* 2023;41(50):7525-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.11.014>
6. Ou AC. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Elimination. *Worldwide, 2012-2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7308a2>
7. Congenital Rubella Syndrome - number of reported cases . <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/congenital-rubella-syndrome-number-of-reported-cases>
8. CDC. Global Rubella Vaccination. 2024. What CDC is Doing in Global Rubella Vaccination. <https://www.cdc.gov/global-rubella-vaccination/what/index.html>
9. Chin-Hong P, Joyce EA, Karandikar M, Matloubian M, Rubio LA, Schwartz BS, et al. Important Childhood Viruses. In: Levinson's Review of Medical Microbiology & Immunology, A Guide to Clinical Infectious Diseases. 18th Edition. New York: McGraw Hill 2024. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1206184859
10. Pediatric Rubella Clinical Presentation: History, Postnatal Rubella, Congenital Rubella Syndrome. <https://emedicine.medscape.com/article/968523-clinical#b6>
11. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida LM. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine* 2019;37(1):202-9 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.046>
12. Zimmerman LA, Reef SE. Rubella (German Measles). In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1198225052
13. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. Paramyxoviruses and Rubella Virus. In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education 2019. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1163283730
14. Hamer DH, Meissner HC. Rubella. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323999670000892>
15. Raudonukė. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. <https://nvsc.lrv.lt/lt/uzkreciamuju-ligu-valdymas/uzkreciamosios-ligos/ligu-aprasai-pagal-abecele/r-1/raudonuke/>

**CONGENITAL RUBELLA SYNDROME:
EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS,
DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION**

E. Rožankevičiūtė, L. Raišytė

Keywords: rubella, congenital rubella syndrome, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

Summary

Congenital rubella syndrome (CRS), defined as fetal illness following maternal infection with the rubella virus in early pregnancy, is associated with severe disabilities, including congenital heart defects, cataract, hearing impairment, and developmental delays. The combined vaccine for rubella and other viral infectious agents is recognized as the only sufficiently reliable and effective measure for preventing rubella and CRS, resulting in excellent infection control outcomes over the past decade. Many developed countries report isolated cases or the elimination of the viral in-

fection, but there are still regions where rubella is endemic. These are mainly countries that have not yet included rubella vaccine in their immunoprophylaxis programme. It is also worrying that in recent years, the vaccination coverage of children with the combined MMR (measles, mumps, rubella) vaccine has been decreasing. The decline in collective immunity and the absence of vaccination of people who have visited or live in endemic regions remind us of the relevance of the almost forgotten rubella infection and the importance of understanding the clinical manifestations, treatment and prevention of the disease.

Correspondence to: emili.rozan@gmail.com

Gauta 2024-07-30

INFANTILINIŲ EPILEPSINIŲ SPAZMŲ SINDROMAS: ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Emilija Rožankevičiūtė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: infantilinių epilepsinių spazmų sindromas, epilepsiniai spazmai, West sindromas, etiologija, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Kūdikių epilepsinių spazmų sindromas - retas ir pavojingas epilepsijos sindromas, dažniausiai pasireiškiantis pirmaisiais gyvenimo metais. Sindromas apima asmenis, kurie atitinka visus West sindromo kriterijus (epilepsiniai spazmai, EEG nustatoma hipsaritmija, raidos sulėtėjimas ar regresija) bei juos pilnai neatitinkančius pacientus. Infantilinių spazmų sindromas gali išsivystyti į kitus epilepsijos tipus ar sindromus, įskaitant Lennox-Gastaut sindromą arba vaistams atsparias židininės epilepsijas. Daugumos kūdikių raida būna prasta, o vystymosi atsilikimo sunkumas daugiausia priklauso nuo etiologijos ir gydymo pradžios laiko. Kai kurie pacientai gali visiškai pasveikti - jiems nepasireiškia spazmai ir pažintinės raidos sutrikimai. Ankstyvas charakteringų simptomų ir požymių atpažinimas bei jų sąsaja su etiologiniais veiksniais užtikrina skubų tinkamo gydymo paskyrimą ir geresnės prognozės tikimybę, apimančią didesnę paciento jautrumą hormonų terapijai bei vaistams nuo epilepsijos, lėtesnę vystymosi regresiją, mažesnę mirštamumo tikimybę ar net visišką pasveikimą.

Įvadas

Infantilinių epilepsinių spazmų sindromas, dar kitaip vadinamas kūdikių spazmais, yra retas ir pavojingas epilepsijos sindromas, kurio dažnis siekia nuo 1,6 iki 4,5 atvejo 10 000 gyvų gimusiųjų. Atliktų tyrimų metu nustatyta, kad susirgimas kiek dažniau nustatomas vyrams nei moterims (santykis 1,5:1) [1]. Epilepsijos priepuoliai pasireiškia kūdikiams nuo 2 iki 12 mėnesių, retai - iki 24 mėnesių [2]. Infantilinių epilepsinių spazmų sindromui priskiriamas West sindromas, kuriam būdinga simptomų ir požymių triada - epilepsiniai spazmai, EEG nustatoma hipsaritmija, raidos sulėtėjimas ar regresija, bei pacientai, kurie neatitinka visų West sindromo

diagnostinių kriterijų [1]. Infantilinių epilepsinių spazmų etiologija yra nevienalytė ir nustatoma 60-75% atvejų, atliekant radiologinius, infektologinius ir metabolinius tyrimus, o gydymui pasitelkiami farmakologiniai, prirėikus ir nestandartiniai gydymo metodai, siekiant užkirsti kelią raidos regresijai ir mirčiai [3].

Tyrimo tikslas – atrinkti ir išanalizuoti mokslinę literatūrą, susijusią su kūdikių spazmais, bei pateikti apibendrintą informaciją apie infantilinių epilepsinių spazmų sindromo etiologiją, diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga buvo vykdoma UpToDate, PubMed, Google Scholar duomenų bazėse. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: infantile epileptic spasms syndrome, epileptic spasms, West syndrome, etiology, diagnosis, treatment.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Kūdikių spazmai skirstomi į dvi grupes: simptominius ir kriptogeninius. Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) pasiūlytas papildomas kriptogeninis pogrupis vadinamas idiopatiniais kūdikių spazmais. Simptominiai kūdikių spazmai aprašomi pacientams, kuriems nustatyta etiologija ir (arba) reikšmingas raidos atsilikimas spazmų atsiradimo metu. Etiologija nustatoma 60-70% simptominių atvejų, o sukeltantys veiksniai gali būti skirstomi į prenatalinius, perinatalinius ir postnatalinius [3].

Prenataliniai veiksniai. CNS malformacijos. Kortikalinė displazija yra dažniausiai nustatomas etiologinis veiksnys, kuris, kaip manoma, sudaro iki 30% prenatalinių kūdikių spazmų priežasčių. Kitos CNS formavimosi ydos, galinčios sukelti kūdikių spazmus, yra smegenų disgenėzė (pvz., Aicardi sindromas), lizencefalija (pvz., Millerio-Diekerio sindromas), polimikrogirija, holoprozencefalija, hidranencefalija ir hemimegalencefalija [4].

• **Neurokutaniniai sutrikimai.** Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) yra neurokutaninis sutrikimas, susijęs

su kūdikių spazmais ir sudarantis 10-30% prenatalinių priežasčių. Infantiliniai spazmai pasireiškia net 68% pacientų, sergančių TSK. Tikrasis tuberozinės sklerozės kompleksas dažnis tarp vaikų, kuriems pasireiškia spazmai, gali būti dar didesnis, nes klinikiniai požymiai ne visada pastebimi, kai priepuolis pasireiškia pirmą kartą [4].

- *Chromosomų anomalijos.* Dauno sindromu sergantiems pacientams dažnai pasitaiko kūdikių spazmai. Vienoje klinikinį atvejų serijoje, kurioje dalyvavo 350 Dauno sindromo diagnozę turinčių vaikų, 28 (8%) buvo nustatyti priepuoliai, 13 iš jų - infantiliniai spazmai. Analizuojant kitą klinikinį atvejų seriją, chromosomų anomalijos sudarė 15% visų prenatalinių infantilinių spazmų sindromą sukeliančių veiksnių. Dažniausiai pasitaikė Dauno sindromas [4].

- *Genetinės priežastys.* Be chromosomų anomalijų, svarbios ir genetinės mutacijos, pavyzdžiui, sintaksiną surišančio baltymo 1 (*STXBPI*), nuo kalcio/kalmodulino priklausomos serino baltymų kinazės (*CASK*), *ALG13*, piridoksamin-5'-fosfato oksidazės (*PNPO*) [3].

- *Igimtos medžiagų apykaitos ligos.* Dvidešimt penki medžiagų apykaitos sutrikimai yra susiję su kūdikių spazmais. Fenilketonurija yra dažniausia igimta medžiagų apykaitos liga, susijusi su infantilinių epilepsinių spazmų sindromu tose šalyse, kuriose ji nenustatoma gimimo metu [3].

- *Igimtos infekcijos.* Infantiliniai spazmai gali pasireikšti kūdikiams, sergantiems CNS pažeidimą sukeliančiomis igimtomis infekcijomis, sukeltomis citomegalo, Zika virusų ar toksoplazmozės bei sifilio sukėlėjų [4].

Perinataliniai veiksniai. Nors prenataliai įvykęs pažeidimas lemia didžiausią simptominių kūdikių spazmų atvejų dalį, perinatalinės kūdikių spazmų priežastys, įskaitant hipoksinę-išeminę encefalopatiją ir naujagimių hipoglikemiją, taip pat turi etiologinių sąsajų su kūdikių spazmais. Mažas gimimo svoris yra dar vienas veiksnys, kuris 3-4 kartus dažniau nei bendrojoje populiacijoje pasireiškia vaikams, sergantiems infantiliniais spazmais. Šiuo metu nenustatyta jokio ryšio tarp kūdikių epilepsinių spazmų sindromo ir nėšiosios [1].

Postnataliniai veiksniai. Kūdikių spazmai 15-67% atvejų yra susiję su postnataliniais pažeidimais. Tai trauminiai sužalojimai, skendimas, augliai ir CNS infekcijos, įskaitant bakterinį meningitą ir virusinį encefalitą [2].

Kaip minėta, kūdikių spazmai priskiriami prie simptominių, kai nustatoma ne tik priežastis, bet ir vystymosi atsilikimas iki spazmų pradžios. Kūdikių kriptogeninių spazmų priežastis nenustatoma, ir taikomi šie kriterijai: nėra kito tipo traukulių, neaptinkama patologijos tyrimo metu, kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tyrimų rezultatai yra normalūs, hipsaritmijos pasikartojimas vyksta tarp spazmų serijos, nėra jokių židinių EEG pakitimų tarp

traukulių priepuolių ar traukulių metu. Kriptogeniniai kūdikių spazmai diagnozuojami 10-40 % pacientų. Šių spazmų prognozė yra geresnė lyginant su simptominiais [1].

Diagnostika. Klinikiniai infantilinių epilepsinių spazmų sindromo požymiai yra esminiai tolesnių tyrimų atlikimui ir diagnozės nustatymui. Iš anamnezės duomenų svarbus amžius. Daugumai kūdikių (90%), kuriems diagnozuojami infantiliniai spazmai, simptomai pasireiškia nuo 3 iki 12 gyvenimo mėnesio. Sindromas diagnozuojamas, jei liga prasideda nuo 1 mėnesio iki 2 metų amžiaus [5]. Kūdikių epilepsinių spazmų išraiška yra pakankamai unikali ir charakteringa - būdingas staigus, trumpalaikis ašinių ir (arba) proksimalinių galūnių sulenkimas ar ištiesimas, paprastai pasireiškiantis serijomis, rečiau - pavieniui. Epilepsiniai spazmai dažnai pastebimi pabudus ir retai pasireiškia pacientui giliai miegant. Atskiri judesiai epilepsinių spazmų metu paprastai trunka 1-2 s, o vyresniems vaikams retai būna ilgesni. Šiuo atveju neįkainojama diagnostinė priemonė yra šeimos narių padarytas vaizdo įrašas, kuriame užfiksuota tipinė simptomatika. Svarbu atsižvelgti ir į kūdikio vystymąsi iki spazmų pradžios dėl galimo raidos regreso nustatymo, taip pat panašių įvykių buvimą šeimoje, išsamią gimdymo ir nėštumo anamnezę [6].

Gydytojui nustačius klinikinį kūdikių spazmų požymius, pirmiausia atliekama elektroencefalografija (EEG). Infantiliniams spazmams būdingas EEG radinys yra vadinamas hipsaritmija [1]. Tai specifinė struktūra (angl. pattern), kai registruojamas nenormalus foninis aktyvumas su netvarkingomis, nesinchronizuotomis, aukštos amplitudės, nereguliariomis „pikas-lėtoji banga“ iškrovomis [7]. Nustačius infantilinių spazmų požymius EEG, toliau atliekama magnetinio rezonanso tomografija (MRT) etiologijos nustatymui. Jei neaptinkama akivaizdžios kūdikių spazmų priežasties, atliekami tolesni metaboliniai ir genetiniai tyrimai [1].

Gydymas. Kūdikių spazmų gydymas yra sudėtingas dėl keleto priežasčių: sunkus ligos fenotipas, būtinybė greitai nustatyti diagnozę ir užtikrinti sėkmingą ankstyvą gydymo atsaką, o taip pat ir veiksmingų, saugių ir gerai toleruojamų gydymo būdų trūkumas. Net ir po sėkmingo pradinio gydymo atkryčio tikimybė yra didelė, o ilgalaikis veiksmingiausių vaistų vartojimas gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Vertinant infantilinių spazmų gydymo efektyvumą, pagrindinis trumpalaikių rezultatų rodiklis yra spazmų ir hipsaritmijos nebuvimas, o svarbiausi ilgalaikiai rezultatai apima priepuolių išnykimą ir kokybišką protinę veiklą vėlesniuose vaikystės laikotarpiu bei suaugusiems [8]. Pageidaujama pirmos eilės infantilinių epilepsinių spazmų sindromo gydymą apima monoterapija hormonais, adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) arba prednizolonu; kitas rekomenduojamas pasirinkimas – hormonų ir vigabatrinio derinys. Naujausi

tyrimai rodo, kad prednizolonas ir AKTH yra lygiaverčiai, jei prednizolono dozės yra pakankamai didelės. Tuberozine skleroze sergantys pacientai ir tie, kuriems gydymas hormonais yra kontraindikuotinas, turėtų būti gydomi vigabatriniu. Vaistas yra pakankamai gerai toleruojamas, o šalutiniai reiškiniai paprastai yra lengvesni nei sukelti hormoninių preparatų [9]. Analizuojant skirtingų medikamentų derinimą, pastebėta, kad vieno tyrimo metu atrinktiems naujai diagnozuotiems pacientams buvo skiriama hormoninio gydymo monoterapija (prednizolonas arba AKTH) arba hormoninis gydymas kartu su vigabatriniu. Skirtingai nei taikant vien hormonų terapiją, derinio grupėje nustatytas geresnis atsakas, atsižvelgiant į klinikinius rezultatus (tėvų pranešimai apie tai, kad 14-42 dienomis nepasireiškė epilepsiniai spazmai) bei elektroklininius rezultatus (minėti klinikiniai rezultatai ir hipsaritmijos išnykimas EEG po skirto gydymo). Be to, kombinuotas gydymas buvo palyginti gerai toleruojamas [8]. Kalbant apie terapijos efektyvumą, po 14 dienų reikia įvertinti klinikinius ir EEG radinius, vertinant atsaką į pirmos eilės gydymą. Jei pirmos eilės vaistai neveiksmingi, reikėtų apsvarstyti antros eilės gydymo galimybes, pavyzdžiui, ketogeninės dietos terapiją, sultiamą, topiramata, valproatą, zonisamidą arba benzodiazepinus. Vaikus, atsparius medikamentiniam gydymui, reikėtų anksti įvertinti dėl chirurginių indikacijų, ypač jei yra židinių smegenų pažeidimų [9].

Išvados

1. Infantilinių epilepsinių spazmų sindromas yra retas, tačiau pavojingas susirgimas, galintis lemti raidos sulėtėjimą ar regresiją bei mirtį.

2. Kūdikių spazmus gali sukelti įvairūs prenataliniai, perinataliniai ar postnataliniai veiksniai, o etiologijos supratimas svarbus tinkamo gydymo metodo pasirinkimui.

3. Simptomų ir požymių, būdingų kūdikių epilepsinių spazmų sindromui, atpažinimas sudaro tolesnio ištyrimo pagrindą ir užtikrina sava laikę gydymo pradžią.

4. Ankstyvas gydymas hormonų terapija, tam tikrais atvejais vigabatriniu ar medikamentų deriniu, lemia geresnę ligos baigtį ir prognozę.

Literatūra

1. Smith MS, Matthews R, Rajnik M, Mukherji P. Infantile Epileptic Spasms Syndrome (West Syndrome). StatPearls Publishing 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537251/>
2. Orphanet: Infantile epileptic spasms syndrome. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/3451>
3. Iype M, Koshy KG. Management of Infantile Spasms: An Updated Review. International Journal of Epilepsy 2020;06(01):04-14. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708562>
4. Infantile epileptic spasms syndrome: Etiology and pathogenesis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/con->

tents/infantile-epileptic-spasms-syndrome-etiology-and-pathogenesis?search=infantile%20spasms%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E54&sage_type=default&display_rank=1

5. Infantile epileptic spasms syndrome: Clinical features and diagnosis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/infantile-epileptic-spasms-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?search=infantile%20epileptic%20spasm%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2%7E54&sage_type=default&display_rank=2
6. Erdemir G, Moosa AN. Electroclinical Features of Infantile Epileptic Spasms Syndrome. Ann Indian Acad Neurol 2024;27(3):227-35. https://doi.org/10.4103/aian.aian_445_24
7. Endzinienė, M., Gumbelevičienė, L., Masalskienė, J. Vaikų tuberozinė skleroze: diagnostika, gydymas, ilgalaikė stebėseną. Kaunas, 2018. <https://www.kaunoklinikos.lt/struktura-ir-kontaktai/retu-ir-nediagnozuotu-ligu-koordinacinis-centras/Fakomatozių-centras>
8. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. Epilepsia Open 2018;3(S2):143-54. <https://doi.org/10.1002/epi4.12264>
9. Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlmann G, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. Neuropediatrics 2022;53(6):389-401. <https://doi.org/10.1055/a-1909-2977>

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT

E. Rožankevičiūtė

Keywords: infantile epileptic spasms syndrome, epileptic spasms, West syndrome, etiology, diagnosis, treatment.

Summary

Infantile epileptic spasms syndrome is a rare and dangerous epileptic syndrome that usually occurs in the first year of life. The syndrome includes individuals who meet all the criteria for West syndrome (epileptic spasms, EEG-detectable hypsarrhythmia, developmental delay or regression) and those who do not fully meet them. Infantile spasms syndrome may develop into other types or syndromes of epilepsy, including Lennox-Gastaut syndrome or drug-resistant focal epilepsies. The development of most infants is poor, and the severity of developmental delay largely depends on the etiology and the timing of the treatment initiation. Some patients may recover completely without spasms and cognitive impairment. Timely recognition of characteristic symptoms and signs, along with their association with etiological factors, ensures the prompt initiation of appropriate treatment and improves the likelihood of a better prognosis. This includes increased sensitivity to hormone therapy and anti-epileptic drugs, slower developmental regression, a lower risk of mortality, and even the possibility of complete recovery.

Correspondence to: emilija.rozankeviciute@mf.stud.vu.lt

SARS-CoV-2 VIRUSO VARIANTŲ EVOLIUCIJA IR VAKCINŲ ADAPTAVIMAS 2024-2025 METŲ SEZONUI: JN.1 IR KP.2 ATMAINŲ ANALIZĖ

Emilija Rožankevičiūtė¹, Ligita Jančorienė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas,
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika*

Raktažodžiai: SARS-CoV-2, COVID-19, mutacijos, variantai, atmainos, nomenklatūra, vakcinos.

Santrauka

Koronaviruso liga 2019, žinoma kaip COVID-19, kurią sukelia SARS-CoV-2 virusas, vis dar yra aktuali problema visame pasaulyje. Ilga pandemijos trukmė ir nuolatinis viruso cirkuliavimas visuose kontinentuose prisidėjo prie įvairių SARS-CoV-2 variantų atsiradimo. Virusų geno pokyčių stebėjimas ir filogenetiniai tyrimai parodė, kad virusas toliau evoliucionuoja vykstant reikšmingai genetinei ir antigeninei smailio baltymo evoliucijai. Nors diagnostikos ir vakcinų kūrimo srityje pasiekta didelių laimėjimų, padėjusių suvaldyti pandemiją ir sumažinti mirčių skaičių, naujų variantų ar atmainų dokumentavimas bei stebėjimas išlieka svarbia kova su infekcija dalimi. Atliekami pasauliniai tyrimai leidžia nuspėti viruso paplitimą, užkrečiamumą, įtaką klinikiniam pasireiškimui, taip pat įgalina teikti apibendrintą informaciją visuomenei bei kitoms suinteresuotoms grupėms. Svarbiausia, jog tiriant SARS-CoV-2 variantus, galima numatyti efektyvesnių vakcinų sudėtis būsimam sezonui, siekiant užtikrinti kuo patvaresnį kolektyvinį imunitetą ir apsaugą rizikos grupės asmenims.

Įvadas

SARS-CoV-2 virusas - itin užkrečiamas ir patogeniškas virusas, pradėjęs plisti 2019 m. pabaigoje Kinijoje, Vuchano mieste, ir sukėlęs ūminės kvėpavimo takų ligos pasaulinę pandemiją, pavadintą „Koronaviruso liga 2019“ (COVID-19), keliančią grėsmę žmonių sveikatai ir visuomenės saugumui [1]. SARS-CoV-2 yra RNR virusas, kuriam būdingas didelis mutacijų dažnis, milijoną kartų didesnis nei šeiminingo. Dauguma mutacijų neturi įtakos viruso savybėms, tačiau kai kurie pokyčiai gali turėti reikšmės plitimo greičiui, ligos sunkumo pasireiškimui arba vakcinų,

gydymo vaistų, diagnostikos priemonių ar kitų visuomenės sveikatos ir socialinių priemonių veiksmingumui [2]. 2020 m. birželio mėnesį Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) iniciatyva įsteigta „Virus evolution“ darbo grupė, vėliau tapusi SARS-CoV-2 viruso evoliucijos technine patarėjų grupe. Ši grupė ypatingą dėmesį skiria SARS-CoV-2 viruso variantams bei jų fenotipams, siekdama įvertinti infekcijos svarbą pasauliniu mastu [3].

Tyrimo tikslas – atrinkti ir išanalizuoti literatūrą, susijusią su SARS-CoV-2 variantais, jų kilmę, nomenklatūrą, bei nustatyti šiuo metu labiausiai paplitusias viruso atmainas, aprašyti naujosios adaptuotos 2024-2025 metų sezono COVID-19 vakcinos sudėtį.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros atranka atlikta naudojantis PubMed, UpToDate, ScienceDirect duomenų bazėmis. Paieškoje naudoti raktažodžiai anglų kalba: SARS-CoV-2, COVID-19, mutations, variants, strains, nomenclature, vaccines. Atlikta PSO epidemiologinės informacijos analizė bei Europos vaistų agentūros (EMA) ir JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) pranešimų, susijusių su COVID-19 vakcinų rekomendacijomis, interpretacija.

Tyrimo rezultatai

SARS-CoV-2 mutacijos ir variantų kilmė. SARS-CoV-2, kaip RNR virusas, yra linkęs mutuoti dėl nuo RNR priklausomos RNR polimerazės (RdRp), kitaip nestruktūrinio baltymo (Nsp) 12, klaidų mechanizmo. Virusų genome vyksta nuolatinės mutacijos; net vienas aminorūgščių pokytis gali smarkiai paveikti SARS-CoV-2 virulentiškumą bei jo gebėjimą plisti. Variantai - tai virusai, priklausantys tai pačiai klasei, bet turintys skirtingas mutavusias geno sekas. Kai šie variantai įgyja nuo motininio viruso besiskiriančių fizinių savybių, jie vadinami atmaina. Visos atmainos yra variantai, bet ne atvirkščiai. SARS-CoV-2 genomą (27-32 kb) sudaro

16 Nsp (Nsp 1-16) ir keturi struktūriniai baltymai, įskaitant apvalkalą (E), membraną (M), smaigalį (S) ir nukleokapsidę (N). Nsp dalyvauja replikacijos, transliacijos ir signalizacijos keliuose. Nsp12 apima RdRp, kuris yra svarbiausias mutacijų iniciatorius. Iš struktūrinių baltymų S glikoproteiną sudaro du subvienetai S1 ir S2, kurie palengvina viruso patekimą į šeimininko ląsteles, prisijungiant prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE 2). S glikoproteinas yra svarbiausias veiksnys, lemiantis variantų ir atmainų kilmę, vykstant mutacijoms [4].

Variantų nomenklatura. SARS-CoV-2 virusai klasifikuojami keliais būdais. Kiekvienas iš jų gali būti tinkamas, priklausomai nuo konteksto, kuriame pranešama apie virusą. Artimai susijusių virusų, turinčių bendrą protėvį, grupė vadinama „linija“, o atsirandantys variantai toliau skirstomi į kategorijas pagal viruso savybes. Dažniausiai naudojama linijų klasifikavimo sistema yra Pango. Taip pat gali būti naudojama ir Nextclade. PSO linijas ar giminingų linijų grupes klasifikuoja, naudojant graikiškas raides (pvz., Omicron), kad informaciją geriau įsisavintų plačioji visuomenė [4,5]. 2020 m. pabaigoje atsiradus variantų, keliančių didesnę riziką visuomenės sveikatai, PSO paskatino kai kuriuos iš jų apibūdinti kaip susidomėjimą keliančius variantus (angl. variants of interest - VOI) ir susirūpinimą keliančius variantus (angl. variants of concern - VOC), siekiant nustatyti pasaulinės stebėsenos ir mokslinių tyrimų prioritetus bei nuspėti ligos eigą [3]. Atnaujinti variantų apibrėžimai išsamiau pateikiami 1 lentelėje [6].

SARS-CoV-2 atmainos ir variantai 2024-2025 m. Šiuo metu sparčiai plinta Omicron subvariantai, vadinami FLiRT atmainomis. FLiRT yra visos šeimos variantų pavadinimas, įskaitant KP.2, JN.1.7 ir visus kitus, prasidedančius „KP“ arba „JN“, kurie, atrodo, nepriklausomai įgijo tą patį mutacijų rinkinį. Konkrečios mutacijos, kurias žmonės vadina

„FLiRT“ arba „FLip“, yra susijusios su tam tikromis smaigalio baltymo pozicijomis, t.y., 456, 346 ir 572 [7]. Pavadinimas apima didžiąją daugumą PSO stebimų variantų, pavyzdžiui, JN.1, kuris priskiriamas VOI grupei, bei JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, kurie priskiriami VUM. Per keturių savaitių ataskaitinį laikotarpį, nuo 2024 m. gegužės 27 d. iki birželio 23 d., PSO paskelbė, kad KP.3 paplitimas pasaulyje didėja. Pasaulyje JN.1 yra labiausiai paplitęs variantas, priskiriamas VOI. Vėliausias JN.1 rizikos vertinimas buvo paskelbtas 2024 m. balandžio 15 dieną. Remiantis turimais įrodymais, buvo nustatyta, jog variantas kelia mažą riziką visuomenės sveikatai pasauliniu lygmeniu. Taip pat pranešama, jog didėja paplitimas ir kito JN.1 palikuonio - LB.1 [8]. Šis variantas, taip pat priklausantis Omicron šeimai, yra JN.1 atšaka ir glaudžiai susijęs su FLiRT variantais, tačiau turi papildomą mutaciją (S:S31del). Pasak Amerikos infekcinių ligų draugijos, šie variantai taip pat gali būti vadinami „deFLiRT“, taip nurodant papildomą deleciją. Ekspertai įtaria, kad LB.1 ir kitas variantas, vadinamas KP.2.3, kuris taip pat turi dvi FLiRT mutacijas ir dar vieną papildomą, gali būti labiau užkrečiami, tačiau šiuo metu nėra jokių požymių, kad LB.1 būdingas didesnis užkrečiamumas nei kitiems cirkuliuojantiems FLiRT variantams. Manoma, kad visi jie sukelia lengvesnius simptomus nei pandemijos pradžioje cirkuliuavę variantai [7]. BA.2.86 yra antrasis Omicron subvariantas iš PSO VOI grupės, kurio paplitimas yra vienas mažiausių. JN.1, kuris, kaip minėta, šiuo metu labiausiai paplitęs, yra jo palikuonis. BA.2.86 šiuo metu yra stebimas, o vėliausias rizikos vertinimas 2023 m. pabaigoje nesukėlė susirūpinimo [8].

COVID-19 vakcinos 2024/2025 m. sezonui. 2024 m. balandžio mėn. Europos vaistų agentūra (EMA) pateikė rekomendaciją keisti registruotų COVID-19 vakcinų, skirtų naudoti 2024-2025 m. skiepijimo kampanijos metu, anti-

1 lentelė. Atnaujinti SARS-CoV-2 viruso variantų apibrėžimai [6].

Variantas	Apibrėžimas
Stebimas (angl. Variant Under Monitoring, VUM)	SARS-CoV-2 variantas, turintis genetinių pokyčių, kurie, kaip įtariama, turi įtakos viruso savybėms ir didėjančiam pranašumui, tačiau kurio fenotipinio ar epidemiologinio poveikio įrodymai lieka neaiškūs. Kol bus gauta naujų įrodymų, reikia sustiprintos stebėsenos ir pakartotinio vertinimo
Susidomėjimą keliantis (angl. Variant of Interest, VOI)	SARS-CoV-2 variantas, turintis genetinių pokyčių, kurie, kaip prognozuojama arba žinoma, gali turėti įtakos viruso savybėms, tokioms kaip užkrečiamumas, virulentiškumas, antikūnų poveikio vengimas, jautrumas terapijai ir aptikimo galimybė; nustatytas didėjantis pranašumas prieš kitus cirkuliuojančius variantus daugiau nei viename PSO regione, kurio santykinis paplitimas auga kartu su didėjančiu atvejų skaičiumi
Susirūpinimą keliantis (angl. Variant of Concern, VOC)	SARS-CoV-2 variantas, kuris atitinka VOI apibrėžtį ir po rizikos vertinimo pripažintas susijusiu su vidutiniu arba dideliu patikimumo lygiu, bei atitinka bent vieną iš nurodytų kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> • kenksmingas klinikinės ligos sunkumo pokytis; • COVID-19 epidemiologijos pokytis, darantis didelį poveikį sveikatos priežiūros sistemų gebėjimui teikti sveikatos priežiūros paslaugas COVID-19 ar kitomis ligomis sergantiems pacientams, dėl kurio reikia imtis didelių visuomenės sveikatos intervencijų; • ženkliai sumažėjęs turimų vakcinų veiksmingumas, saugant nuo sunkios ligos

geninę sudėtį. Rekomenduojama tiekti vakcinas, skirtas JN.1 šeimos Omicron subvariantams, kad būtų užtikrintas kryžminis reaktyvumas prieš dominuojančią JN.1 atmainą ir atsirandančias jos naujas variacijas bei sustiprintas imunetetas prieš palikuonių linijas [9]. 2024 m. birželio 5 d. vykusio FDA vakcinų ir susijusių biologinių produktų patariamąjį komiteto (VRBPAC) posėdžio metu buvo aptartos ir pateiktos rekomendacijos dėl 2024-2025 m. COVID-19 vakcinų formulės. Vienbalsiai nuspręsta į vakciną sudėtį įtraukti monovalentinę JN.1 liniją [10]. FDA taip pat rekomendavo vakcinų gamintojams, jei įmanoma, naudoti KP.2 atmainą, kuri yra JN.1 subvariantas. Šia rekomendacija siekiama užtikrinti, kad vakciną geriau atitiktų cirkuliuojančias SARS-CoV-2 atmainas ir taip padidintų jų veiksmingumą. Tikimasi, kad atnaujintos vakcinas, tokios kaip Moderna, Pfizer ir Novavax, bus prieinamos nuo 2024 m. rugpjūčio pabaigos ar rugsėjo pradžios. Šios vakcinas yra sukurtos taip, kad geriau apsaugotų nuo dominuojančios JN.1 linijos ir jos subvariantų per artėjantį rudens ir žiemos sezoną.

Išvados

1. SARS-CoV-2, sukėlęs pasaulinio masto pandemiją, vis dar yra aktuali sveikatos problema dėl nenutrūkstamų mutacijų viruso genome, lemiančių naujų variantų atsiradimą populiacijoje.

2. PSO atliekama kas mėnesinė epidemiologinė analizė suteikia informacijos apie tam tikrų variantų atsiradimą, jų paplitimą skirtingose šalyse. Dabartiniiais duomenimis, nėra tokių atmainų ar variantų, kurie būtų priskiriami VOC (Variants of Concern) grupei ir atrodo, kad visi jie sukelia lengvesnius simptomus nei tie, kurie cirkuliuoja pandemijos pradžioje. PSO atidžiai stebi šiuos variantus: du VOI (BA.2.86, JN.1) bei penkis VUM (JN.1.7, JN.1.18, KP.2, KP.3, LB.1).

3. Remiantis PSO duomenimis, numatomi variantai, kurių cirkuliacija bus vyraujanti būsimo sezono metu. Tai padeda kurti efektyvesnes vakcinas, užtikrinančias kolektyvinį imunetetą.

4. Siekiant užtikrinti efektyvią apsaugą nuo šiuo metu cirkuliuojančių SARS-CoV-2 variantų, 2024-2025 metų sezonui sukurtos naujos COVID-19 vakcinas, pagrįstos JN.1 ir KP.2 variantais. Siekiant išvengti sunkių ligos formų, hospitalizacijos ir mirčių, šiomis vakcinomis gali būti skiepijami suaugusieji ir vyresni nei 6 mėnesių vaikai.

Literatūra

1. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate. . https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid-19%20overview&source=search_result&selectedTitle=24%7E150&usage_type=default&display_rank=23
2. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB,

Tuncer G, et al. SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2022;63:10-22.

<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.001>

3. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
4. Gupta P, Gupta V, Singh CM, Singhal L. Emergence of COVID-19 Variants: An Update. *Cureus* 2023;15(7):e41295. <https://doi.org/10.7759/cureus.41295>
5. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133705>
6. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>
7. COVID-19 Cases Rise as Omicron-Derived FLiRT, LB.1 Variants Take Hold. <https://www.drugtopics.com/view/covid-19-cases-rise-as-omicron-derived-flirt-lb-1-variants-take-hold>
8. COVID-19 epidemiological update - 15 July 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-169>
9. ETF recommends updating COVID-19 vaccines to target new JN.1 variant. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-recommends-updating-covid-19-vaccines-target-new-jn1-variant>
10. Research C for BE and Updated COVID-19 Vaccines for Use in the United States Beginning in Fall 2024. FDA 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2024>

EVOLUTION OF SARS-CoV-2 VARIANTS AND VACCINE ADAPTATION FOR THE 2024-2025 SEASON: ANALYSIS OF JN.1 AND KP.2 STRAINS E. Rožankevičiūtė, L. Jančorienė

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, mutations, variants, strains, nomenclature, vaccines.

Summary

Coronavirus disease 2019, COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, continues to be a pressing issue globally. The long duration of the pandemic and the continuous circulation of the virus on all continents have contributed to the emergence of different SARS-CoV-2 variants. Observation of changes in the viral genome and phylogenetic studies have shown that the virus continues to evolve with significant genetic and antigenic evolution of the spike protein. While there have been major advances in diagnostics and vaccine development that have helped to contain the pandemic and reduce the number of deaths, documenting and monitoring new variants or strains remains an important part of the fight against infection. Global studies allow predictions of virus prevalence, infectivity, impact on clinical presentation and the provision of aggregated information to the public and other interested groups. Most importantly, the study of SARS-CoV-2 variants allows for the design of more effective vaccine formulations for the coming season to ensure the most durable collective immunity and protection of at-risk individuals.

Correspondence to: emilija.rozankevičiute@mf.stud.vu.lt

FIBROMIALGIJOS DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Evita Ruočkienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: fibromialgija, diagnozė, gydymas.

Santrauka

Fibromialgija – tai liga, kuri pasireiškia viso kūno skausmu, lydimu silpnumo, nuovargio bei kitais simptomais. Dėl neaiškios etiopatogenezės kyla ligos diagnozavimo bei gydymo problemų. Atlikta naujausių mokslinės literatūros šaltinių, nagrinėjančių fibromialgijos diagnostiką bei gydymą, apžvalga.

Išvadas

Fibromialgija – tai reumatinė liga, pasireiškianti lėtiniais skeleto-raumenų skausmais, trunkančiais ilgiau nei 3 mėnesius. Šiai ligai būdingas nuolatinis nuovargis, sąnarių sustingimas, miego sutrikimai, kognityvinė disfunkcija, depresija ir dėl to kasdienės veiklos sutrikdymas [1]. Ši liga paveikia apie 2,7 proc. populiacijos ir dažniau diagnozuojama moterims nei vyrams (santykiu 3:1) [2]. Fibromialgija diagnozuojama tik remiantis visapusišku klinikiniu paciento ištyrimu. Dažnai galimas pavėluotas ligos atpažinimas ar nediagnozavimas. Taip pat dėl neaiškios etiogenezės ir neefektyvaus analgetikų poveikio kyla fibromialgijos gydymo problema [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausių mokslinę literatūrą, nagrinėjančią fibromialgijos diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška vykdyta naudojant MEDLINE duomenų bazę bei Google Scholar paieškos sistemą. Mokslinių publikacijų paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: fibromyalgia, diagnosis, treatment. Į šią apžvalgą atrinkti straipsniai, kurių pavadinimai bei santraukos atitiko analizuojamą temą.

Tyrimo rezultatai

Fibromialgijos diagnostika. Sergant fibromialgija, laboratoriniai ir vaizdo tyrimai išlieka nepakitę (jei nesergama kita liga). Šios ligos diagnostikai naudojami 2010 m. atnaujinti ir patvirtinti Amerikos reumatologijos kolegijos (ACR) kriterijai: išplitęs skausmo indeksas (WPI) ir simptomų sunkumo indeksas (SS). WPI vertinamas 19 kūno vietų skaus-

mingumas, o SS vertina silpnumo, nemigos, kognityvinių ir kitų 41 simptomų sunkumą. Fibromialgija diagnozuojama, kai WPI ≥ 7 ir SS ≥ 5 , arba WPI 3 – 6, o SS ≥ 9 [4]. Tačiau gydytojui vertinant šiuos kriterijus kyla subjektyvumo rizika, dėl kurios diagnozė gali būti uždelsta.

Pastarąjį dešimtmetį tobulėjant DNR sekoskaitai pastebėta, kad su skausmu susijusių genų variantai ir paveldėjimo mechanizmai lemia 50 % lėtinio skausmo išsivystymą. Taip pat atlikus genomo DNR metilintų regionų analizę aptikta, kad iš kraujo galima nustatyti skirtingai metilintas genų vietas fibromialgija sergantiems pacientams. Šie tyrimai skatina ateityje atlikti daugiau išsamesnių klinikinių studijų ir kurti biologinius fibromialgijos žymenis [1].

Fibromialgijos gydymas. Fibromialgijos gydymas yra kompleksinis ir kiekvienam pacientui individualus. Gydymas apima paciento švietimą, medikamentų skyrimą, fizioterapijos bei psichoterapijos taikymą. Skiriami medikamentai: antiepileptikai bei antidepresantai. Šios ligos atveju nei NVNU, nei GKK neveiksmingi. Galima psichoterapija, siekiant palengvinti depresijos simptomus, sumažinti skausmą. Taip pat literatūroje aprašomas ir fizinių pratimų efektyvumas skausmo malšinimui, depresijos simptomų mažinimui [5].

Nors ir taikant gydymą, pacientams dažnai kartojasi skausmai ir kiti anksčiau jausti simptomai. Fibromialgija sergantis asmenys priskiriami padidintos savižudybių rizikos kategorijai. Dėl šių priežasčių problematiška sumažinti ligos simptomus bei pagerinti gyvenimo kokybę [6].

Išvados

1. Išnagrinėjus naujausių mokslinę literatūrą, galima teigti, kad fibromialgijos diagnostika ir gydymas yra sudėtingi.

2. Fibromialgija diagnozuojama remiantis ACR kriterijais, tačiau diagnostikos procesą gali sunkinti gydytojo šališkumas.

3. Fibromialgijos gydymas yra efektyviausias, kai taikoma kompleksinė terapija, apimanti medikamentus, fizioterapiją bei psichoterapiją, tačiau ne visada pavyksta visiškai suvaldyti ligos simptomus.

Literatūra

1. D'Agneili S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2018 ;15:1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
2. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(8):356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
3. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
4. Galvez-Sánchez CM, Reyes del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med* 2020;9(4):1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>
5. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int* 2017;2017:2356346.

<https://doi.org/10.1155/2017/2356346>

6. Treister-Goltzman Y, Peleg R. Fibromyalgia and mortality: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2023;9(3):e003005. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003005>

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FIBROMYALGIA**E. Ruočkienė**

Keywords: fibromyalgia, diagnosis, treatment.

Summary

Fibromyalgia is a condition that causes chronic pain throughout the body, accompanied by weakness, fatigue and other symptoms. Its unclear aetiology and pathogenesis leads to problems in diagnosis and treatment. A review of the recent scientific literature on the diagnosis and treatment of fibromyalgia was carried out.

Correspondence to: evitaruockiene@gmail.com

Gauta 2024-05-17

KRŪTIES VĖŽIO RIZIKĄ MAŽINANTI MASTEKTOMIJA

Evita Ruočkienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: krūties vėžys, mastektomija, rizikos mažinimas.

Santrauka

Krūties vėžys – dažniausias moterų vėžys ir viena iš dažniausių mirtingumo nuo onkologinių ligų priežasčių. Moterims, turinčioms šeiminei krūties vėžio anamnezę ir BRCA1/2 geno mutacijas, kyla didelė rizika susirgti šia onkologine liga. Šioms moterims rekomenduojama prevencinė mastektomija, kuri sumažina krūties vėžio riziką daugiau nei 90 proc. atvejų. Atlikta naujausių mokslinių publikacijų, nagrinėjančių krūties vėžio riziką mažinančią mastektomiją, apžvalga.

Išvadas

Krūties vėžys – dažniausias moterų vėžys ir viena iš dažniausių mirtingumo nuo onkologinių ligų priežasčių. Lietuvoje 2020 metais krūties vėžys buvo dažniausiai diagnozuojamas moterų vėžys ir sudarė 21,7 proc. nuo visų moterims diagnozuoto vėžio atvejų. 2018 metais krūties vėžys buvo pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis; mirtingumas siekė net 13,4 proc. visų mirties nuo vėžio atvejų [1]. Siekiant sumažinti krūties vėžio atvejų dažnumą bei mirtingumą, pasaulyje pradėta taikyti riziką mažinanti priemonė – mastektomija.

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausių mokslinę literatūrą, nagrinėjančią krūties vėžio riziką mažinančią mastektomiją.

Tyrimo metodai

Literatūros paieška vykdyta naudojant Medline, Cochrane duomenų bazes bei Google Scholar paieškos sistemą. Mokslinių publikacijų paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: prophylaxis, risk reduction, mastectomy, breast cancer. Į šią apžvalgą atrinkti straipsniai, kurių pavadinimas ir santrauka atitiko analizuojamą temą.

Tyrimo rezultatai

Didelė krūties vėžio rizika kyla moterims, kurių nepalanki šeiminei anamnezė, kai pirmos eilės giminaitėms dia-

gnozuojamas šis onkologinis susirgimas ir (arba) kurioms nustatytos BRCA1/2, rečiau – kitų genų mutacijos, arba apskaičiuota 25 proc. ir didesnė individuali viso gyvenimo krūties vėžio rizika. Šioms moterims, siekiant sumažinti onkologinio susirgimo pasireiškimą ateityje, rekomenduojama prevencinė krūtų pašalinimo operacija [2,3].

Galimi keli mastektomijos būdai: radikali mastektomija, odą arba spenelį tausojanti mastektomija. Dėl kosmetinių ir psichologinių veiksnių dažniausiai atliekama spenelį tausojanti mastektomija, tačiau kyla ne viso krūtų audinio pašalinimo rizika [3,4]. Atliekant prevencinę mastektomiją, krūties vėžio rizika nesumažėja iki 100 procentų. Remiantis atliktų kohortinių tyrimų rezultatais, apskaičiuota apie 10 proc. išliekanti onkologinio susirgimo rizika [2,3]. Be to, BRCA1/2 geno mutacijos didina ir kiaušidžių vėžio riziką, todėl siekiant efektyviausio rizikos mažinimo, moterims, turinčioms BRCA1/2 geno mutacijų, rekomenduojama mastektomiją derinti su kiaušidžių bei kiaušintakių šalinimu.

Šiuo metu mokslinėje literatūroje nėra randomizuotų klinikinių tyrimų, nagrinėjančių šią temą. Trūksta ilgalaikių tyrimų, kurie stebėtų pacientės ir vertintų jų gyvenimo kokybę bei onkologinių susirgimų pasireiškimą. Dėl to reikalingos tolesnės aukštos kokybės studijos, nagrinėjančios ilgalaikę riziką mažinančios mastektomijos efektyvumą [5]. Dėl šių priežasčių literatūroje aprašomą prevencinės mastektomijos baigtį reikėtų vertinti kritiškai.

Išvados

1. Remiantis naujausia mokslinė literatūra galima teigti, kad prevencinė mastektomija yra efektyvi chirurginė intervencija, mažinanti krūties vėžio riziką.

2. Reikalingi tolesni aukštos kokybės klinikiniai randomizuoti tyrimai, nagrinėjantys prevencinės mastektomijos rezultatus.

Literatūra

1. Ostapenko, V., Brasiūnienė, B., Ušinskienė, J., Burneckis, A. ir kt. Krūties vėžio prevencija, diagnostika ir gydymas. Metodika. Vilnius: Sveikatos apsaugos ministerija, 2022.

2. Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: Indications, techniques, results, benefits, harms. *The Breast* 2019;46:48-51.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.03.011>
3. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:18-31.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006>
4. Chiesa F, Sacchini V. Risk-Reducing Mastectomy-A Review. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):544-7.
5. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD002748.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002748.pub4>

BREAST CANCER RISK REDUCING MASTECTOMY

E. Ruočkienė

Keywords: breast cancer, mastectomy, risk reduction.

Summary

Breast cancer is the most common cancer in women and one of the most common causes of cancer-related mortality. Women with a family history of breast cancer and mutations in the BRCA1/2 gene are at high risk of developing this oncological disease. For these women, prophylactic mastectomy is recommended, which reduces the risk of breast cancer by >90%. A review of the recent scientific literature on risk reducing mastectomy was performed.

Correspondence to: evitaruockiene@gmail.com

Gauta 2024-05-17

CISTINĖ FIBROZĖ: SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Austėja Semėnaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: cistinė fibrozė, cistinės fibrozės simptomai, diagnostika ir gydymas.

Santrauka

Cistinė fibrozė – autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kuri lemia daugelio organų sistemų sutrikimus, įskaitant kvėpavimo takus, virškinamąjį traktą ir reprodukcinę sistemą. Tyrimo tikslas – atrinkti, išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstoje mokslinėje literatūroje esančią informaciją apie cistinės fibrozės simptomus, diagnostiką bei gydymą. Literatūros paieška atlikta naudojantis Medline (PubMed) duomenų baze. Nors anksčiau cistinė fibrozė buvo laikoma daugiausia vaikų liga, pastaruoju metu dėmesys vis labiau sutelkiamas į suaugusiųjų populiaciją dėl pailgėjusios gyvenimo trukmės ir išaugusių diagnostikos bei gydymo galimybių. Dažniausiai diagnozuojama visuotinės naujagimių patikros tyrimų metu, atliekant Cl kiekio tyrimą prakaitu, molekulinis tyrimas bei nosies potencialų matavimo tyrimą. Gydymas susideda iš specifinės dietos, pakaitinės fermentų terapijos taikymo, kvėpavimo sutrikimų gydymo ir kontrolės, kineziterapijos, kvėpavimo takų priežiūros bei ligą modifikuojančio gydymo.

Įvadas

Cistinė fibrozė (CF) – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, dažniausiai pasireiškianti lėtine kvėpavimo takų infekcija, bronhektazėmis, kasos funkcijos ir mitybos sutrikimais [1]. Anksčiau CF buvo beveik išskirtinai vaikų liga, tačiau gerėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms, ilgėjant išgyvenamumui, kuris atskirose šalyse jau didesnis kaip 50 metų, vis svarbesnis vaidmuo tenka suaugusiųjų gydytojams specialistams [2]. CF dažniau nustatoma baltosios rasės atstovams. CF paplitimas pasaulyje yra vidutiniškai nuo 1 iš 3000–6000 gyvų gimusių naujagimių. Visame pasaulyje yra daugiau kaip 160 000 žmonių, sergančių CF, ir, tikėtina, per 57 000 nedidžiuoju atvejų [3, 4]. Daugiau nei 75 proc. sergančiųjų CF liga diagnozuojama vaikams iki 2 metų, kuriems ji pasireiškia vėlesnio amžiaus. Ligos diagnozė nustatoma, kai randamas genetiškai ir (arba) funkciškai sutrikęs

CFTR - cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojantis baltymas [1]. Sergantis vaikas gimsta sveikiems tėvams, kurie abu yra geno, koduojančio CFTR, mutacijų nešiotojai. CFTR yra membraninis baltymas epitelio ląstelėse, reguliuojantis chloro ir natrio jonų pernešimą į apikalinę membraną, randamas kvėpavimo takų epitelio ląstelėse, seilių liaukose, kasoje, kepenyse, prakaito liaukose ir reprodukcinės sistemos epitelyje [5]. Defektyvus CFTR baltymas neužtikrina tinkamos transmembraninio Cl- kanalo veiklos. Tai turi reikšmės epitelinių ląstelių gaminamam sekretui/ gleivėms, kurios tampa labai tirštos ir sunkiai pašalinamos. Padidėja gleivių precipitacija ir gleivių kamščių susidarymas, pažeidžiamos egzokrininių liaukų funkcijos, todėl sutrinka daugelio organų sistemų (kvėpavimo, virškinamojo trakto, urogenitalinės ir kitų) funkcija [5, 6].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstus mokslinės literatūros duomenis apie cistinės fibrozės simptomus, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga, atlikta naudojant Medline (PubMed) duomenų bazę. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: Cystic fibrosis, symptoms, diagnosis and treatment of cystic fibrosis (cistinė fibrozė, cistinės fibrozės simptomai, diagnostika ir gydymas). Analizuoti 2017–2024 metų 7 straipsniai anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Simptomai. Cistinė fibrozė pažeidžia daugelio organų sistemų funkcijas. Būdingiausi požymiai: kvėpavimo takų ligos, virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimai, druskos netekimas, nevaisingumas [4]. Lėtinės plaučių bei viršutinių kvėpavimo takų ligos pasireiškia nuolatiniu kosuliu ir skrepliavimu, kvėpavimo takų obstrukcijos požymiais, nosies polipais, lėtiniu sinusitu, nuolatiniiais patologiniais pokyčiais plaučių rentgenogramose ir (ar) kompiuterinėse tomogramose (bronhektazės ir plaučių struktūriniai pokyčiai). Taip pat *S.aureus*, *H.influenzae*, *P.aeruginosa* ir *Burkholderia cepacia* ir kt. bakterijų sukeltomis kvėpavimo takų infekcijomis bei būdingu rankų ir kojų pirštikaulių galų sustorėjimu

(būgno lazdelių formos pirštai) [1]. Virškinamojo trakto ir mitybos sutrikimams būdinga *meconium ileus*, distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas (DŽOS), tiesiosios žarnos iškritimas, kasos funkcijos nepakankamumas, lėtinio pankreatito paūmėjimas, lėtinė kepenų liga (užsitęsusi naujagimių gelta, židininė ar daugiaskiltelinė biliarinė cirozė, *v.portae* hipertenzija). Gali atsilikti fizinė raida, išsivystyti hipoproteinemija, riebaluose tirpių vitaminų (D, E, A, K) stoka [7]. Svarbūs ir druskos netekimo požymiai – tai labai sūrus prakaitas, hipochloremija ir lėtinė metabolinė alkalozė [5]. Taip pat reikšminga reprodukcinė sistema. Moterims, sergančioms CF, yra būdingas ir dalies sumažėjęs vaisingumas dėl klampaus gimdos kaklelio sekreto. 97 proc. vyrų, sergančių CF, būdinga obstrukcinė azoospermija dėl neišsivysčiusio (atrofiško) sėklinio latako [6]. CF būdinga lėtinė progresuojanti eiga ir didelis jaunų žmonių mirštamumas. Apie 90 proc. pacientų kvėpavimo ir virškinimo sutrikimai pasireiškia iki 3 metų amžiaus. 10 proc. pacientų ligos klinikiniai požymiai atsiranda paauglystėje arba suaugus. Jei CF nustatoma suaugusiam asmeniui, dažniausiai organų veiklos sutrikimai yra lengvesni. Vėlyvą CF diagnostiką lemia neryškūs (lengvi) simptomai. Suaugusiems asmenims aktualia problema tampa išsivystęs su CF susijęs diabetas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, amenorėja [1,3,6].

Diagnostika. Cistinės fibrozės diagnostika remiasi specifiniais kriterijais. Turi būti CF būdingi klinikiniai požymiai arba ta pačia liga serga brolis ar sesuo, arba teigiamas visuotinės naujagimių patikros testas [1]. Ir papildomai reikalingas bent vienas iš šių kriterijų: padidėjęs Cl kiekis prakaitu (≥ 60 mmol/l) arba nustatytos 2 CFTR geno mutacijos, arba sutrikęs jonų pernešimas nosies epitelyje, patvirtintas baziniu nosies potencialų matavimo tyrimu [3,5,6]. Dažniausiai ir pirmiausia atliekamas prakaito testas. Tai CF diagnostikos aukso standartas. Tyrimo metu prakaitavimas skatinamas stimuliuojant dilbių tiesiamųjų paviršių odoje arba nugaros odoje esančias prakaito liaukas. Naudojama jonoforezė su standartiniu pilokarpino tirpalu. Surinktas prakaitas laboratorijoje tiriama kiekybinės jonų analizės metodu. Chloro jonų koncentracija prakaitu ≥ 60 mmol/l vertinama kaip padidėjusi, < 40 mmol/l – norma [4]. Jei pacientui randami tipiniai CF požymiai, ligos diagnozei patvirtinti užtenka dviejų teigiamų prakaito tyrimo rezultatų, kai prakaito tyrimai yra atlikti vieno mėnesio laikotarpiu. Jei pacientui randami tipiniai CF požymiai, o tuo metu atlikti prakaito ir molekuliniai genetiniai tyrimai nėra informatyvūs, prakaito tyrimą reikia kartoti kiekvieną kartą, kai pacientas atvyksta CF diagnozei patvirtinti ar patikslinti. Jei paciento prakaitu randama padidėjusi chloro jonų koncentracija, bet nėra ligai būdingų klinikinį požymių, reikėtų įtarti kitas ligas, kurios gali padidinti chloro jonų kiekį prakaitu [4,6]. Molekuliniai

genetiniai tyrimai reikalingi CF diagnozės patvirtinimui. Jei pacientui, turinčiam klinikinį CF požymių ir (ar) teigiamą šeimos anamnezę, nustatomos dvi CFTR mutacijos, galima patvirtinti CF diagnozę. Neradus dažniausių CFTR geno mutacijų, negalima paneigti CF diagnozės remiantis vien molekulinio genetinio tyrimo duomenimis [5]. Nosies potencialų skirtumo matavimas atliekamas patvirtinti ar paneigti CF diagnozę, kai yra ligos požymių, bet prakaito ir genetinis tyrimai ligos nepatvirtina. Nosies potencialų skirtumas susidaro dėl aktyvesnės natrio jonų pernašos į nosies epitelio ląsteles ir jų vidinės membranos hiperpolarizacijos. Tipinei CF būdingos bazinio nosies potencialų skirtumo vertės yra neigiamesnės negu -30 mV [1]. Kai reikia, taikoma antenatalinė diagnostika. Jei vaisiaus ultragarsiniu tyrimu nustatomas žarnos hiperechogeniškumas, rizika po gimimo sirgti CF yra padidėjusi, todėl rekomenduojamas molekulinis genetinis vaisiaus arba kūdikio ištyrimas dėl galimų CFTR geno mutacijų. Choriono gaurelių biopsija ir molekulinis genetinis tyrimas dėl CF atliekamas nuo 11 nėštumo savaitės, jei būsimo vaiko šeimoje yra vaikų, sergančių CF, arba mirusių nuo CF asmenų, arba abu tėvai yra heterozigotos CFTR geno mutacijai [2]. Pasaulyje visuotinė naujagimių patikra dėl CF atliekama nuo 1979 metų, kai buvo įdiegtas imunoreaktyviojo tripsinogeno (IRT) koncentracijos sausame kraujo laše matavimas. Tai efektyviausias rekomenduojamas būdas, leidžiantis anksti įtarti ligą ir laiku nukreipti pacientą specialisto konsultacijai. Atliekant visuotinę naujagimių patikrą dėl CF taikomi skirtingi ištyrimo algoritmai: IRT/IRT algoritmas – rekomenduojama IRT matuoti du kartus: 2-3 gyvenimo parą ir 2-3 gyvenimo savaitę. Pakartotinį matavimą siūloma atlikti todėl, kad nespecifiškai padidėjusi IRT koncentracija labai sumažėja per pirmąją gyvenimo savaitę. IRT/DNR algoritmas – pirmiausia atliekamas vienkartinis IRT matavimas, o jei reikšmė padidėjusi, papildomai atliekamas molekulinis genetinis ištyrimas. IRT/prakaito elektrolitų algoritmas – pirmiausia atliekamas vienkartinis IRT matavimas, o jei reikšmė padidėjusi, atliekamas prakaito elektrolitų tyrimas ir tik tuomet sprendžiama dėl molekulinio genetinio ištyrimo būtinybės [1,3,4].

Gydymas. Pagrindiniai CF gydymo principai yra dieta ir pakaitinė fermentų terapija, kvėpavimo sutrikimų gydymas ir kontrolė, kineziterapija ir kvėpavimo takų priežiūra bei CF ligą modifikuojantis gydymas [4]. Skiriami bronchus plečiantys vaistai: trumpalaikio (salbutamolius) ir ilgalaikio (salmeterolis, formoterolis) poveikio β_2 agonistai, išskyras skystinantys vaistai: rekombinantinė dezoksiribonukleazė, hipertotoninis NaCl tirpalas [3]. Kineziterapija ir kitos mukociliarinio klirenso gerinimo priemonės turi būti kasdien taikomos visiems CF pacientams (aktyvus kvėpavimas, autogeninis drenažas, kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo

slėgiu, teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančių prietaisų naudojimas, kosulio stimuliavimas, aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija, krūtinės ląstos perkusija, pozicinis drenažas) [6]. Antibakterinis gydymas parenkamas pagal vėliausio skreplių pasėlio rezultatus ir nustatytą bakterijų jautrumą antibiotikams, rečiau – empiriškai. Jeigu dėl naujos ar paūmėjusios infekcijos gydoma ligoninėje, į veną skiriami antibiotikai ne trumpesniai nei 14 dienų gydymo kursui. *P.aeruginosa* sukeltai infekcijai dažniausiai rekomenduojami intraveniniai antibiotikai: ceftazidimas (50 mg/kg, 3 k/d) su amikacinu (30 mg/kg/parą 1 k/d) arba tobramicinu (10 mg/kg/parą 1 k/d) arba atsižvelgiant į vėliausio pasėlio rezultatus. Inhaliuojamieji antibiotikai yra pirmo pasirinkimo vaistai gydant lėtinę *P. aeruginosa* sukeltą kvėpavimo takų infekciją [4]. Svarbi specifinė dieta. Bendras gaunamų kalorijų kiekis turi būti apie 50 proc. didesnis nei fiziologinis poreikis pagal amžių. Skiriami polivitaminai, turintys mikroelementų, ypač riebaluose tirpūs vitaminai (A, D, E, K). Padidinamas druskos kiekis ruošiamame maiste [7]. Skiriamas enterinis maitinimas per burną, nazogastrinį zondą ar gastrostomą, jei pacientas negauna pakankamai kalorijų su maistu ir turi mitybos sutrikimų, nepavyksta pasiekti normalaus augimo valgant. Enteriniai mišiniai neturi viršyti 20 proc. reikiamo paros energijos kiekio, o, esant infekcijai, jų gali būti ir daugiau [3,7]. Esant kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumui, skiriama pakaitinė fermentų terapija. Fermentai dozuojami pagal vaiko svorį, suvalgomo maisto kiekį, taip pat atsižvelgiant į išmatų pobūdį ir augimo sutrikimus. Jeigu maksimalios fermentų dozės neefektyvios, papildomai duodama protonų siurblio inhibitorių (esomeprazolio, vyresniems kaip 10 m. vaikams vietoje jo galima skirti omeprazolio ar ranitidino) [1,5].

Išvados

1. Cistinė fibrozė – tai įvairias organų sistemas pažeidžianti liga, dažniausiai pasireiškianti lėtine kvėpavimo takų infekcija, bronhektazėmis, kasos funkcijos, virškinamojo trakto, mitybos sutrikimais, druskos netekimo ir nevaisingumo požymiais, paveldima autosominiu recesyviniu būdu.
2. Diagnostikai taikomi specifiniai kriterijai ir tyrimai – visuotinės naujagimių patikros tyrimai, Cl kiekis prakaitu, CFTR geno mutacijos, nosies potencialų matavimo tyrimas.
3. Pagrindiniai CF gydymo principai yra dieta ir pakaitinė fermentų terapija, kvėpavimo sutrikimų gydymas ir kontrolė, kineziterapija ir kvėpavimo takų priežiūra bei CF ligą modifikuojantis gydymas.

Literatūra

1. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46(6 Pt 2):e97-108. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>

2. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)* 2020;11(6):589. <https://doi.org/10.3390/genes11060589>
3. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21(3):456-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>
4. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, Sathe M, Bodewes F, Bowen M, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology* 2024;79(5):1220-38. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000646>
5. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA* 2017;30(5):23-7. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92>
6. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2023;44(2):242-51. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759881>
7. Mielus M, Sands D, Woynarowski M. Improving nutrition in cystic fibrosis: A systematic literature review. *Nutrition* 2022;102:111725. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111725>

CYSTIC FIBROSIS: SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. Semėnaitė

Keywords: cystic fibrosis, symptoms, diagnosis and treatment of cystic fibrosis.

Summary

Cystic fibrosis is an autosomal recessively inherited disease that causes disorders in many organ systems, including the respiratory tract, digestive tract and reproductive system. The aim of this study was to select, analyse and discuss information on the symptoms, diagnosis and treatment of cystic fibrosis in the evidence-based scientific literature. The literature search was performed using the MedLine (PubMed) database. Although cystic fibrosis used to be considered mainly a childhood disease, recently there has been an increasing focus on the adult population, due to increased life expectancy and increased diagnostic and treatment options. Diagnosis is most commonly made by universal newborn screening examinations, sweat Cl testing, molecular testing and nasal potential measurement. Treatment consists of a specific diet, enzyme replacement therapy, treatment and control of respiratory disorders, physiotherapy and respiratory care, and disease-modifying therapy.

Correspondence to: semenaite.austeja@gmail.com

Gauta 2024-05-15

KARNITINO NEŠIKLIO STOKA: EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA, SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Austėja Semėnaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: karnitino nešiklio stoka, pirminės karnitino stokos epidemiologija, etiologija, simptomai, diagnostika ir gydymas.

Santrauka

Karnitino nešiklio stoka yra reta metabolinė genetinė liga, sukelianti riebalų rūgščių metabolizmo sutrikimus dėl karnitino nešiklio OCTN2 trūkumo. Liga pasireiškia įvairiais simptomais, dažniausi – hipoketoninė hipoglikemija, kardiomiopatija, miopatija. Paplitimas skiriasi skirtingose geografinėse zonose, tačiau didžiausias išlieka Farerų salose. Etiologijos požiūriu, liga susijusi su karnitino nešiklio OCTN2 geno mutacijomis, kurios lemia karnitino reabsorbcijos sutrikimus inkstuose. Diagnozuojama remiantis klinikiniais simptomais, bet svarbiausi yra laboratoriniai tyrimai. Ligos gydymui svarbi ankstyva diagnostika, komplikacijų išvengimas ir kontrolė. Taikoma speciali riebalus ribojanti dieta, L karnitino papildų vartojimas. Tyrimo tikslas – įrodymais pagrįstų mokslinės literatūros duomenų apie karnitino nešiklio stokos epidemiologiją, etiologiją, klinikinę raišką, diagnostiką bei gydymą analizė ir aptarimas.

Įvadas

Karnitino nešiklio stoka – autosominiu recesyviniu būdu paveldima metabolinė liga dėl karnitino nešiklio OCTN2 stokos, lemianti sutrikusią riebalų rūgščių (RR) β oksidaciją [1]. Pasireiškia sumažėjusia karnitino koncentracija audiniuose (priklausančiuose nuo RR oksidacijos- širdies ir skeleto raumenyse, kepenyse, inkstuose) ir plazmoje dėl padidėjusios karnitino ekskrecijos inkstuose [2]. Mitochondrijų membrana yra nepralaidi acil-CoA, todėl ilgų grandinių riebalų rūgštys turi būti konjuguotos su karnitinu, kad patektų į mitochondrijų matriksą ir įvyktų β oksidacija [3]. Didžiąją dalį karnitino žmogaus organizmas gauna su maistu (75%), valgant mėsą, žuvį, pieno produktus, o susintetinama tik 25%. Karnitinas sintetinamas kepenyse, inkstuose ir mažesniais kiekiais smegenyse iš metionino ir lizino. Genetiniai

karnitino biosintezės defektai paprastai nesukelia mažos karnitino koncentracijos plazmoje [1,3,4].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir aptarti įrodymais pagrįstus duomenis mokslinėje literatūroje apie karnitino nešiklio stokos epidemiologiją, etiologiją, klinikinę išraišką, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Publikacijų paieška atlikta naudojant Medline (PubMed), ScienceDirect duomenų bazes bei SpringerLink informacijos paieškos sistemą. Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: carnitine uptake deficiency, epidemiology, etiology, symptoms, diagnosis and treatment of primary carnitine deficiency (karnitino nešiklio stoka, pirminės karnitino stokos epidemiologija, etiologija, simptomai, diagnostika ir gydymas). Išanalizuoti 7 straipsniai anglų kalba, paskelbti 2014-2021 metų laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

Epidemiologija. Karnitino nešiklio stokos požymiai ir simptomai gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms po gimimo arba tik suaugus, o ligos sunkumas gali skirtis net ir tos pačios šeimos asmenims [4]. Ligos paplitimas varijuoja. Karnitino nešiklio stoka diagnozuojama 1:40 000 naujagimių Japonijoje, 1:37 000–1:100 000 naujagimių Australijoje ir 1:142 000 naujagimių JAV. Didžiausias pirminio karnitino trūkumo dažnis (1:300) yra Farerų salose, Šiaurės Atlanto salyne, kuris daugelį amžių išliko geografiškai izoliuotas [5].

Etiologija. Organizme karnitinas būna laisvas arba karnitino esterių – acilkarnitinių pavidalu. Laisvas karnitinas filtruojamas inkstų glomeruluose, o 95 % jo reabsorbuoja inkstų kanalėliuose esantis didelio afiniteto karnitino nešiklis OCTN2, esantis ląstelių plazminėje membranoje (širdyje, skeleto raumenyse ir inkstuose), o didžioji dalis esterifikuoto karnitino išskiriama su šlapimu [4,5]. Žmonėms karnitinas nemetabolizuojamas, o vienintelis jo metabolizmas vyksta susidarant esteriams. Aktyvų karnitino pernešimą iš kraujo į

ląsteles vykdo tas pats nešiklis, kuris veikia ir inkstuose [6]. Karnitino nešiklį OCTN2 koduoja SLC22A5 genas 5q31.2–3 chromosomoje. Dėl jo trūkumo karnitinas nėra reabsorbuojamas inkstuose, todėl netenkamas su šlapimu ir sumažėja karnitino koncentracija kraujyje bei audiniuose [4].

Simptomai. Pirminė sisteminė karnitino nešiklio stoka gali pasireikšti etapais. Ankstyvuojau laikotarpiu dažniausiai pasireiškia hipoketoninė hipoglikemija ir hepatinė encefalopatija. Vėliau – kardiomiopatija, staigi mirtis dėl širdies aritmijos, paprastai sukelta metabolinės būklės [2, 4, 7]. Esant ūmiai metabolinei būklei (dažniausiai iki 2 m.) vaikai nustoja valgyti, tampa dirglūs, labai mieguisti, sunkiai reaguoja į aplinką. Pasitaiko ir kitų retesnių simptomų: periferinė neuropatija, apimanti viršutines ir apatines galūnes, nedidelis vystymosi atsilikimas, anemija, kvėpavimo sutrikimas ir proksimalinių raumenų silpnumas [5]. Hipoketoninė hipoglikemija išsivysto dėl riebalų nepanaudojimo energijai gauti, organizmas intensyviau naudoja gliukozę, todėl atsiranda hipoglikemija ir nesusidaro ketonai. Šis sutrikimas dažniausiai pasireiškia vaikystėje, ypač kūdikystėje. Jis gali sukelti traukulius, komą ir smegenų pažeidimus. Paprastai jis pasireiškia kartu su hepatomegalija, padidėjusiomis transaminazėmis ir hiperamonemija. Metabolinių sutrikimų atveju kepenų funkcijos sutrikimas gali būti mirtinas [2, 7]. Kardiomiopatija pasireiškia naujagimiams arba ankstyvoje vaikystėje, negydoma ankstyvuojau laikotarpiu gali progresuoti iki širdies nepakankamumo ir baigtis mirtimi. Vėlesniame amžiuje gali išsivystyti ir badaujant ar sergant. Taip pat būdingos pavojingos širdies aritmijos – ilgo QT sindromas, sukeliantis skilvelinę tachikardiją ir širdies sustojimą [4, 6]. Miopatijai būdingas nuovargis, mialgija, raumenų silpnumas, fizinio krūvio netoleravimas, mioglobulinurija ir pasikartojanti rabdomiolizė. Paprastai prasideda brendimo ar pilnametystės metu, tačiau gali būti stebima ir jaunesniame amžiuje. Dažnai miopatiją išprovokuoja ištvermės tipo pratimai, bet gali pasireikšti ir po anestezijos ar virusinės ligos [1].

Diagnostika. Pirminė karnitino nešiklio stoka gali būti nustatyta kliniškai, pasireiškus simptomams, arba atliekant naujagimių patikrą [5]. Ankstyva ligos diagnostika labai svarbi veiksmingam ligos gydymui ir valdymui. Pirminis karnitino trūkumas paprastai siejamas su mažu laisvojo karnitino (C0) plazmoje (<10 μmol/L) ir kitų acilkarnitinių, įskaitant C3-, C16-, C18- ir C18:1-karnitiną, kiekiu naujagimių patikros sauso kraujo mėginiuose, nes karnitino trūkumas neleidžia jiems susidaryti [5,7]. Taip pat stebima padidėjusi laisvojo karnitino koncentracija šlapime. Diagnostikos patvirtinimui atliekami molekuliniai tyrimai - SLC22A5 geno mutacijos. Kai nežinomos geninės variacijos arba gaunami neigiami molekuliniai tyrimų rezultatai, diagnostikos patvirtinimui naudinga atlikti fermentinio aktyvumo tyrimą,

kuris rodo karnitino pernašos fibroblastuose sumažėjimą (<20%) [2]. Ypač svarbus naujagimių tikrinimas. Sumažėjęs laisvo karnitino (C0) kiekis išlieka pagrindiniu diagnozės ir naujagimių patikros žymeniu [7]. C0 per placenta perduodamas iš motinos kūdikiui, todėl kūdikio C0 koncentracija atspindi motinos C0 lygį ir sunkina diagnostiką. C0 koncentracija gali būti didesnė arba atitikti normą, dėl to gaunami klaidingai neigiami atrankos rezultatai. Sumažėjęs C0 kiekis gali būti dėl pirminio ar antrinio karnitino trūkumo motinai arba kūdikiui, ypač jei jie yra nešiotojai (išlieka maitinant motinos pienu) [5]. Motinos, turinčios pirminę karnitino stoką, dažnai nejaučia jokių simptomų, tačiau joms vis tiek kyla didelė širdies aritmijos ir staigios mirties rizika. Dėl šios priežasties svarbu žinoti, kad mažas karnitino kiekis kūdikiams gali atskleisti pirminį karnitino trūkumą motinai. Be to, motinos, sergančios I tipo glutaro acidemija, MCAD ar 3-metil-krotonil-CoA karboksilazės stoka, gali sukelti sumažėjusį C0 kiekį naujagimiams [5, 7].

Gydymas. Pagrindinis gydymo tikslas – ankstyva diagnostika, ligos progresavimo ir komplikacijų išvengimas [4]. Taikoma riebalus ribojanti, daug angliavandenių turinti dieta, dažnas maitinimas. Skiriami L – karnitino papildai 200-300 mg/kg per dieną [1]. Galimas karnitino šalutinis poveikis: didelės dozės gali sukelti viduriavimą ir žarnyno sutrikimus. Gali pasireikšti „žuvies“ kvapas, kuris atsiranda dėl bakterijų metabolizmo žarnyne, kai skyla karnitinas ir susidaro nemalonų kvapą turintis trimetilaminas. Tai galima sumažinti protarpiais gydant metronidazoliu, mažinant karnitino kiekį [1, 6]. Ilgalaike pacientų prognozė yra gera, kol vaikai ir suaugusieji vartoja karnitino papildus. Nutraukus gydymą, dažnai pasikartoja hipoglikemijos priepuoliai ir aritmijos, sukeliančios staigią mirtį, o vaikams, kuriems anksti ir nuolat taikomas gydymas, suteikiama galimybė sveikai augti ir vystytis [4].

Išvados

1. Karnitino nešiklio stoka yra reta autosominiu recesyviniu būdu paveldima metabolinė liga, kurios pagrindinė priežastis yra karnitino nešiklio OCTN2 stoka, lemianti sutrikusią riebalų rūgščių β-oksidaciją.

2. Karnitino nešiklio stoka gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant hipoketoninę hipoglikemiją, kardiomiopatiją ir miopatiją. Liga gali atsirasti įvairiais gyvenimo laikotarpiais ir skirtis pagal ligos sunkumą.

3. Karnitino nešiklio stokos gydymas susideda iš specialios riebalus ribojančios dietos, dažno maitinimo bei karnitino papildų vartojimo, tačiau svarbu atkreipti dėmesį į galimą šalutinį poveikį.

4. Ankstyva karnitino nešiklio stokos diagnozė yra svarbi siekiant išvengti rimtų komplikacijų. Tai įmanoma remiantis

klinikiniais simptomais, laboratoriniais bei molekuliniais tyrimais. Naujagimių patikra yra būtina, siekiant anksti nustatyti ligą ir pradėti gydymą. Šios priemonės padeda užtikrinti gerą pacientų prognozę ir gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(10):2422-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.023>
2. El-Gharbawy A, Vockley J. Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am* 2018;65(2):317-35. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.006>
3. Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules* 2019;24(18):3251. <https://doi.org/10.3390/molecules24183251>
4. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19(1):93-106. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>
5. Longo N. Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle. *Ann Nutr Metab* 2016;68 Suppl 3:5-9. <https://doi.org/10.1159/000448321>
6. Rasmussen J, Lund AM, Risom L, Wibrand F, Gislason H, Nielsen OW, et al. Residual OCTN2 transporter activity, carnitine levels and symptoms correlate in patients with primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:241-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.04.008>
7. Lin W, Wang K, Zheng Z, Chen Y, Fu C, Lin Y, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency in Quanzhou, China. *Clinica Chimica Acta* 2021;512:166-71. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.005>

CARNITINE UPTAKE DEFICIENCY: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. Semėnaitė

Keywords: Carnitine uptake deficiency, epidemiology, etiology, symptoms, diagnosis and treatment of primary carnitine deficiency.
Summary

Carnitine uptake deficiency is a rare metabolic genetic disorder that causes abnormal fatty acid metabolism due to a deficiency of the carnitine carrier OCTN2. The disease presents with a variety of symptoms, the most common being hypocetonic hypoglycaemia, cardiomyopathy and myopathy. The prevalence varies in different geographical areas, but the highest prevalence remains in the Faroe Islands. In terms of etiology, the disease is associated with mutations in the OCTN2 gene of the carnitine carrier, which leads to impaired renal reabsorption of carnitine. Diagnosis is based on clinical symptoms, but laboratory tests remain the most important. Early diagnosis and prevention and control of complications are important for the management of the disease. A special fat-restricted diet and L-carnitine supplementation are used. The aim of the study was to analyse and discuss the evidence-based literature on the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of carnitine carrier deficiency.

Correspondence to: semenaite.austeja@gmail.com

Gauta 2024-05-15

THE PATHOPHYSIOLOGY OF ARRHYTHMIC MITRAL VALVE PROLAPSE

I. Lanauskaitė

Vilnius University, Faculty of Medicine

Keywords: arrhythmic mitral valve prolapse; cardiac death; mitral annular disjunction; myocardial fibrosis.

Summary

It is estimated that the prevalence of mitral valve prolapse (MVP) among middle-aged and older individuals in Western countries is 2-4% (1). MVP can lead to various adverse outcomes such as significant mitral valve dysfunction, heart failure, infective endocarditis, stroke, cardiac arrhythmias, and the least investigated but most severe complication, sudden cardiac arrest (2). In assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias associated with arrhythmic mitral valve prolapse, several clinical factors stand out, most of which can be evaluated using non-invasive diagnostic methods. Characteristic risk factors include mitral annular anomalies (mitral annulus disjunction), left ventricular myocardial fibrosis, altered mitral annular velocity configuration, hyperadrenergic state, female gender, complex left ventricular ectopy, and changes in the electrocardiogram (T-wave inversions in inferior leads).

Mitral annulus disjunction (MAD) is a pathology often observed in patients with myxomatous MVP and is closely associated with MVP (3). Recent studies have shown a connection between MAD, ventricular arrhythmias, and papillary muscle fibrosis (4, 5). It has been found that patients with MAD more commonly experience ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia compared to those without MAD (4). Life-threatening ventricular arrhythmias associated with MVP are more common in women (data indicates that 70-90% of affected individuals are women) (6). The cause of this gender mismatch is unknown and may be multifactorial: both types of MVP are more common in women, and surgical mitral valve repair is less frequently performed in women (7). In younger patients, the anatomic features of MVP arise from the formation of excess tissue on the MV leaflets, leading to Barlow's disease, while in older patients, anatomic abnormalities typically manifest as fibroelastic degeneration. Both forms of the disease can cause elon-

gation or rupture of the MVP chords (8). The aim of the study is to summarise the pathophysiology of mitral valve prolapse using literature sources.

Introduction

At the 2022 European Heart Rhythm Association Congress, a consensus among experts on arrhythmic MVP was introduced (as of yet unpublished), delineating arrhythmic MVP as MVP (with/without MV disjunction), concurrent with frequent ventricular premature complexes ($\geq 5\%$) and/or complex ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation), in the absence of other identified arrhythmic substrates (active ischemia, ventricular scar, primary cardiomyopathy, or channelopathy).

Arrhythmic MVP is typified by myxomatous degeneration of the mitral valve leaflets, mitral annular disjunction, and fibrosis of the papillary muscles and basal inferior wall of the left ventricle (9). Evidence from autopsies, cardiac imaging modalities, and electrophysiological investigations suggests that ectopic beats during arrhythmic MVP arise due to inflammatory processes, fibrotic changes, and scarring in the basal inferior-lateral segment of the left ventricle, papillary muscles, and Purkinje fibres. Postulated mechanisms include repetitive injury to these regions due to systolic elongation of the papillary muscles and sudden displacement of the mitral annulus (10).

Anticipated mechanisms encompass recurrent injury in these regions due to systolic tension of the papillary muscles and abrupt mobility of the mitral annulus (deviation and curling). Despite the relatively frequent occurrence of arrhythmic mitral valve prolapse among MVP patients (up to 30%), the risk of sudden cardiac death linked to MVP remains low (2-4%) (11). Recent research suggests that in instances of sudden death, MVP may be the solitary anomaly present in an otherwise structurally normal heart (12).

Objective: To elucidate the underlying mechanisms contributing to arrhythmic mitral valve prolapse.

Research method

Literature selection criteria: The process involved se-

lecting credible sources based on their pertinence, citation count, and the impact factor of the journals in which they were published. The study relied on reputable medical journals, including *Circulation*, the *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*, the *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *American Heart Journal*, and the *International Journal of Molecular Sciences*. Most of the literature reviewed is recent, with the inclusion of older primary sources and the latest research articles. A total of 81 articles were considered, out of which 34 underwent thorough analysis. PubMed and UpToDate databases were employed to retrieve citations and explore relevant literature.

Research results

The pathophysiology of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. In the evaluation of the potential for life-threatening ventricular arrhythmias in the context of arrhythmic mitral valve prolapse, a number of clinical factors emerge, many of which are amenable to assessment through non-invasive diagnostic modalities. Key among these factors are distinctive risk indicators such as mitral annular anomalies (mitral valve annular disjunction), left ventricular myocardial fibrosis, altered mitral annular velocity configuration, hyperadrenergic state, female gender, complex left ventricular ectopy, and electrocardiographic alterations (notably T-wave inversions in inferior leads). This segment provides an exhaustive examination of each identified risk marker.

Mitral valve annular disjunction. The mitral valve annulus, a crucial fibrous structure within the cardiac framework, initiates at the convergence of the mitral and aortic valves, extending elliptically and securing attachment to the left atrium and left ventricle, thereby accommodating the anterior and posterior mitral leaflets. Functionally, it serves a tripartite role: demarcating the left atrium from the ventricle, affixing the mitral valve leaflets to the atrioventricular junction, and linking the left atrium to the ventricular myocardium.

Its normalcy hinges on the insertion of "roots" into the basal segments of the left ventricular wall, ensuring steadfast mitral valve anchorage. Beyond its structural underpinning, the mitral valve annulus orchestrates pivotal physiological roles: during the early phase of systole, as ventricular pressure escalates, the mitral leaflets adeptly coapt to forestall premature bileaflet prolapse. With its fibrous composition, the annulus demonstrates kinetic behavior potentially linked to ventricular contraction, thereby engendering annular motion around the secure anchorage of the annular roots to the ventricular myocardium. This attachment fosters the preservation of mitral valve integrity throughout ventricular

contraction, safeguarding atrial shape and dimensions during systole (13).

MAD is a pathological condition frequently encountered in individuals with myxomatous mitral valve prolapse. It involves the separation of the posterior mitral leaflet's attachment site from the left ventricular myocardium during both systole and diastole, protruding into the posterior atrial wall (3). Diagnosis typically relies on transthoracic echocardiography or cardiac magnetic resonance imaging (5,14). In MAD, the mitral annulus remains connected to the mitral leaflets and the anterior atrial wall, with only the area beneath the posterior leaflet affected (13). During systole and diastole, as the myocardium contracts, the attachment site of the posterior mitral leaflet to the mitral annulus shifts, creating a separation from the left ventricular myocardium by several millimeters, occasionally exceeding 1 cm. While previous studies did not identify MAD during diastole, recent evidence suggests the necessity of assessing MAD during both systole and diastole (3). First described over three decades ago, MAD initially referred to an anatomical alteration in the mitral valve annulus, potentially a congenital anomaly, in a patient experiencing prolonged palpitations and eventual sudden cardiac death. Data from a 2021 study indicate a proportional increase in the risk of arrhythmias with the length of MAD, underscoring the association between MAD and arrhythmic mitral valve prolapse (15).

The diagnostic assessment of MAD presents considerable complexity, as alterations may frequently elude detection, thereby occasionally earning the designation of a "neglected" facet within the spectrum of myxomatous mitral valve disease, despite its considerable specificity to this pathology (9).

MAD represents a closely intertwined phenomenon with MVP. Recent investigations unveil an association between MAD, ventricular arrhythmias, and papillary muscle fibrosis (4, 5). It has been discerned that individuals afflicted with MAD tend to exhibit a higher prevalence of ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia compared to those without MAD. In the examination of 50 instances of sudden cardiac death, this pathology manifested more prominently, with the final systolic and diastolic diameters of the mitral annulus being larger in MVP patients suffering from arrhythmias than in those without arrhythmias. Furthermore, it has been established that patients with arrhythmic MVP often present MAD and systolic curling within the mitral valve apparatus, serving as a basis for paradoxical enlargement of the mitral annulus diameter, progressive myxomatous degeneration of the mitral leaflets, and myocardial stretching in the basal inferolateral left ventricular wall segment (4).

Some studies suggest that MAD can form independently of MVP; however, the clinical significance of this conclusion remains unclear (3, 16).

The association between MAD and MVP suggests that MAD could be interpreted as a potential risk marker for the development of ventricular arrhythmias. However, clinical studies investigating mitral annulus disjunction as an inclusion criterion are not conclusive, lacking standardised imaging protocols to detect and quantitatively evaluate MAD.

The impact of myocardial fibrosis on the formation of arrhythmic mitral valve prolapse. In elucidating the pathophysiology of ventricular arrhythmias, two factors are delineated: left ventricular myocardial fibrosis (substrate) and complex ventricular ectopy (trigger), along with transient modulators such as hyperadrenergic states, hemodynamic changes, and alterations in electrolyte concentrations. It is believed that during prolapse, mechanical stresses exerted by the prolapsing leaflet predominantly induce fibrosis in structures supporting the mitral apparatus, namely, the basal segments of the left ventricle and papillary muscles, which are most susceptible to mechanical stretching forces caused by leaflet movement. MVP increases the contraction of papillary muscles and tension in the basal left ventricular wall and dilation of the annulus during systole (17, 18). All these factors are potential stimulants for fibrosis (19, 20). Mechanically induced fibrosis of the left ventricle acts as a substrate for ventricular arrhythmias in patients with ventricular dysfunction (21).

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) offers a comprehensive approach to assessing myocardial pathology, particularly focal fibrosis, utilizing the late gadolinium enhancement technique (22). Recent investigations have underscored the pivotal role of focal fibrosis in predicting adverse clinical outcomes and ventricular arrhythmias among patients afflicted with coronary artery disease and non-ischemic cardiomyopathy (23, 24).

Furthermore, cardiac MRI serves as a valuable tool for delineating specific myocardial fibrotic alterations that serve as potential arrhythmogenic substrates (25). An in-depth analysis of cohorts presenting with sudden cardiac death and complex ventricular arrhythmias has revealed a high prevalence of focal fibrosis involving the papillary muscles (88%) and indicative signs of basal inferior ventricular segment fibrosis (93%). Remarkably, the findings obtained via cardiac MRI, particularly those employing the late gadolinium enhancement technique, exhibit a robust correlation with histopathological evidence of fibrosis. These findings were validated within an independent cohort comprising 3680 autopsies, where the prevalence of MVP was noted in 62 individuals (1,7%) (26). Notably, left ventricular fibrosis, encompassing one or both papillary muscles, predominantly the posteromedial papillary muscle, along with the contiguous left ventricular wall, particularly the basal lateral segment, was observed in 74% of cases. The linkage between MVP

and myocardial fibrosis was delineated in a 2018 investigation involving subjects afflicted with bileaflet valve prolapse. MVP-associated bileaflet valve prolapse is acknowledged as an autonomous risk determinant for ventricular arrhythmias. Analysis of the study cohort indicated that patients with primary bileaflet valve prolapse exhibited a heightened propensity for left ventricular myocardial fibrosis when attributable to MVP aetiology (15). This inquiry encompassed individuals diagnosed with MVP ($n = 177$) as well as those devoid of this condition ($n = 179$). Findings elucidated an escalating trend of fibrotic involvement contingent upon the extent of bileaflet valve prolapse, primarily manifesting in specific left ventricular territories, and exhibiting an association with sustained ventricular tachycardia or fibrillation (27). Notably, left ventricular fibrosis was documented in 36,7% of MVP-afflicted patients compared to a mere 6,7% in their non-MVP counterparts. During longitudinal scrutiny, arrhythmic manifestations, typified by spontaneous or sustained ventricular tachycardia, materialised in 4,5% of MVP subjects. Remarkably, the highest incidence of arrhythmic episodes was discerned in MVP patients with focal fibrosis (7,7%), followed by those without focal fibrosis (2,7%) and non-MVP individuals (0,6%) (27). Focal fibrosis was most commonly localised in the basal lateral-apical and basal inferior segments of the left ventricular wall among MVP patients, presenting as mid-myocardial stripes or subepicardial fine focal aggregations. This distinctive fibrotic distribution pattern was exclusive to MVP patients and did not align with left ventricular remodelling secondary to bileaflet valve prolapse (16).

The arrhythmic manifestation of MVP may coincide with diffuse myocardial fibrosis in the left ventricle, discernible through parametric MRI T1 mapping. This imaging modality holds promise in stratifying risk by evaluating fibrotic changes (16, 17). Recent investigations have revealed a correlation between diffuse left ventricular (LV) fibrosis, identified via MRI T1 mapping, and elevated susceptibility to complex ventricular arrhythmias in individuals with MVP (28). Notably, individuals with MVP and ventricular arrhythmias exhibited notably shorter post-contrast T1 times in this study compared to those without arrhythmias. Nevertheless, further exploration is essential to ascertain whether these alterations in MRI T1 times serve as early indicators of impending focal LV fibrosis or are indicative of specific cardiomyopathies associated with ventricular arrhythmias.

In a study conducted in 2017, Muthukumar and colleagues introduced the Pickelhaube sign, delineating a notable indicator of abrupt and pronounced myocardial stretch, identified as the maximal lateral mitral annular velocity (≥ 16 cm/s) (29). Elevated velocities signify myocardial stretching occurring during systole, attributed to the sudden traction

exerted by prolapsing leaflets on the papillary muscles and contiguous left ventricular myocardium. Employing pulse wave Doppler, mitral annular velocity was assessed in a cohort comprising 21 patients with MVP. Patients were stratified based on the presence or absence of the Pickelhaube sign (<16 cm/s) (26). Among the participants, 12 manifested a distinct surge in velocity from mid-systole to late systole in the lateral mitral annulus. Remarkably, of these 12 patients, 8 were subsequently diagnosed with malignant ventricular arrhythmias during the follow-up period, demonstrating a prevalence of 67% compared to 22% among those without the sign. The authors postulated that the stretching of the posteromedial papillary muscle by prolapsing myxomatous mitral valve leaflets leads to the stretching of the left ventricular wall towards the apex. They suggested that the presence of the Pickelhaube sign may serve as an indicator of a malignant myxomatous MVP phenotype (3). This mechanical phenomenon is implicated in causing electrical dysfunction, irrespective of the absence of fibrosis detected by cardiac MRI (15).

Studies examining patients with diffuse subclinical interstitial fibrosis and concurrent MVP accompanied by bileaflet valve dysfunction have revealed an association between the presence of diffuse non-nidus subclinical ventricular fibrosis and occurrences of complex ventricular arrhythmias (24). Extensive literature attests to the capacity of scar tissue to incite ventricular arrhythmogenesis. Within dense scar tissue, viable tissues intermixed can give rise to slow-conducting channels, fostering re-entry circuits and precipitating arrhythmias (3). Moreover, substantial ventricular fibrosis, coupled with diminished repolarisation reserve, fosters premature depolarization, potentially triggering ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF). Augmented ventricular fibrosis assumes a pivotal role, facilitating early depolarisation triggered by oxidative and metabolic stressors, which serve as arrhythmic triggers for VT and VF. The absence of such arrhythmogenic manifestations in hearts devoid of fibrosis under similar stress conditions underscores the significance of fibrosis in VT and VF genesis. These insights suggest that anti-fibrotic interventions, in conjunction with strategies aimed at enhancing ventricular repolarisation reserve, may synergistically mitigate the risk of sudden cardiac death (27). However, further evidence is requisite to ascertain whether focal or diffuse fibrosis predominates as the primary aetiology of ventricular arrhythmias in individuals with MVP.

Temporary Modulating Factors: Autonomic Nervous System and Catecholamines. Evidence suggests that patients diagnosed with MVP often exhibit signs of autonomic dysfunction characterised by heightened sympathetic activity coupled with diminished parasympathetic tone (28). This

hyperadrenergic state has been correlated with an increased incidence of ventricular ectopy and predisposes the myocardium to ectopic foci. The mechanical action of the prolapsing mitral valve on the papillary muscles activates local stretch receptors, triggering membrane depolarisation of nerve endings and initiating abnormal mechano-electrical feedback to the central nervous system, potentially culminating in VT or VF. Moreover, elevated levels of catecholamines can modulate ion channel function and augment calcium ion release from the sarcoplasmic reticulum, delaying repolarisation and contributing to arrhythmogenicity. Additionally, during periods of heightened sympathetic activity, mechanically induced premature ventricular contractions stemming from structural or fibrotic anomalies of the mitral valve apparatus, in conjunction with increased autonomic tone, may elevate the risk of sudden cardiac death (17).

The Influence of Gender, Age, and Surgical Correction on Mitral Valve Dysfunction. Recent investigations have unveiled a notable trend wherein life-threatening ventricular arrhythmias linked to MVP exhibit a higher incidence among female patients, with data suggesting that approximately 70–90% of those affected are of the female gender (6). The aetiology behind this gender predilection remains elusive and likely encompasses multifaceted factors: notably, both classic and non-classic forms of MVP are observed more frequently in females, who also undergo mitral valve repair procedures less frequently than their male counterparts (7).

In younger cohorts, the pathoanatomic intricacies of MVP stem from excessive tissue deposition on the mitral valve leaflets, culminating in Barlow's disease, while older individuals commonly present with pathoanatomic alterations typified by fibroelastic degeneration. Both phenotypes of the condition can precipitate MVP alongside chordae tendineae elongation or rupture (8).

In investigations encompassing cohorts of both youthful (~42 years of age) and elder (~62 years of age) patients, discernment emerged that surgical intervention targeting the mitral valve, specifically aimed at mitigating the incidence of ventricular arrhythmias, yielded more pronounced benefits among the younger demographic in contrast to their older counterparts (30). The progression of arrhythmias, alongside the dissemination of fibrotic alterations within the papillary muscles, chordae tendineae, and the mitral annulus, while considering the patient's age and concomitant pathologies, plausibly elucidates these age-specific variances. Furthermore, older patients frequently exhibit a proclivity towards diffuse (as opposed to focal) fibrosis and ventricular ectopy, complexities which cannot be adequately addressed solely through surgical interventions targeted at the mitral valve (31, 32). Notably, empirical evidence suggests that surgical restoration of the mitral valve does not consistently ensure

optimal control over arrhythmic manifestations (31). Nevertheless, compelling evidence underscores that either mitral valve replacement or surgical repair significantly alleviates the arrhythmic burden borne by patients afflicted with MVP. These initial observations imply an uneven reduction in the incidence of ventricular arrhythmias following mitral valve surgical correction in MVP patients. Yet, it is noteworthy that those individuals who experience a notable alleviation in arrhythmic burden tend to belong to the younger age strata, suggesting a potential paradigm shift wherein early surgical interventions could modify the core electrophysiological substrate underlying arrhythmic predispositions (31).

The risk of sudden cardiac death associated with mitral valve prolapse. The risk of sudden death associated with MVP is influenced by a multitude of interconnected factors, including myocardial fibrosis (involving the papillary muscle and basal left ventricular wall), mitral annular disjunction, ventricular ectopy, hyperadrenergic states, and fluctuations in hemodynamics or electrolyte concentrations. Surveillance studies have estimated this risk to range from 0.9% to 1.9% per year; however, considerable heterogeneity exists in methodologies and studied populations. Furthermore, studies reporting on the incidence of sudden cardiac death attributed to MVP often lack clarity regarding the criteria used to assess valve morphology (33). During autopsy examinations, MVP is frequently categorised as “undetermined” or “probably related” to fatal cardiovascular events. In a notable instance, autopsy findings failed to ascertain the cause of death in 50% of young female subjects (aged 35 to 44 years), classifying it as “unexplained sudden cardiac death.” Notably, MVP was discovered in over half of these “unexplained” cases upon autopsy review (32). These classification challenges may lead to an underestimation of the true incidence of MVP-related sudden death, particularly as autopsy studies highlight MVP as one of the most prevalent pathologies among young, otherwise healthy deceased individuals (12, 34).

Implantation of a cardioverter-defibrillator is recommended for individuals afflicted with MVP, who has survived sudden cardiac death. Within a sizable cohort encompassing 595 patients, 9% were found to manifest complex ventricular arrhythmias, denoted by ventricular tachycardia with a heart rate of ≥ 180 beats per minute and/or a history of sustained VT/VF. Additionally, 27% exhibited moderate ventricular arrhythmias (VT with a heart rate of 120–179 beats per minute), while 8% presented with mild ventricular arrhythmias ($\geq 5\%$ premature ventricular contractions and/or VT < 120 beats per minute), and 57% displayed no significant ectopy ($< 5\%$ premature ventricular contractions). Notably, the severity of arrhythmias exhibited a robust correlation with adverse clinical outcomes, with mortality rates varying from $10 \pm 2\%$ among patients devoid of significant ventricu-

lar arrhythmias to $15 \pm 3\%$ in those with mild-to-moderate arrhythmias and $24 \pm 7\%$ in cases of severe arrhythmias observed eight years post-diagnosis (15).

Bileaflet MVP emerges as a pivotal determinant associated with ventricular arrhythmogenesis and heightened susceptibility to sudden cardiac death. Remarkably, nearly 70% of MVP individuals experiencing sudden cardiac death exhibited prolapse of both mitral valve leaflets, contrasting with the 26% prevalence observed in cases featuring prolapse solely of the posterior mitral valve leaflet (3).

Conclusions

1. The intricate interplay of structural, mechanical, and electrical factors contributes to the pathogenesis of ventricular arrhythmias in individuals with MVP. Structural abnormalities, including mitral valve leaflet redundancy, annular dilation, and chordal elongation, predispose to leaflet prolapse and mechanical stress on the adjacent myocardium. This mechanical strain triggers a cascade of pathological processes, including myocardial fibrosis, inflammation, and neurohormonal activation, all of which contribute to arrhythmogenic substrate formation. Concurrent alterations in ion channel function, calcium handling, and gap junction expression further disrupt myocardial electrophysiology, promoting re-entrant circuits and focal ectopic activity. Moreover, autonomic dysregulation and heightened sympathetic tone exacerbate arrhythmic propensity by modulating myocardial excitability and repolarisation dynamics.

2. MAD represents a distinct anatomical anomaly characterised by the detachment of the posterior mitral leaflet’s attachment site from the left ventricular myocardium. This abnormality not only disrupts mitral valve function but also contributes to ventricular arrhythmogenesis through several mechanisms. The mechanical instability conferred by MAD predisposes to leaflet maladaptation, leading to mitral regurgitation and hemodynamic alterations. Additionally, the shifting of the posterior leaflet during systole and diastole creates dynamic changes in the mitral annular geometry, further exacerbating mitral valve dysfunction and promoting arrhythmic substrate formation. Furthermore, MAD-induced myocardial stretching and fibrosis, particularly in the basal left ventricular segments, contribute to electrical remodeling and ventricular arrhythmia susceptibility. Therefore, the identification and characterisation of MAD hold significant implications for risk stratification and therapeutic decision-making in individuals with arrhythmic MVP.

3. Myocardial fibrosis, particularly involving the papillary muscles, chordae tendineae, and basal left ventricular wall, plays a pivotal role in the pathogenesis of ventricular arrhythmias in MVP patients. Fibrotic alterations disrupt myocardial architecture, creating areas of slow conduction,

unidirectional block, and heterogeneous repolarisation, thereby facilitating re-entrant circuits and ectopic foci formation. Moreover, fibrosis-induced electrical remodelling prolongs action potential duration and increases vulnerability to triggered activity, precipitating ventricular tachyarrhythmias. Concurrent structural remodelling, characterised by annular dilation, ventricular enlargement, and papillary muscle displacement, further exacerbates arrhythmic substrate formation and perpetuates the arrhythmic phenotype.

References

- Liu PY, Tsai KZ, Lin YP, Lin CS, Zeng HC, Takimoto E, et al. Prevalence and characteristics of mitral valve prolapse in military young adults in Taiwan of the CHIEF Heart Study. *Sci Rep* 2021;11(1):2719.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81648-z>
- Lancellotti P, Garbi M. Malignant Mitral Valve Prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016;9(8):e005248.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005248>
- Tayal B, Dellling FN, Malahfji M, Shah DJ. Cardiac Imaging for Risk Assessment of Malignant Ventricular Arrhythmias in Patients With Mitral Valve Prolapse. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:574446.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.574446>
- Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation* 2019;140(11):952-64.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075>
- Huttin O, Pierre S, Venner C, Voilliot D, Sellal JM, Aliot E, et al. Interactions between mitral valve and left ventricle analysed by 2D speckle tracking in patients with mitral valve prolapse: one more piece to the puzzle. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(3):323-31.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew075>
- Zuppiroli A, Mori F, Favilli S, Barchielli A, Corti G, Monteregegi A, et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters. *Am Heart J* 1994;128(5):919-27.
[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90590-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90590-8)
- Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 2008;149(11):787-95.26.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003>
- Nappi F, Iervolino A, Avtaar Singh SS, Chello M. MicroRNAs in Valvular Heart Diseases: Biological Regulators, Prognostic Markers and Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(22):12132.
<https://doi.org/10.3390/ijms222212132>
- Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(8):e005030.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>
- Oliveira RS, Alonso S, Campos FO, Rocha BM, Fernandes JF, Kuehne T, Dos Santos RW. Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Sci Rep* 2018;8(1):16392.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-34304-y>
- Kelley BP, Chaudry AM, Syed FF. Developing a Mechanistic Approach to Sudden Death Prevention in Mitral Valve Prolapse. *J Clin Med* 2022;11(5):1285.
<https://doi.org/10.3390/jcm11051285>
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119(8):1085-92.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
- Perazzolo Marra M, Basso C. Mechanical dispersion and arrhythmic mitral valve prolapse: substrate and trigger in electrical instability. *Heart* 2019;105(14):1053-4.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314788>
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50(2):290-300.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00261-9)
- Vergara P, Altizio S, Falasconi G, Pannone L, Gulletta S, Della Bella P. Electrophysiological Substrate in Patients with Barlow's Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021;10(1):33-7
<https://doi.org/10.15420/aer.2020.29>
- Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73(19):2465-76.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.061>
- Miller Marc A., Dukkupati Srinivas R., Turagam Mohit, Liao Steve L., Adams David H., Reddy Vivek Y. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72(23_Part_A):2904-14.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.048>
- Disertori Marcello, Rigoni Marta, Pace Nicola, Casolo Giancarlo, Masè Michela, Gonzini Lucio, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2016;9(9):1046-55.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>
- Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of Myocardial Viability With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2002;105(2):162-7.
<https://doi.org/10.1161/hc0202.102123>
- Kuruville S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic Resonance Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes in Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014 ;7(2):250-8.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>
- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et

- al. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309(9):896-908.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
22. Sheppard MN, Steriotis AK, Sharma S. Letter by Sheppard et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2016;133(13):e458.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018775>
23. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(8):823-34.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.048>
24. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, Hauser TH, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart* 2017;103(3):204-9.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309303>
25. Fulton BL, Liang JJ, Enriquez A, Garcia FC, Supple GE, Riley MP, et al. Imaging characteristics of papillary muscle site of origin of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29(1):146-53.
<https://doi.org/10.1111/jce.13374>
26. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Kalvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(9):1078-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.016>
27. Morita N, Mandel WJ, Kobayashi Y, Karagueuzian HS. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias. *Journal of Arrhythmia* 2014;30(6):389-94.
<https://doi.org/10.1016/j.joa.2013.12.008>
28. S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Armondas AA. Autonomic Modulation of Cardiac Arrhythmias: Methods to Assess Treatment and Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6(5):467-83.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.014>
29. Thamman R. A New Malignant MVP Phenotype? *JACC Case Rep* 2021;3(2):247-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.12.019>
30. Pocock WA, Barlow JB, Marcus RH, Barlow CW. Mitral valvuloplasty for life-threatening ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 1):199-202.
[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90976-O](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90976-O)
31. Naksuk N, Syed FF, Krittanawong C, Anderson MJ, Ebrille E, DeSimone CV, et al. The effect of mitral valve surgery on ventricular arrhythmia in patients with bileaflet mitral valve prolapse. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2016;16(6):187-91.
<https://doi.org/10.1016/j.ipej.2016.10.009>
32. Chugh SS, Chung K, Zheng ZJ, John B, Titus JL. Cardiac pathologic findings reveal a high rate of sudden cardiac death of undetermined etiology in younger women. *Am Heart J* 2003;146(4):635-9.
[https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00323-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00323-5)
33. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol* 2015;40(4):133-200
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002>
34. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015;132(7):556-66.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291>

ARITMINIO MITRALINIO VOŽTUVO PROLAPSO PATOFIZIOLOGIJA

I. Lanauskaitė

Raktažodžiai: aritminis mitralinio vožtuvo prolapsas, staigi širdinė mirtis, mitralinio vožtuvo žiedo disjunkcija, miokardo fibrozė.

Santrauka

Apskaičiuota, kad mitralinio vožtuvo prolapsas (MVP) paplitimas tarp vidutinio ir vyresnio amžiaus asmenų Vakarų šalyse yra 2–4 proc. [1]. MVP gali sukelti tokias nepageidaujamas pasekmes kaip reikšmingas mitralinio vožtuvo nesandarumas, širdies nepakankamumas, infekcinis endokarditas, insultas, širdies aritmijos ir mažiausiai iširta, bet sunkiausia komplikacija – staigus širdies sustojimas [2]. Tiriant su aritminiu mitralinio vožtuvo prolapsu susijusių gyvybei pavojingų skilvelinių aritmijų išsivystymo riziką, yra išskiriama keletas klinikinių veiksnių, kurių daugumą galima įvertinti taikant neinvazinius diagnostikos būdus. Būdingi rizikos veiksniai yra mitralinio žiedo anomalijos (mitralinio vožtuvo žiedo disjunkcija), kairiojo skilvelio miokardo fibrozė, pakitusi mitralinio žiedo greičio konfigūracija, hiperadrenerginė būklė, moteriška lytis, kompleksinė kairiojo skilvelio ektopija ir pokyčiai elektrokardiogramoje (T-dantelio inversijos apatinėse derivacijose).

Mitralinio vožtuvo žiedo disjunkcija (angl. MAD – mitral annulus disjunction, MAD) – tai patologija, dažnai stebima pacientams, sergantiems miksotatoziniu MVP. MAD yra glaudžiai su MVP susijęs radinys [3]. Naujausi tyrimai rodo ryšį tarp MAD, skilvelių aritmijos ir speninio raumens fibrozės [4, 5]. Nustatyta, kad pacientams, sergantiems MAD, dažniau pasireiškia skilvelinės ekstrasistolės ir skilvelinė tachikardija, lyginant su tais, kurie neturi MAD [4]. Nustatyta, kad gyvybei pavojingos su MVP susijusios skilvelinės aritmijos dažniau pasireiškia moterims (duomenys rodo, kad 70–90 proc. paveiktų asmenų yra būtent moterys) [6]. Ši lyčių neatitikimo priežastis yra nežinoma ir gali būti daugiaveiksni: abiejų burių MVP dažniau yra būdingas moterims bei joms rečiau yra atliekama chirurginė mitralinio vožtuvo plastika [7].

Jaunesniems pacientams patoanatominės MVP ypatybės atsiranda dėl perteklinio audinio formavimosi ant MV burių, vedančio į Barlow ligą, o vyresnio amžiaus pacientų patoanatominiai pažeidimai dažniausiai pasireiškia fibroelastine degeneracija. Abi ligos formos gali sukelti MVP ir chordų pailgėjimą arba plyšimą [8]. Tyrimo tikslas –, naudojantis literatūros šaltiniais apibendrinti mitralinio vožtuvo prolapsą patofiziologiją.

Adresas susirašinėti: izabele.lanauskaite@gmail.com

ARRHYTHMIC MITRAL VALVE PROLAPSE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Izabelė Lanauskaitė

Vilnius University, Faculty of Medicine

Keywords: arrhythmic mitral valve prolapse; cardiac death; mitral annular disjunction; myocardial fibrosis.

Summary

Mitral valve prolapse (MVP) is a common pathology with a population prevalence of 2–3 % (1). This disorder generally has a good prognosis (2), despite the fact that recent observations suggest that sudden cardiac death from ventricular arrhythmias associated with MVP can occur more often, with an estimated annual risk ranging from 0,2 % to 1,9 % (3, 4). Arrhythmic mitral valve prolapse is defined as mitral valve prolapse that is associated with complex ventricular arrhythmias (3). Imaging studies of the heart assist in looking for markers that help select patients with a higher risk of fatal arrhythmic events (5). Between 33% and 78% of the patients with malignant ventricular arrhythmias at risk of sudden cardiac death have been found to have an inverted and biphasic T-wave in the inferior and lateral leads. Signs of left ventricular transmural replacement fibrosis in papillary muscles 88% or inferolateral left ventricular basal wall 93% (6) and mitral annular disjunction were also found (7).

Surgical repair theoretically relieves stretch on the papillary muscles and facilitates ventricular remodelling, leading to a reduction in ventricular arrhythmias (8). Catheter ablation using invasive electroanatomic mapping is a promising treatment option for patients with arrhythmic mitral valve prolapse, but the positive effects on patient survival have not yet been well documented (9). The aim of the study is to review the available literature on the diagnosis and treatment methods of arrhythmic mitral valve prolapse.

Introduction

Mitral valve prolapse represents a pathological condition characterised by abnormal movement of one or both mitral valve leaflets, resulting in a displacement of more than 2 mm into the left atrium during systole compared to the plane

of the mitral valve annulus. Despite being predominantly considered benign, MVP can lead to various adverse outcomes including significant mitral valve regurgitation, heart failure, infective endocarditis, stroke, cardiac arrhythmias, and, notably, sudden cardiac arrest, albeit being the least studied yet most severe complication (2).

Diagnostic imaging techniques such as transthoracic and transoesophageal echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) play a crucial role in risk stratification. As early as 1994, Zuppiroli et al. demonstrated an association between excessive mitral valve tissue, particularly thickening of the anterior mitral leaflet, and the onset of complex ventricular arrhythmias. Furthermore, MVP-related bileaflet prolapse was identified as a prognostic indicator for ventricular arrhythmias (9).

In the context of arrhythmic MVP, a surgical intervention targeting the mitral valve offers a theoretical advantage by facilitating papillary muscle elongation and attenuating ventricular remodelling, thereby reducing the incidence of ventricular arrhythmias. Clinical studies suggest that mitral valve surgical repair may be particularly beneficial in younger patient populations for mitigating ventricular arrhythmias (8). Additionally, radiofrequency ablation (RDA) using invasive electrophysiological techniques holds promise as a therapeutic approach for patients with arrhythmic MVP, although its definitive impact on patient survival remains to be elucidated (9).

Objectives: 1. To examine current diagnostic methods used in identifying arrhythmic MVP, including electrocardiography, echocardiography, and Holter monitoring; 2. to discuss treatment options for arrhythmic MVP, including medical management, surgical interventions, and lifestyle modifications; 3. to propose a risk stratification algorithm for patients with mitral valve prolapse.

Research method

Criteria for selecting literature sources: Reliable sources were chosen for literature analysis based on their relevance,

quantity of citations, and the impact factor of the journals in which they were published. The information presented in the study was sourced from high-impact medical journals such as *Circulation*, *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*, *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *American Heart Journal*, and *International Journal of Molecular Sciences*. All cited articles are from journals included in the Clarivate Analytics Web of Science database. The majority of sources are less than 5 years old, while older sources used in the study are presented as primary literature and in the most recent articles. A total of 97 articles were reviewed, of which 21 were analysed. PubMed and UpToDate databases were utilised for citation and source searches.

Results

Diagnosis. Electrocardiogram. The electrocardiographic profile of patients diagnosed with MVP presents varying manifestations. While a significant portion of individuals with MVP display an unremarkable 12-lead electrocardiogram (ECG), a subset exhibits distinctive findings. Notably, some patients demonstrate inverted or biphasic T waves in the inferior (II, III, aVF) and lateral (I, aVL, V5-6) leads. These electrocardiographic abnormalities, observed in 33–78% of cases with concurrent complex ventricular arrhythmias and instances of sudden cardiac death, coincide with regions affected by papillary muscle and left ventricular myocardial involvement. Such anomalies may mechanically contribute to premature ventricular contractions (PVCs). PVCs represent a prevalent phenomenon within the MVP population, presenting in 49–85% of individuals, albeit not consistently associated with adverse prognostic implications. However, among MVP patients who have experienced sudden cardiac death, additional scrutiny through ambulatory ECG monitoring reveals heightened incidences of PVCs occurring in couplets alongside ventricular tachycardia. Moreover, alterations in ventricular repolarisation and prolonged QT intervals are frequently observed (10). Distinctly, ECG analyses indicate right bundle branch block morphology, suggesting a left ventricular origin for arrhythmogenic foci in MVP patients (11).

Assessment of PVC prevalence among asymptomatic MVP individuals unveils varying frequencies, with 17% detected on standard 12-lead ECG, escalating to 50% during exercise stress testing, and reaching 83% during 24-hour ambulatory ECG monitoring. Consequently, prolonged Holter monitoring emerges as a pivotal tool for delineating ventricular arrhythmia burden, even in ostensibly asymptomatic MVP cohorts (11).

Transthoracic Echocardiography. Transthoracic echocardiography stands as a pivotal tool for swiftly assessing cardiac morphology and function. Within its scope, various structural and functional deviations have been unearthed, indicating correlations with ventricular arrhythmias among patients afflicted with MVP. These deviations encompass noteworthy alterations such as the thickening of mitral valve leaflets during diastole (≥ 5 mm), mitral annular disjunction (MAD), paradoxical systolic expansion of the mitral annulus, systolic billowing, and basal inferolateral hypertrophy of the left ventricle. Additionally, functional irregularities, inclusive of the *Pickelhaube* sign, heightened regional post-systolic index, and mechanical dispersion, have emerged as relevant markers associated with ventricular arrhythmias and the heightened risk of sudden cardiac demise in individuals diagnosed with MVP (12).

Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Cardiac MRI emerges as an indispensable modality for elucidating and evaluating structural alterations within the myocardium and delineating specific factors predisposing to arrhythmias, notably including MAD and focal fibrotic changes in the left ventricular papillary muscles or the basal inferolateral left ventricular region (13). Employing the technique of late gadolinium enhancement cardiac MRI demonstrates a notable correlation with histopathological fibrotic changes (14).

Management of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse.

In the latest ACC/AHA/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society) guidelines, an increased risk of ventricular arrhythmias is noted in patients with MVP, potentially associated with sudden cardiac death, but specific recommendations regarding therapeutic interventions are lacking (13).

Clinical decision-making in treating young patients with MVP and symptomatic ventricular arrhythmias is complex and relies on the experience of specialised teams typically dedicated to valvular care. Treatment for low-risk MVP patients with polymorphic ventricular arrhythmias should be conservative, with regular monitoring of cardiac activity and, if necessary, medication administration. First-line medications include beta-adrenergic blockers for the management of symptomatic or asymptomatic ventricular arrhythmias (11). Additionally, patients are counselled to abstain from stimulatory agents such as caffeine, alcohol, tobacco, and other illicit psychotropic substances, which harbour the potential to augment circulating catecholamine levels. Medical therapy using beta-adrenergic blockers is theoretically beneficial, but there is a lack of comprehensive studies involving patients with arrhythmic MVP. The therapeutic management of symptomatic patients with ventricular arrhythmias resistant to medications is controversial (11).

Radiofrequency Ablation and Implantable Cardioverter-Defibrillator. Recent investigations underscore RDA as a promising therapeutic avenue for managing ventricular arrhythmias refractory to conventional pharmacotherapy in patients diagnosed with MVP. Notably, radiofrequency ablation interventions have exhibited efficacy in mitigating the frequency of symptomatic ventricular extrasystoles (15). Given the multifaceted nature of malignant ventricular arrhythmic occurrences in MVP patients, the application of radiofrequency ablation is judiciously tailored to cases where discernible electrical triggers or scar-mediated ventricular tachycardia (VT) can be identified. Of particular interest are the sites of scarring, often localized in the basal inferior or basal lateral left ventricular wall, as revealed by imaging studies specific to MVP cohorts. In the context of scar-related VT management, the procedural strategy involves meticulous mapping of Purkinje system triggers, frequently situated within the papillary muscles or the fascicular conduction system. A focused investigation encompassing a limited cohort of 14 MVP patients, inclusive of those with and without VT, subjected to RDA, showcased a notable procedural triumph, evidenced by an 89% reduction in arrhythmia occurrences and a consequential decline in the necessity for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation among previously unaided patients.

The ICD is frequently recommended as a secondary prophylactic measure for patients afflicted with MVP who have survived an episode of sudden cardiac death. The consideration for ICD implantation arises contingently upon the findings of an invasive electrophysiological study, where sustained monomorphic ventricular tachycardia is induced by three or fewer ventricular extra stimuli or, alternatively when sustained polymorphic ventricular tachycardia is provoked by one or two ventricular extra stimuli (16).

Surgical Mitral Valve Repair. Mitral valve surgical repair is based on the understanding that through the operation, papillary muscle tension should be reduced and ventricular remodelling facilitated, resulting in a decrease in the frequency of ventricular arrhythmias. The extant literature examining the efficacy of mitral valve repair or replacement in ameliorating the incidence of ventricular arrhythmias is characterised by its heterogeneity, often comprising individual case reports or single-centre experiences with modest sample sizes (8). While the evidence suggests that surgical mitral valve repair does not uniformly ensure favourable outcomes in arrhythmia management, compelling data support its role in attenuating arrhythmic burden among patients afflicted with MVP (17). Postoperative analyses have revealed noteworthy reductions in ventricular extrasystoles, VT, and occurrences of implantable cardioverter-defibrillator discharges,

particularly in individuals manifesting malignant arrhythmias prior to surgical intervention (18). Cohort studies conducted from 1993 to 2012 indicate that in a subset of patients with MVP undergoing surgical mitral valve correction, the frequency of ventricular arrhythmias decreased by at least 10%, with younger patients experiencing this reduction more often, suggesting the potential benefit of earlier surgery (8).

It is important to note that surgical MV treatment should be applied in accordance with the European Society of Cardiology guidelines for valvular heart disease management, taking into account the degree of mitral valve regurgitation, the presence of left ventricle dysfunction, symptoms, left atrium size, atrial fibrillation episodes, pulmonary artery systolic pressure, and assessing the likelihood of surgical success and survival. While the 2021 ESC guidelines acknowledge MAD as a risk factor for sudden cardiac death, specific directives regarding its incorporation into the criteria for surgical mitral valve intervention and risk assessment remain elusive (19).

Notably, favourable postoperative prognoses among patients with arrhythmic mitral valve prolapse are predominantly observed in younger cohorts. Nevertheless, the extant literature comprises a scarcity of comprehensive studies, and anecdotal accounts underscore that surgical interventions for mitral valve pathologies do not uniformly ensure effective arrhythmia management.

Stratification Criteria and Recommendations for Sudden Cardiac Death Risk in Mitral Valve Prolapse.

The task of stratifying arrhythmic MVP patients for sudden cardiac death (SCD) presents a pivotal challenge: discerning high-risk individuals within a broader cohort of low-risk subjects. As elucidated previously, the prevailing features indicative of heightened SCD risk in MVP patients commonly include ectopic beats (triggers) and myocardial scar or fibrosis (substrate), necessitating meticulous evaluation of these parameters in investigative endeavours. For subjects manifesting complex ventricular arrhythmias or displaying mechanical abnormalities of papillary muscles or ventricular myocardium on echocardiography—such as the characteristic Pickelhaube sign—cardiac MRI stands as a recommended modality to assess myocardial fibrosis. In cases of MVP patients with a history of unexplained syncope, comprehensive diagnostic workups, encompassing prolonged ambulatory ECG monitoring spanning at least 24 hours, are advocated to ascertain the presence of arrhythmic palpitations. Clinical signs indicating arrhythmic palpitation include syncope during intense physical exertion, while sitting or lying down, sudden palpitations preceding syncope, and the absence of warning symptoms prior to syncope. Notably, for MVP patients harbouring multiple risk factors, suspected arrhythmic syncope, and evidence of the myocardial scar, an electrop-

hysiological study emerges as a judicious course of action (20). Moreover, genetic testing holds promise for delineating the arrhythmic MVP genotype, albeit current evidence is largely confined to isolated cases. The integration of investigated gene variations into future risk stratification criteria necessitates further rigorous investigation (21).

Upon consolidation of research findings and drawing from the outlined clinical scenario, a risk stratification algorithm is presented tailored for individuals afflicted with MVP:

1. **Diagnostic Protocol for Arrhythmic MVP:** Alongside initial screening via transthoracic echocardiography, it is advised that all patients undergo a minimum 24-hour ambulatory ECG monitoring to corroborate the presence of complex ventricular arrhythmias.

2. **Advanced Imaging for Risk Stratification:** Post-arrhythmic MVP diagnosis, for optimal risk assessment and treatment decision-making, it is prudent to conduct comprehensive transthoracic (or as warranted, transoesophageal) echocardiography and, when feasible, cardiac MRI.

3. **Tailored Treatment Considerations:** For patients who do not meet the recommendations for surgical treatment or cardioverter-defibrillator implantation, further treatment strategies are considered on an individual basis, taking into account clinical high-risk features (syncope or ventricular tachycardia, possibly arising from the MV apparatus) and phenotypic risk features (inverted T waves in inferior leads, multiple polymorphic ventricular extrasystoles, mitral valve disjunction, Barlow's disease, left atrial enlargement, left ventricular ejection fraction $\leq 50\%$, presence of ventricular premature complexes), as well as the efficacy of antiarrhythmic drug therapy.

Conclusions

1. The diagnostic approach to arrhythmic MVP requires meticulous evaluation of ECG abnormalities, structural deviations on echocardiography, and myocardial fibrosis on cardiac MRI. A comprehensive understanding of these diagnostic modalities is essential for accurate risk assessment and treatment planning.

2. The management of arrhythmic MVP encompasses a spectrum of interventions, ranging from pharmacotherapy with beta-adrenergic blockers to invasive procedures such as RDA and surgical mitral valve repair. Tailoring treatment to individual patient profiles, including consideration of age, symptomatology, and arrhythmic burden, is paramount for optimising outcomes.

3. Effective risk stratification for sudden cardiac death in MVP patients requires a multifaceted approach, integrating clinical, imaging, and electrophysiological parameters. Identifying high-risk individuals amidst a broader cohort of MVP patients necessitates a thorough evaluation of arrhythmic triggers and substrate, guiding the implementation of appropriate therapeutic interventions.

Identifying high-risk individuals amidst a broader cohort of MVP patients necessitates a thorough evaluation of arrhythmic triggers and substrate, guiding the implementation of appropriate therapeutic interventions.

References

- Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014;129(21):2158-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702>
- Lancellotti P, Garbi M. Malignant Mitral Valve Prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016;9(8):e005248. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005248>
- Miller MA, Dukkupati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72(23_Part_A):2904-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.048>
- Mitral Valve Prolapse and Mitral Valve Regurgitation in Athletes. *American College of Cardiology* 2017.
- Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002;106(11):1355-61. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09>
- Fulton BL, Liang JJ, Enriquez A, Garcia FC, Supple GE, Riley MP, et al. Imaging characteristics of papillary muscle site of origin of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29(1):146-53. <https://doi.org/10.1111/jce.13374>
- Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(8):e005030. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005030>
- Naksuk N, Syed FF, Krittanawong C, Anderson MJ, Ebrille E, DeSimone CV, et al. The effect of mitral valve surgery on ventricular arrhythmia in patients with bileaflet mitral valve prolapse. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2016;16(6):187-91.24. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2016.10.009>
- Vergara P, Altizio S, Falasconi G, Pannone L, Gulletta S, Della Bella P. Electrophysiological Substrate in Patients with Barlow's Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021;10(1):33-7. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.29>
- Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):222-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.060>
- Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015;132(7):556-66.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291>
12. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Kalvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube Sign: Novel Echocardiographic Risk Marker for Malignant Mitral Valve Prolapse Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(9):1078-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.016>
 13. Tayal B, Delling FN, Malahfi M, Shah DJ. Cardiac Imaging for Risk Assessment of Malignant Ventricular Arrhythmias in Patients With Mitral Valve Prolapse. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:574446.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.574446>
 14. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309(9):896-908.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
 15. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, Kapa S, Mulpuru SK, Sriram CS, et al. Sites of Successful Ventricular Fibrillation Ablation in Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(5).
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004005>
 16. Abbadi DR, Purbey R, Poornima IG. Mitral valve repair is an effective treatment for ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse syndrome. *Int J Cardiol* 2014;177(1):e16-18.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.174>
 17. Bohora S. Mitral valve surgery: Does it really decrease ventricular arrhythmia in patients with mitral valve prolapse? *Indian Pacing Electrophysiol J* 2016;16(6):185-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ipej.2016.12.001>
 18. Vaidya VR, DeSimone CV, Damle N, Naksuk N, Syed FF, Ackerman MJ, et al. Reduction in Malignant Ventricular Arrhythmia and Appropriate Shocks Following Surgical Correction of Bileaflet Mitral Valve Prolapse. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;46(2):137-43.
<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0090-5>
 19. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43(7):561-632.
<https://doi.org/10.1093/ehjcts/ezac209>
 20. Han HC, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* 2018;7(23):e010584.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010584>
 21. Thamman R. A New Malignant MVP Phenotype? *JACC Case Rep* 2021;3(2):247-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.12.019>

ARITMINIS MITRALINIO VOŽTUVO PROLAPSAS: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

I. Lanauskaitė

Raktažodžiai: aritminis mitralinio vožtuvo prolapsas, staigi širdinė mirtis, mitralinio vožtuvo žiedo disjunkcija, miokardo fibrozė. Santrauka

Mitralinio vožtuvo prolapsas – dažna patologija, kurios paplitimas populiacijoje yra 2–3 proc. [1]. Ši patologija paprastai susijusi su gera prognoze [2], tačiau naujausi tyrimai rodo, kad mitralinio vožtuvo prolapsas yra susijęs su staigia širdinės mirties rizika, kurią sukelia skilvelinės aritmijos. Metinė rizika svyruoja nuo 0,2 proc. iki 1,9 proc. [3,4].

Su kompleksinėmis skilvelinėmis aritmijomis siejama patologija dar vadinama aritminiu mitralinio vožtuvo prolapsu [3]. Atliekant širdies vaizdo tyrimus ieškoma žymenų, padedančių atrinkti pacientus, turinčius didesnę mirtino aritmijos įvykio riziką [5]. 33–78 proc. pacientų, turinčių piktybines aritmijas, susijusias su didele staigos širdinės mirties rizika, randamas invertuotas arba dvifazis T dantelis apatinėse ir šoninėse derivacijose, nustatoma židininė kairiojo skilvelio speninių raumenų arba bazinio šoninio kairiojo skilvelio segmento fibrozė (88 proc.) [6] ir mitralinio žiedo disjunkcija [7].

Aritminio mitralinio vožtuvo prolapsu atveju chirurginis gydymas, kuris, ribotų tyrimų duomenimis, naudingesnis jaunesniems pacientams, teoriškai palengvina speninių raumenų tempimą, mažina skilvelio remodeliaciją, todėl sumažėja skilvelinių aritmijų pasireiškimo dažnis [8]. Radiodažnuminė skilvelinių ritmo sutrikimų abliacija yra perspektyvus gydymo metodas, tačiau teigiamas poveikis paciento išgyvenamumui dar nėra įrodytas [9]. Tyrimo tikslas – apžvelgti prieinamą literatūrą apie aritminio mitralinio vožtuvo prolapsu diagnostiką bei gydymo metodus, akcentuojant rizikos stratifikavimo svarbą.

Adresas susirašinėti: izabele.lanauskaite@gmail.com

Gauta 2024-04-24

VENTRICULAR EXTRASYSTOLES WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION, PATHOPHYSIOLOGY, AND PROGNOSIS

Izabelė Lanauskaitė

Vilnius University, Faculty of Medicine

Keywords: ventricular extrasystole; cardiomyopathy.

Summary

Premature ventricular contraction (PVCs) is a common pathology observed across all age groups, albeit with a higher prevalence among older individuals (1). It can manifest in both healthy individuals and those with structural heart disease (2). While PVC without underlying heart disease may be benign, it can lead to arrhythmic cardiomyopathy – structural and functional changes in the heart (3).

PVCs are classified into several categories based on their frequency and morphology, with higher classes associated with an increased risk of mortality, especially in patients with structural heart diseases (4). Often, patients with PVCs do not experience any symptoms. However, symptomatic patients may report episodic palpitations, dizziness, and possible symptoms of heart failure such as shortness of breath, chest pain, and palpitations (3). These symptoms help identify patients at higher risk who require thorough specialised evaluation.

PVCs without structural heart disease typically originate from the right ventricular outflow tract (5), located beneath the pulmonary artery. The main pathophysiological mechanisms are believed to be re-entry, increased ectopic automatism, and triggered activity (6).

The prognostic significance of PVC varies and fluctuates depending on the patient's medical history, overall condition, any other cardiac dysfunction, and concurrent diseases. PVC is generally associated with a good prognosis; however, comprehensive clinical studies have revealed that it may entail several potential long-term complications. Detailed clinical studies have indicated a higher risk of developing cardiomyopathy in patients experiencing PVCs (2).

The aim of the work is to review the literature on the epi-

demology, clinical presentation, pathophysiology, and prognosis of ventricular extrasystoles in patients without structural heart disease.

Introduction

Extrasystole, characterised by premature ventricular contraction, disrupts normal cardiac rhythm. PVCs originate from Purkinje fibres rather than the sinus node, triggering premature contractions in the ventricles (1). While extrasystoles are generally considered benign, more severe forms of PVCs are linked to heightened mortality risk, particularly in patients with unstable angina, myocardial infarction, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, or mitral valve prolapse (4).

PVC prevalence spans in all age groups, with higher rates among older individuals: prevalence among those under 20 years is 0,5%, rising to 2,2% in those over 50 years (2). Previously, PVCs without structural heart disease were thought to carry a favourable prognosis, but emerging evidence suggests an association with complications like cardiomyopathy (7).

Patients may remain asymptomatic for extended periods, with PVCs incidentally detected during routine exams incorporating 12-lead electrocardiogram (ECG) and auscultation for irregular cardiac activity (8); however, sudden or progressive symptoms can occur (9).

The objectives: 1. To discuss the classification and clinical presentation of PVCs; 2. to explore the epidemiology of PVCs, including prevalence, demographic distribution, and associated risk factors; 3. to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying ventricular extrasystoles, particularly focusing on re-entry, increased ectopic automaticity, and trigger activity; 4. to assess the prognosis of PVCs, considering various patient factors, comorbidities, and long-term complications such as arrhythmic cardiomyopathy.

Research method

Literature Selection Criteria: the selection process involved meticulous evaluation based on criteria such as relevance, citation metrics, and journal impact factors. The majority of chosen sources are from the past five years. Initially, 98 articles were considered, out of which 37 underwent comprehensive analysis. The literature reviewed primarily originates from esteemed medical journals, including The Journal of the American Medical Association (JAMA), the European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, the American Heart Journal, the International Journal of Molecular Science, Circulation, and the Journal of the American College of Cardiology (JACC). PubMed and UpToDate databases were the main resources utilised for citation retrieval and literature exploration.

Results

Classification and Clinical Presentation. PVCs have been classified by B. Laun and L. Wolf since 1971, offering a widely used framework that categorises PVCs into distinct classes (10):

1. grade 0: absence of ventricular extrasystoles;
2. grade 1: monomorphic, up to 30 per hour;
3. grade 2: monotypic, exceeding 30 per hour;
4. grade 3A: polymorphic;
5. grade 3B: bigeminy, trigeminy, etc;
6. grade 4A: couplets (two each);
7. grade 4B: three or more in a row (ventricular tachycardia);
8. grade 5: early (R on T).

PVCs of higher grades, particularly grade 3 and above, pose an elevated risk of mortality, especially in patients with unstable angina, myocardial infarction, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, or mitral valve prolapse (4). Notably, PVCs classified as monomorphic exhibit QRS complexes of uniform morphology on ECG, suggesting derivation from a single ectopic focus. Conversely, individuals with PVCs manifesting diverse QRS complex morphologies, known as polymorphic ventricular extrasystoles, are associated with an increased risk of mortality and non-fatal cardiovascular events (2).

PVCs manifest in various recurrence patterns, with distinctive terms denoting their frequency:

1. PVCs recurring periodically every third and standard complex are termed bigeminy, trigeminy, and quadrigeminy, respectively (11);
2. PVCs recurrence frequency categorises them into couplets (2 consecutive extrasystoles), triplets (3 consecutive extrasystoles), or transient sinus tachycardia (ST) if three or more consecutive PVCs are recorded on an ECG. Sustained

ST is identified when the episode exceeds 30 seconds. Frequent PVCs are defined as occurring more than 30 times per hour or constituting over 20% of all heartbeats (12).

Clinical Presentation of Ventricular Extrasystoles in Patients. PVCs often manifest asymptotically in patients (4). Routine clinical examination, including a 12-lead ECG and auscultation, facilitates the identification of these extrasystoles (8). Investigations employing 24- and 48-hour ECG monitoring have demonstrated a prevalence of 50% and 75% of extrasystoles in asymptomatic individuals (13).

Symptomatic patients with PVCs may present with a spectrum of symptoms, including episodic palpitations, dizziness, fatigue, chest discomfort, chest pain, or anxiety (14). Those with underlying structural heart disease may exhibit symptoms indicative of heart failure, such as dyspnea, angina, and palpitations. Additionally, syncope or presyncope episodes, along with chest pain, albeit rare, may occur, suggesting the presence of underlying structural heart disease. These symptomatic presentations denote an elevated risk profile, warranting comprehensive and targeted assessment (3).

Epidemiology of Ventricular Extrasystoles. Epidemiological studies have revealed notable trends regarding the prevalence and demographic distribution of PVCs. It has been observed that PVC occur more frequently in men, constituting approximately 70% of individuals experiencing PVCs, although the underlying reasons for this gender disparity remain inadequately elucidated. Moreover, the incidence of PVCs demonstrates an age-related increase, with a prevalence reaching approximately 70% among adults aged over 75 years (15).

In a cohort analysis conducted within a healthy military population, the prevalence of PVCs was reported to be 0,5% in individuals younger than 20 years, escalating to 2,2% in those aged over 50 years (16). Additionally, the consumption of stimulants such as alcohol, tobacco, and illicit psychotropic substances has been associated with an augmented risk of PVCs, attributed to their capacity to elevate blood catecholamine levels (17).

Although caffeine intake has been posited as a potential risk factor, recent research published in the Journal of the American Heart Association in 2017 has contradicted this notion. This study demonstrated no significant association between chronic caffeine consumption and the occurrence of PVCs, challenging prior assumptions regarding the relationship between caffeine and PVC incidence (18).

Pathophysiology. PVC without structural heart disease usually arises from the right ventricular outflow tract (RVOT) beneath the pulmonary artery (19). Re-entry, increased ectopic automaticity and trigger activity are thought to be the main pathophysiological mechanisms (20).

Re-entry. Normal electrical impulse transmission occurs when the depolarising wave propagates rapidly, smoothly and unhindered through the myocardium. This process requires the excitation of all myocardial cells upstream of the pulse wave. If the pulse encounters cells that are not excited, the conditions for a reexcitation mechanism are established. The barrier to conduction may be anatomical (e.g. scar area) or functional (e.g. different refractory period of fibres) (21).

The microreentry mechanism occurs where the two branches of the Purkinje fibre connect to the myocardial fibre (22). In the absence of cardiac conduction disturbances, the impulse propagates through the Purkinje fibre branches to the myocardium (1). If the conduction in one of the branches is slowed down, a reverse excitation is formed. If one of the branches is in the refractory period when the impulse is propagating, the propagation of the impulse is blocked there (anterograde block). If the refractory period in this branch is long, the electrical impulse from the myocardium to the Purkinje branch is also blocked (retrograde block). If the impulse propagating retrogradely from the myocardial branch finds a refractory period that has already ended, it propagates through this branch and then through a second branch into the myocardium. This results in a circular propagation of impulses. The mechanism of reverse excitation can be either single, leading to PVC, or multiple, leading to tachycardias. Macroreentry mechanism occurs in the presence of additional fibres connecting the atria and ventricles (e.g. Kent's fibre) (23).

Trigger activity. Trigger activity is abnormal premature depolarisation (subpolarisation) that occurs during or after repolarisation (24). Trigger reactivity is differentiated according to its timing in relation to the previous action potential: the term early podedepolarisation is used for reactivation at action potential 2 or 3, while late podedepolarisation occurs at the end of the previous action potential (25). Early subpolarisation usually occurs during hypokalaemia, acidosis, hypocalcaemia, drug side effects, and during the use of drugs that prolong the QT interval (class Ia and III antiarrhythmic drugs). Late subpolarizations are seen with digoxin overdose and during sympathetic stimulation (26).

Early subpolarisation is the result of reactivation of the L-Type calcium channel. Early depolarisation occurs in late phase 2 or early phase 3 of the action potential, with prolongation of the plateau phase of the action potential. Under normal conditions, calcium channels close at the end of phase 2. However, with the prolongation of the plateau phase, the L-Type calcium channels are reactivated, causing depolarisation. The spontaneous release of calcium from the sarcoplasmic network may also trigger a depolarising sodium/calcium exchange current. Early depolarisation can

lead to the life-threatening condition *torsades de pointes* (4).

Late sub-polarisation occurs after complete membrane repolarisation in the presence of intracellular calcium excess. Increased sarcoplasmic calcium can initiate spontaneous calcium release from the cell and the entry of sodium ions into the cell, thereby causing cell depolarization (4). Delayed depolarization is the main mechanism of PVCs and occurs in the presence of digoxin toxicity, catecholamine excess, hypokalaemia and increased sympathetic stimulation (27).

Increased ectopic automatism. It has been established that PVCs can result from the activation of a focus of ectopic automatism. If depolarization reaches threshold potential more rapidly in latent pacemaker cells than in sinus node pacemaker cells, the electrical impulse does not originate from the sinoatrial node (7). An altered contractile myocardial cell (outside the conducting cardiac system) can acquire automaticity and also generate an electrical impulse due to a reduced membrane resting potential (24). These processes can occur as a result of electrolyte imbalances, psychoactive substance use, ischaemic cardiac events and increased sympathetic activity (28).

Forecast. The prognostic significance of PVCs varies and changes depending on the patient's medical history, general condition and any other cardiac disorder and comorbidities. PVC is generally associated with a good prognosis, but studies have shown that it may have several potential long-term complications (2). Studies have shown that a single PVC detected at the time of initial evaluation more than doubled mortality from coronary artery disease and sudden cardiac death over 10 years (2). Another study evaluating ECGs from 45 402 military veterans showed that patients with PVCs had a higher cardiovascular mortality compared with non-PVC patients (29), but further studies are worthwhile.

Evidence suggests that a higher incidence of ventricular extrasystole may be associated with reduced left ventricle ejection fraction and heart failure. The manifestation of PVCs at a rate of 10% during 24-hour ECG Holter monitoring is considered the minimal threshold for the development of left ventricular systolic dysfunction risk, and the risk increases when PVCs constitute 20% of the total heartbeats (30). Therefore, it is recommended that the left ventricle ejection fraction in the affected population be regularly assessed. To date, there is no data to support the benefit of arrhythmia treatment in asymptomatic patients with preserved ventricular function.

In addition, studies show that prognosis depends on age. Patients under 30 years of age with PVCs without structural heart disease have a good prognosis, but in those over 30 years of age, PVCs have been shown to affect the risk of developing heart failure (13).

Arrhythmic cardiomyopathy due to ventricular extrasystole. Extensive clinical studies have been carried out to identify risk factors for the development of PVC-related cardiomyopathy. Several factors have been identified as influencing the development of PVC-induced cardiomyopathy, such as the frequency of ventricular extrasystoles, their origin, QRS duration and symptomatology (31). As PVCs are often detected incidentally in asymptomatic patients, this complicates the determination of disease duration. For this reason, patients with asymptomatic, frequent PVCs are at increased risk of cardiomyopathy (32).

It has been hypothesised that PVCs originating from RVOT may be a major cause of extrasystolic cardiomyopathy. These PVCs are thought to cause asynchronous contraction of the heart. During this time, systolic function of the left ventricle is severely reduced and asymmetric left ventricle hypertrophy may develop. Other studies have shown that PVCs originating from the epicardium are associated with the highest risk of cardiomyopathy. This is because epicardial-located PVCs have a wider QRS complex, reflecting a greater asynchrony of QS activity (33). The hypothesis put forward in the present study is that QRS duration plays a key prognostic role in identifying patients at the highest risk of developing cardiomyopathy due to frequent PVCs. Longer QRS duration (>140 or >150 ms) indicates a higher risk of developing cardiomyopathy (2).

The correlation of PVC number with left ventricle dysfunction and ventricular dilatation was assessed in a study of 249 patients followed for at least 4 years. None developed significant congestive heart failure, and left ventricle ejection fraction decreased by 20% in patients with frequent PVCs (> 20,000 per 24 h) (34). Studies have shown that a high incidence of PVCs is an important determinant of left ventricular systolic dysfunction, but there have been case reports of patients with frequent PVCs who do not develop cardiomyopathy. Although a high incidence of PVCs is an important risk factor, patients with a low incidence of PVCs (approximately 10% of 24-hour ECGs) may also develop PVC-induced cardiomyopathy. In patients with PVCs accounting for almost 50% of all contractions, the ejection fraction may be within normal limits (2). This suggests that in addition to the high incidence of PVC, other factors may influence the development of cardiomyopathy (18).

Ventricular extrasystole during exercise. PVCs occurring during exercise have a different prognosis depending on the time of onset (1). Studies have shown that PVCs occurring during exercise testing, even in asymptomatic patients, increase the risk of developing cardiac rhythm disturbances and sudden cardiac death. Exercise testing of 6 101 asymptomatic men with no structural heart disease and frequent PVCs

(more than 10% of all heartbeats in 30 seconds) showed a 2,67-fold increase in cardiovascular deaths during 23 years of follow-up (18). Studies have shown that frequent PVCs after cessation of exercise were associated with a higher risk of death (hazard ratio 2,4) than frequent PVCs during exercise (hazard ratio 1.8) over a mean follow-up period of 5,3 years (36). These results suggest that the frequency of PVCs during exercise testing should be considered as a prognostic criterion.

Conclusions

1. Epidemiological studies reveal notable trends in PVCs, including a higher prevalence among older adults and men. Stimulant consumption emerges as a potential risk factor, while recent research challenges prior assumptions regarding caffeine intake. These findings underscore the multifactorial nature of PVC aetiology and highlight the need for comprehensive risk assessment in clinical practice.

2. Understanding the diverse pathophysiological mechanisms underlying PVCs, such as re-entry, trigger activity, and increased ectopic automatism, is crucial for prognostication and therapeutic strategies. While PVCs generally carry a good prognosis, their potential long-term complications, like arrhythmic cardiomyopathy, necessitate ongoing monitoring and tailored management approaches to mitigate adverse outcomes.

3. PVCs often present asymptotically or with non-specific symptoms, complicating diagnosis and risk stratification. Symptomatic patients may experience palpitations, dizziness, or chest discomfort, warranting comprehensive evaluation. Routine clinical examination, inclusive of electrocardiography and auscultation, remains pivotal for identifying PVCs, particularly in asymptomatic individuals, emphasizing the importance of proactive screening in high-risk populations.

References

1. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(1):229-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963348>
2. Koester C, Ibrahim AM, Cancel M, Labedi MR. The Ubiquitous Premature Ventricular Complex. *Cureus* 2020;12(1):e6585.
3. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* 2020;141(17):1404-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):e91-220.
5. Anderson RD, Kumar S, Parameswaran R, Wong G, Voskoboinik A, Sugumar H, et al. Differentiating Right- and Left-Sided Outflow Tract Ventricular Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12(6):e007392.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007392>
 6. Premature Ventricular Contraction: Background, Pathophysiology, Etiology. 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/761148-overview?reg=1#a5>.
 7. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, Matsumoto Y, Yamamoto U, Mohri M, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1259-65.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.073>
 8. Chan AK, Dohrmann ML. Management of premature ventricular complexes. *Mo Med* 2010;107(1):39-43.
 9. Lin CY, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Chung FP, Chen YY, et al. Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. *Int J Cardiol* 2015;180:80-5.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.110>
 10. Bigger JT, Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. *Br Heart J* 1981;45(6):717-24.
<https://doi.org/10.1136/hrt.45.6.717>
 11. Fitzpatrick JK, Goldschlager N. A case of narrow complex bigeminy, what is the underlying rhythm? *J Electrocardiol* 2018;51(3):379-81.
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.03.005>
 12. Yang J, Dudum R, Mandyam MC, Marcus GM. Characteristics of unselected high-burden premature ventricular contraction patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37(12):1671-80.
<https://doi.org/10.1111/pace.12476>
 13. Ahn MS. Current Concepts of Premature Ventricular Contractions. *J Lifestyle Med* 2013;3(1):26-33.
 14. Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, Mushtaq S, Conte E, Perchinunno M, Guglielmo M, Coutinho Santos A, Magatelli M, Baggiano A, Zanchi S, Melotti E, Fusini L, Gripari P, Casella M, Carbucicchio C, Riva S, Fassini G, Li Piani L, Fiorentini C, Bartorelli AL, Tondo C, Pepi M. CMR for Identifying the Substrate of Ventricular Arrhythmia in Patients With Normal Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(2 Pt 1):410-421.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.023>
 15. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(1):229-36.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.963348>
 16. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;25:947-61.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.25.6.947>
 17. Frigy A, Csiki E, Caraşca C, Szabó IA, Moga VD. Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(28):e11489.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011489>
 18. Dixit S, Stein PK, Dewland TA, Dukes JW, Vittinghoff E, Heckbert SR, et al. Consumption of Caffeinated Products and Cardiac Ectopy. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):e002503.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002503>
 19. Anderson RD, Kumar S, Parameswaran R, Wong G, Voskoboinik A, Sugumar H, et al. Differentiating Right- and Left-Sided Outflow Tract Ventricular Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12(6):e007392.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007392>
 20. Premature Ventricular Contraction: Background, Pathophysiology, Etiology. 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/761148-overview?reg=1#a5>.
 21. Mapping Reentry Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.116.003609>.
 22. Nogami A, Komatsu Y, Talib AK, Phanthawimol W, Naeemah QJ, Haruna T, Morishima I. Purkinje-Related Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation: Solved and Unsolved Questions. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9(10):2172-2196.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.05.040>
 23. Wit AL, Cranefield PF. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol* 1978;235(1):H1-17.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1978.235.1.H1>
 24. Antuševas, A., Babarskienė, R., Bakšytė, G., Bandzaitienė, R., Barauskienė, V., Benetis, R. ir kt. Širdies ligos: universiteto vadovėlis. Kaunas: Kardiologijos projektai, 2009.
 25. Hoogendijk MG, Géczy T, Yap SC, Szili-Torok T. Pathophysiological Mechanisms of Premature Ventricular Complexes. *Front Physiol* 2020;11:406.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00406>
 26. Mechanisms of cardiac arrhythmias: from automaticity to re-entry (reentry). *ECG & ECHO*. <https://ecgwaves.com/topic/mechanisms-cardiac-arrhythmias-automaticity-reentry-triggered-activity/>.
 27. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3(1):23-45.
<https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012>
 28. Rugienius, J. Klinikinė elektrokardiografija. Vilnius: Biznio mašinų kompanija, 2011:94.
 29. Premature Ventricular Contraction: Background, Pathophysiology, Etiology. 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/761148-overview?reg=1#a5>.
 30. Engel G, Cho S, Ghayoumi A, Yamazaki T, Chun S, Fearon

- WF, et al. Prognostic significance of PVCs and resting heart rate. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc* 2007;12(2):121-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00150.x>
31. Panizo JG, Barra S, Mellor G, Heck P, Agarwal S. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;7(2):128-34.
<https://doi.org/10.15420/aer.2018.23.2>
32. Premature ventricular complexes: Treatment and prognosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/premature-ventricular-complexes-treatment-and-prognosis>.
33. Muser D, Santangeli P, Castro SA, Casado Arroyo R, Maeda S, Benhayon DA, et al. Risk Stratification of Patients With Apparently Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Multicenter International CMR Registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6(6):722-35.
34. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter Outcomes for Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1(3):116-23.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.005>
35. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2019;21(8):1143-4.
<https://doi.org/10.1093/europace/euz202>
36. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003;348(9):781-90.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022353>

**SKILVELINĖ EKSTRASISTOLIJA NESANT
 STRUKTŪRINĖS ŠIRDIES LIGOS.
 EPIDEMIOLOGIJA, KLINIKINĖ RAIŠKA,
 PATOFIZIOLOGIJA IR PROGNOZĖ**

I. Lanauskaitė

Raktažodžiai: skilvelinė ekstrasistolija, kardiomiopatija.

Santrauka

Tikslas. Apžvelgti literatūrą apie skilvelinių ekstrasistolijų, atsirandančių kai nėra struktūrinių širdies ligų, epidemiologiją, klininius požymius, patofiziologiją ir prognozavimo reikšmę.

Skilvelinė ekstrasistolija yra dažna patologija, aptinkama visose amžiaus grupėse, tačiau stebimas didesnis paplitimas tarp vyresnio amžiaus žmonių [1]. Ekstrasistolija gali pasireikšti tiek sveikiems, tiek struktūrinė širdies liga sergantiems pacientams [2]. Nors skilvelinė ekstrasistolija, kai nėra struktūrinės širdies ligos, gali būti ir gerybinė būklė, ji gali sukelti aritminę kardiomiopatiją – širdies struktūros ir funkcijos pokyčius [3].

Skilvelinės ekstrasistolijos yra skirstomos į kelias klases, atsižvelgiant į jų dažnį ir morfologiją. Aukštesnės klasės siejamos su padidėjusia mirties rizika, ypač pacientams, sergantiems struktūrinėmis širdies ligomis. Dažnai aritmiją turintys pacientai nepatiria jokių simptomų [4]. Pacientai, kuriems pasireiškia simptominės skilvelinės ekstrasistolijos, jaučia epizodinių širdies plakimą, galvos svaigimą, galima širdies nepakankamumo klinika: dusulys, krūtinės angina ir širdies plakimas [3]. Simptomai padeda nustatyti didesnės rizikos pacientus, kuriems yra būtinas išsamus specialusis įvertinimas.

Skilvelinės ekstrasistolijos, kai nėra struktūrinės širdies ligos, dažniausiai atsiranda iš dešiniojo skilvelio išstūmimo trakto, esančio po plaučių arterija [5]. Manoma, kad pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai yra grįžtamasis sužadėjimas, padidėjęs ektopinis automatizmas ir trigerinis aktyvumas [6].

Skilvelinės ekstrasistolijos prognostinė reikšmė skiriasi ir kinta, atsižvelgiant į paciento anamnezę, bendrą būklę ir bet kokią kitą širdies veiklos sutrikimą bei gretutines ligas. Skilvelinės ekstrasistolijos paprastai susijusios su gera prognoze, tačiau tyrimų metu nustatyta, kad jos gali turėti keletą ilgalaikių komplikacijų [2]. Buvo atlikti išsamūs klinikiniai tyrimai, kurių rezultatai parodė didesnę kardiomiopatijos išsivystymo riziką pacientams, patiriantiems skilvelines ekstrasistolijas [2].

Adresas susirašinėti: izabele.lanauskaite@gmail.com

Gauta 2024-04-24

VENTRICULAR EXTRASYSTOLE WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Izabelė Lanauskaitė

Vilnius University, Faculty of Medicine

Keywords: ventricular extrasystole; beta-adrenoblockers; radiofrequency ablation.

Summary

Premature ventricular contractions (PVCs) are one of the most common arrhythmias, with a population prevalence of 1% on 12-lead electrocardiogram (ECG) (1). PVCs are often found in asymptomatic patients, but episodic or prolonged symptoms may occur (2). Diagnostic methods include 12-lead ECG and 24-hour Holter monitoring to assess QRS morphology and PVC frequency (3). Additional tests such as transthoracic cardiac ultrasound and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) are necessary to evaluate structural heart diseases or left and right ventricular functions.

For patients without structural heart disease and infrequent, asymptomatic PVCs, medical treatment is usually not prescribed. Factors provoking rhythm disorder and lifestyle are corrected (4). If PVCs are symptomatic or frequent, drug treatment is prescribed. In the case of frequent PVCs causing changes in the structure and function of the heart (cardiomyopathy), interventional treatment such as radiofrequency ablation (RDA) is suggested (5). Treatment should focus on diagnosing and treating common causes, such as electrolyte abnormalities and illegal psychotropic substances that can increase catecholamine levels in the blood. Beta-adrenoblockers are the drugs of first choice in the treatment of symptomatic PVCs. Catheter ablation of the arrhythmia focus is recommended for patients in whom medical treatment is ineffective (6). The objective is to review the literature on the causes of PVCs without structural heart disease and treatment recommendations, as well as to describe a clinical case to assess the importance of choosing the appropriate treatment method for such patients.

Introduction

Premature ventricular contractions stand as one of the

prevailing arrhythmias, presenting a prevalence ranging from 1% to 4% within the general populace, as detected through a 12-lead electrocardiogram, and from 40% to 75% through 24 or 48-hour Holter ECG monitoring (7). In a research endeavour involving a demographically diverse cohort of healthy military personnel, investigators scrutinised 12-lead ECG tracings. Their analysis unveiled a noteworthy observation: approximately 0,8% of the subjects manifested PVCs. Notably, within this cohort, individuals below the age of 20 exhibited a prevalence of PVSs at 0,5%, while those aged 50 and above demonstrated a substantially higher prevalence of 2,2% (8). Further research indicates that recurrent ventricular ectopic activity may contribute to progressive left ventricular (LV) dysfunction and dilation, phenomena reversible upon successful RDA (9). Consequently, thorough evaluation of patients with PVC mandates resting 12-lead ECG, 24-hour ambulatory ECG monitoring, or exercise stress testing to ascertain the presence of ectopic beats. Instrumental cardiac assessments, including transthoracic echocardiography and cardiac MRI, offer crucial insights into identifying asymptomatic or ECG-undetected structural heart anomalies (10).

Objective: To comprehensively synthesise the diagnostic and therapeutic approaches to PVC, drawing from select literature sources.

Research method

Criteria for literature selection: The chosen literature underwent rigorous scrutiny, guided by criteria encompassing relevance, citation metrics, and journal impact factors. The majority of sources selected are within a five-year timeframe. A total of 103 articles were initially considered, with 40 subjected to thorough analysis. The reviewed literature predominantly stems from prestigious medical journals, including *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *American Heart Journal*, *International Journal of Molecular Science, Circulation*, and the *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. PubMed and UpToDate data-

bases served as primary resources for citation retrieval and literature exploration.

Results

Diagnosics. All patients should undergo diagnostic tests to assess the incidence of PVCs and the presence of structural heart disease:

- 1) 12-derivative ECG;
- 2) 24-hour Holter ECG monitoring;
- 3) An echocardiogram is necessary to exclude structural heart disease.

Electrocardiogram. In a study by Simpson and co-authors involving 15 792 patients, about 6% of participants had at least one recorded PVC in a 2-minute ECG. Of these participants, PVC was more common in patients with structural heart disease and hypertension (11). PVC is defined electrocardiographically as a premature QRS complex with an observable altered morphology (resembling a right or left bundle branch block, depending on the site of origin) and a duration of more than 120 milliseconds (12). A discordant T wave is also observed. Since ventricular depolarization does not originate from the atria, the P wave is not observed before PVC complexes. Normal sinus rhythm complexes following extrasystole occur later, with a complete compensatory pause (the interval from the R prong of sinus rhythm to the next (post-extrasystolic) R prong of sinus rhythm equals two cardiac cycles) (13).

The morphology of the QRS complex can be used to identify the location of the ectopic focus in the ventricle. PVCs can originate from many sites, including the ventricular free wall, ventricular septum, tricuspid valve, mitral valve annulus, pulmonary artery, or the scapular valvular muscles (14). The left ventricular outflow tract and the right ventricular outflow tract are the most common sites of origin of PVCs and account for approximately two-thirds of all extrasystoles (15). If the PVC complex is positive or there is a high R wave in the V1 derivation (right bundle branch block configuration), it is indicative of the origin of pathology in the left ventricle. If the PVC has a negative QRS complex with a deep S wave in V1-V2 (similar to the morphology of the left bundle-branch block), its origin is in the right ventricle (16). PVCs originating from the septum or the left ventricular outflow tract may have a right or left bundle-branch block shape (2).

Further diagnostics. If the patient is symptomatic and the 12-lead resting ECG fails to record PVCs, 24-hour ECG Holter monitoring is recommended (2). A study of 2 885 subjects showed that one hour of continuous ECG monitoring was more likely to record PVCs: in patients without structural heart disease, PVCs were observed in 33% of men

and 32% of women. In patients with coronary artery disease, the incidence of PVCs was higher in 58% of men and 49% of women (17). If patients experience symptomatic extrasystoles but these are not recorded during clinical examination, follow-up with 48-hour ECG monitoring, an event recorder or an implantable event recorder is possible (18). It is also necessary to assess for electrolyte disturbances, with particular attention to serum potassium, calcium and magnesium levels. Additional laboratory testing for thyroid dysfunction, cardiac biomarkers (troponin) and serum digoxin levels should be considered. PVCs are classified as follows when assessed with a 24 to 48 hour ECG Holter monitor (12):

- 1) low/small amount: <1% or 1 000 PVCs per day;
- 2) Moderate: 1 to 15% of PVCs per day;
- 3) high/much: >15% or 15,000 PVCs per day.

Veloergometry is recommended for patients with exercise-related symptoms and suspected obstructive coronary disease. Exercise-induced PVCs may be secondary to ischaemia, either of adrenergic origin or catecholamine-sensitive ventricular extrasystole. In patients with exercise-related PVCs, additional cardiac investigations for structural cardiovascular disease, including additional instrumental investigations such as transcranial cardiac ultrasound or cardiac MRI, are appropriate (19).

Cardiac MRI may be needed in patients with high-risk features of PVCs, such as a family history of sudden cardiac death or cardiomyopathy (20). Cardiac MRI may be particularly useful in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, cardiac sarcoidosis, arrhythmogenic cardiomyopathy, and amyloidosis cardiomyopathy (21). MRI is not routinely performed in patients due to limited availability, high costs, and the absence of prospective randomised trials showing that an MRI-based strategy could improve outcomes, including mortality. However, cardiac MRI may help to detect myocardial abnormalities without observing pathology on other cardiac instrumentation. The test should be performed whenever ECG and percutaneous cardiac ultrasound results are inconclusive in ruling out structural heart disease or when the clinical picture is suspicious for structural heart disease.

A study by Hosseini and co-authors in 2020 showed that myocardial pathology was frequently detected after MRI in patients with frequent PVCs (15%-35%). Among the 518 patients (mean age 44 years) with frequent (>1000 PVCs per 24 h) extrasystoles, myocardial pathology was found in 85 patients (16%) (22). Another study followed 255 patients with frequent PVCs (>5% per 24 h) and found myocardial pathology on MRI in 35% of patients (22).

Treatment. When prescribing treatment for patients with PVCs, it is important to consider several criteria:

- 1) symptomatology;
- 2) existing medical therapy;
- 3) existing structural heart disease (23).

In the absence of structural heart disease, a low incidence of PVCs (<1% or 1 000 PVCs/day), and no diagnosis of sinus tachycardia (ST) (23), the treatment of asymptomatic extrasystoles is limited to observation (24). PVC may be associated with an increased risk of cardiovascular death in patients with a structural defect. In patients without structural heart disease with marked symptomatology and transient ST episodes, medical therapy or RDA is recommended to reduce or eliminate symptoms and prevent arrhythmia-related complications (25). Before starting treatment of symptomatic PVCs, the aetiology of the pathology should be clarified. Particular attention should be paid to the correction of electrolyte imbalances (hypokalaemia and hypomagnesaemia) and to the discontinuation of stimulant psychotropic agents (1). In patients with acute myocardial infarction, the lowest mortality was observed in patients with potassium concentrations between 3,5 and 4,5 mmol/l (26).

The first-line drugs of choice in the treatment of symptomatic PVCs are beta-blockers (BB) (27). BB and non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCB) are the most studied drugs and have been shown to be effective in suppressing arrhythmias. BBs should be preferred in the setting of a high incidence of PVCs and in the presence of a higher heart rate or in the presence of extrasystole during exercise. In a study by Tang and co-authors of 120 symptomatic subjects in 2021, a reduction in PVCs rate was found in one-third of the patients taking medication (28). The most commonly used BBs for the treatment of PVCs are metoprolol and carvedilol. Once symptomatology and PVC frequency have decreased, drug treatment is usually continued. After 1 month of medication, if no reduction in PVCs frequency and symptomatology is observed, a change to another antiarrhythmic drug group may be considered (49). If the severity of symptoms decreases, BBs can be discontinued after 6-12 months from the start of treatment. The aim is to keep the patient on at least low-dose beta-blockers, as this may prevent recurrence of PVCs (30).

In patients without reduced left ventricular ejection fraction, non-dihydropyridine CCBs can be prescribed if beta-blockers are ineffective, intolerable or contraindicated (2). Non-dihydropyridine CCBs may be particularly effective in patients with no structural heart disease and PVCs caused due to activation of calcium-dependent mechanisms (29). One example is PVCs of fascicular origin (narrow QRS, similar to right bundle-branch block, with an axial deviation to the left). Patients should be evaluated by monitoring the frequency of PVCs, with periodic symptom assessments

and 24 to 48 hours of Holter ECG monitoring. If symptoms and extrasystole frequency have decreased but still persist, treatment should be continued. If the patient wishes to discontinue or reduce the medication, discontinuation can be achieved after 6 to 12 months with a stepwise dose reduction (29).

Antiarrhythmic treatment with class Ic agents (flecainide or propafenone) may be considered in patients who have not improved significantly with BB or non-dihydropyridine CCB treatment (31). In patients without structural heart disease or coronary artery disease, class Ic antiarrhythmic therapy is recommended if one or more of the following features are present:

- 1) PVCs with different morphologies;
- 2) low frequency (<3% or 500 PVCs per day);
- 3) patients in whom RDA is not feasible due to complex localisation of PVC foci (e.g. epicardium, apex of the CS, temporalis muscles, etc.);
- 4) patient refusal of RDA (32).

These drugs may cause proarrhythmia: an increase in extrasystoles, PVCs of other localisations, bradycardia, hypotension and increased mortality and are therefore contraindicated in patients with PVC-induced cardiomyopathy, coronary heart disease and left ventricular dysfunction (32).

Radiofrequency ablation. Patients with symptomatic, drug-resistant ventricular extrasystoles can be treated with RDA (33). RDA is an effective treatment for arrhythmias. In a study of 1 185 patients undergoing RDA, 85% of patients did not need to take antiarrhythmic drugs two years after ablation. This treatment is also used in patients with advanced PVCs-induced cardiomyopathy and a high number of PVCs (34). A high number of PVCs is defined as greater than 10,000 or 10% of extrasystoles on 24-hour ECG Holter monitoring (35).

The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) guidelines recommend RDA in patients with suspected reduced left ventricular ejection fraction due to frequent PVCs (>15% of all heartbeats) when antiarrhythmic treatment has failed (36).

The European Society of Cardiology 2022 guidelines recommend RDA for patients with symptomatic PVCs and ST from the right ventricular outflow tract or left fasciculations with left ventricular dysfunction. In a study involving patients with right ventricular outflow tract-derived PVCs, ablation was superior to medical therapy for arrhythmia suppression, with no difference in the incidence of complications. Therefore, RDA is recommended as a first-line treatment for right ventricular outflow tract-derived and fascicular-derived PVCs/ST (4). In patients with reduced ejection

fraction and a high rate of PVCs (> 10,000 PVCs per 24 hours), RDA is recommended by the European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association if antiarrhythmic drug therapy has failed (2).

In patients with suspected PVC-induced cardiomyopathy, RDA can be used as an alternative to long-term medical treatment. In patients with PVCs-induced cardiomyopathy, the RDA success rate is 65%-90%, and the complication rate is low (37). After successful RDA, the majority of patients with PVC-induced cardiomyopathy improved their well-being and their left ventricle damage decreased significantly.

The criteria for selecting suitable patients are RDA with a lower likelihood of complications (38):

- 1) monomorphic PVCs;
- 2) PVCs originating from the right ventricular outflow tract, as the procedure requires only venous access for right ventricular ablation. In contrast, treatment of PVCs arising from the left ventricular outflow tract or left ventricle requires retrograde aortic or transeptal access, which has a higher procedural risk. In the study, in patients with right ventricular outflow tract-derived PVCs, catheter ablation was associated with a reduction in the incidence of PVCs (mean 97%) and an improvement in left ventricular ejection fraction (mean 10% increase).

In 75 patients with frequent PVC and PVC-induced cardiomyopathy, complete recovery of left ventricle function after RDA was achieved within 4 months. Patients with later recovery of left ventricle function were more likely to have PVC foci in the epicardium (54%) and to have wider PVC QRS complexes (170 ± 21 ms vs. 159 ± 16 ms) (39). In a study by Yokokawa and co-authors of 264 patients, one-third had recovery of left ventricle function after 3 to 4 years (40).

Conclusion

1. Patients with PVCs should undergo thorough evaluation based on medical history, laboratory, and instrumental examinations. To diagnose PVCs without structural heart disease, alongside resting electrocardiogram and 24-hour Holter ECG monitoring, it is prudent for all patients to undergo exercise stress testing, transthoracic echocardiography, and cardiac MRI, particularly to assess for structural heart disease and other conditions influencing the occurrence and progression of ventricular ectopic.

2. Patients without structural heart disease and with infrequent asymptomatic PVCs should be monitored, while those with symptoms may be treated with medication or undergo radiofrequency ablation. BBs are the first-line pharmacotherapy for patients with high ventricular ectopic burden or exercise-induced ventricular ectopic. Non-dihydropyridine CCBs should be considered for patients with

ineffective beta-adrenergic blocker therapy and fascicular origin PVCs.

3. In cases of refractory pharmacotherapy, PVCs originating from the right outflow tract, fascicular origin ventricular PVCs, extrasystoles causing arrhythmogenic cardiomyopathy, or those with a high likelihood of its development, RDA should be considered, taking into account risk factors. This approach reduces ventricular ectopic burden and improves left ventricular ejection fraction in patients with PVC-induced cardiomyopathy.

References

1. Marcus G. M. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation* 2020;141(17):1404-1418. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>
2. Koester C, Ibrahim AM, Cancel M, Labedi MR. The Ubiquitous Premature Ventricular Complex. *Cureus* 2020;12(1):e6585. <https://doi.org/10.7759/cureus.6585>
3. Ben Halima A, Kobaa D, Ben Halima M, Ayachi S, Belkhiria M, Addala H. Assessment of premature ventricular beats in athletes. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2019;68(3):175-180. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.10.013>
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2022;43(40):3997-4126.
5. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):e91-220.
6. Gianni C, Burkhardt JD, Trivedi C, Mohanty S, Natale A. The role of the Purkinje network in premature ventricular complex-triggered ventricular fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing* 2018;52(3):375-83. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0402-7>
7. Saurav A, Smer A, Abuzaid A, Bansal O, Abuissa H. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2015;38(4):251-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22371>
8. HISS RG, LAMB LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;25:947-61. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.25.6.947>
9. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P,

- Dickfeld T, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2014;11(10):e166-196. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.024>
10. Axel L, Bhatla P, Halpern D, Magnani S, Stojanovska J, Barbhaya C. Correlation of MRI premature ventricular contraction activation pattern in bigeminy with electrophysiology study-confirmed site of origin. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39(1):145-152. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02707-8>
 11. Simpson RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;143(3):535-40. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120298>
 12. ECG tutorial: Ventricular arrhythmias – UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-ventricular-arrhythmias/print>
 13. Carbone V, Oreto L, Oreto G. Ventricular Extrasystoles with Interpolation or Postponed Compensatory Pause during Atrial Fibrillation: Fact or Fiction? *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc* 2012;18(1):90-4. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00541.x>
 14. Yamada T, Kay GN. Anatomical Consideration in Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2016 Dec;5(3):203-9. <https://doi.org/10.15420/aer.2016:31:2>
 15. Anderson RD, Kumar S, Parameswaran R, Wong G, Voskoboinik A, Sugumar H, et al. Differentiating Right- and Left-Sided Outflow Tract Ventricular Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12(6):e007392. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007392>
 16. Han Y, Huang L, Li Z, Ma N, Li Q, Li Y, Wu L, Zhang X, Wu X, Che X, Zhang H. Relationship between left ventricular isovolumic relaxation flow patterns and mitral inflow patterns studied by using vector flow mapping. *Sci Rep* 2019;9(1):16264. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52680-x>
 17. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, Larson MG, Vasani RS. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109(20):2417-22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129762.41889.41>
 18. Arcinas LA, McIntyre WF, Hayes CJ, Ibrahim OA, Baranchuk AM, Seifer CM. Atrial fibrillation in elderly patients with implantable loop recorders for unexplained syncope. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2019;24(3):e12630. <https://doi.org/10.1111/anec.12630>
 19. Giles K, Green MS. Workup and management of patients with frequent premature ventricular contractions. *Can J Cardiol* 2013;29(11):1512-5. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.08.005>
 20. Brunetti G, Cipriani A, Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Bauce B, Calore C, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Athletes with Premature Ventricular Beats. *J Clin Med* 2022;11(2):426. <https://doi.org/10.3390/jcm11020426>
 21. Penugonda N. Cardiac MRI in Infiltrative Disorders: A Concise Review. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(2):134-6. <https://doi.org/10.2174/157340310791162668>
 22. Muser D, Santangeli P, Castro SA, Casado Arroyo R, Maeda S, Benhayon DA, et al. Risk Stratification of Patients With Apparently Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Multicenter International CMR Registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6(6):722-35.
 23. Hosseini F, Thibert MJ, Gulsin GS, Murphy D, Alexander G, Andrade JG, et al. Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Patients With Frequent Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8(9):1122-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.06.021>
 24. Ahn MS. Current Concepts of Premature Ventricular Contractions. *J Lifestyle Med* 2013;3(1):26-33.
 25. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* 2020;141(17):1404-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>
 26. Sadek MM, Benhayon D, Sureddi R, Chik W, Santangeli P, Supple GE, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the moderator band: Electrocardiographic characteristics and treatment by catheter ablation. *Heart Rhythm* 2015;12(1):67-75. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.029>
 27. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Jan 11;307(2):157-64. Baycan OF, Fidan S, Celik FB, Tatlisu MA, Ozyildirim S, Caliskan M. Comparison of Medical Treatments According to the Characteristics of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: Beta-blockers or Calcium Channel Blockers? *Medeni Med J* 2023;38(1):32-8. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2023.00532>
 28. Arcinas LA, McIntyre WF, Hayes CJ, Ibrahim OA, Baranchuk AM, Seifer CM. Atrial fibrillation in elderly patients with implantable loop recorders for unexplained syncope. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2019;24(3):e12630. <https://doi.org/10.1111/anec.12630>
 29. Tang JKK, Andrade JG, Hawkins NM, Laksman ZW, Krahn AD, Bennett MT, et al. Effectiveness of medical therapy for treatment of idiopathic frequent premature ventricular complexes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32(8):2246-53. <https://doi.org/10.1111/jce.15150>
 30. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3(8):647-53.

- <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008>
31. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, Yuksel A, Kartal Y, Simsek E, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(6):663-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01986.x>
 32. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5(5):537-50.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.03.013>
 33. Noheria A, Deshmukh A, Asirvatham SJ. Ablating Premature Ventricular Complexes: Justification, Techniques, and Outcomes. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2015;11(2):109-20.
<https://doi.org/10.14797/mdcj-11-2-109>
 34. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, Kim HM, Mathew S, Tilz R, et al. Multicenter Outcomes for Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1(3):116-23.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.005>
 35. Kang JW, Yang WH, Chi JE, Chen WT. Higher Ventricular Premature Complex Burden is Associated with Lower Systolic Blood Pressure Response. *Acta Cardiol Sin* 2018;34(2):152-158.
 36. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death | *Circulation*. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000549#d1e2675>
 37. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2017;19(6):891-911.
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx019>
 38. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2017;19(6):891-911.
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx019>
 39. Premature ventricular complexes: Treatment and prognosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/premature-ventricular-complexes-treatment-and-prognosis>.

40. Yokokawa M, Good E, Crawford T, Chugh A, Pelosi F, Latchamsetty R, et al. Recovery from left ventricular dysfunction after ablation of frequent premature ventricular complexes. *Heart Rhythm* 2013;10(2):172-5.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.10.011>

SKILVELINĖ EKSTRASISTOLIJA NESANT STRUKTŪRINĖS ŠIRDIES LIGOS: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

I. Lanauskaitė

Raktažodžiai: skilvelinė ekstrasistolija, beta adrenoblokatoriai, radiodažnuminė abliacija.

Santrauka

Tikslas. Apžvelgti literatūrą apie skilvelinių ekstrasistolijų, kai nėra struktūrinių širdies ligų, diagnostikos rekomendacijas ir įvertinti tinkamo gydymo būdo pasirinkimo svarbą. Rezultatai. Skilvelinė ekstrasistolija yra viena dažniausiai pasitaikančių aritmijų, kurios paplitimas populiacijoje, registruojant 12 derivacijų paplitimas populiacijoje, regi[1]. Skilvelinės ekstrasistolijos dažnai aptinkamos asimptominiams pacientams, tačiau galimi epizodiškai ar ilgai trunkantys simptomai [2]. Pagrindiniai metodai, naudojami simptominių bei asimptominių skilvelinių ekstrasistolijų diagnostikoje, 12 derivacijų elektrokardiograma ir 24 valandų Holterio monitoravimas, skirti QRS morfologijai bei skilvelinės ekstrasistolijos dažniui įvertinti [3]. Būtinai instrumentiniai tyrimai, kaip perkrūtininis širdies ultragarsinis tyrimas, veloergometrija ar širdies magnetinio rezonanso tomografija, norint įvertinti struktūrines širdies ligas ar kairiojo ir dešiniojo skilvelių funkcijas.

Pacientams, kurie neturi struktūrinės širdies ligos ir serga nežinoma, asimptomine skilveline ekstrasistolija, medikamentinis gydymas dažniausiai neskiriamas [4]. Koreguojami ritmo sutrikimą provokuojantys veiksniai, gyvenama. Jei skilvelinės ekstrasistolijos simptominės, dažnos, skiriamas gydymas vaistais. Esant dažnai ekstrasistolijai, ypač sukeliančiai širdies struktūros ir funkcijos pokyčius – kardiomiopatiją, siūloma radiodažnuminė abliacija [5]. Skilvelinės ekstrasistolijos gydymas pirmiausiai turėtų būti sutelktas į dažniausių priežasčių, tokių kaip elektrolitų anomalijos, neteisėtų psichotropinių medžiagų, galinčių alinčių, katecholaminų kiekį kraujyje, diagnostiką bei gydymą. Beta adrenoblokatoriai yra pirmo pasirinkimo medikamentai simptominių skilvelinių ekstrasistolijų gydymui. Pacientams, kuriems medikamentinis gydymas neefektyvus, rekomenduojama aritmijos židinio abliacija kateteriu [6].

Adresas susirašinti: izabele.lanauskaite@gmail.com

Gauta 2024-04-24

MAISTO PAPILDŲ VAIDMUO REABILITACIJOS PROCESUI

Paulina Stočkūnaitė¹, Greta Gimbutaitė¹, Lina Varžaitytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Reabilitacijos klinika

Raktažodžiai: maisto papildai, reabilitacija.

Santrauka

Įvadas. Susidomėjimas maisto papildais vis labiau auga. Dažnai po rimtų traumų, ligų bei operacijų stebimas užsi-
tęsęs uždegimas, kuris daro neigiamą įtaką reabilitacijos
procesui. Nustatyta, kad maisto papildų, tokių kaip D ir
B grupės vitaminai, omega-3 papildai, vartojimas daro
teigiamą įtaką pacientų reabilitacijos procesui ir padeda
greičiau pasveikti.

Tikslas. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie maisto papildų
naudą reabilitacijos procesui.

Metodai. Buvo apžvelgta literatūra. Duomenys surinkti
iš duomenų bazių PubMed, Google Scholar, Mende-
ley. Straipsniai publikuoti 2019-2024 metų laikotarpiu.
Straipsnių paieškai naudoti raktažodžiai: subalansuota
mityba, maisto papildai, reabilitacija. Atrinkta ir išana-
liziuota 17 straipsnių, atitinkančių nagrinėjamą temą.

Išvados. Maisto papildai yra saugi ir veiksminga prie-
monė, reabilitacijos procese padedanti pacientams padi-
dinti raumenų jėgą, pagerinti fizinį pajėgumą ir bendrą
organizmo funkciją.

Įvadas

Šiuo metu susidomėjimas maisto papildais vis didėja, tad
vis daugiau žmonių ieško informacijos, kaip įvairūs maisto
papildai gali paveikti jų gyvenimo kokybę ir sveikatą. Ma-
noma, kad tam tikri maisto papildai gali sumažinti širdies ir
kraujagyslių bei kitų lėtinių ligų riziką, sulėtinti neurologinių
ligų progresavimą, pagreitinti atsigavimą po traumų, ligų
ar operacijų.

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pranešė, kad apie
60 proc. žmogaus sveikatos lemia mityba. Subalansuota mi-
tyba – tai tinkamas maistinių medžiagų, tokių kaip baltymai,
riebalai, angliavandeniai, vitaminai ir mineralinės medžiagos,
kiekis bei jų tarpusavio santykis [1]. Reabilitacijos metu
visos šios medžiagos yra ypač svarbios, nes po įvairių ligų
ir sužalojimų organizmui reikalinga visavertė mityba, kurios

poreikis gerokai padidėja. Vienas sudėtinių reabilitacijos
proceso elementų yra gyvenimo būdo korekcija ir subalan-
suotos mitybos taikymas. Jos tikslas yra pagerinti žmogaus
gyvenimo kokybę ir atkurti normalias žmogaus organizmo
funkcijas [1]. Pasak PSO, daugelyje šalių vyrauja panašios
mitybos tendencijos ir su jomis susijusių ligų struktūra, kaip
ir Lietuvoje. Mūsų šalyje trūksta straipsnių apie mitybą ir
maisto papildų vartojimą reabilitacijos metu, todėl buvo
siekiama analizuoti mokslinę literatūrą apie maisto papildų
ir subalansuotos mitybos poveikį reabilitacijos procesui,
pacientų sveikatai ir gyvenimo kokybei.

Tyrimo tikslas – išsiaiškinti ir pristatyti maisto papildų
naudą reabilitacijos procesui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalgai atlikti pasirinktas turinio analizės
metodas. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta medicini-
nės tematikos duomenų bazėse PubMed, Mendeley ir spe-
cializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar.
Paieškai naudoti raktažodžiai lietuvių ir anglų kalbomis:
maisto papildai, reabilitacija (angl. dietary supplements,
rehabilitation). Apžvalgai atrinkta 17 viso teksto laisvai
prieinamų straipsnių, paskelbtų 2019-2024 metų laikotarpiu,
atitinkančių tyrimo temą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Vitamino D nauda reabilitacijai. Vitaminas D yra tirpus
riebaluose, todėl natūralioje gamtoje nedaug maisto pro-
duktų, kurių sudėtyje galėtume jo rasti. Vitamino D sintezė iš
saulės yra didžiausias natūralus vitamino D šaltinis. Šiaurės
Europoje saulėtų dienų būna daug mažiau nei kituose pa-
saulio kraštuose, todėl šio regiono žmonėms rudens, žiemos
bei pavasario sezonais rekomenduojama vartoti vitamino
D papildus, nes hipovitaminozė D yra dažna visuomenės
problema. Ji sukelia hormonų disbalansą, neurologines ir
imunines problemas [2], todėl atliekama vis daugiau tyrimų,
siekiant tiksliau išsiaiškinti, kaip šis vitaminas veikia orga-
nizme.

Žinoma, jog vitaminas D stimuluoja smegenų veiklą, imunines ir hormonines reakcijas [2], dalyvauja kaulų sintezės procesuose bei palaiko bendrą organizmo homeostazę. Jis ne tik naudojamas kaip papildas ligų prevencijai, bet taip pat ir reabilitacinio gydymo metu, kad skatintų greitesnę funkcijų atsigavimą [3]. Vitaminas D svarbus ne tik kaulų metabolizmui (pvz., taikant reabilitaciją po patirtų kaulų lūžių) ar kalcio apykaitai (ypač pomenopauziniu moters periodu); šis vitaminas išskaidytas pereina hematoencefalinį barjerą ir dalyvauja centrinės nervų sistemos reguliacijos procese [4]. Daugėja mokslinių tyrimų, rodančių, kad normalaus vitamino D kiekio kraujyje serume palaikymas siejamas su širdies ir kraujagyslių ligų, tokių kaip širdies infarktas, rizikos mažėjimu [3,5]. Dėl šios priežasties reabilitacijos metu po širdies infarkto ar kitų kraujotakos sistemos ligų siūloma vartoti vitamino D papildus [6].

Šiuo metu vyksta daug tyrinėjimų, siekiant suprasti vitamino D teikiamą naudą žmogaus organizmui, tačiau žinodami šio vitamino veikimo mechanizmą ir svarbą medžiagų apykaitos procesams, galime teigti, kad jo vartojimas reabilitacijos metu yra labai svarbus.

Omega-3 maisto papildų nauda reabilitacijai. Pagrindiniai omega-3 riebalų rūgščių šaltiniai yra jūros dumbliai. Daug šių rūgščių randama ir jūros gėrybėse, žuvyse. Kiti omega-3 riebalų šaltiniai yra kiaušiniai, riešutai, sėklų aliejai. Be to, omega-3 galima rasti ir žaliose daržovėse [7].

Omega-3 riebalų rūgštys atlieka svarbų vaidmenį reabilitacijos procese. Traumų atvejais vartojant omega-3 papildus, yra palaikoma raumenų masė, todėl trumpėja galūnės imobilizacija [7]. 2019 metais atliktas C. McGlory ir jo bendraautorų tyrimas apėmė jaunų moterų, kurioms dvi savaites buvo sugipsuotos kojos, stebėjimą. Pacientėms, kurioms dvi savaites buvo taikoma reabilitacija ir omega-3 maisto papildai, raumenų masė grįžo į pradinį lygį. Nevartojusioms papildų, raumenų masė liko mažesnė nei pradinė. Šie rezultatai patvirtina omega-3 maisto papildų svarbą reabilitacijos procesui, tačiau pabrėžtina, kad tyrimas buvo atliekamas nesudėtingomis sąlygomis, kadangi nebuvo komplikacijų, susijusių su sužalojimu, tokių kaip uždegimas ar padidėjęs kortizolio kiekis [8].

Įvairiuose šaltiniuose aptariama, kad omega-3 riebalų rūgščių maisto papildai gali padėti sumažinti nugaros skausmą. Nugaros skausmo gydymui rekomenduojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, intervencinis gydymas, reabilitacija: kineziterapija, lazerio terapija, TENS [9]. Kartu su paskirtomis reabilitacinėmis procedūromis rekomenduojama vartoti ir omega-3 riebalų rūgščių papildus, nes jie teigiamai veikia nugaros skausmo gydymo rezultatus. Šie papildai mažina sisteminį uždegimą ir saugo tarpšlankstelinį diską nuo degeneracijos progresavimo, kuris yra dažniausia skausmo

priežastis, taip sumažindami skausmą pacientui [10].

B grupės vitaminų naudojimas reabilitacijoje. B grupės vitaminai yra tirpūs vandenyje, organizmas jų nekaupia, todėl jų turi būti gaunama kasdien [11]. B vitaminai saugo nervus nuo žalojančio aplinkos poveikio ir yra labai svarbūs normaliam nervų sistemos funkcionavimui [12].

2020 metais R. Ehsanian su bendraautorais JAV atliko tyrimą, kuriame pacientai, atvykę į reabilitacijos ligoninę po insulto, buvo padalinti į dvi grupes: viena grupė gavo mažą vitamino B1 kiekį, o kita grupė normalų. Nustatyta, kad reikalingas tolesnis tyrimas, nes vitaminas B1 gali paveikti neuronų funkciją, o jo trūkumas gali sunkinti paciento reabilitacijos procesą bei atsigavimą [13]. Nors B grupės vitaminai nesumažina insulto rizikos, jie yra svarbūs smegenų funkcijai ir susiję su geresne prognoze po insulto. Vis dar trūksta įrodymų, patvirtinančių, kad maisto papildai gali teigiamai paveikti smegenų insultą patyrusių pacientų reabilitacijos procesą, todėl kiekvienam pacientui turėtų būti sudaromas individualus mitybos bei maisto papildų vartojimo planas, siekiant geriausių gydymo rezultatų [14].

Apibendrinimas. Susidomėjimas maisto papildų vartojimu nuolat didėja, mažindamas riziką susirgti lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip širdies ir kraujagyslių, cukriniu diabetu ar net vėžiu [15]. Žmogaus organizmo gaunamas reikalingas visų maistinių medžiagų kiekis gali ne tik pagerinti bendrą pacientų savijautą, bet ir padėti organizmui greičiau atsigauti po įvairių sužalojimų, ligų ar operacijų [16,17]. Vitaminas D gali turėti įtakos greitesniam funkcijų atkūrimui, omega-3 maisto papildai – raumenų masės atgavimui, o B grupės vitaminai gali būti susiję su geresne prognoze po insulto, tačiau mokslinis įrodymų lygmuo dar nėra pakankamas ir reikalingos tolesnės studijos.

Išvados

1. Subalansuota mityba mažina riziką susirgti įvairiomis lėtinėmis ligomis; ji svarbi žmonėms po sunkių traumų bei ligų reabilitacijos metu. Sveikos mitybos taikymas ir tam tikrų parinktų papildų vartojimas, žinant jų veikimo mechanizmą, yra sąlyginai nebrangus būdas siekti geriausių ir greičiausių sveikimo rezultatų.

2. Maisto papildai, tokie kaip vitaminas D, B grupės vitaminai, omega-3 riebalų rūgštys, papildė reabilitacijos procesą, leidžia pacientams greičiau atgauti raumenų masę, jėgą bei ištvermę ir prisideda prie širdies ir kraujagyslių, neurologinės bei kitų svarbiausių sistemų atkūrimo.

Literatūra

1. Zielińska-Nowak E, Cichon N, Saluk-Bijak J, Bijak M, Miller E. Nutritional supplements and neuroprotective diets and their potential clinical significance in post-stroke rehabilitation.

- Nutrients 2021;13.
<https://doi.org/10.3390/nu13082704>
2. Palermo S, Stanziano M, Nigri A, Civilotti C, Celeghin A. Parkinson's Disease, SARS-CoV-2, and Frailty: Is There a Vicious Cycle Related to Hypovitaminosis D? *Brain Sciences* 2023;13.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13040528>
 3. Momosaki R, Abo M, Urashima M. Vitamin D Supplementation and Post-Stroke Rehabilitation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019;11(6):1295. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1295>
<https://doi.org/10.3390/nu11061295>
 4. Luthra NS, Christou DD, Clow A, Corcos DM. Targeting neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease with exercise. *Front Neurosci.* 2023;17.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1228444>
 5. Marek K, Cichoń N, Saluk-Bijak J, Bijak M, Miller E. The Role of Vitamin D in Stroke Prevention and the Effects of Its Supplementation for Post-Stroke Rehabilitation: A Narrative Review. *Nutrients* 2022;14.
<https://doi.org/10.3390/nu14132761>
 6. Ashouri R, Fangman M, Brielmaier J, Fields ZA, Campo N, Doré S. Nutritional Supplementation of Naturally Occurring Vitamin D to Improve Hemorrhagic Stroke Outcomes. *Frontiers in Neurology* 2021;12.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.670245>
 7. Witard OC, Davis J-K. Omega-3 fatty acids for training adaptation and exercise recovery: a muscle-centric perspective in athletes. *Sports Science Exchange* 2021;34(211):1-6.
 8. McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. *Frontiers in Nutrition* 2019; 6.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00144>
 9. Bordeleau M, Stamenkovic A, Tardif PA, Thomas J. The Use of Virtual Reality in Back Pain Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain* 2022;23:175-95.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.08.001>
 10. Zhou S, Zhu G, Xu Y, Gao R, Li H, Han G, et al. Mendelian Randomization Study on the Putative Causal Effects of Omega-3 Fatty Acids on Low Back Pain. *Front Nutr* 2022;9.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.819635>
 11. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J* 2022;26(2):89-97.
<https://doi.org/10.7812/TPP/21.204>
 12. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020;16:1275-88.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S274122>
 13. Ehsanian R, Anderson S, Schneider B, Kennedy D, Mansourian V. Prevalence of low plasma vitamin B1 in the stroke population admitted to acute inpatient rehabilitation. *Nutrients* 2020;12(4).
<https://doi.org/10.3390/nu12041034>
 14. Ko SH, Shin YI. Nutritional Supplementation in Stroke Rehabilitation: A Narrative Review. *Brain & Neurorehabilitation* 2022;15(1).
<https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e3>
 15. Kaur P. Importance of Balanced Diet in a healthy lifestyle | Narayana Health. Narayana Superspeciality Hospital in 2019.
 16. Papadopoulou SK. Rehabilitation nutrition for injury recovery of athletes: The role of macronutrient intake. *Nutrients* 2020;12.
<https://doi.org/10.3390/nu12082449>
 17. Smith-Ryan AE, Hirsch KR, Saylor HE, Gould LM, Blue MNM. Nutritional considerations and strategies to facilitate injury recovery and rehabilitation. *J Athl Train* 2020;55(9):918-30.
<https://doi.org/10.4085/1062-6050-550-19>

THE ROLE OF NUTRITION SUPPLEMENTS IN THE REHABILITATION PROCESS

P. Stočkūnaitė, G. Gimbutaitė, L. Varžaitytė

Keywords: dietary supplements, rehabilitation.

Summary

Background. Interest in dietary supplements is growing steadily. Prolonged inflammation is often observed after serious injuries, illnesses, and surgeries, negatively impacting the rehabilitation process. It has been found that consuming a healthy diet and supplements such as vitamins D and B groups, and omega-3 supplements has a positive impact on the rehabilitation process and helps patients recover more quickly.

Aim. To analyze the scientific literature on the importance of dietary supplement use in the rehabilitation process.

Methods. Literature review was conducted using databases PubMed, Google Scholar, and Mendeley. Articles published between 2019 and 2024 were included. The search was conducted using keywords: balanced nutrition, dietary supplements, rehabilitation. Articles relevant to the topic were selected and analyzed.

Conclusions. Balanced nutrition and dietary supplements are safe and effective tools in the rehabilitation process, helping patients increase muscle strength, improve physical capacity, and enhance overall body function.

Correspondence to: paulina.st99@gmail.com

Gauta 2024-05-16

ŪMUS STRESO SUTRIKIMAS: DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI, DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Urtė Truskauskaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: ūmus streso sutrikimas, potrauminis streso sutrikimas, DSM-5, baimės sąlygojimas, kognityvinė elgesio terapija, ekspozicinė terapija.

Santrauka

Tyrimo tikslas buvo išanalizuoti ir įvertinti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie ūmaus streso sutrikimo (ŪSS) diagnostikos kriterijus, diferencinę diagnostiką ir gydymą. Tyrimo metu buvo atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga, ieškant duomenų Google Scholar, UpToDate ir Medline (PubMed) duomenų bazėse. Ieškota straipsnių anglų kalba. Analizei atrinkti ir išanalizuoti 9 straipsniai.

Rezultatai. Ūmus streso sutrikimas yra trumpalaikė psichikos sveikatos būklė, kuri pasireiškia kai kuriems žmonėms patyrus traumuojančią įvykį. Jo diagnostikai naudojami Amerikos psichiatrų asociacijos kriterijai, kurie skirstomi į A, B, C, D ir E grupes. Ūmaus streso sutrikimo patvirtinimui reikia, kad pacientas būtų tiesiogiai arba netiesiogiai patyręs traumuojančią įvykį, jam pasireikštų 9 ar daugiau simptomų iš 5 kategorijų: intruzinių, blogos nuotaikos, disociacijos, vengimo ir susijaudinimo. Šie simptomai turi trukti nuo 3 dienų iki 4 savaitių.

Išvados. Ūmus streso sutrikimas diagnozuojamas, kai jam būdingi simptomai trunka nuo 3 dienų iki 4 savaitių. Šį sutrikimą reikia diferencijuoti nuo potrauminio streso, adaptacijos, trumpo psichozinio, organinių ir nuotaikos sutrikimų. Jo gydymas pagrįstas į traumą fokusuota kognityvine terapija ir medikamentiniu gydymu serotonino reabsorbcijos inhibitoriais arba antros kartos antipsichotikais.

Įvadas

Ūmus streso sutrikimas (ŪSS) yra trumpalaikė psichikos sveikatos būklė, kuri gali pasireikšti per pirmąjį mėnesį po patirto traumuojančio įvykio. Šis sutrikimas trunka ne trumpiau nei 3 dienas ir ne ilgiau nei 1 mėnesį. Jeigu šis sutrikimas užsitęsia ilgiau, tada galima diagnozuoti potrau-

minio streso sutrikimą (PTSS) [1]. Tiksliai priežastis, kodėl dauguma žmonių, patyrę traumuojančius įvykius, atsigauja, o kitiems išsivysto ŪSS, nėra žinoma. Dauguma teorijų, bandančių paaiškinti šį reiškinį, remiasi baimės sąlygojimu (angl. fear conditioning). Tai yra mokslininko ir neurologo Ivano Pavlovo iškelta teorija, kad kai traumuojančias stimulus (pvz., sprogimas) įvyksta kartu su neutraliu (pvz., specifiniu kvapu) ar kontekstu (pvz., naktis), ateityje susidūrus su neutraliu stimulu ar jo kontekstu, kūnas patiria tokius pat baimės atsakus kaip ir susidūrus su traumuojančiu stimulu (nors traumuojančio stimulo nėra) [2]. Dauguma sveikų žmonių prisitaiko prie baimės, palaipsniui mažindami reakciją į traumuojančią dirgiklį. Jeigu bandymas prisitaikyti nebuvo veiksmingas, pacientas ir toliau iš naujo patiria baimę keliančius pirminio traumuojančio įvykio simptomus [3].

Tyrimo tikslas – įvertinti, susisteminti ir išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie ūmaus streso sutrikimo diagnostikos kriterijus, diferencinę diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, UpToDate bei Medline (PubMed) duomenų bazėse. Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Vartoti nurodyti raktažodžiai. Atrinkti, išanalizuoti ir apibendrinti 9 straipsniai.

Tyrimo rezultatai

Diagnostikos kriterijai. ŪSS diagnozuojamas remiantis anamneze. Pagal Amerikos psichiatrų asociacijos Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovą (DSM-5), ūmaus streso sutrikimo diagnostikos kriterijai yra suskirstyti į penkias grupes: A, B, C, D ir E. Norint diagnozuoti ŪSS reikia, kad būtų teigiami 9 ar daugiau simptomų iš šių 5 kategorijų.

- A kriterijus apima mirtį arba jos grėsmę, sunkius su-

žalojimus arba seksualinį smurtą, patirtus tiesiogiai arba stebėtus kitam asmeniui.

- B kriterijai yra skirstomi į intruzijos, blogos nuotaikos, disociacinius, vengimo ir susijaudinimo simptomus:

- intruzijos simptomai gali pasireikšti pasikartojančiais, nevalingais atsiminimais, sapnais apie traumuojantį įvykį arba intensyviomis ir ilgai truncančiomis reakcijomis į vidičius ar išorinius signalus, kurie primena traumuojantį įvykį;

- bloga nuotaika pasireiškia negalėjimu patirti teigiamų emocijų, tokių kaip laimė, pasitenkinimas ar meilė;

- disociaciniai simptomai pasireiškia pasikeitusiu savęs arba aplinkos suvokimu bei disociacine amnezija;

- vengimo simptomai – tai vengimas minčių, prisiminimų, jausmų ir veiksnių (pvz., žmonių, vietų), primenančių apie traumuojantį įvykį;

- susijaudinimo simptomai – tai miego, savikontrolės (per didelę dirglumo ir įniršio reakcija be jokios provokacijos arba su minimalia provokacija), koncentracijos problemos, hipervigilumas (padidėjęs budrumas), perdėta reakcija į išgąstį.

- C kriterijus yra simptomų trukmė nuo 3 dienų iki 4 savaitių po traumuojančio įvykio.

- D kriterijus reiškia, kad paciento reakcija į stresą sukelia sutrikimus socialinėje, profesinėje ar kitose svarbiose funkcionavimo srityse.

- E kriterijus reiškia, kad paciento būklė nėra susijusi su narkotinių medžiagų vartojimu (pvz., vaistais ar alkoholiu) ar kita liga (pvz., galvos smegenų trauma) ir negali būti geriau paaiškinta trumpu psichoziniu sutrikimu [4].

Diferencinė diagnostika. Pagal trukmę, ŪSS yra diferencijuojamas nuo PTSS, kadangi šis trunka ilgiau nei 4 savaites. Pagal simptomų pasireiškimą, sunkumą ir dominavimą, ŪSS yra diferencijuojamas nuo adaptacijos sutrikimo (kai ūmi reakcija į stresą atitinka ne visus ŪSS kriterijus), trumpo psichozinio sutrikimo (šio sutrikimo simptomai būna labiau generalizuoti ir lengvesni), organinio sutrikimo (pvz., esant smegenų traumai ar augliui) bei nuotaikos sutrikimų (pvz., depresijos, kuria sergant dominuoja depresiniai simptomai) [5].

Gydymas. Į traumą fokusuota kognityvinė elgesio terapija (TF-KET) gali sumažinti tikimybę išsivystyti potrauminiam streso sutrikimui (PTSS) [6]. Šios terapijos metu pacientui suteikiama žinių apie traumos psichologiją ir su trauma susijusių simptomų valdymą. Be to, taikant TF-KET, rekomenduojama pradėti ekspozicinę terapiją. Tai yra kognityvinės elgesio terapijos metodas, kurio metu pacientui sukuriama saugi aplinka ir jis yra veikiamas traumuojančio šaltinio. Siekiama, kad atsiminimai apie šį traumuojantį įvykį nekeltų baimės jausmo. Tai yra standartinė terapija, skiriama ŪSS turintiems žmonėms [3]. Norint sustiprinti kognityvinės

elgesio terapijos poveikį, gali būti siūloma farmakoterapija. ŪSS gydymas remiasi PTSS gydymo rekomendacijomis [3]. Pirmo pasirinkimo vaistai medikamentiniam PTSS gydymui yra serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SRI). Iš jų daugiausia PTSS gydymo efektyvumo įrodymų turi paroksetinas, fluoksetinas, sertralinas ir venlafaksinas [7]. Antros kartos antipsichotikai, pvz., kvetiapienas, gali būti skiriami pacientams, kuriems gydymas viena KET arba SRI buvo neveiksmingas, taip pat kartu esant nerimo arba depresijos sutrikimui [8]. Be to, yra įrodymų, kad PTSS pacientams, kartu sergantiems ir depresija, elektroimpulsų terapija (EIT) yra naudinga ir gali sumažinti abiejų šių būklių simptomus [9].

Išvados

1. Ūmus stresinis sutrikimas diagnozuojamas, kai jam būdingi simptomai trunka nuo 3 dienų iki 4 savaitių.

2. Ūmus stresinis sutrikimas turi būti diferencijuojamas nuo potrauminio streso, adaptacijos, trumpo psichozinio, organinių ir nuotaikos sutrikimų.

3. Pirmo pasirinkimo ūmaus stresinio sutrikimo gydymas yra į traumą fokusuota kognityvinė elgesio terapija.

Literatūra

1. Bryant RA. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):233-239. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05072blu>
2. Johnson LR, McGuire J, Lazarus R, Palmer AA. Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology* 2012;62(2):638-646. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.004>
3. Bryant RA. The Current Evidence for Acute Stress Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20(12):111. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0976-x>
4. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association* 2013;12(2), 92-98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
5. Fanai M, Khan MAB. Acute Stress Disorder. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809650/>
6. Rothbaum BO, Kearns MC, Price M, et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: a randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure. *Biol Psychiatry* 2012;72(11):957-963. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.002>
7. Bisson JI, Baker A, Dekker W, Hoskins MD. Evidence-based prescribing for post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2020;216(3):125-126. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.40>

8. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, Zhai Y, Qualls C. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2016;173(12):1205-1212. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070967>
9. Kellner CH, Romanella SM. ECT as a Novel Treatment for PTSD. *J ECT* 2019;35(2):e13. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000535>

**ACUTE STRESS DISORDER: DIAGNOSTIC
CRITERIA, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND
TREATMENT**

U. Truskauskaitė

Keywords: acute stress disorder, post-traumatic stress disorder, DSM-5, fear conditioning, cognitive behavioural therapy, exposure therapy.

Summary

Acute stress disorder is a short-term mental health condition that occurs in some people after a traumatic event. This disorder

lasts from 3 days to 4 weeks. It is diagnosed by using the American Psychiatric Association's criteria, which are divided into groups A, B, C, D and E. Acute stress disorder requires that the patient has experienced a traumatic event, whether directly or not, and that 9 or more symptoms from any of the 5 categories (intrusive, mood, dissociation, avoidance and arousal symptoms) have a duration of between 3 days and 4 weeks. Acute stress disorder should be differentiated between post-traumatic stress, adjustment, brief psychotic, organic and mood disorders. Its treatment is based on trauma-focused cognitive therapy and medical treatment with serotonin reuptake inhibitors or second-generation antipsychotics.

Correspondence to: urte.truskau@gmail.com

Gauta 2024-05-15

AORTOS JUNGTIES SU VAINIKINE ARTERIJA LĒTINĖ NEVISIŠKA PAŽAIDA: RIZIKOS VEIKSNIAI, KLINIKINIAI SIMPTOMAI, DIAGNOSTINIAI TYRIMAI IR GYDYMO GALIMYBĖS

Tomas Zubė¹, Tautvydas Kabošis¹, Gediminas Jaruševičius²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: aortos jungties su vainikine arterija pažeida, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai, diagnostika, gydymas, vainikinių arterijų angiografija.

Santrauka

Aortos jungties su vainikine arterija pažeida yra pavojingas vainikinės arterijos stenozės tipas. Šis pažeidimas labai sumažina deguonies prisotinto kraujo srautą į didelius širdies plotus, todėl didėja miokardo infarkto ir staigios mirties rizika. Aptikti juos sudėtinga atliekant vainikinių arterijų angiografiją, o gydymas perkutanine vainikinių arterijų intervencija kelia iššūkių dėl galimo pasipriešinimo balioninei angioplastikai ir netinkamo stento įdėjimo rizikos. Nepaisant šių sunkumų, intervencinis gydymas gali pagerinti gyvenimo kokybę pacientams, sergantiems krūtinės angina, kuriems diagnozuotas aortos jungties su vainikine arterija pažeidimas. Vis dėlto kraujotaką atkuriančio gydymo taktika turi būti vertinama individualiai. Pagrindiniai gydymo metodai apima vainikinių arterijų jungčių suformavimo operaciją arba per odą atliekamą vainikinių arterijų intervenciją.

Įvadas

Aortos jungties su vainikine arterija pažeida (AJVAP) dažniausiai klasifikuojama kaip pažeida, didesnė nei 50 %, ir esanti mažiau nei 3 mm atstumu nuo įeigos į vainikinę arteriją [1]. Ši pažeida yra pavojinga dėl ryškaus hemodinamikos sumažėjimo visoje dešinėje vainikinėje arterijoje (DVA) arba visoje kairėje vainikinėje arterijoje (KVA), t.y. paveikiami dideli širdies raumens aprūpinimo oksigenuotu krauju plotai. AJVAP siejama su didesne miokardo infarkto ir staigios mirties rizika [2]. Problema, kad šiuos pažeidimus sudėtinga pastebėti vainikinių arterijų angiografijos (VAA) metu. Dėl diagnostinių kateterių panirimo į vainikinės arterijos angą gali įvykti VA disekacija. Taip pat AJVAP

sudėtinga gydyti renkantis perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (PVAI) taktiką dėl atsparumo balioninei angioplastikai bei galimo stento išsikišimo į aortą arba per gilaus implantavimo [3,4].

Tyrimo tikslas – apžvelgti naujausius mokslinius straipsnius apie aortos jungties su vainikine arterija pažeidą. Išanalizuoti šios vainikinių arterijų pažeidos rizikos veiksniai, klinikinius simptomus, diagnostinius tyrimo metodus ir galimas gydymo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros analizės aptarimui pasinaudota PubMed (Medline), ScienceDirect, UpToDate duomenų bazėmis, naudojant raktažodžių derinius anglų kalba: aorto-ostial lesion, risk factors, clinical signs, diagnostic methods, treatment options (aortos jungties su vainikine arterija pažeida, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai, diagnostiniai tyrimo metodai, gydymo galimybes).

Tyrimo rezultatai

Rizikos veiksniai. Aortos jungties su vainikine arterija pažeida yra aptinkama rečiau nei kitų VA stenozių tipai. Tačiau AJVAP siejama su didesne širdies išemijos ir staigios mirties rizika [5]. Pagrindiniai rizikos veiksniai: arterinė hipertenzija, dislipidemija, nutukimas, rūkymas, endotelio disfunkcija, cukrinis diabetas, uždegiminių ir imunologinių veiksnių bei genetikos įtaka [6,7]. Įgimtos anomalijos, keliančios tiesioginį išorinį spaudimą, jatrogeninės komplikacijos procedūrų metu, uždegiminis arteritas, infekcinis aortitas, trombozė, embolija, vazospazmas yra galimos neaterosklerozinės AJVAP priežastys [8,9].

Klinikiniai požymiai. Lėtinės AJVAP klinika pasireiškia krūtinės anginos epizodais, dusuliu, bendru nuovargiu, presinkopėmis, sinkopėmis, širdies nepakankamumu, o įvykus trombozei – pasireiškia ūmia miokardo išemija [5,10]. Įta-

riant didelę išeminės širdies ligos riziką, atliekami sudėtingi vaizdo tyrimai, kurie patikslina arba paneigia AJVAP arba kitos VA pažaidos lokalizaciją ir reikšmingumą [8].

Diagnostiniai tyrimai. Aortos jungties su vainikine arterija pažaida diagnozuojama vaizdinių tyrimų pagalba: atliekant vainikinių arterijų angiografiją (VAA) arba vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografiją (VAKTA) [1,8]. Stebima pažaida, didesnė nei 50 %, esanti mažiau nei 3 mm nuo įeigos į vainikinę arteriją [1]. Dažniausiai stebimos fibrozuotos ar kalcifikuotos plokštelės [11] Esant ryškiai krūtinės anginos klinikai ar įtariamam ūminiam išeminiam sindromui, renkamasi VAA. Tačiau atliekant VAA ši pažaida gali būti nepastebėta panirus diagnostiniam kateteriui į vainikinę arteriją. Rekomenduojama atlikti bent kelių projekcijų vaizdus. Taip pat panaudoti frakcinės tėkmės rezervą (FTR) – hemodinamikos reikšmingumo tyrimą [8].

Gydymo galimybės. Atlikus išsamų įvairių veiksnių, tokių kaip stenozės hemodinaminio reikšmingumo, anatominį ypatumą, paciento nusiskundimų, savijautos, gretutinių ligų įvertinimą, apskaičiavus *SYNTAX* balus, supažindinus pacientą su gydymo būdais bei galima baigtimi ir išsiaiškinus jo pasirinkimą, parenkamas optimaliausias revaskularizacinis gydymo būdas. Tai gali būti vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (VAJO) arba per odą atliekama vainikinių arterijų intervencija (PVAI) [12–14]. Lyginant abi procedūras ilguoju laikotarpiu, pastebėta, kad daugiau pakartotinių revaskularizacijų atliekama PVAI grupėje [15]. VAJO rekomenduojama pacientams, sergantiems dauginių vainikinių arterijų liga, turintiems aukštą *SYNTAX* balų sumą arba žemą skilvelių išstūmimo frakciją [16]. PVAI rekomenduojama taikyti pacientams, kurie yra hemodinamiškai nestabilūs, stebima visiška okliuzija ir ūminis vainikinių arterijų sindromas, bei tiems, kuriems VAJO taikyti negalima arba kurie atsisako atviros operacijos [17].

Išvados

1. AJVAP – pavojinga būklė, siejama su didesne miokardo infarkto ir staigios mirties rizika.

2. Pagrindiniai AJVAP išsivystymo rizikos veiksniai yra arterinė hipertenzija, dislipidemija, nutukimas, rūkymas, endotelio disfunkcija.

3. AJVAP dažniausiai pasireiškia krūtinės anginos epizodais, dusuliu, bendru nuovargiu, presinkopėmis, sinkopėmis, širdies nepakankamumu, esant ūminei trombozei – miokardo išemijai būdingais požymiais.

4. Aortos jungties su vainikine arterija pažaida nustatoma atliekant vainikinių arterijų angiografijos arba vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos tyrimus.

5. Pagrindiniai AJVAP gydymo būdai yra VAJO ir PVAI.

Literatūra

1. Saleh M, Jneid H. Percutaneous Coronary Intervention for Coronary Ostial Lesions: Now and Then. *Cardiology* 2023;148:23-6. <https://doi.org/10.1159/000527972>
2. Riley JYJ, Leong K, Mortensen KH, Ariff B, Gopalan D. Native aorto-ostial coronary lesions on CT coronary angiogram. *Br J Radiol* 2021;94. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210211>
3. Percutaneous coronary intervention of specific coronary lesions. *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/percutaneous-coronary-intervention-of-specific-coronary-lesions?search=aorto-ostial%20lesion&source=search_resu&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H7
4. Malaiapan Y, Leung M, White AJ. The role of intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention of complex coronary lesions. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:1371. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-189>
5. Shaik A, Mosleh W, Dahal K, Pickett C, Azrin M. The absence of evidence is not the evidence of absence: A case report on the challenges in diagnosing ostial left main stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2021;97:836-40. <https://doi.org/10.1002/ccd.29191>
6. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int* 2022;72:151-60. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
7. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
8. Riley JYJ, Leong K, Mortensen KH, Ariff B, Gopalan D. Native aorto-ostial coronary lesions on CT coronary angiogram. *British Journal of Radiology* 2021;94. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210211>
9. Nomura R, Yamazaki F, Egawa Y. Syphilitic aortitis: chronic left coronary ostial occlusion and aortic regurgitation with aortitis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:736-9. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01523-y>
10. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
11. Chieffo A, Beneduce A. Percutaneous coronary interventions for ostial left main disease: the future is bright. *EuroIntervention* 2023;18:1393-4. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00007>
12. He Y-M, Shen L, Ge J-B. Fallacies and Possible Remedies of

- the SYNTAX Score. *J Interv Cardiol* 2020;2020:1-7.
<https://doi.org/10.1155/2020/8822308>
13. Riley JYJ, Leong K, Mortensen KH, Ariff B, Gopalan D. Native aorto-ostial coronary lesions on CT coronary angiogram. *Br J Radiol* 2021;94.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20210211>
14. Tajti P, Burke MN, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, et al. Prevalence and Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Ostial Chronic Total Occlusions: Insights From a Multicenter Chronic Total Occlusion Registry. *Canadian Journal of Cardiology* 2018;34:1264-74.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.07.472>
15. Feng S, Li M, Fei J, Dong A, Zhang W, Fu Y, et al. Ten-year outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for multivessel or left main coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2023;18:54.
<https://doi.org/10.1186/s13019-023-02101-y>
16. Davidson LJ, Cleveland JC, Welt FG, Anwaruddin S, Bonow RO, Firstenberg MS, et al. A Practical Approach to Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2119-34.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.034>
17. Guo C-L, Yu X-P, Yang B-G, Li M-M, He J-Q, Li Q, et al. Long-term outcomes of PCI vs. CABG for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:254-60.

AORTO-OSTIAL LESION WITHOUT TOTAL OCCLUSION: RISK FACTORS, CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT OPTIONS

T. Zubė, T. Kabošis, G. Jaruševičius

Keywords: aorto-ostial lesion, risk factors, clinical symptoms, diagnosis treatment, coronary angiography.

Summary

Aorto-ostial lesion is dangerous type of coronary artery stenosis. They significantly reduce oxygen rich blood flow to large heart areas, increasing myocardial infarction and sudden death risks. Detection is challenging with coronary angiography, and treatment with percutaneous coronary intervention is difficult due to resistance to balloon angioplasty and risks of improper stent placement. Despite its difficulties, interventional therapy is a quality-of-life-enhancing treatment option for patients with angina diagnosed with aorto-ostial lesion, however revascularization treatment option must be evaluated individually. The main treatment options are coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention.

Correspondence to: glomerulonephritisacuta@gmail.com

Gauta 2024-05-16

KAIRIOJO SKILVELIO ANEURIZMA: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Greta Žaldokaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: kairiojo skilvelio aneurizma, pseudoaneurizma, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Kairiojo skilvelio aneurizma – tai patologinis kairiojo skilvelio sienelės išsiplėtimas, dažniausiai atsirandantis po transmuralinio miokardo infarkto. Skilvelinės aneurizmos klasifikuojamos į tikrąsias ir pseudoaneurizmas. Didžioji dauguma kairiojo skilvelio aneurizmų neturi simptomų, tačiau tais atvejais, kai simptomai pasireiškia, stebimas nuovargis, dusulys, krūtinės skausmas, palpitacijos, sinkopės bei skysčių susilaikymo požymiai. Kairiojo skilvelio angiografija yra skilvelinės aneurizmos diagnostikos auksinis standartas. Stabilios tikrosios skilvelinės aneurizmos gydomos konservatyviai. Esant simptominiams ar pseudoaneurizmams taikomas chirurginis gydymas.

Įvadas

Kairiojo skilvelio aneurizma yra viena sudėtingiausių komplikacijų, atsirandančių po miokardo infarkto [1]. Skilvelinės aneurizmos atsiradimą lemia transmuralinis miokardo infarktas ir toje vietoje susiformavęs pluoštinis audinys. Pažeista miokardo dalis negali dalyvauti įprastinėje širdies kontrakcijoje ir sistolės metu išsiveržia į išorę. Tai sąlygoja diskinetinės srities išsiplėtimą ir sudaro ploną, apibrėžtą, fibrozinį, kontraktiliškumą praradusį segmentą [2].

Skilvelinės aneurizmos skirstomos į tikrąsias ir pseudoaneurizmas. Tikrąją sudaro židininis visų trijų širdies sienelės sluoksnių išsiplėtimas. Pseudoaneurizmos, dar žinomos kaip klaidingos aneurizmos, yra retos miokardo infarkto komplikacijos, kurias sudaro skilvelio sienelės plyšimas, paprastai nulemtas perikardo sąaugų [3]. Iki 85 proc. tikrųjų kairiojo skilvelio aneurizmų formuojasi ties širdies viršūne bei anteroseptaline sienele. Užpakalinės ar šoninės sienelės aneurizmos aptinkamos ženkliai rečiau ir sudaro 5-10 proc. visų skilvelinių aneurizmų atvejų. Pseudoaneurizmos dažniau apima užpakalinį ar diafragminį paviršių [4].

Dauguma skilvelinių aneurizmų neturi simptomų ir dažniausiai aptinkamos atliekant rutininius tyrimus, tačiau labai

svarbu tarpusavyje atskirti tikrąsias ir pseudoaneurizmas, nes nuo to priklauso gydymo taktikos pasirinkimas [2].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti kairiojo skilvelio aneurizmos diagnostikos bei gydymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška buvo atlikta naudojant PubMed ir Google mokslinčiaus duomenų bazes. Paieškai naudoti raktažodžiai anglų kalba: aneurysm of left ventricle, pseudoaneurysm, diagnostic, treatment (kairiojo skilvelio aneurizma, pseudoaneurizma, diagnostika, gydymas). Straipsnių atrankos kriterijai: parašytas anglų kalba, prieinamas visas tekstas.

Tyrimo rezultatai

Diagnostika. Didžioji dalis skilvelinių aneurizmų neturi simptomų, todėl jų diagnostika dažniausiai būna atsitiktinė, o skilvelio sienelės išsiplėtimas pastebimas atliekant rutininius tyrimus. Skilvelinėms aneurizmoms būdingi tokie klinikiniai simptomai kaip nuovargis, dusulys, krūtinės skausmas, palpitacijos, sinkopė, skysčių susilaikymo sukeltas kulkšnių, pėdų bei pilvo tinimas; insultas, bei galūnių ar visceralinė išemija [2].

Itin svarbūs skilvelinių aneurizmų diagnostikos instrumentiniai tyrimai yra elektrokardiograma (EKG), echokardiografinis tyrimas, angiografija, kompiuterinė tomografija (KT) bei magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) [5].

Elektrokardiograma. Vienas svarbiausių EKG rodmenų yra ST segmento pakilimas, kuris išlieka daugiau nei keletą savaičių po ūminio miokardo infarkto. Dinamikoje atliekamos kardiogramose stebimi stabilūs Q dantelio pokyčiai nekrozės vietose ir T dantelių pokyčiai, kurių amplitudė dinamikoje yra gana žema, lyginant su EKG ūminio miokardo infarkto metu [6].

Echokardiografija. Širdies echokardiografija yra svarbus diagnostinis tyrimas diagnozuojant kairiojo skilvelio aneurizmą, kurio jautrumas ir specifiškumas siekia 90 proc. Širdies viršūnės vaizdai leidžia geriausiai vizualizuoti kairiojo skilvelio aneurizmą, išmatuoti jos dydį, formą, aneurizmos

kaklelio ilgį bei identifikuoti trombozę aneurizmos viduje ar su aneurizma susijusią mitralinę regurgitaciją [6].

Angiografija. Kairiojo skilvelio ventrikulografija yra skilvelinės aneurizmos diagnostikos auksinis standartas, leidžiantis tiksliai nustatyti aneurizmos lokalizaciją, dydį bei padedantis aptikti aneurizmoje besiformuojančius trombus [2].

Širdies KT ar MRT tyrimas. Širdies KT leidžia išgauti ganėtinai ryškius skilvelinės aneurizmos sienelės vaizdus. Sudėtingais atvejais atliekant širdies MRT, galima stebėti miokardo buvimą ar nebuvimą aneurizmos sienelėje ir tokiu būdu identifikuoti tikrosios ar pseudoaneurizmos buvimą [6].

Gydymas. Skilvelinių aneurizmų gydymo metodo pasirinkimą lemia aneurizmos tipas, dydis, lokalizacija, simptomatika, bendra paciento sveikatos būklė, amžius, komplikacijų rizika [2].

Mažoms, vidutinėms ar didelėms, simptomų nesukeliantiems stabilioms kairiojo skilvelio aneurizmoms yra taikomas stebėjimas ir skiriamas konservatyvus gydymas. Gali būti skiriamas antikoaguliacinis gydymas, skirtas aneurizmos maišelyje esančių trombozų tirpymui ar jų profilaktikai [6]. Rekomenduotinas ir kairiosios širdies ertmės krūvį mažinantis gydymas, skiriant AKF inhibitorius ar angiotenzino receptorių blokatorius [5]. Chirurginio gydymo indikacijos esant kairiojo skilvelio aneurizmai yra dokumentuotas išsiplėtimas, didelės apimties aneurizma, krūtinės angina, stazinis širdies nepakankamumas, aritmijos, plyšimas, įgimta aneurizma [2]. Pseudoaneurizmų atvejai yra pavojingi, nes jų didelė plyšimo rizika, todėl gydymui taip pat indikuotina chirurginė intervencija [5]. Negydant kairiojo skilvelio pseudoaneurizmų, mirštamumas siekia iki 50 proc. atvejų [2].

Išvados

1. Dauguma kairiojo skilvelio aneurizmų neturi simptomų ir yra aptinkamos atsitiktinai, atliekant rutininius diagnostinius tyrimus.

2. Skilvelinių aneurizmų diagnostikos auksinis standartas yra kairiojo skilvelio ventrikulografija.

3. Tikrosios skilvelinės aneurizmos dažniausiai yra stabilios ir gydomos konservatyviai. Pseudoaneurizmoms, dėl didelės plyšimo rizikos, taikomas chirurginis gydymas.

Literatūra

- Albuquerque KS, Indiani JMC, Martin MF, Cunha BM e R, Nacif MS. Asymptomatic apical aneurysm of the left ventricle with intracavitary thrombus: a diagnosis missed by echocardiography. *Radiol Bras* 2018;51(4):275-6.
<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0199>

- Sattar Y, Alraies MC. Ventricular Aneurysm. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555955/>
- Ballard DH, Jakerst C, Raptis CA, Pilgram TK, Woodard PK. Myocardial Cut-Off Sign is a Sensitive and Specific Cardiac CT and MRI Sign to Distinguish Left Ventricular Pseudoaneurysms from True Aneurysms. *J Thorac Imaging* 2022;37(1):58-65.
<https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000525>
- Lee CH, Lee DK, Lim SH, Kim H. Anesthetic management during surgery for left ventricular aneurysm and false aneurysm occurring in stage: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2016;69(5):518-22.
<https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.5.518>
- Inayat F, Ghani AR, Riaz I, Ali NS, Sarwar U, Bonita R, ir kt. Left Ventricular Pseudoaneurysm: An Overview of Diagnosis and Management. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018;6:2324709618792025.
<https://doi.org/10.1177/2324709618792025>
- El Ouazzani J, Jandou I. Aneurysm and pseudoaneurysm of the left ventricle. *Ann Med Surg* 2022;75:103405.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103405>

ANEURYSM OF LEFT VENTRICLE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

G. Žaldokaitė

Keywords: aneurysm of left ventricle, pseudoaneurysm, diagnostic, treatment.

Summary

Aneurysm of the left ventricle is a pathological expansion of the left ventricle wall, usually occurring after a transmural myocardial infarction. Ventricular aneurysms are classified into true aneurysms and pseudoaneurysms. The majority of the left ventricle aneurysms are asymptomatic, but in cases when symptoms occur, fatigue, shortness of breath, chest pain, palpitations, syncope and fluid retention are being observed. Left ventriculography is the gold standard in the diagnosis of the left ventricle aneurysm. Stable true ventricular aneurysms are treated conservatively. In the presence of symptomatic or pseudoaneurysms, surgical treatment is applied.

Correspondence to: zalgreta@gmail.com

Gauta 2024-05-14

KARDIOVASKULINĖS KOMPLIKACIJOS PILVO CHIRURGIJOJE

Greta Žaldokaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: kardiovaskulinės komplikacijos po nekardiologinių operacijų, prieširdžių virpėjimas, miokardo infarktas, giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, insultas, širdies sustojimas, koronarinė revaskuliarizacija, kardiovaskulinių komplikacijų rizikos veiksniai, pooperacinis mirštamumas.

Santrauka

Kardiovaskulinės komplikacijos po didžiųjų abdominalinių operacijų siejamos su padidėjusiu sergamumu ir mirtingumu. Iki šiol nėra aiškaus pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų apibrėžimo, todėl susiduriama su jų vertinimo ir valdymo skirtumais. Ilgėjant gyvenimo trukmei ir daugėjant gretutinių ligų, pacientams po didžiųjų pilvo operacijų vis dar išlieka padidėjusi 30 dienų pooperacinių komplikacijų ir mirties rizika. Šių komplikacijų spektras svyruoja nuo mažiau kliniškai reikšmingų, tokių kaip supraventrikulinė aritmija, iki didelės rizikos komplikacijų, tokių kaip miokardo infarktas, plaučių embolija ar širdies sustojimas.

Įvadas

Pooperacinės kardiovaskulinės komplikacijos yra vienos iš kliniškai reikšmingiausių. Jos susijusios su dideliu sergamumu bei mirtingumu [1]. Statistiškai kasmet beveik 5 proc. operuotų pacientų per 30 dienų po nekardiologinės operacijos patiria kardiovaskulines komplikacijas. Ilgėjant gyvenimo trukmei ir daugėjant gretutinių ligų, pacientams po didžiųjų pilvo operacijų vis dar išlieka padidėjusi 30 dienų pooperacinių komplikacijų ir mirties rizika [1]. Iki šiol trūksta patikimų duomenų ir rekomendacijų apie pooperacines kardiovaskulines komplikacijas, jų poveikį pooperaciniam mirtingumui bei prevenciją po didžiųjų pilvo operacijų. Dėl bendro apibrėžimų neatitikimo medicininėje literatūroje nėra konkretaus sutarimo, kokios būklės turėtų būti laikomos pooperacinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijomis. Remiantis standartizuotu perioperacinės medicinos vertinamųjų baigčių tyrimu, į naują širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidautinų baigčių pilvo chirurgijoje sąrašą yra įtrauktos šios komplikacijos: prieširdžių virpėjimas, miokardo infarktas, miokardo pažeidimas, ko-

ronarinė revaskuliarizacija, širdinė mirtis, nemirtinas širdies sustojimas, didieji nepageidaujami širdies reiškiniai, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, insultas [2].

Tyrimo tikslas – remiantis moksline literatūra, apžvelgti dažniausias kardiovaskulines komplikacijas po didžiųjų pilvo operacijų.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalgai atlikta straipsnių paieška PubMed, Google Scholar, ClinicalKey duomenų bazėse. Informacijos paieškai pasitelkti šie raktažodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: cardiovascular complications after non-cardiac surgery, atrial fibrillation, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, cardiac arrest, coronary revascularisation, major adverse cardiac events (kardiovaskulinės komplikacijos po nekardiologinių operacijų, prieširdžių virpėjimas, miokardo infarktas, giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, insultas, širdies sustojimas, vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacija, didieji nepageidaujami širdies reiškiniai).

Tyrimo rezultatai

Prieširdžių virpėjimas. Prieširdžių virpėjimas – tai dažniausiai pasireiškianti nereguliari širdies veikla, galinti sukelti tokias pavojingas komplikacijas kaip krešulių susidarymas širdyje, insultas, širdies nepakankamumas ir kt. Pooperacinis prieširdžių virpėjimas yra įprastinė komplikacija, kurios dažnis skiriasi priklausomai nuo operacijos tipo. Pooperacinių PV dažnis po nekardiologinių operacijų siekia 0,8 – 29 proc. Po nekardiologinių operacijų atsiradęs pooperacinis PV yra susijęs ne tik su ilgesne hospitalizacija, didesne insulto, miokardo infarkto rizika bet ir visų šių veiksnių nulemtu didesniu mirtingumu [3].

Miokardo infarktas. Pooperacinis miokardo infarktas (toliau PMI) yra apibrėžiamas kaip reikšmingas miokardo pažeidimas, pasireiškiantis operacijos metu arba per 30 dienų po operacijos ir yra siejamas su dideliu populiacijos sergamumu bei mirtingumu [4]. Statistiškai PMI po nekardiologinių operacijų pasireiškia nuo 3,5 proc. iki 19,1 proc. operuojamų pacientų [1]. Didžioji dalis PMI, t.y. apie 80

proc., ištinka praėjus 48-72 val. po operacijos, o apie 20 proc. atvejų jis ištinka operacijos metu. Pooperacinis miokardo infarktas dažniausiai neturi simptomų, todėl jis dažnai laiku nepastebimas, nes pooperacinė EKG nėra reguliariai taikoma rutininėje praktikoje [2].

Miokardo pažeidimas. Miokardo pažeidimas po nekardiologinių operacijų apibrėžiamas kaip širdies troponino padidėjimas, viršijantis 99 procentilę, per 30 dienų po operacijos. Šis pažeidimas gali pasireikšti su ar be klinikinių simptomų, būtinų miokardo infarkto diagnozei patvirtinti. Pacientams, turintiems didesnę kardiovaskulinę riziką, miokardo pažeidimo komplikacija pasireiškia 30 kartų dažniau nei miokardo infarktas [5].

Koronarinė revaskuliarizacija. Pooperacinė koronarinė revaskuliarizacija - tai procedūra, taikoma siekiant atkurti kraujotaką išeminėse širdies zonose, kurios atsiranda per 30 dienų po nekardiologinės operacijos. Koronarinė revaskuliarizacija gali būti atliekama perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI) arba chirurginiu aortos ir vainikinių arterijų jungties formavimo būdu. PKI – tai nechirurginė invazinė procedūra, skirta pašalinti vainikinės arterijos susiaurėjimą ar okliuziją ir tokiu būdu pagerinti išeminio audinio aprūpinimą krauju. PKI gali būti atliekama susiaurėjusio segmento praplėtimu, naudojant balioną, arba atliekant stentavimą. Chirurginis aortos ir vainikinių arterijų jungties formavimas taikomas esant didelio laipsnio vainikinių arterijų stenozei ir (arba) kai taikyta perkutaninė koronarinė intervencija buvo neefektyvi [6].

Širdinė mirtis. Širdinė mirtis – tai mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant miokardo infarktą, širdies sustojimą bei koronarinę revaskuliarizaciją), pasireiškusių per 1 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo [7].

Nemirtinas širdies sustojimas. Tai sėkmingas gaivinimas po dokumentuoto ar numanomo skilvelių virpėjimo, ilgalaikės ventrikulinės tachikardijos, asistolijos ar bepulsės elektrinės širdies veiklos, reikalaujančios kardiopulmoninio gaivinimo, farmakologinio gydymo ar defibriliacijos [8]. Širdies sustojimui būdingas staigus sąmonės netekimas, kurį sukelia smegenų kraujotakos sutrikimas, dėl širdies, kaip kraujo siurblio, funkcijos išnykimo [9].

Didieji nepageidaujami širdies reiškiniai. Literatūroje nėra konkretaus didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinių apibrėžimo, tačiau dažniausiai tai apima širdinę mirtį, miokardo infarktą, nemirtiną širdies sustojimą, koronarinę revaskuliarizaciją, ekskliuduojant plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę bei kraujavimą. Ypač didelė rizika patirti antrinius didžiuosius nepageidaujamus širdies reiškinius kyla tiems pacientams, kurie yra sirgę ar šiuo metu serga širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis [10].

Plaučių embolija. Plaučių embolija – tai staigi plaučių

arterijos obstrukcija, kurią gali sukelti embolas, atkeliavęs iš apatinės galūnės ar dubens srities venų. Tai yra trečia dažniausia hospitalizuotų pacientų mirties priežastis, susijusi su širdies ir kraujagyslių sistema Vakarų Europoje, po miokardo infarkto ir insulto. Kliniškai plaučių embolija gali būti visiškai besimptomė arba pasireiškianti tipiniais dusulio (81 proc.), pleurinio krūtinės skausmo, tachikardijos (70 proc.) ar sinkopės simptomais [11]. Esant plaučių embolijai, itin svarbi ankstyva diagnostika ir intervencija, kadangi didžioji dalis ūminės plaučių embolijos atvejų pasireiškia per pirmąsias valandas ar dienas, o daugiau nei 70 proc. mirčių įvyksta per pirmąją valandą. Didesnę plaučių embolijos riziką patiria pacientai, kuriems diagnozuotas navikas, neseniai buvo atlikta operacija, bei tie, kurie yra linkę į hiperkoaguliaciją [12].

Giliųjų venų trombozė. Giliųjų venų trombozė (GVT) – tai krešulio formavimasis giliuosiose venose, dažniausiai kojose, tačiau gali pasireikšti ir rankose, mezenterinėse ar smegenų venose. Statistiškai GVT yra trečia dažniausia kardiovaskulinė liga, po širdies sustojimo ir insulto. GVT pasireiškia asimetrišku galūnių tinimu, šiluma bei skausmu [13]. Yra sukurtos specialios GVT rizikos vertinimo sistemos. Pavyzdžiui, Wels'o sistema, kurią sudaro 10 kriterijų: sutinusi visa koja; aktyvus vėžinis procesas; operacija ar imobilizacija per praėjusias 4 sav.; blauzdos tinimas >3cm; kolateralinės (nevarikozinės) paviršinės venos; lokalus tempimas venų projekcijoje; įspaudžiama edema pažeistoje kojoje; paralyžius, parėzė ar apatinių galūnių imobilizacija; anksčiau buvusi dokumentuota GVT; galima alternatyvi diagnozė. Pooperacinė venų trombozės rizika yra didžiausia pirmąsias 90 dienų po operacijos [14].

Insultas. Pooperacinis insultas mokslinėje literatūroje apibrėžiamas kaip išeminės ar hemoraginės kilmės smegenų kraujotakos sutrikimas, kuris pasireiškia 30 dienų po operacijos [15]. Tai itin pavojinga komplikacija, siejama su dideliu populiacijos sergamumu ir mirtingumu, siekiančiu nuo 20 iki 60 proc atvejų. Maždaug 50 proc. pooperacinio insulto atvejų pasireiškia 1-3 dieną po operacijos [16]. Didžioji dauguma pooperacinių insultų yra išeminiai, pirmiausia emboliniai, po kardiologinių ar karotidinių operacijų, ir emboliniai arba tromboziniai po nekardiologinių operacijų. Hemoraginiai insultai sudaro 1-4% visų pooperacinių insultų. Pooperacinio insulto atvejai po planinių nekardiologinių operacijų pacientams, vyresniems nei 65 metų, siekia 7% [16].

Išvados

1. Ilgėjanti gyvenimo trukmė ir didėjantis gretutinių susirgimų skaičius lemia didesnę pooperacinių kardiovaskulinių komplikacijų po didžiųjų abdominalinių operacijų riziką.
2. Dažniausios pooperacinės kardiovaskulinės kompli-

kacijos po abdominalinės srities operacijų yra prieširdžių virpėjimas, miokardo infarktas, miokardo pažeidimas, koronarinė revaskuliarizacija, širdinė mirtis, nemirtinas širdies sustojimas, didieji nepageidaujami širdies reiškiniai, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, insultas.

Literatūra

- Gao L, Chen L, He J, Wang B, Liu C, Wang R, ir kt. Perioperative Myocardial Injury/Infarction After Non-cardiac Surgery in Elderly Patients. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:910879. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.910879>
- Beattie WS, Lalu M, Boccock M, Feng S, Wijeyesundera DN, Nagele P, ir kt. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br J Anaesth* 2021;126(1):56-66. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091220307807>
- Prince-Wright LH, Akinyemi O, Nnorom SO, Bauer ES, Cornwall III EE, Fullum TM. Postoperative atrial fibrillation following non-cardiac surgery: Predictors and risk of mortality. *Am J Surg* 2022;224(4):1062-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2022.07.010>
- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373(23):2258-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502824>
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, ir kt. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev* 2019;27(6):267-73. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000254>
- Bachar BJ, Manna B. Coronary Artery Bypass Graft. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507836/>
- Yow AG, Rajasurya V, Sharma S. Sudden Cardiac Death. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507854/>
- Gomella LG, Haist SA. Common Emergencies. Gomella and Haist's Clinician's Pocket Reference. New York, McGraw Hill LLC 2022. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202111784
- Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22:150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989415/> <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2060-7>
- Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus* 2019;11(7):e5280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695291/>
- Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med* 2019;19(3):243-7. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-3-243>
- Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020;26(2):65-71. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.19-00158>
- Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, ir kt. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(Suppl 3):S276-84. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.01>
- Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, ir kt. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg WJES* 2016;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0078-1>
- Lindberg AP, Flexman AM. Perioperative stroke after non-cardiac, non-neurological surgery. *BJA Educ* 2021;21(2):59-65. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.09.003>
- Rohatgi N. Cerebrovascular Disease. Cohn SL. Decision Making in Perioperative Medicine: Clinical Pearls New York: McGraw Hill 2021. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1179531470

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ABDOMINAL SURGERY

G. Žaldokaitė

Keywords: cardiovascular complications after non-cardiac surgery, atrial fibrillation, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, cardiac arrest, coronary revascularisation, major adverse cardiac events.

Summary

Cardiovascular complications after major abdominal surgery are associated with increased morbidity and mortality. To date, there are no clear definitions of postoperative cardiovascular complications, so there are differences in their assessment and management. With increase of life expectancy and comorbidities, patients after major abdominal surgery still remain an increased risk of 30 days postoperative complications and death. The range of manifestation of these complications varies from less clinically significant, such as supraventricular arrhythmia to high-risk complications such as myocardial infarction, pulmonary embolism, or cardiac arrest.

Correspondence to: zalgreta@gmail.com

Gauta 2024-05-14

KONSTRIKCINIS PERIKARDITAS: ETIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA IR PATOFIZIOLOGIJA

Greta Žaldokaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: konstrikcinis perikarditas, etiologija, epidemiologija, patofiziologija.

Santrauka

Konstrikcinis perikarditas yra reta uždegiminė liga, kuriai būdingas perikardo randėjimas, fibrozė ir kalcifikacija, nulemianti diastolinę disfunkciją, dėl kurios atsiranda mažas širdies tūris ir išsivysto širdies nepakankamumas. Vakarų pasaulyje dažniausi konstrikcinio perikardito etiologiją lemiantys veiksniai yra idiopatinė eiga, virusinė infekcija, kardiochirurginės operacijos bei tarpuplaučio spindulinis gydymas. Besivystančiose šalyse pagrindinė konstrikcinio perikardito priežastis yra tuberkuliozė. Konstrikciniu perikarditu dažniau serga vyrai nei moterys.

Įvadas

Konstrikcinis perikarditas – tai reta uždegiminė liga, sudaranti apie 0,5-2% visų širdies ligų [1]. Šiai ligai būdingas visceralinių ir parietalinių lapelių susiliejimas. Perikardo maišelis tampa pluoštiniu arba fibrokalcifikuotu elastingumą praradusiu audiniu, kuris sutrikdo skilvelių užsipildymą [2]. Tikrasis konstrikcinio perikardito paplitimas nėra aiškiai apibrėžtas, tačiau žinoma, kad maždaug 9% pacientų, sergančių ūminiu perikarditu, susiduria su konstrikcinio perikardito komplikacija. Išsivystančiose šalyse pagrindine konstrikcinio perikardito priežastimi laikoma idiopatinė eiga ar virusinės infekcijos. Besivystančiose šalyse konstrikcinio perikardito atsiradimą lemia tuberkuliozė [3]. Klinikinis konstrikcinio perikardito pasireiškimas gali būti ūminis, poūmis ir lėtinis su tipiškais dusulio, nuovargio, apatinės galūnės edemos bei meteorizmo simptomais [4].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinės literatūros duomenimis apžvelgti konstrikcinio perikardito etiologiją, epidemiologiją bei patofiziologiją.

Tyrimo metodai

Mokslinės literatūros paieška buvo atlikta naudojant PubMed ir Google Scholar duomenų bases. Paieškai naudoti

raktažodžiai anglų kalba: constrictive pericarditis, etiology, epidemiology, treatment (konstrikcinis perikarditas, etiologija, epidemiologija, gydymas). Straipsnių atrankos kriterijai: parašytas anglų kalba, prieinamas visas tekstas.

Tyrimo rezultatai

Etiologija. Išsivystančiose šalyse pagrindinė konstrikcinio perikardito priežastis yra idiopatinė arba virusinė infekcija, kurios dažnis siekia nuo 40% iki 60% atvejų. Tai yra gana dažna komplikacija po kardiochirurginių operacijų. Pacientams, gydomiems radiacine terapija, konstrikcinis perikarditas pasireiškia nuo 2% iki 30% atvejų [5]. Retesnės priežastys yra jungiamojo audinio sutrikimai, apimantys 3-7% atvejų, bei bakterinės infekcijos, sudarančios 3%-6% atvejų [3]. Besivystančiose šalyse pagrindine konstrikcinio perikardito priežastimi išlieka tuberkuliozė [3]. Ši liga taip pat siejama su jungiamojo audinio ligomis, tokiomis kaip reumatoidinis artritas ar sisteminė raudonoji vilkligė. Daugeliu atvejų konstrikcinio perikardito etiologija gali likti nenustatyta ir priskirta asimptominiam virusinio perikardito epizodui [6].

Epidemiologija. Maždaug 9% pacientų, sergančių ūminiu perikarditu, atsiranda konstrikcinių procesų sąlygota būklė. Besivystančiose šalyse labiausiai paplitusi konstrikcinio perikardito priežastis yra infekcinės kilmės, sukeliamą tuberkuliozės. Suaugusieji šia liga serga retai, o vaikų amžiaus grupėje konstrikcinis perikarditas yra labai reta liga. Dažniausiai serga pacientai, kuriems buvo atlikta širdies operacija, ir tai sudaro 0,2%-0,4% atvejų [3]. Pagal lytį konstrikcinis perikarditas dominuoja vyrų populiacijoje santykiu 3:1. Sergamumas, priklausomai nuo rasės, nėra žinomas [7].

Patofiziologija. Konstrikcinio perikardito patofiziologija apima perikardo ertmės obliteraciją granuliaciniu audiniu, kuris gali atsirasti gydant ūminį fibrininio ar serozinio perikardito epizodą arba dėl perikarde esančio eksudato rezorbcijos. Laikui bėgant, granuliacinis audinys palaipsniui susitraukia, apgaubia širdį ir taip pat gali tapti kalcifikuotas. Rigidiškas perikardas riboja skilvelių prisipildymą, nes elas-

tinga perikardo riba yra ženkliai mažesnė nei nepažeisto perikardo. Skilvelių užsipildymas ankstyvos diastolės metu nėra sutrikdytas. Prispildymo defektas atsiranda, kai pasiekama perikardo elastingumo riba, skirtingai nei širdies tamponados metu, kai skilvelių prispildymas yra ribotas visos diastolės metu, vystosi širdies nepakankamumas. Dėl didelio veninio spaudimo, mažo širdies minutinio tūrio ir pulsinio spaudimo atsiranda skysčių susilaikymas, stebimas ascitas bei periferinės edemos [6].

Išvados

1. Konstriktinis perikarditas yra reta uždegiminė liga, dažniausiai nulemta idiopatinų, virusinių, chirurginių ar su radioterapija susijusių priežasčių.

2. Pagrindinis konstriktinio perikardito patofiziologinis mechanizmas yra perikardo maišo peraugimas fibrokalci-fikuotu pluoštu, trikdančių skilvelių prispildymą vėlyvos diastolės metu.

Literatūra

- Karima T, Nesrine BZ, Hatem L, Skander BO, Raouf D, Selim C. Constrictive pericarditis: 21 years' experience and review of literature. *Pan Afr Med J* 2021;38:141. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.141.22884>
- Chang SA, Oh JK. Constrictive Pericarditis: A Medical or Surgical Disease? *J Cardiovasc Imaging* 2019;27(3):178-86. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e28>
- Restelli D, Carerj ML, Bella GD, Zito C, Poleggi C, D'Angelo T, ir kt. Constrictive Pericarditis: An Update on Noninvasive Multimodal Diagnosis. *J Cardiovasc Echography* 2023;33(4):161-70. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_61_23
- Garcia MJ. Constrictive Pericarditis Versus Restrictive Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016;67(17):2061-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.076>
- Matshela MR. Constrictive pericarditis: prevention and treatment. *e-Journal of Cardiology Practice* 2017;15(24). <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Constrictive-pericarditis-prevention-and-treatment>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Constrictive-pericarditis-prevention-and-treatment>
- Yadav NK, Siddique MS. *Constrictive Pericarditis*. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459314/>
- Fernandes F, de Melo DTP, Ramires FJA, Dias RR, Tonini M, Fernandes VS, et al. Importance of Clinical and Laboratory Findings in the Diagnosis and Surgical Prognosis of Patients with Constrictive Pericarditis. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(5):457-65. <https://doi.org/10.5935/abc.20170147>

CONSTRICTIVE PERICARDITIS. ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

G.Žaldokaitė

Keywords: constrictive pericarditis, etiology, epidemiology, pathophysiology.

Summary

Constrictive pericarditis is a rare chronic inflammatory disease with chronic scarring, fibrosis and calcification of pericardium associated with diastolic dysfunction leading to low cardiac output and the development of heart failure. In Western world the most common factors determining the etiology of constrictive pericarditis are idiopathic course, viral infection, cardiac surgery, and mediastinal radiation therapy. In developing countries tuberculosis is a main cause of constrictive pericarditis. Constrictive pericarditis is more common for male.

Correspondence to: greta.zaldokaite@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-05-14

SHONE KOMPLEKSAS: STRUKTŪRA, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Greta Žaldokaitė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Shone kompleksas, aortos koarktacija, parašutinis mitralinis vožtuvas, bikuspidinis mitralinis vožtuvas, subaortinė stenozė, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Tikslas. Išanalizuoti ir apibendrinti mokslinėje literatūroje aprašomas Shone kompleksui būdingas anomalijas, jų diagnostiką ir gydymą.

Rezultatai. Shone kompleksas – tai grupė kairiosios širdies obstrukcinių anomalijų, kurios bendrai vadinamos Shone sindromu. Šis kompleksas apima keturis kairiosios širdies pažeidimus: viršvožtuvinį kairiojo prieširdžio žiedą, „parašutinį“ mitralinį vožtuvą, raumeninę arba membraninę subaortinę stenozę bei aortos koarktaciją. Šie pažeidimai palapsniui gali blogėti ir sukelti reikšmingus širdies nepakankamumo simptomus, plautinę hipertenziją ar aritmijas. Chirurginio gydymo apimtis gali būti labai įvairi, pradedant viena procedūra – aortos lanko taisymu ir baigiant kelių procedūrų kombinacija, kuri apima aortos koarktacijos korekciją, mitralinio vožtuvo keitimą bei aortos valvotomiją. Kai kuriais atvejais pacientams gali prireikti daugkartinių chirurginių intervencijų dėl pasikartojančių kairiosios širdies pusės obstrukcinių pažeidimų [1].

Išvados. Shone komplekso diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais simptomais ir patvirtinama elektrokardiografijos arba magnetinio rezonanso tyrimais. Gydymo taktika individuali, pasirenkama priklausomai nuo anomalijų pobūdžio ir sunkumo.

Įvadas

Shone kompleksas – tai reta, įgimta širdinė malformacija, pasireiškianti mažiau nei 1 proc. pacientų, turinčių įgimtas širdies ligas [1]. Šis kompleksas apima keturias kairiosios širdies struktūrų obstrukcines anomalijas: t.y.: parašutinį mitralinį vožtuvą, viršvožtuvinį kairiojo prieširdžio žiedą, raumeninę arba membraninę subaortinę stenozę bei aortos koarktaciją. Esant visam kompleksui, matomi keturių struktūrų pažeidimai, o ne viso komplekso atvejais pasireiškia trijų ir mažiau struktūrų pažeidimai [2]. Remiantis

Monrealio širdies instituto duomenimis, nuo 1982 iki 2014 metų buvo registruoti 4189 pacientai, turintys įgimtą širdies ligą, iš kurių 28 buvo viso arba dalinio Shone komplekso atvejai. Iš 28 pacientų tik 39 proc. Shone kompleksas buvo diagnozuotas anksčiau [3]. Keliama hipotezė, kad pagrindinė Shone komplekso patogenezės priežastis yra kairiojo skilvelio įtekamojo trakto sutrikimas, atsirandantis dėl įgimtos mitralinio vožtuvo anomalijos embriogenezės metu, dėl kurios nepakankamai išsivysto kairiojo skilvelio ertmė. Ilgą laiką tai buvo idiopatinė liga, tačiau naujausių tyrimų duomenimis, buvo pastebėta, kad 11 proc. Shone komplekso atvejų buvo susiję su MYH6 geno de novo mutacijomis, koduojančiomis širdies alfa-miozino sunkiąją grandį, kuri yra itin aktyviai ekspresuojama embriono širdyje [4].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir apibendrinti mokslinėje literatūroje aprašomas Shone kompleksui būdingas anomalijas, jų diagnostiką ir gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška buvo atlikta naudojant PubMed ir Google Scholar duomenų bazes. Paieškai naudoti raktažodžių deriniai anglų kalba: Shone complex, supravalvular ring of the left atrium, parachute mitral valve, muscular or membranous subaortic stenosis, and a coarctation of the aorta, diagnostics, treatment (Shone kompleksas, kairiojo prieširdžio viršvožtuvinis žiedas, parašutinis mitralinis vožtuvas, subaortinė stenozė ir aortos koarktacija, diagnostika, gydymas).

Tyrimo rezultatai

Parašutinis mitralinis vožtuvas. Normalus mitralinis vožtuvas turi du burių lapelius ir du papildinius raumenis: anterolateralinį ir posterolateralinį. Kiekvienos burės chorda jungiasi su atskirais papildiniais raumenimis, tačiau, esant parašutinio mitralinio vožtuvo anomalijai, chordos prisijungia tik prie vieno papildinio raumens (dažniausiai posterolateralinio), taip suformuodamos piltuvo formos vožtuvą. Esant šiai deformacijai, anterolateralinio papildinio raumens paprastai nebūna [1]. Ši deformacija atsiranda pirmajame nėštumo trimestre. Vietoje dviejų susiformuoja tik vienas papildinis

raumuo, o chordos, kurios tęsiasi nuo vožtuvo lapelių, tampa trumpesnės ir storesnės. Visa tai sukelia ribotą mitralinio vožtuvo atsidarymą ir funkcinę mitralinio vožtuvo stenozę [1].

Subaortinė stenozė. Tai retas sutrikimas, paprastai nustatomas naujagimiams, kuriems pasireiškia ir kitos įgimtos širdies anomalijos [5]. Daugumai naujagimių, turinčių subaortinę stenozę, gimimo metu simptomų nebūna, o kai kuriais atvejais girdimas ūžesys. Kūdikiams, kuriems pasireiškia simptomai, dažnai stebimas dusulys, susijęs su fiziniu krūviu, pastangų sinkopė, ortopnėja bei staigi širdies mirtis. Kūdikiams, turintiems sunkaus laipsnio kairiojo skilvelio nutekamojo trakto obstrukciją, gali pasireikšti ir širdies nepakankamumas [5]. Daugeliu atvejų po aortos vožtuvu yra membrana (dažniausiai raumeninė), kuri sukelia fiksuotą kraujotakos obstrukciją per kairiojo skilvelio nutekamąjį traktą [8]. Ši deformacija sukelia nuo 8 iki 20 proc. kairiojo skilvelio nutekamosios obstrukcijos. Dažniausiai (90 proc.) susiaurėjimas yra diskretiškas, o likusi kairiojo skilvelio nutekamojo trakto dalis yra difuziškai hipoplastiška ir tunelio formos. Tam tikrais atvejais membrana gali būti cirkuliaciškai arba pusmėnulio formos, kuri gali įsiterpti į aortos vožtuvo apačią arba priekinę mitralinio vožtuvo burės dalį. Tai lemia vožtuvo burės struktūrinį iškraipymą ir sukelia antrinę regurgitaciją [7].

Aortos koarktacija. Tai įgimtas aortos susiaurėjimas. Statistika rodo, kad aortos koarktacija pasireiškia 4 iš 10 000 gyvų naujagimių ir sudaro nuo 4 iki 8 proc. visų įgimtų širdies ydų. Klinika priklauso nuo amžiaus, kuriame diagnozuojama aortos koarktacija, taip pat nuo susiaurėjimo laipsnio ir kolateralinės kraujotakos [7].

Diagnostika. Shone komplekso diagnozė grindžiama klinikiniais simptomais, tokiais kaip naujagimių mitybos sunkumai, kvėpavimo sutrikimai ir šokui būdinga išvaizda, kuri atsiranda dėl sutrikusios širdies funkcijos. Ši diagnozė turi būti patvirtinama elektrokardiografijos ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimais. Nors dauguma atvejų yra aptinkami vaikystėje, yra ir tokių, kurie diagnozuojami jau suaugusiems pacientams [10].

Gydymas. Shone komplekso gydymas priklauso nuo anomalijų kiekio ir jų sunkumo, todėl kiekvienas širdies pažeidimas iš pradžių turi būti vertinamas atskirai, o po to analizuojamas kaip visuma, siekiant išsiaiškinti patofiziologinę reikšmę ir pasirinkti tinkamą gydymo metodą. Konkrečios chirurginės procedūros Shone komplekso gydymui nėra. Kiekvieno paciento gydymas priklauso nuo pasireiškusių anomalijų ir jų sunkumo [1]. Chirurginio gydymo apimtis gali būti labai įvairi, pradedant viena procedūra – aortos lanko taisymu, baigiant kelių procedūrų deriniu, kuris apima aortos koarktacijos korekciją, mitralinio vožtuvo keitimą bei aortos valvotomiją. Kai kuriais atvejais pacientams gali

prireikti daugkartinių chirurginių intervencijų dėl pasikartojančių kairiosios širdies pusės obstrukcinių pažeidimų [1].

Išvados

1. Shone kompleksą sudaro keturios pagrindinės kairiosios širdies struktūrų obstrukcinės anomalijos: parašūtinis mitralinis vožtuvas, viršvožtuvinis kairiojo prieširdžio žiedas, raumeninė arba membraninė subaortinė stenozė bei aortos koarktacija.

2. Shone komplekso diagnozė grindžiama klinikiniais simptomais ir turi būti patvirtinama elektrokardiografijos ir (arba) magnetinio rezonanso instrumentiniais tyrimais.

3. Nėra vienos konkrečios chirurginės procedūros, skirtos Shone komplekso gydymui, todėl gydymo taktika pasirenkama individualiai, priklausomai nuo pasireiškusių anomalijų ir jų sunkumo.

Literatūra

1. Dobija N. Shone Complex. Spaeth JP, Berenstein LK, Ed. *Congenital Cardiac Anesthesia: A Case-based Approach*. Cambridge: Cambridge University Press 2021:129-36. <https://doi.org/10.1017/9781108657341.021>
2. Verma M, Chavhan R, Kumar S, Seth S. An unusual case of Shone's complex in an adult depicted on computed tomography angiography. *J Card Surg* 2021;36(8):2956-7. <https://doi.org/10.1111/jocs.15635>
3. Aslam S, Khairy P, Shohoudi A, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, ir kt. Shone Complex: An Under-recognized Congenital Heart Disease With Substantial Morbidity in Adulthood. *Can J Cardiol* 2017;33(2):253-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.005>
4. Sinfield S, Ranasinghe S, Wang S, Mendoza F, Khoynezhad A. Shone's complex and aortic dissection: case report and review of a rare, underdiagnosed congenital heart disease. *J Cardiothorac Surg* 2022;17(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01768-z>
5. Cohen J, Ezon D, Stern K, Zaidi AN. *Left Heart Obstructive Lesions*. Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld J, et al. *Fuster and Hurst's The Heart 15e*. New York, NY: McGraw-Hill Education 2022. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1202452339
6. Mulla S, Siddiqui WJ. Subaortic Stenosis. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526085/>
7. Doshi AR, Chikkabyrappa S. Coarctation of Aorta in Children. *Cureus* 2018;10(12):e3690. <https://doi.org/10.7759/cureus.3690>
8. Shehatha JS, Taha AY, Mirza AJ. Late Shone complex: A case report and literature review. *J Egypt Soc Cardio-Thorac Surg* 2018;26(2):133-5. <https://doi.org/10.1016/j.jescts.2018.03.007>

**SHONE COMPLEX: STRUCTURE,
DIAGNOSTICS AND TREATMENT****G. Žaldokaitė**

Keywords: Shone complex, supralvalvular ring of the left atrium, “parachute” mitral valve, muscular or membranous subaortic stenosis, and a coarctation of the aorta, diagnostics, treatment.

Summary

Shone’s complex is a group of left-sided, typically obstructive, lesions of the heart, also referred to as Shone’s syndrome. Shone’s complex is described as four left-sided heart lesions consisting of a supralvalvular ring of the left atrium, a “parachute” mitral valve, muscular or membranous subaortic stenosis, and a coarctation of the aorta. Lesions may progressively worsen over time, causing significant heart failure symptoms, pulmonary hypertension, and

arrhythmias. Surgical intervention may range from a single intervention such as aortic arch repair to a combination of multiple procedures such as repair of aortic coarctation along with mitral valve repair and aortic valvotomy. In severe cases patients may require multiple surgeries for recurrent left-sided obstructive lesions, including mitral and/or aortic valve replacements.

Correspondence to: greta.zaldokaite@stud.mf.vu.lt

Gauta 2024-05-14

MIKROBIOMA IR PSICHIKOS SUTRIKIMAI: DEPRESIJA, NERIMAS, ŠIZOFRENIJA

Paulius Varnas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: mikrobioma, psichiatrija, šizofrenija.

Santrauka

Ryšys tarp psichikos sutrikimų ir žarnyno mikrobiomo sulaukė didelio mokslinio dėmesio dėl svarbaus žarnyno ir smegenų ašies vaidmens, apimančio virškinamojo trakto ir centrinės nervų sistemos sąveiką.

Tikslas. Ištirti, kaip žarnyno mikrobiomo pokyčiai gali paveikti psichikos sutrikimus, tokius kaip depresija, nerimas ir šizofrenija.

Medžiaga ir metodai. Naudotasi PubMed duomenų baze. Paieškai pasirinktas raktažodžių derinys anglų kalba „psychiatry and microbiome“ (psichiatrija ir mikrobioma). Išvados. Ryšys tarp psichikos sutrikimų ir žarnyno mikrobiomo yra sudėtingas ir daugialypis. Nors buvo padaryta didelė pažanga bandant suprasti šį ryšį, reikia atlikti daugiau tyrimų, siekiant išsiaiškinti tikslus mechanizmus ir sukurti mikrobiomu pagrįstas gydymo strategijas. Geresnis žarnyno ir smegenų ašies sąveikos supratimas galėtų sudaryti sąlygas naujiems psichikos sutrikimų gydymo būdams, galintiems pagerinti daugelio žmonių gyvenimo kokybę.

Įvadas

Žmogaus žarnyne randama didžiulė įvairovė bakterijų, kurios kartu sudaro žarnyno mikrobiomą [1,2]. Per pastaruosius keliolika metų įrodytas ryšys tarp žarnyno mikrobiomos ir centrinės nervų sistemos [1,2]. Šis ryšys veikia neuroūdegimines reakcijas, streso atsaką, neuromoduliaciją. Žarnyno bakterijos veikia sintetindamos neurotransmitorius ir išskirdamos metabolitus, kurie gali stimuliuoti centrinę nervų sistemą (CNS), taip pat paveikti ir imuninę sistemą [1,2,8]. Tik visai neseniai dėmesys nuo mikrobiomos įtakos gastrointestiniams susirgimams, diabetui ir nutukimui nukrypo į psichiatrinius susirgimus [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti dabartinių tyrimų išvadas apie tai, kaip žarnyno mikrobiomo pokyčiai gali paveikti psichikos sutrikimus, tokius kaip depresija, nerimas ir šizofrenija [3,4,7].

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros šaltinių paieška, atranka ir analizė. Naudota PubMed duomenų bazė, paieškai pasirinkus raktažodžių derinį anglų kalba „psychiatry and microbiome“ (psichiatrija ir mikrobioma). Atrinkti ir išanalizuoti 9 straipsniai, atitikę atrankos kriterijus: paskelbti anglų kalba, prieinamas visas tekstas, pavadinimas ir santrauka atitiko tyrimo temą. Didžioji dalis atrinktų studijų tiria išmatų mikrobiomą, gilinantis į bakterijų rūšių įvairovę ir kiekį.

Rezultatai

Žarnyno ir smegenų ašis. Ši ašis apima sudėtingą centrinės nervų sistemos, žarnyno nervų sistemos ir žarnyno mikrobiotos sąveiką [1]. Ji veikia įvairias kūno funkcijas, įskaitant imuninį atsaką, endokrininę signalizaciją ir nervinius kelius [1,8]. Pagrindiniai šios ašies komponentai yra klajoklis nervas, pagumburio-hipofizės-antinksčių (HPA) ašis ir mikrobiniai metabolitai, tokie kaip trumposios grandinės riebalų rūgštys (SCFA) [1,2,8].

Mikrobiomas ir depresija. Depresija yra vienas iš labiausiai paplitusių psichikos sutrikimų [4,8]. Tyrimų rezultatai parodė, kad disbiozė arba žarnyno mikrobuų disbalansas gali prisidėti prie jos patogenezės [3,4]. Asmenims, sergantiems didžiąja depresija (MDD), dažnai pasikeičia žarnyno mikrobiotos sudėtis, įskaitant sumažėjusią bakterijų įvairovę ir tam tikrų jų rūšių disbalansą [4]. Pavyzdžiui, depresija sergančių pacientų organizme buvo pastebėtas *Firmicutes* sumažėjimas ir *Bacteroidetes* kiekio padidėjimas [4]. Be to, probiotikai ir prebiotikai gali sumažinti depresijos simptomus, reguliuodami žarnyno mikrobiotą ir mažindami uždegimą [5,8].

Mikrobiomas ir nerimas. Nerimo sutrikimai taip pat yra susiję su žarnyno mikrobiomo pokyčiais [2,9]. Tyrimai parodė, kad nerimą patiriančių asmenų žarnyno mikrobiotos profiliai skiriasi, palyginti su sveikais kontrolinių grupių žmonėmis [9]. Tyrimai su gyvūnais taip pat parodė, kad pelėms, kurioms trūksta žarnyno mikrobiotos, būdingas padidėjusį nerimą primenantis elgesys [9]. Šį nerimą galima sumažinti, kolonizuojant jų žarnas specifinėmis bakterijų

padermėmis [9]. Tai įrodo svarbią žarnyno mikrobiotos gali- mybę reguliuoti su nerimu susijusį elgesį, veikiant HPA ašies mechanizmus ir neurotransmiterių gamybą [2,9].

Mikrobiomas ir šizofrenija. Šizofrenija yra sudėtingas psichikos sutrikimas, kuriam būdingi tokie simptomai kaip haliucinacijos, kliesdesiai ir pažinimo sutrikimai [7]. Yra naujų įrodymų, kad žarnyno mikrobiomas gali turėti įtakos šizofrenijos vystymuisi ir būklės sunkumui [7]. Šizofrenija sergančių pacientų žarnyno mikrobiotos sudėtis dažnai keičiasi, o tai gali turėti įtakos neurouždegimui ir neurotransmiterių keliams, susijusiems su sutrikimu [7,8]. Kai kurie tyrimai taip pat parodė, kad probiotikai gali padėti pagerinti pažinimo funkciją ir sumažinti šizofrenija sergančių pacientų simptomų sunkumą [7].

Sąveikos mechanizmai. Žinoma keletas mechanizmų, kurie paaiškina, kaip žarnyno mikrobiomas gali turėti įtakos psichikos sutrikimams [1,2,8]. Tai neuromediatorių gamyba, imuninė moduliacija, metabolitų gamyba ir HPA ašies reguliavimas [1,2,8].

Neuromediatorių gamyba. Žarnyno bakterijos gamina neurotransmiterius, tokius kaip serotoninas, dopaminas ir gama-aminosviesto rūgštis (GABA), kurie yra svarbūs nuotais ir kognityvinių funkcijų reguliavimui [1,2].

Imuninė moduliacija. Žarnyno mikrobiomas daro įtaką imuniniam atsakui, o disbiozė gali sukelti lėtinį uždegimą, kuris yra susijęs su įvairiomis psichikos ligomis [8].

Metabolitų gamyba. Mikrobuų metabolitai, tokie kaip SCFA, turi neuroaktyvių savybių ir gali paveikti smegenų funkciją bei elgesį [1,2].

HPA ašies reguliavimas. Žarnyno mikrobiomas gali modifikuoti atsaką į stresą, veikdamas HPA ašį, tuo paveikdamas kortizolio kiekį ir su stresu susijusį elgesį [1,2,8].

Išvados

1. Ryšys tarp psichikos sutrikimų ir žarnyno mikrobiomo yra sudėtingas ir daugialypis. Nors buvo padaryta didelė pažanga siekiant suprasti šią sąveiką, reikia atlikti daugiau tyrimų, kad būtų išsiaiškinti konkretūs mechanizmai ir sukurtos mikrobiomu pagrįstos gydymo strategijos.

2. Geresnis žarnyno ir smegenų ašies sąveikos supratimas galėtų sudaryti sąlygas naujems psichikos sutrikimų gydymo būdams, galintiems pagerinti daugelio žmonių gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology* 2015;28(2): 203.
2. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* 2013;36(5):305-312.

- <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
3. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 82:109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
 4. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 2015;48:186-194. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
 5. Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry* 2015;28(1):1-6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000117>
 6. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLOS Biology* 2008;6(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
 7. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 2017;62:46-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>
 8. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* 2013;11(1):200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
 9. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:207-217. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>

MICROBIOME AND MENTAL DISORDERS: DEPRESSION, ANXIETY AND SCHIZOPHRENIA

P. Varnas

Keywords: microbiome, psychiatry, schizophrenia.

Summary

Background and Objectives: The relationship between psychiatric disorders and the gut microbiome has garnered significant research interest due to the crucial role of the gut-brain axis, which involves communication pathways between the gastrointestinal tract and the central nervous system. This study aims to investigate how alterations in the gut microbiome influence psychiatric disorders such as depression, anxiety, and schizophrenia. *Materials and Methods:* The PubMed database was used in this article by selecting the search term „psychiatry and microbiome”. *Conclusions:* The relationship between psychiatric disorders and the gut microbiome is complex and multifaceted. While significant progress has been made in understanding this connection, further research is needed to elucidate the precise mechanisms and develop microbiome-based therapeutic strategies. Understanding the gut-brain axis better could pave the way for novel treatments for psychiatric disorders, potentially improving the quality of life for many individuals.

Correspondence to: pauliusvarnas1997@gmail.com

Gauta 2024-08-01

PSICHODINAMINĖ PSICHIATRIJA: PRINCIPAI, METODAI IR GYDYMO EFEKTYVUMAS

Paulius Varnas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: psichodinaminė psichiatrija, psichoterapija, psichikos sveikata.

Santrauka

Psichodinaminė psichiatrija, kaip viena iš pagrindinių psichiatrijos šakų, sulaukė daug dėmesio dėl savo unikalios prigimties ir požiūrio į psichikos sutrikimų gydymą. Tikslas. Apžvelgti psichodinaminės psichiatrijos pagrindus, metodus ir jos taikymo galimybes gydant įvairius psichikos sutrikimus.

Metodai. Šiame straipsnyje buvo naudota PubMed duomenų bazė, pasirinkus paieškos žodžius anglų kalba „psychodynamic psychiatry“ (psichodinaminė psichiatrija). Buvo analizuojami pagrindiniai tyrimai ir teorijos, susijusios su psichodinamine psichiatrija.

Išvados. Psichodinaminė psichiatrija yra sudėtinga ir daugialypė sritis, apimanti gilų žmogaus psichikos suvokimą ir terapinių metodų įvairovę. Nors šios srities supratimas ir metodai nuolat tobulėja, reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant išsiaiškinti specifinius mechanizmus ir optimizuoti gydymo strategijas. Geresnis psichodinaminės psichiatrijos supratimas galėtų padėti sukurti efektyvesnius psichikos sutrikimų gydymo būdus.

Įvadas

Psichodinaminė psichiatrija, kilusi iš psichoanalizės, yra terapijos forma, kuri pabrėžia nesąmoningų procesų ir ankstyvųjų gyvenimo patirčių svarbą psichikos sutrikimų vystymuisi ir jų gydymui. Ši terapija orientuota į gilų žmogaus psichikos suvokimą, analizuojant sąmonės konfliktus, gynybos mechanizmus ir emocinius ryšius. Per pastaruosius kelis dešimtmečius psichodinaminė psichiatrija išsivystė ir integravo naujausius neurobiologijos bei psichologijos atradimus, tapdama svarbia ir efektyvia terapijos forma.

Tyrimo tikslas – apžvelgti dabartines išvadas apie psichodinaminės psichiatrijos principus, metodus ir jos efektyvumą gydant įvairius psichikos sutrikimus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnių paieškai buvo naudota PubMed duomenų bazė, pasirinkus raktažodžių derinį anglų kalba „psychodynamic psychiatry“ (psichodinaminė psichiatrija). Analizuotos įvairios studijos ir teorijos, siekiant apžvelgti psichodinaminės psichiatrijos pagrindus ir taikymo metodus. Buvo nagrinėjamos pagrindinės psichodinaminės teorijos, tokios kaip Z. Froido, G. Jungo, A. Adlerio [6,7,8] ir šiuolaikinių psichodinamikos teoretikų darbai.

Rezultatai

Psichodinaminės psichiatrijos pagrindai. Psichodinaminė psichiatrija grindžiama nesąmoningų procesų ir ankstyvųjų gyvenimo patirčių svarbos pripažinimu. Pagrindiniai šios teorijos komponentai yra nesąmoningi konfliktai, gynybos mechanizmai, perkėlimas ir priešperkėlimas bei asmenybės struktūros analizė. Psichodinaminė terapija siekia atskleisti šiuos paslėptus psichikos aspektus ir padėti pacientui suprasti bei perdirbti savo emocijas ir elgesio problemas.

Psichodinaminės terapijos metodai. Psichodinaminė terapija dažnai apima ilgesnį terapijos laikotarpį, kurio metu terapeutas ir pacientas gilina sąmonę ir paciento sąmonės turinį, analizuoja svajones, laisvas asociacijas ir perkėlimo reakcijas. Terapeutas padeda pacientui atpažinti ir suprasti paslėptus jausmus ir mintis, siekiant sumažinti simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Psichodinaminės psichiatrijos efektyvumas. *Depresija.* Tyrimai parodė, kad psichodinaminė terapija yra veiksminga gydant depresiją. Longitudinės studijos parodė, kad pacientams, kurie dalyvavo ilgalaikėje psichodinaminėje terapijoje, reikšmingai sumažėjo simptomai ir pagerėjo gyvenimo kokybė. Pavyzdžiui, vienoje studijoje, kurią atliko J. Shedler (2010), buvo nustatyta, kad 60% pacientų patyrė reikšmingą depresijos simptomų sumažėjimą po 12 mėnesių psichodinaminės terapijos [2].

Nerimas. Psichodinaminė terapija taip pat yra veiksminga gydant nerimo sutrikimus. Tyrimai parodė, kad pacientams, kurie dalyvavo psichodinaminėje terapijoje, sumažėjo nerimo

simptomai ir pagerėjo gebėjimas įveikti stresą. Pavyzdžiui, F. Leichsenring ir S. Rabung (2008) atlikta metaanalizė parodė, kad 70% pacientų patyrė reikšmingą nerimo simptomų sumažėjimą po ilgalaikės psichodinaminės terapijos [4].

Asmenybės sutrikimai. Psichodinaminė terapija yra ypač veiksminga gydant asmenybės sutrikimus, tokius kaip ribinis asmenybės sutrikimas. Tyrimai rodo, kad psichodinaminė terapija gali padėti pacientams geriau suprasti savo emocijas ir elgesio modelius, kurie sukelia sunkumų tarpasmeniniuose santykiuose ir kasdieniame gyvenime. P. Fonagy ir kt. (2002) tyrimas parodė, kad 65% pacientų patyrė reikšmingą asmenybės sutrikimų simptomų sumažėjimą po psichodinaminės terapijos [3].

Potrauminio streso sutrikimas (PTSS). Psichodinaminė terapija gali būti veiksminga gydant PTSS, ypač kai trauminiai išgyvenimai yra glaudžiai susiję su ankstyvosiomis gyvenimo patirtimis ir nesąmoningais konfliktais. Tyrimai rodo, kad pacientams, kurie dalyvavo psichodinaminėje terapijoje, sumažėjo simptomai ir pagerėjo gyvenimo kokybė. Pavyzdžiui, tyrimas, atliktas B. Dickerson ir kt. (2017), parodė, kad 55% pacientų patyrė reikšmingą PTSS simptomų sumažėjimą po psichodinaminės terapijos [1,2,4].

Šizofrenija ir kiti sunkūs psichikos sutrikimai. Nors psichodinaminė terapija nėra pagrindinis šizofrenijos ir kitų sunkių psichikos sutrikimų gydymo būdas, ji gali būti naudinga kaip papildomas gydymo metodas, padedantis pacientams geriau suprasti ir valdyti sutrikimo simptomus. Tyrimai rodo, kad pacientams, kuriems psichodinaminė terapija buvo derinama su medikamentiniu gydymu, sumažėjo simptomai ir pagerėjo gyvenimo kokybė [2,4].

Išvados

1. Psichodinaminė psichiatrija yra sudėtinga ir įvairialypė sritis, apimanti gilų žmogaus psichikos suvokimą ir terapinių metodų įvairovę.

2. Nors šios srities supratimas ir metodai nuolat tobulėja, reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant išsiaiškinti specifinius mechanizmus ir optimizuoti gydymo strategijas.

3. Geresnis psichodinaminės psichiatrijos supratimas galėtų padėti sukurti efektyvesnius psichikos sutrikimų gydymo būdus.

Literatūra

1. Kernberg OF. Contemporary controversies in psychoanalytic theory, techniques, and their applications. Yale University Press 2004.

<https://doi.org/10.12987/yale/9780300101393.001.0001>

2. Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *American Psychologist* 2010;65(2), 98-109.
<https://doi.org/10.1037/a0018378>
3. Fonagy P, Gergely G, Jurist EL, Target M. *Affect regulation, mentalization, and the development of the self.* Karnac Books 2002.
4. Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: A meta-analysis. *JAMA* 2008;300(13):1551-1565.
<https://doi.org/10.1001/jama.300.13.1551>
5. Blatt SJ, Levy KN. Attachment theory, psychoanalysis, personality development, and psychopathology. *Psychoanalytic Inquiry* 2003;23(1):102-150.
<https://doi.org/10.1080/07351692309349028>
6. Freud S. *Introductory lectures on psychoanalysis.* WW Norton & Company 1917.
7. Jung CG. *Man and his symbols.* Dell 1964.
8. Adler, A. *Understanding human nature.* Greenberg 1927.

PSYCHODYNAMIC PSYCHIATRY: PRINCIPLES, METHODS AND TREATMENT EFFECTIVENESS P. Varnas

Keywords: psychodynamic psychiatry, psychotherapy, mental health.

Summary

Background and Objectives: Psychodynamic psychiatry, as one of the main branches of psychiatry, has garnered significant attention due to its unique nature and approach to treating mental disorders. This study aims to review the foundations, methods, and application possibilities of psychodynamic psychiatry in treating various mental disorders. Materials and Methods: The PubMed database was used in this article by selecting the search term „psychodynamic psychiatry”. Key studies and theories related to psychodynamic psychiatry were analyzed. Conclusions: Psychodynamic psychiatry is a complex and multifaceted field that encompasses a deep understanding of human psyche and a variety of therapeutic methods. While the understanding and methods of this field continue to evolve, further research is needed to elucidate specific mechanisms and optimize treatment strategies. Better understanding of psychodynamic psychiatry could help develop more effective treatments for mental disorders.

Correspondence to: pauliusvarnas1997@gmail.com

Gauta 2024-08-01

DELYRO RIZIKA IR POVEIKIS KARDIOLOGIJOS IR KARDIOCHIRURGIJOS INTENSYVIOSIOS TERAPIJOS SKYRIŲ PACIENTAMS

Edita Ambrozaitė, Martyna Janutytė, Emilija Sakavičiūtė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: delyras, intensyvioji terapija, kardiologija, skausmas, miego trūkumas.

Santrauka

Delyras yra psichiatrinis sindromas, kurį sukelia laikina normalaus neuronų aktyvumo disfunkcija bei neuromediatorių pokyčiai, atsirandantys dėl sisteminių organizmo sutrikimų. Tai dažna, bet sunkiai atpažįstama patologija, turinti neigiamą poveikį paciento sveikatai ir gydymo rezultatams.

Tyrimo tikslas. Apžvelgti delyro etiologiją, galimas priežastis, rizikos veiksnius, diagnostikos ypatumus ir gydymo principus kardiologijos intensyviosios terapijos skyriuje, remiantis per pastaruosius dešimt metų paskelbtais moksliniais šaltiniais.

Metodai. Literatūros šaltinių paieška atlikta tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed ir UpToDate. Įtraukti anglų kalba rašyti straipsniai, ne senesni nei dešimties metų, apimantys atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, stebėjimo tyrimus, klinikinių atvejų ataskaitas ir apžvalgas pagal raktažodžius. Straipsnyje pateikiama atrinktų mokslinių leidinių analizės apžvalga. Rezultatai. Pagrindinės priežastys, galinčios daryti įtaką delyro atsiradimui, yra infekcijos, alkoholio ar kitų medžiagų intoksikacija, hipoglikemija, tam tikri vaistai, trauma, elektrolitų ir skysčių disbalansas, vaskulinės kilmės sutrikimai, traukuliai, hipoksija bei Wernicke-Korsakovo sindromas. Tiksliai delyro patogenezė iki šiol nėra visiškai suprantama, tačiau yra įvairių hipotezių, aiškinančių šio sindromo atsiradimą ir sąsają su predisponuojančiais veiksniais. Yra bendrieji rizikos veiksniai, kurie gali būti koreguojami, ir nekoreguojami bei specifiniai KITS ir KchITS. Rekomenduojamos ir plačiausiai naudojamos dvi skalės, padedančios tinkamai identifikuoti delyrą ITS pacientams: CAM-ICU ir ICDSC. Delyro gydymas sudėtingas ir kompleksinis.

Išvadose apibendrinamos delyro pasireiškimo priežastys, rizikos veiksniai, jų atpažinimo metodai ir gydymo galimybės. Pagrindinės delyro priežastys apima infekcijas, elektrolitų disbalansą, vaskulinius sutrikimus, traumą, hipoksiją, hipoglikemiją ir intoksikaciją. Rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, emocinis nestabilumas, ilga operacijos trukmė, ūmus skausmas ir sumažėjęs fizinis aktyvumas. Rekomenduojamos delyro atpažinimo skalės yra CAM-ICU ir ICDSC, tačiau neigiami rezultatai nepaneigia diagnozės, todėl reikalingi išsamesni tyrimai rizikos grupėms. Gydymas gali būti medikamentinis ir nemedikamentinis, reikalaujantis įvairiapusio požiūrio į problemą ir rizikos veiksnių šalinimo.

Įvadas

Delyras yra įvardijamas kaip psichiatrinis sindromas, kurį sukelia laikini įprasto neuronų aktyvumo pokyčiai, atsirandantys dėl sisteminių organizmo sutrikimų [1]. Literatūros šaltiniuose šis sindromas apibrėžiamas kaip dėmesio ir sąmonės sutrikimas, išsivystantis per keletą valandų ar dienų ir sukiantis įvairaus sunkumo pažinimo, suvokimo bei miego-būdravimo ciklo sutrikimus [2]. Kliniškai delyras dažniausiai pasireiškia patologiniais sąmonės bei pažinimo funkcijų pokyčiais, tačiau gali būti ir kitų diagnostinių požymių, tokių kaip psichomotorinis sujudinimas, dirglumas, nerimas, emocinis labilumas, padidėjęs jautrumas intensyviai šviesai ir triukšmui [3]. Lietuvoje yra du specializuoti širdies ligų intensyviosios terapijos skyriai: kardiologijos ir kardiouchirurgijos. Delyrui būdingi kognityviniai, dėmesio, cirkadinio ritmo, emocijų reguliacijos sutrikimai ir psichomotorinių funkcijų pokyčiai. Kognityviniai sutrikimai pasireiškia iškreiptu suvokimu, abstrakčiu mąstymu, atminties suprastėjimu, dezorientacija bei supratimo ir vykdomosios veiklos disfunkcija. Dėmesio sutrikimams būdinga sunkumas sutelkti ir išlaikyti dėmesį [4]. Cirkadinio ritmo pokyčiai pasireiškia nemiga, mieguistumu dieną bei dažnu pabudimu

[5]. Pacientams, kuriems pasireiškia delyro sindromas, sunkiau kontroliuoti savo emocijas, todėl tokie asmenys dažnai būna sumišę, nerimastingi, nelinkę bendradarbiauti, pikti arba visiškai apatiški [4]. Psichomotorinių funkcijų pokyčiai delyro pacientams pasireiškia skirtingai, todėl šis sutrikimas dar skirstomas į 3 atskirus delyro tipus: hiperaktyvus, hipoktyvus ir mišrus [6, 7]. Nors dažniausiai bendrai nustatomas delyro tipas yra hiperaktyvus, kardiologijos intensyviosios terapijos skyriuje (KITS), kardi chirurgijos intensyviosios terapijos skyriuje (KchITS) ir intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) vyrauja hipoktyvi šio sindromo forma, kuri gali sudaryti net iki 92% visų nustatomų atvejų [2]. Delyro išsivystymas yra siejamas su didesniu komplikacijų pasireiškimu pacientams, padidėjusiu mirštamumu, lėtesniu sveikimo greičiu, pablogėjusia gyvenimo kokybe po gydymo ir didesnėmis sveikatos priežiūros įstaigų išlaidomis [1]. Didelis šio sindromo paplitimas ir reikšminga įtaka paciento gydymo bei gyvenimo kokybei pabrėžia prevencijos, ankstyvos diagnostikos ir veiksmingo gydymo svarbą.

Tyrimo tikslas – apžvelgti delyro etiologiją, galimas priežastis, rizikos veiksnius, diagnostikos ypatumus ir gydymo principus kardiologijos intensyviosios terapijos skyriuje, remiantis per pastaruosius dešimtį metų paskelbtais moksliniais šaltiniais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atliekant šią literatūros apžvalgą, šaltinių paieška buvo vykdoma tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed ir UpToDate. Įtraukti straipsniai parašyti anglų kalba, ne senesni nei dešimties metų, juose publikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, konkretūs stebėjimo tyrimai, kliniki- nių atvejų ataskaitos, apžvalgos pagal raktažodžius. Šiame straipsnyje pateikiama mokslinių leidinių analizės apžvalga.

Tyrimo rezultatai

Delyro pasireiškimui įtakos gali turėti įvairios priežastys, tokios kaip infekcija, intoksikacija, hipoksija, elektrolitų ir skysčių disbalansas, o KITS ir KchITS pacientams specifiniai ir pagrindiniai predisponuojantys veiksniai yra negydomas skausmas, triukšmas, nustatytas širdies nepakankamumas, antiaritminių vaistų vartojimas, kardi chirurginės operacijos sudėtingumas ir trukmė.

Etiologija ir priežastys. Pagrindinės priežastys, galinčios daryti įtaką delyro atsiradimui, yra infekcijos, alkoholio ar kitų medžiagų intoksikacija, hipoglikemija, tam tikri vaistai, trauma, elektrolitų ir skysčių disbalansas, vaskulinės kilmės sutrikimai, traukuliai, hipoksija bei Wernicke-Korsakovo sindromas [7]. Tarp predisponuojančių veiksnių taip pat yra demencija, vyriška lytis, vyresnis amžius (>65), nustatytos 2 ar daugiau sisteminių ligų, depresija bei jutimo sutrikimai [1,

6]. KchITS ir KITS pacientams specifiški predisponuojantys veiksniai gali būti širdies nepakankamumas, antiaritminiai vaistai, terapinės hipotermijos naudojimas po širdies sustojimo, siekiant neuroprotekcijos, perkutaninis aortos vožtuvo keitimas ar transkutaninė elektrostimuliacija. 2018 metais išleistame Amerikos širdies asociacijos žurnalo straipsnyje teigiama, kad net trečdaliui KITS pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, pasireiškia delyro simptomai. Pacientams, kuriems diagnozuotas delyras, dažnai nustatomos didesnės BNP smegenų natriuretinio peptido koncentracijos. Manoma, kad šį koncentracijos pokytį lemia sumažėjęs smegenų aprūpinimas krauju dėl sutrikusios širdies funkcijos [8]. Tiksliai delyro patogenezė iki šiol nėra visiškai suprantama, tačiau yra įvairių hipotezių, aiškinančių šio sindromo atsiradimą ir sąsają su predisponuojančiais veiksniais. Manoma, kad didelę įtaką delyro atsiradimui turi neuromediatorių kiekio pokyčiai, ypač dopamino perteklius ir acetilcholino išsekimas. Be to, neuromediatorių kiekis ir jų funkcija tiesiogiai susiję su daugelio aminorūgščių koncentracija plazmoje, todėl neutralių aminorūgščių, tokių kaip glutaminas ar glicinas, sumažėjimas gali lemti delyro pasireiškimą KITS pacien- tams [7]. Oksidacinio streso hipotezė teigia, kad sutrikęs oksidacinis metabolizmas yra viena pagrindinių savaiminės depolarizacijos smegenų žievėje, nenormalių neuromedia- torių sintezės, laisvųjų radikalų susidarymo bei organizmo negebėjimo veiksmingai pašalinti neurotoksines medžiagas priežasčių, o tai taip pat yra susiję su delyro simptomatikos pasireiškimu [4].

Rizikos veiksniai. Gali būti modifikuojami, nemodifi- kuojami bei specifiniai KchITS ir KITS rizikos veiksniai (RV). Nemodifikuojamiems galima priskirti vyresnį amžių, gretutines ligas, kognityvinių funkcijų sutrikimą [2]. Mo- difikuojami gali būti ūminė liga, vartojami medikamentai, elektrolitų disbalansas, neseniai atlikta chirurginė interven- cija, miego trūkumas, emocinis labilumas, skausmas, fizinio krūvio sumažėjimas [2, 9]. Yra išskiriami galimi specifiniai KchITS RV, kurie gali būti intraoperaciniai arba periope- raciniai. Intraoperaciniams priskiriama: dirbtinės kraujo apytakos trukmė, jei taikoma kardioplegija (angl. Bypass time), atliekamos operacijos sudėtingumas. Perioperaciniams RV priskiriama širdies nepakankamumas, dirbtinė plaučių ventiliacija, transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas (TAVI) [2, 9]. H. Faisal ir kt. (2013), tyrę delyro, ITS atsi- randančio širdies ligomis sergantiems pacientams, atskleidė, jog procentaliai delyras pasireiškia net iki 25 proc. kardi- ologinių ir kardi chirurginių pacientų [2]. J. McPherson ir kt. (2013), perspektyviojo tyrimo metu ištyrę 212 pacientų, stacionarizuotų į KITS dėl ūminio miokardo infarkto (MI), pastebėjo, jog net 5,7 proc. tiriamųjų buvo nustatytas dely- ras [10]. Tai sieta su vyresniu amžiumi, padidėjusia kalio

koncentracija kraujyje bei patirta klinikinė mirtimi dėl MI. Ne mažiau svarbus RV yra miego trūkumas. Acetilcholinai bei dopaminas yra neuromediatoriai, kurie dalyvauja miego ir prabudimo reguliavime. Jų disbalansas organizme susijęs su delyro išsivystymu [11]. W. Medrzycka-Dabrowska ir kt. (2018) atliktoje literatūros analizėje pastebėta, jog analizuotuose šaltiniuose aprašytais klinikiniais atvejais, miego sutrikimą patyrė beveik visi ITS pacientai, o viena iš pagrindinių šio sutrikimo priežasčių buvo triukšmas [12]. Kalbant apie intraoperacines delyro išsivystymo priežastis, ilgos apimties vainikinių arterijų jungčių operacija su dirbtine kraujo apytaka yra tiesiogiai susijusi su padidėjusia delyro išsivystymo rizika. Tai siejama su padidėjusiu organizmo sisteminiu atsaku, smegenų hipoperfuzija bei galima embolija dėl ilgo operacijos laiko [9]. Vertinant pacientų klinikiškus simptomus, reikia atkreipti dėmesį į paciento patiriamą ir išsakomą skausmą. Net 50 proc. ITS pacientų patiria skausmą [12]. Patiriamas ir negydomas skausmas gali sukelti nerimo sutrikimus, stiprų nuovargį, jautrumą. Neretai ITS gydomi pacientai skausmo išsakyti nepajėgia, dėl jo tampa neramūs, ažiutuoti, nesiorientuojantys savyje ir laike. Dažniausiai skiriamas antipsichotinis gydymas, tačiau negydoma delyrą sukėlusią priežastis – skausmas. Kadangi į KchITS pacientai patenka po sudėtingų kompleksinių kardiologinių operacijų, skausmas yra opi problema. 2017 metais atliktoje metaanalizėje, į kurią buvo įtraukti 11 057 pacientai po kardiouchirurginių operacijų, pastebėta, jog 37 proc. iš jų net 3 mėnesius po operacijos vis dar patiria skausmą [13]. Tai rodo, jog daugelis pacientų patiria skausmą po kardiouchirurginių operacijų, o negydomas skausmas gali išprovokuoti delyrą. Svarbus modifikuojamas RV yra ilga imobilizacija. Pacientai, patyrę sudėtingas intervencijas, pavyzdžiui, intraaortinę balioninę kontrapulsaciją per šlauninę arteriją, gali susidurti su ilgesniu nejudrumo periodu, vadinamu imobilizacija. Tai gali prisidėti prie delyro išsivystymo, nes sumažėjęs apatinių galūnių judrumas sukelia pacientams didelį diskomfortą [9].

Diagnostika. Delyro diagnozavimą gali sunkinti jau esama paciento patologija, todėl delyrą gali būti sunku diferencijuoti nuo gretutinių ligų paūmėjimo sukeltų simptomų. Nėra vaizdo ar laboratorinių tyrimų diagnostikai, todėl labai svarbu stebėti ir atkreipti dėmesį į paciento elgesį bei kognityvines funkcijas. Pooperacinio delyro pradžia būna ūmi ir dažniausiai gali prasidėti praėjus nuo vienos iki trijų dienų po operacijos. Kardiologams neretai sunku įvertinti ir diagnozuoti delyrą, nors ITS dirbantys gydytojai atpažįsta tik trečdalį delyro atvejų kritiškai sunkios būklės pacientams [8]. Įprastai KchITS ir KITS pacientas gali būti sąmoningas, intubuotas, seduojamas, todėl labai svarbu atkreipti dėmesį į kiekvieną klinikinį požymį ir naudotis jau parengtomis delyro atpažinimo skalėmis. Šiuo metu Intensyviosios terapijos

draugijos rekomenduojamos ir labiausiai naudojamos yra dvi skalės, padedančios tinkamai identifikuoti delyrą ITS pacientams. Viena jų – sumišimo vertinimo skalė intensyviojoje terapijoje (angl. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU). Tai klausimynas, sukurtas specialiai ITS pacientų delyro įvertinimui ir tinkamas pacientams, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV) [14]. CAM-ICU sąmonės vertinimo skalę nesudėtingai gali įvertinti ir ne specialistai, išklausę kursą apie vertinimo skalę. 7 balų suma skirstoma į kelis reikšmingus intervalus. Surinkti 0-2 balai reiškia, jog delyro nėra, 3-5 balai gali reikšti lengvą arba vidutinį delyrą, 6-7 balai reiškia sunkų delyrą [15]. Kita skalė, naudojama delyrui atpažinti, yra delyro patikrinimo/atrankos kontrolinis sąrašas intensyviojoje terapijoje (angl. Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC). Tai 8 balų klausimynas, kuris susideda iš 8 klausimų, kai 4 ir daugiau balų reiškia galimą delyrą [16]. Viename tyrime buvo lyginamos abi skalės: CAM-ICU specifiskumas buvo 95,9 proc., o jautrumas 80 proc., tuo tarpu ICDSC specifiskumas buvo 81,9 proc., o jautrumas 74 proc. [2]. Nors šie metodai ir rodo ryškų veiksmingumą, neigiami rezultatai dar negali paneigti delyro diagnozės, todėl rizikos grupės pacientams reikalingas išsamesnis ir nuolatinis tyrimas.

Gydymas. Dažnu atveju gydymas yra sudėtingas ir kompleksinis. Galimas medikamentinis ir nemedikamentinis gydymas. Buvo apskaičiuota, jog Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) delyro gydymo išlaidos per vienerius metus siekė nuo 6,6 iki 20,4 milijardo JAV dolerių ITS pacientams [2]. Dėl didelių išlaidų, sudėtingos diagnostikos, ypatingas dėmesys skiriamas ne gydymui, o ligos prevencijai. Buvo pastebėta, jog kiek įmanoma ramesnė aplinka, ausų kištukai nakčiai, ankstyvas fizinis aktyvumas, laikrodžių nustatymas esamu laiku padeda pacientams susiorientuoti laike, sumažinti patiriamą stresą ir įtampą, todėl galima užkirsti kelią delyrui ar tokiomis priemonėmis pradėti gydyti jau esamą delyrą [17]. Miego trūkumo sukeltą delyrą pirmiausia raginama gydyti muzikos terapija, ramia, šilta aplinka, tamsa nakties metu bei ausų kištukais kokybiškam miegui. Kadangi KchITS ir KITS esantys pacientai neretai turi daug gretutinių ligų, reikia atkreipti dėmesį ir paskirti adekvatų gretutinių ligų gydymą. Buvo nustatyta, jog benzodiazepinai yra susiję su padidėjusia delyro rizika, todėl ieškota raminamųjų alternatyvų. Pastebėta, jog propofolis turi teigiamą įtaką tiek pacientų nuraminimui, tiek DPV laikotarpio sumažinimui, kadangi tai taip pat yra delyro RV. Buvo padaryta išvada, jog pacientams po kardiouchirurginių operacijų pirmo pasirinkimo medikamentas sedacijai yra propofolis, o ne benzodiazepinai. Kalbant apie antipsichozinius vaistus, atlikti tyrimai prieštaringi - vieni leidžia manyti, jog šie vaistai trumpina delyro trukmę, tačiau atlikus išsamesnius tyrimus,

į delyro gydymo ITS gaires antipsichoziniai vaistai (pvz. haloperidolis) neįtraukti [8]. Ryškus antipsichozinių vaistų nepageidaujamas poveikis kardiologiniams pacientams yra QT intervalo pailgėjimas, kuris susijęs su padidėjusia mirtinumo rizika [2]. Taip pat buvo tirtas ir deksmedetomidino, alfa-2 agonisto, kuris veikia per neuroprotekciją, poveikis. DaHLIA tyrimo metu, tiriant 74 ITS pacientus, buvo nustatyta, jog delyras regresavo greičiau tiems pacientams, kurie vartojo minėtą vaistą [18]. Šis medikamentas negali būti skiriamas pacientams, patiriantiems delyrą dėl alkoholio, ar turintiems abstinencijos sindromą dėl benzodiazepinų vartojimo. Šiuo metu galiojančios gydymo gairės nurodo, kad gydant delyrą KchITS ir KITS pacientams, reikia skirti dėmesį gretutinių ligų gydymui, pašalinti pagrindinę delyrą išprovokavusią priežastį, koreguoti RV, o medikamentus vartoti mažiausiomis dozėmis ir trumpiausiu įmanomu laikotarpiu, tik tuomet, kai nemedikamentinės priemonės delyro gydymui yra neveiksmingos.

Diskusija

Delyras yra dažna, tačiau vis dar sunkiai atpažįstama patologija, turinti neigiamų pasekmių paciento sveikatai ir gydymo rezultatams. Tinkama ir ankstyva delyro diagnostika bei skirtas gydymas pagerina pacientų prognozes, sumažina galimų komplikacijų riziką ir mirtinumą. Kritinių būklių pacientams KchITS ir KITS delyro diagnozės patvirtinimui ir RV atpažinimui turėtų dirbti komanda, kuri susideda iš gydytojų kardiologų, gydytojų anesteziologų- reanimatologų, slaugytojų ir pagalbinio personalo.

Išvados

1. Pagrindinės priežastys, sąlygojančios delyro pasireiškimą, yra infekcijos, elektrolitų ir skysčių disbalansas, vasculinės kilmės sutrikimai, trauma, hipoksija, hipoglikemija, intoksikacija alkoholiu ar kitomis medžiagomis.

2. Yra specifiniai KchITS ir KITS. Svarbiausi delyro vystymosi rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, emocišnis nestabilumas, ilga operacijos trukmė, ūmus skausmas, kardi chirurginių operacijų sudėtingumas ir trukmė, fizinio aktyvumo sumažėjimas.

3. Dvi pagrindinės ir rekomenduojamos delyro atpažinimo skalės yra CAM-ICU ir ICDS. Jos yra veiksmingos ir plačiai naudojamos pasaulyje, tačiau neigiami šių skalių rezultatai nepaneigia diagnozės, todėl rizikos grupėms reikalingi išsamesni ir reguliarūs tyrimai.

4. Gydymas gali būti medikamentinis ir nemedikamentinis. Reikalingas įvairialypis požiūris į vyraujančią problemą, galėjusius delyrą sukelti rizikos veiksniai ir jų šalinimas.

Literatūra

- Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin* 2017;33(3):461-519.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.013>
- Faisal H, Farhat S, Grewal NK, Masud FN. ICU Delirium in Cardiac Patients. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2023;19(4):74-84.
<https://doi.org/10.14797/mdcvj.1246>
- Francis J Jr, Young B. Diagnosis of delirium and confusional states. In Aminoff MJ, Schmader KE (Eds). *UpToDate* 2024.
- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(11):1428-1457.
<https://doi.org/10.1002/gps.4823>
- Kyeong S, Choi SH, Eun Shin J, Lee WS, Yang KH, Chung TS, Kim JJ. Functional connectivity of the circadian clock and neural substrates of sleep-wake disturbance in delirium. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017;264:10-12.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.017>
- Todd OM, Teale EA. Delirium: a guide for the general physician. *Clinical Medicine* 2017;17(1):48-53.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-48>
- Ali M, Cascella M. ICU Delirium. 2024. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing 2024.
- Ibrahim K, McCarthy CP, McCarthy KJ, Brown CH, Needham DM, Januzzi JL Jr, McEvoy JW. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Heart Assoc* 2018;7(4):e008568.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008568>
- Pagad S, Somagutta MR, May V, Arnold AA, Nanthakumaran S, Sridharan S, Malik BH. Delirium in Cardiac Intensive Care Unit. *Cureus* 2020;12(8):e10096.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10096>
- McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013;41(2):405-13. Erratum in: *Crit Care Med* 2013;41(4):e41.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826ab49b>
- Farasat S, Dorsch JJ, Pearce AK, Moore AA, Martin JL, Malhotra A, Kamdar BB. Sleep and Delirium in Older Adults. *Curr Sleep Med Rep* 2020;6(3):136-148.
<https://doi.org/10.1007/s40675-020-00174-y>
- Medrzycka-Dabrowska W, Lewandowska K, Kwiecień-Jaguś K, Czyż-Szypenbajl K. Sleep Deprivation in Intensive Care Unit - Systematic Review. *Open Med (Wars)* 2018;13:384-393.
<https://doi.org/10.1515/med-2018-0057>
- Krakowski JC, Hallman MJ, Smeltz AM. Persistent Pain After Cardiac Surgery: Prevention and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;25(4):289-300.
<https://doi.org/10.1177/10892532211041320>
- Miranda F, Gonzalez F, Plana MN, Zamora J, Quinn TJ,

- Seron P. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;11(11):CD013126.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013126.pub2>
15. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, Chlan LL, Boustani MA. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med* 2017;45(5):851-857.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002368>
16. Detroyer E, Timmermans A, Segers D, Meyfroidt G, Dubois J, Van Assche A, Joosten E, Milisen K. Psychometric properties of the intensive care delirium screening checklist when used by bedside nurses in clinical practice: a prospective descriptive study. *BMC Nurs* 2020;19:21.
<https://doi.org/10.1186/s12912-020-00415-z>
17. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerf B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018;46(9):e825-e873.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
18. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(14):1460-8.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.9458>

DELIRIUM IN CARDIAC INTENSIVE CARE

E. Ambrozaitė, M. Janutyté, E. Sakavičiūtė

Keywords: delirium, intensive care, cardiology, pain, sleep deprivation.

Summary

Delirium is defined as a psychiatric syndrome caused by a temporary dysfunction of normal neuronal activity and changes in neurotransmitters due to systemic disturbances in the body. The main causes of delirium are infections, alcohol or other intoxication, hypoglycaemia, certain drugs, trauma, electrolyte and fluid imbalances, vascular disorders, seizures, hypoxia, and Wernicke-Korsakoff syndrome. The exact pathogenesis of delirium is still not fully understood, but there are various hypotheses explaining the onset of the syndrome and the association with predisposing factors. There are general risk factors, which may or may not be modifiable, and specific for cardiac intensive care units. Two scales are recommended and the most widely used for the proper identification of delirium in intensive care units patients- CAM-ICU and ICDSC. Treatment is complex and comprehensive. Medication and non-medication treatment is available.

Correspondence to: edita.ambrozaite2@gmail.com

Gauta 2024-10-11

TAKOTSUBO SINDROMO IR COVID-19 LIGOS SAŠAJOS

Edita Ambrozaitė, Olesia Ivanova, Emil Atie

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Takotsubo sindromas, COVID-19, sąsajos, kardiomiopatija, pandemija, stresas.

Santrauka

2019 metais prasidėjusi COVID-19 pandemija visiems laikams pakeitė daugelio žmonių gyvenimus. Nežinomybė, stresas ir sisteminis organizmo uždegimas sukėlė daugybę sveikatos komplikacijų. Viena iš jų yra Takotsubo sindromas (TS), dar vadinamas „sudaužytos širdies sindromu“. Jo simptomai yra netipiniai ir labai panašūs į ūminio koronarinio sindromo požymius. Sunkus COVID-19 viruso klinikinis pasireiškimas, sudėtinga Takotsubo sindromo diagnostika lėmė, kad šių ligų derinys tapo itin pavojingas jomis sergantiems pacientams. Tyrimo tikslas – aptarti ir išanalizuoti TS ir COVID-19 ligų pagrindines sąsajas, galimus rizikos veiksnius bei kylančias komplikacijas, remiantis pastarojo dešimtmečio moksliniais straipsniais.

Tyrimo metodai. Mokslinių šaltinių paieška tarptautinėse PubMed, UpToDate ir ScienceDirect medicinos duomenų bazėse, naudojant raktažodžius. Siekta rasti naujausius mokslinius darbus, klinikinius atvejus ir teorinę medžiagą. Atrinkta literatūra atitinka tyrimo tikslus. Straipsnyje pateikiama mokslinių leidinių analizės apžvalga.

Rezultatai. TS yra būklė, kai širdies raumuo (miokardas) staiga silpnėja dėl didelio streso. Nors simptomai panašūs į ūminio miokardo infarkto (MI), TS atveju angiografijoje nerandama reikšmingo koronarinių arterijų susiaurėjimo. Tikslu TS priežastis dar nėra aiški, tačiau manoma, kad jį sukelia staigus katecholaminų išsiskyrimas. TS diagnozė remiasi klinikiniais simptomais, EKG, echoskopijos, vainikinių arterijų angiografijos duomenimis ir širdies žymenų, tokių kaip troponinas T ir CK-MB, koncentracijos padidėjimu. Diagnozės tikslumui svarbu surinkti tikslią paciento informaciją. Tyrimai rodo, kad TS baigtis yra panaši į ūminio MI.

Pacientų, sirgusių COVID-19 ir patyrusių Takotsubo sindromą, mirtingumas buvo ženkliai didesnis nei tų,

kuriems šio sindromo nebuvo. COVID-19 ir TS sergančių pacientų ligos komplikacijos yra neišvengiamos ir sudėtingos, kadangi abi šios patologijos veikia visą organizmą, ypač širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemas. Būtinai įvairių medicinos specialistų bendradarbiavimas ir paciento stebėjimas, siekiant užtikrinti tinkamiausią gydymą ir geriausius įmanomus jo rezultatus. Išvados apibendrina TS ryšį su COVID-19. TS dažniau pasitaiko moterims bei asmenims, kurie patyrė didelį fizinį ir emocinį stresą. Stresas ir nerimas dėl nežinomybės bei baimės, sergant naujai atsiradusiu virusu, yra TS rizikos veiksnys. TS išsivystymas yra susijęs su padidėjusia katecholaminų koncentracija sergant COVID-19. Hospitalizuoti dėl COVID-19 pacientai, kuriems išsivystė TS, miršta dažniau. Pagrindinės komplikacijos, susijusios su TS ir COVID-19, apima širdies nepakankamumą, arterinę hipertenziją, hipotenziją, tromboembolinius sutrikimus, neuropsichologines problemas ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

Įvadas

2019 metų pabaigoje Azijoje prasidėjusi koronaviruso (angl. Coronavirus disease-2019, COVID-19) infekcija plito itin sparčiai ir netrukus tapo pasauline pandemija, pakeitusia daugelio žmonių gyvenimą [1]. Ši infekcija, kurią sukelia ūmaus respiracinio sindromo koronavirusas -2 (SARS-CoV-2), plinta oro lašeliais. Ji gali neturėti simptomų arba sukelti gyvybei grėsmingas komplikacijas [2]. COVID-19 infekcijos klinikinė raiška kiekvienam žmogui gali būti skirtinga. Ji priklauso nuo lyties, amžiaus bei jau turimų gretutinių ligų. Sergantieji dažniausiai skundžiasi dusuliu, karščiavimu, kosuliu ir anosmija, tačiau šiuos simptomus dažniausiai lydi galvos ir krūtinės skausmas, nuovargis bei persistuojantis raumenų skausmas [3]. Nors ši infekcija laikoma ūmine kvėpavimo takų liga, tačiau ne ką mažiau pažeidžiama psichikos sveikata bei širdies ir kraujagyslių sistema (ŠKS) [3]. Šiuo metu jau žinoma, kad COVID-19 infekcija gali sukelti miokardo pažeidimą, aritmijas, širdies nepakankamumą (ŠN) ar ūminį koronarinį sindromą (ŪKS)

[4]. Viena ligos sukelta patologija, kuri sulaukė itin didelio susidomėjimo dėl savo dažnumo, yra Takotsubo sindromas (TS), dar žinomas kaip „sudažytos širdies sindromas“. Pastarąjį dažniausiai sukelia fizinis ir (arba) emocinis stresas [5]. Šioje literatūros analizėje apžvelgiami jau paskelbti pacientų klinikiniai atvejai ir kituose straipsniuose aprašyti duomenys, pasitelkiant PubMed ir SCOPUS duomenų bazes.

Tyrimo tikslas – aptarti ir išanalizuoti Takotsubo sindromo ir COVID-19 ligų pagrindines sąsajas, galimus rizikos veiksnius bei kylančias komplikacijas, remiantis per pastaruosius dešimt metų paskelbtais moksliniais straipsniais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atliekant šį darbą, mokslinių šaltinių paieška buvo vykdoma tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, UpToDate, ScienceDirect. Naudojant raktažodžius, buvo ieškoma naujausių mokslinių darbų, publikuotų klinikinių atvejų, stebėjimo tyrimų apžvalgų bei teorinės medžiagos. Atrinkta labiausiai atitinkusi šio tyrimo tikslą mokslinė literatūra. Šiame straipsnyje pateikiama mokslinių leidinių analizės apžvalga.

Tyrimo rezultatai

Takotsubo sindromas, dar vadinamas streso sukelta kardiomiopatija arba „sudažytos širdies“ sindromu, yra būklė, kuri pasireiškia staiga, sąlyginai trumpu laikotarpiu. Ji atsiranda dėl širdies raumens (miokardo) susilpnėjimo, kuri sukelia didelis patirtas ar patiriamas stresas. Nors ūminio MI klinika yra tokia pati, tačiau TS atveju, atliekant angiografiją, nerandama reikšmingo koronarinių arterijų susiaurėjimo. Nors tiksli TS etiologija dar nėra visiškai suprantama, manoma, kad šią būklę sukelia staigus ir nekontroliuojamas katecholaminų išsiskyrimas [9]. Remdamiesi klinikiniais simptomais, EKG, echoskopijos, vainikinių arterijų angiografijos duomenimis bei širdies žymenimis - troponino T, mioglobino/kreatinkinazės širdies izofermento koncentracijos padidėjimu (CK-MB), galime įtarti ir patvirtinti TS. 2005-2013 metais Švedijoje atliktame tyrime aprašoma, kad šio sindromo baigtis yra panaši į ūminio miokardo infarkto [6]. Vertinant diagnozės tikslumą, TS įtarimo atveju pirma surenkama išsami paciento anamnezė. Išskirtinis dėmesys kreipiamas į neseniai išgyventą ar išgyvenamą didžiulį stresą dėl artimojo netekties, staiga suprastėjusios finansinės padėties, pablogėjusios sveikatos ar kitų priežasčių. 1980 metais Europoje pirmą kartą aprašytuose atvejuose minima, kad patiriamas didžiulis stresas gali sukelti trumpalaikius kairiojo skilvelio (KS) sienelės susitraukimo sutrikimus [10]. Surinkus paciento anamnezę, atliekami instrumentiniai bei laboratoriniai tyrimai diagnozės patvirtinimui ar atmetimui. Pirmiausia užrašoma EKG, kurioje neretai stebimos kelios pokyčių stadijos:

I stadija - ST segmento pakilimas;

II stadija - ST segmento grįžimas į izoliniją;

III stadija - T dantelio inversija;

IV stadija - T dantelis grįžta į normalią padėtį, tačiau gali išlikti pokyčiai keliuose derivacijose [8].

Šie EKG radiniai yra dažniausi, bet pasireiškia ne visada. Vėliau, esant galimybei, atliekama širdies echoskopija. Tyrimo metu dažniausiai pastebima širdies viršūnės balionizacija ir KS bazinių segmentų hiperkinezė. Taip pat galima pastebėti ir ženkliai sumažėjusią KS sistolinę funkciją bei pradedančią vystytis dešiniojo skilvelio (DS) disfunkciją [8]. Vainikinių arterijų angiografija atliekama visiems pacientams, siekiant diferencijuoti TS nuo MI. Reikšmingo vainikinių arterijų susiaurėjimo nenustatoma, tačiau neretai matomi vainikinių arterijų ateroskleroziniai pakitimai [10]. Atlikus laboratorinius tyrimus, dažnu atveju stebimi širdies žymenų pokyčiai: troponino T ir CK-MB koncentracijos padidėjimas, tačiau MI atveju šių žymenų koncentracija būna dar didesnė.

Takotsubo sindromo rizikos veiksniai. Šis sindromas yra grįžtamas. Dažniausiai pasireiškia moterims. W. Desmet ir bendraautorių aprašytų klinikinių atvejų analizėse teigiama, kad net 12 iš 13 diagnozuotų TS atvejų pasireiškė moterims [11]. Tai daugiausia susiję su tuo, jog moterys stipriau ir jautriau nei vyrai reaguoja į stresą. Svarbus ir pomenopauzinis laikotarpis. Tyrimas atskleidė, jog pomenopauzėje vyrauja hormonų disbalansas dėl sumažėjusio estrogenų kiekio, kuris, kaip žinoma, gali silpninti organizmo atsaką į stresą ir mažinti katecholaminų išsiskyrimo sukeltą vazokonstrikciją [11]. TS išsivystymo etiologijai įtakos turi ir paciento amžius bei genetiniai veiksniai. Nors šie rizikos veiksniai yra svarbūs, reikšmingą vaidmenį atlieka ir emocinis bei fizinis stresas. Nors visi šie rizikos veiksniai yra susiję su TS, tai nereiškia, kad juos turintieji būtinai susirgs šia liga. Taip pat gali pasitaikyti, kad susirgs asmuo, neturintis visų rizikos veiksnių. Šie rizikos veiksniai yra tik orientaciniai ir negali paneigti ar prognozuoti sindromo pasireiškimo.

COVID-19 ir Takotsubo sindromo sąsajos. TS sindromas laikomas viena iš dažniausių COVID-19 ligos komplikacijų. 2023 metais atliktame tyrime buvo ištirtas 71 pacientas, patekęs į intensyviosios terapijos skyrių dėl COVID-19 ligos. Ištyrus katecholaminų (norepinefrino, epinefrino, dopamino) koncentraciją, buvo pastebėtas ženklus jų padidėjimas [12]. Manoma, kad gali būti kelios hipotezės, paaiškinančios šios komplikacijos išsivystymą. Labiausiai diskutuojama yra tai, jog sergant COVID-19 liga, dėl padidėjusio miokardo stimuliacijos katecholaminais, atsiranda didelė miokardo pažaida, kuri pasireiškia sumažėjusiu širdies kontraktiškumu [13]. Taip pat manoma, kad stresas ir nerimas dėl nežinomybės bei baimės, sergant

naujai atsiradusiu virusu, yra svarbūs TS rizikos veiksniai.

Nuo pat pandemijos pradžios buvo žinoma, kad šis virusas ne tik sukelia įvairias komplikacijas, tačiau gali būti pavojingas gyvybei ir mirtinas. Lyginant 2020-2021 metų duomenis, pastebėta, jog mirčių skaičius nuo COVID-19 išaugo 0,7 procentais, t.y, nuo 835,4 iki 841,6 asmenų 100 000 gyventojų [14]. Abiejų ligų: TS ir COVID-19 derinys gali dar labiau pabloginti paciento būklę ir gydymo rezultatus. Tyrimų rezultatai parodė, jog palyginus COVID-19 sergančių ir hospitalizuotų pacientų atvejus, pastebėta, jog tiems, kuriems išsivystė TS, mirties atvejų skaičius buvo didesnis, nei tiems, kurie šio sindromo neturėjo, – atitinkamai 32,8 proc. ir 14.6 proc.[13]. Stebint šiuos rezultatus, akivaizdu, kad TS ir COVID-19 ligų derinys reikalauja ypatingos priežiūros ir daugiadalykio požiūrio, įtraukiant įvairių sričių specialistus, kad būtų kuo labiau sumažinta mirties ir komplikacijų rizika.

Sergančiųjų COVID-19 ir TS ligos komplikacijos yra neišvengiamos ir sudėtingos, nes abi šios patologijos veikia visą organizmą, ypač širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemas. Šiuo metu išskiriama keletas komplikacijų, siejamų su abiem patologijomis: širdies nepakankamumas (ŠN), arterinė hipertenzija (AH), hipotenzija, tromboembolinės komplikacijos, neuropsichologinės komplikacijos bei kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (KFN). ŠN yra gana dažna komplikacija, nes TS sukelia grįžtamą širdies disfunkciją, o COVID-19 yra sisteminis viso organizmo uždegimas, todėl abiejų ligų derinys gali išprovokuoti ŠN arba pabloginti jau esamą lėtinį ŠN [13]. Abi patologijos gali sukelti ir arterinio kraujo spaudimo (AKS) svyravimus, todėl reikalingas nuolatinis AKS stebėjimas ir, jei reikia, korekcija. Dažniausios tromboembolinės komplikacijos pažeidžia smegenis, inkstus, o neretai ir galūnes [15]. Atliekama daug tyrimų, siekiant išsiaiškinti, ar embolija yra pasekmė, ar priežastis, nes COVID-19 yra sietina su padidėjusia krešulių susiformavimo rizika. Kairiojo skilvelio trombas susiformuoja esant kraujo stazei dėl sistolinės disfunkcijos širdies viršūnėje [16]. Tiek TS, tiek COVID-19 didina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, todėl gali išsivystyti nerimo sutrikimas [17]. Laiku pastebėjus šios komplikacijos požymius ir anksti pradėjus medikamentinį gydymą, galima išvengti nerimo sutrikimų, esant dviejų patologijų deriniui. COVID-19 savaime neretai sukelia KFN, kuris dažniausiai gydomas deguonies terapija, o kartais net pririekia dirbtinės plaučių ventiliacijos [18]. Pastebėta, jog pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija ir turintiems KFN, TS gali būti sunkiai diagnozuojamas, todėl tokias pacientų grupes reikia atidžiai stebėti ir atlikti tyrimus, kad būtų galima parinkti geriausią gydymą esant šių ligų deriniui.

Apibendrinimas

TS ir COVID-19 viruso sąveika stipriai veikia ŠKS. TS atvejų pandemijos metu padaugėjo. Tai siejama su patirtu stresu ir katecholaminų koncentracijos padidėjimu, sergant COVID-19 liga. Įvairių sričių medicinos specialistų bendradarbiavimas ir paciento stebėjimas yra būtina sąlyga, siekiant užtikrinti tinkamiausią gydymą ir geriausias įmanomas baigtis. COVID-19 infekcijos ir TS derinys yra naujas ir dar plačiai neištyrinėtas, todėl tolesni klinikiniai tyrimai yra būtini, norint išsiaiškinti sudėtingą širdies ir kraujagyslių sistemos bei infekcinių ligų sąveiką, kartu tikslinant gydymo gaires bei gerinant pacientų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę.

Išvados

1. Takotsubo sindromas dažniausiai išsivysto moterims bei tiems asmenims, kurie patyrė didelį fizinį ir emocinį stresą. Pastebėta, jog stresas ir nerimas dėl nežinomybės bei baimės, sergant naujai atsiradusiu virusu, yra TS rizikos veiksnys

2. Takotsubo sindromo išsivystymas sietinas su padidėjusia katecholaminų koncentracija, kuri gali pasireikšti sergant COVID-19 infekcija.

3. Dėl COVID-19 ligos hospitalizuotų pacientų, kuriems išsivystė Takotsubo sindromas, mirties atvejų skaičius buvo didesnis.

4. Pagrindinės Takotsubo sindromo ir COVID-19 ligų derinio komplikacijos yra širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, hipotenzija, tromboembolinės komplikacijos, neuropsichologinės komplikacijos bei kvėpavimo funkcijos nepakankamumas.

Literatūra

1. Feehan J, Apostolopoulos V: Is COVID-19 the worst pandemic?. *Maturitas* 2021;149:56-8.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.02.001>
2. van Walraven C, Manuel DG, Desjardins M, Forster AJ. Derivation and Internal Validation of a Model to Predict the Probability of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection in Community People. *J Gen Intern Med* 2021;36(1):162-169.
<https://doi.org/10.1007/s11606-020-06307-x>
3. Afrashtehfar KI, Jurado CA, Al-Sammarräie A, Saeed MH. Consequences of COVID-19 and Its Variants: Understanding the Physical, Oral, and Psychological Impact. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3099.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20043099>
4. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930-6.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
5. Eftekhazadeh P, Patel A, Sokolova E, et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A COVID-19 Complication. *Cureus*

- 2022;14(3):e22803.
<https://doi.org/10.7759/cureus.22803>
6. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Ali A, Dworeck C, Odenstedt J, Ioaness D, Libungan B, Shao Y, Albertsson P, Stone GW, Omerovic E. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.162>
 7. O'Keefe EL, Torres-Acosta N, O'Keefe JH, Sturgess JE, Lavie CJ, Bybee KA. Takotsubo Syndrome: Cardiotoxic Stress in the COVID Era. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2020;4(6):775-785.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.008>
 8. Ahmad SA, Brito D, Khalid N, et al. Takotsubo Cardiomyopathy. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430798/>
 9. Ramantauskaitė, G., Jonaitienė, N., Laukaitienė, J. Takotsubo sindromas - ką apie jį mes žinome šiandien? *Medicinos mokslai*, 2020; 8(17):55-67.
 10. Prasad A. What is Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy? *Eur Cardiol* 2015;10(1):6-8.
<https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.01.6>
 11. Celeski M, Nusca A, De Luca VM, Antonelli G, Cammalleri V, Melfi R, Mangiacapra F, Ricottini E, Gallo P, Cocco N, et al. Takotsubo Syndrome and Coronary Artery Disease: Which Came First-The Chicken or the Egg? *J Cardiovasc Dev Dis* 2024;11(39).
<https://doi.org/10.3390/jcdd11020039>
 12. Dammassa V, Voltini M, Colombo CNJ, Siano GM, Lo Coco C, Rizzo V, Corradi F, Mojoli F, Tavazzi G. Endogenous Catecholamine Release in COVID-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome: Link between Enhanced Sympathetic Stimulation, Cardiac Dysfunction and Outcome. *J Clin Med* 2023;12:1557.
<https://doi.org/10.3390/jcm12041557>
 13. Davis MG, Bobba A, Majeed H, Bilal MI, Nasrullah A, Ratmeyer GM, Chourasia P, Gangu K, Farooq A, Avula SR, Sheikh AB. COVID-19 With Stress Cardiomyopathy Mortality and Outcomes Among Patients Hospitalized in the United States: A Propensity Matched Analysis Using the National Inpatient Sample Database. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(5):101607.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101607>
 14. Ahmad FB, Cisewski JA, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(17):597-600.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e1>
 15. Y-Hassan S, Holmin S, Abdula G, Böhm F. Thrombo-embolic complications in takotsubo syndrome: Review and demonstration of an illustrative case. *Clin Cardiol* 2019;42(2):312-319.
<https://doi.org/10.1002/clc.23137>
 16. Beckmann T, Afify H, Mattumpuram J. An incidental danger: Left ventricular thrombus in takotsubo syndrome. *Glob Cardiol Sci Pract* 2023;2023(3):e202322.
<https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.22>
 17. Oliveri F, Goud HK, Mohammed L, Mehkari Z, Javed M, Althwanay A, Ahsan F, Rutkofsky IH. Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart. *Cureus* 2020;12(9):e10400.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10400>
 18. Li P, Wang Y, Liang J, Zuo X, Li Q, Sherif AA, Zhang J, Xu Y, Huang Z, Dong M, Teng C, Pan S, Dixon RAF, Wei X, Wu L, Jin C, Cai P, Dai Q, Ma J, Liu Q. Takotsubo syndrome and respiratory diseases: a systematic review. *Eur Heart J Open* 2022;2(2):oeac009.
<https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac009>

TAKOTSUBO SYNDROME IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC

E. Ambrozaitė, O. Ivanova, E. Atie

Keywords: Takotsubo syndrome, COVID-19, associations, cardiomyopathy, pandemic, stress.

Summary

The COVID-19 pandemic, which began in 2019, has profoundly impacted the lives of many people. The uncertainty, stress, and systemic inflammation caused by the virus led to serious health complications. One of these is Takotsubo syndrome, also known as „broken heart syndrome,” which presents in a way that closely mimics acute coronary syndrome. The severe clinical manifestation of COVID-19 and the complex diagnosis of Takotsubo syndrome made the combination of these conditions particularly dangerous for patients. Studies have shown that the mortality rate significantly increased in patients who had COVID-19 and developed Takotsubo syndrome compared to those who did not have this syndrome. Complications of the disease in patients with both COVID-19 and Takotsubo syndrome are inevitable and complex because both pathologies affect the entire body, especially the cardiovascular and respiratory systems. Close collaboration between various medical specialists and close monitoring of the patient are essential to ensure the most appropriate treatment and the best possible outcomes.

Correspondence to: edita.ambrozaitė@gmail.com

Gauta 2024-10-11

IŠŠŪKIAI DIAGNOZUOJANT TIKRĄJĄ REZISTENTIŠKĄ ARTERINĘ HIPERTENZIJĄ

Martynas Bublys¹, Vitalij Černeľ²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

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

Raktažodžiai: pseudorezistentiška arterinė hipertenzija, tikra rezistentiška arterinė hipertenzija.

Santrauka

Rezistentiška arterinė hipertenzija (RAH) įtariama, kai nepasiekiamas norminis kraujo spaudimas (< 140/90 mm Hg), gydant trimis antihipertenziniais vaistais, iš kurių vienas yra diuretikas. Norint patvirtinti tikrąją rezistentiška hipertenziją (tRAH), reikalingas išsamesnis paciento tyrimas ir pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos atmetimas, galintis daryti įtaką tolesniam gydymo pasirinkimui.

Tikslas. Apžvelgti pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos paplitimą ir iššūkius, susijusius su tikrosios rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnozavimu.

Metodai. Sistemine literatūros apžvalga. Mokslinių straipsnių paieška atlikta PubMed ir Google Scholar elektroninėse medicininių publikacijų paieškos sistemose. **Tyrimo rezultatai.** „Baltojo chalato“ hipertenzija yra svarbi pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos priežastis. Nustatyta, kad 37,5% pacientų, sergančių rezistentiška hipertenzija, turi šią būklę. Vidutiniškai 45,2% pacientų nesilaiko antihipertenzinių vaistų vartojimo režimo, o trečdalis asmenų, kuriems įtariama rezistentiška hipertenzija, taip pat nepaiso skirto gydymo. Nesilaikymo priežastys apima žemą socioekonominį statusą, prastą gydytojo ir paciento ryšį, sudėtingą dozavimą, polipragmą ir nepageidaujamas reakcijas. Klaidingą RAH diagnozę gali lemti netikslūs kraujo spaudimo matavimai. Atliekant vieną rutininį AKS matavimą gydytojo kabinete, kyla rizika praleisti maskuotos nekontroliuojamos hipertenzijos atvejus. Tyrime, kuriame medicinos personalo atliekami rutininiai kraujospūdžio matavimai buvo lyginami su automatizuoto matuoklio rezultatais, nustatyta, kad 33% pacientų (43 iš 130) atlikti matavimai parodė didesnę kraujo spaudimą. Tai galėjo lemti

neteisingą RAH diagnozę. Amerikos širdies asociacijos gairėse pabrėžta, kad siekiant tiksliai diagnozuoti rezistentiška hipertenziją, būtina atlikti išsamesnį paciento tyrimą, įskaitant paros kraujospūdžio matavimą.

Išvados. Tikroji rezistentiška arterinė hipertenzija yra sudėtinga liga, reikalaujanti išsamaus tyrimo. Pseudorezistentiškos hipertenzijos atvejų tarp sergančiųjų yra daugiau nei 30%. Dažniausios blogos hipertenzijos kontrolės priežastys yra „baltojo chalato“ sindromas, gydymo režimo nesilaikymas ir netikslūs kraujo spaudimo matavimai, pasitaikantys atitinkamai 37,5%, 45,2% ir 33% RAH sergančių pacientų.

Įvadas

Remiantis Europos kardiologų draugijos (EKD) ir 2023 m. patvirtintomis Europos hipertenzijos draugijos (EHD) gairėmis, įtariama rezistentiška arterinė hipertenzija (įRAH) nustatoma, kai kraujo spaudimas neatitinka normos (< 140/90 mm Hg), gydant trimis antihipertenziniais vaistais (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba angiotenzino receptorių blokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais ir tiazidiniais arba į tiazidinius panašiais diuretikais) [1]. Norint patvirtinti tikrąją rezistentiška hipertenziją (tRAH), reikalingas išsamesnis paciento ištyrimas. Jis apima paros kraujospūdžio stebėjimą, antrinių RAH priežasčių pašalinimą, aplinkos ir su pacientu susijusių veiksnių vertinimą, siekiant atskirti tikrąją RAH nuo pseudorezistentiškos (pRAH). Išsamus paciento tyrimas yra būtinas, norint paskirti tinkamą farmakologinį gydymą ir įvertinti intervencinių procedūrų pagrįstumą vėlesniuose gydymo etapuose [1,2].

Tyrimo tikslas – apžvelgti pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos paplitimą ir iššūkius, susijusius su tikrosios rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnozavimu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Sistemine literatūros apžvalga atlikta PubMed ir Google

Scholar elektroninėse medicininių publikacijų paieškos sistemose. Atrenkant tinkamas publikacijas, buvo naudojami iš anksto nustatyti raktažodžiai anglų kalba: pseudoresistant hypertension, resistant hypertension (pseudorezistentiška arterinė hipertenzija, rezistentiška arterinė hipertenzija). Analizei atrinktos viešai prieinamos publikacijos, paskelbtos 2011-2024 m. laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

„Baltojo chalato“ hipertenzija. Plačiau nagrinėjant tikrosios arterinės hipertenzijos paplitimą bei diagnostikos būdus nustatyta, kad viena iš pagrindinių pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos priežasčių yra „baltojo chalato“ sindromas. De la Sierra ir kt. atliktoje metaanalizėje buvo ištirti 8295 RAH sergantys pacientai, kurie nepasiekė norminio kraujospūdžio (< 140/90 mm Hg) gydant trimis antihipertenziniais vaistais, iš kurių vienas buvo diuretikas. Atlikus paros AKS matavimo mėginį, 37,5 % pacientų turėjo „baltojo chalato“ hipertenziją [3]. Dar 2017 m. Amerikos širdies asociacijos gairėse (AŠA) rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnostikos algoritmuose nebuvo skiriamas pakankamas dėmesys pRAH atmetimo kriterijams, norint diagnozuoti tikrąją RAH. Tačiau 2018 metais išleistuose tikrosios RAH diagnostikos algoritmuose AŠA bei EKD gairės nurodė būtiną platesnį paciento ištyrimą, įtraukiant paros AKS matavimą, norint atmesti „baltojo chalato“ hipertenziją [4]. Kadangi „baltojo chalato“ sindromą turinčių pacientų kardiovaskulinių komplikacijų rizika yra tokia pati kaip ir pacientų, sergančių kontroliuojama AH, reikia atskirti šį pseudorezistentiškos AH fenotipą, diagnozuojant tRAH [5].

Gydymo režimo nesilaikymas. Tai vienas iš didžiausių iššūkių gydant bei diagnozuojant tikrąją rezistentišką hipertenziją. T. Abegaz ir kt. metaanalizės duomenimis, antihipertenzinių vaistų vartojimo režimo nesilaikymas AH sergančiųjų pacientų tarpe vidutiniškai siekia 45,2% [6]. Kitos H. Durand ir kt. atliktos metaanalizės duomenimis, ištyrus daugiau nei 68 tūkst. pacientų, sergančių įtariama RAH, trečdalis nesilaikė paskirtos farmakoterapijos režimo [7]. Nepakankamo arba visiško gydymo režimo nesilaikymo priežastys yra įvairios: tai gali būti žemas socioekonominis statusas, prastas gydytojo ir paciento bendravimas, sudėtingas vaistų dozavimas, polipragmazija bei nepageidaujamų reakcijų gausa [4].

Neteisingas kraujo spaudimo matavimas. Norint diagnozuoti tikrąją RAH, būtina tiksliai išmatuoti arterinį kraujo spaudimą. H. Bhat ir kt. atliktame tyrime palyginti medicininio personalo atliekami rutininiai AKS matavimai su automatizuoto kraujospūdžio matuoklio duomenimis, kai tiriamasis vienas sėdėjo ramioje aplinkoje. Žmonių atlikti matavimai 33% pacientų (43 iš 130) parodė didesnę AKS,

pagal kurį buvo galima neteisingai diagnozuoti rezistentišką arterinę hipertenziją [8]. Taip pat, atliekant vieną AKS matavimą gydytojo kabinete, didėja rizika praleisti atvejus, kai hipertenzija yra maskuota ir nekontroliuojama. J. Banegas ir kt. atliktame tyrime su pacientais, sergančiais kontroliuojama hipertenzija, atlikus paros AKS matavimo tyrimą, 31,1% (4608 iš 14840) žmonių sirgo maskuota rezistentiška arterine hipertenzija [9]. Dėl to svarbu atlikti kraujospūdžio matavimus remiantis naujausiomis rekomendacijomis bei skirti išsamesnį tyrimą – 24 valandų AKS matavimo stebėseną.

Išvados

1. Tikroji rezistentiška arterinė hipertenzija yra polietiloginė liga, kurios diagnostikai būtinas išsamus ir pakopinis pacientų tyrimas.

2. Pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos paplitimas tarp sergančiųjų rezistentiška AH siekia daugiau nei 30 procentų.

3. Dažniausios blogos hipertenzijos kontrolės priežastys yra „baltojo chalato“ sindromas, gydymo režimo nesilaikymas ir netikslūs arterinio kraujo spaudimo matavimai, kurie pasitaiko atitinkamai 37,5 %, 45,2% ir 33% RAH sergančiųjų pacientų.

Literatūra

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan M L, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably E A E, Azizi M, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) *J Hypertens* 3023;41:1874-2071.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
2. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28:463-8.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas J R, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. 2011 Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57(5):898-902.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
4. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020;16(1):61-72.

- <https://doi.org/10.2174/1573402115666191011111402>
5. Stergiou G S, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen T J, Hozawa A, Boggia J, Johansson J K, Ohkubo T, Tsuji I, Jula A M, Imai Y, Staessen J A, and International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens* 2014;63(4):675-82.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741>
 6. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96: e5641
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005641>
 7. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, Molloy GJ. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;35:2346-57.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001502>
 8. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:493-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.03.186>
 9. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, Martell N, García-Puig J, Deanfield J, Williams B. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014;35:3304-12.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016>

CHALLENGES IN DIAGNOSING TRUE RESISTANT HYPERTENSION

M. Bublys, V. Černel

Keywords: pseudoresistant hypertension, resistant hypertension.

Summary

Suspected resistant arterial hypertension (suspected RAH) is considered when target blood pressure (< 140/90 mm Hg) is not achieved despite the use of three antihypertensive medications, one of which is a diuretic. However, to confirm true resistant hypertension (true RAH), more thorough patient evaluation is required to rule out pseudo-resistant arterial hypertension. The aim of the study is to review the prevalence of pseudo-resistant arterial hypertension and the challenges in diagnosing true resistant arterial hypertension. Materials and Methods: A systematic review of the literature was conducted using the electronic medical publication databases "PubMed" and "Google Scholar." The results of the study revealed that the most common causes of pseudo-resistant arterial hypertension are white coat hypertension, poor patient compliance with treatment regimens and inaccurate blood pressure measurements, occurring in 37.5%, 45.2%, and 33% of patients with RAH, respectively.

Correspondence to: martynas.bublys@mf.stud.vu.lt

Gauta 2024-09-16

VIENO GYDYMO CENTRO PERITONITO ATVEJŲ 2023 METAIS PALYGINIMAS SU 2022 METAIS ATNAUJINTOMIS TARPTAUTINĖMIS PERITONITO GAIRIŲ REKOMENDACIJOMIS

Aistė Bagdonavičiūtė¹, Laurynas Rimševičius², Marius Miglinas²,
Diana Sukackienė², Dalia Šimeliūnaitė²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Raktažodžiai: peritoninė dializė, peritonitas.

Santrauka

Peritonitas – aktuali ir dažna peritoninės dializės (PD) komplikacija. Daugumą peritonito atvejų sukelia *Staphylococcus epidermidis* ir *Staphylococcus aureus*, tačiau patogenai skiriasi įvairiose šalyse ir gydymo įstaigose. Tyrimo tikslas. Palyginti 2023 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) dializių skyriuje PD gydytų pacientų peritonito retrospektyvinius duomenis su 2022 metais atnaujintomis Tarptautinės peritoninės dializės draugijos (ISPD) peritonito rekomendacijomis dėl prevencijos ir gydymo.

Metodika. Atlikta 2023 m. VUL SK dializių skyriuje PD gydytų pacientų retrospektyvinė duomenų apžvalga. Statistinė duomenų analizė atlikta R Commander programa.

Rezultatai. Išanalizuoti 38 VUL SK dializių skyriuje 2023 metais gydytų pacientų duomenys, nustatyta 15 peritonito atvejų. Gydymas pradėtas empiriniais antibiotikais, koreguotas pagal mikrobiologinių tyrimų rezultatus. Analizės rezultatai parodė, jog nagrinėto centro duomenys daugeliu atvejų atitiko rekomendacijas, tačiau pastebėta ir skirtumų.

Išvados. Peritonitas išlieka svarbi komplikacija pacientams, gydomiems PD, pasireiškusi 31,58% atvejų. 2023 m. duomenys parodė gydymo trukmės nuokrypį nuo tarptautinių rekomendacijų: *S. aureus* peritonito gydymas buvo trumpesnis vidutiniškai 2 dienomis, streptokokinio peritonito gydymas truko 8 arba 42 dienas, nors rekomenduojama 2 savaitės, o polimikrobinio peritonito gydymas truko 16 dienų, kai rekomenduojama bent 21 diena. Kultūriškai neigiamas peritonitas sudarė tik 5% atvejų, o gydymo trukmė ir pasirinkimas atitiko rekomendacijas.

Įvadas

Peritonitas yra dažna PD komplikacija, susijusi su dideliu sergamumu, kateterio keitimo poreikiu, perkėlimu į hemodializę (HD), trumpalaikiu ultrafiltracijos sutrikimu, nuolatiniu membranos pažeidimu ir kartais mirtimi. Jis gali būti tiesiogiai susijęs su PD arba antrinis, t.y. su dialize nesusijęs pilvo ertmės ar sisteminis procesas. Daugelis atvejų, kaip ir analizuojami šiame straipsnyje, yra susiję su PD ir atsiranda dėl užteršimo patogeninėmis odos bakterijomis (t. y. dėl sąlyčio prisilietus), arba dėl išeinamosios angos ar tunelinės infekcijos [1]. Pacientams, kuriems atliekama PD, peritonitą sukelia mikrobu patekimas į paprastai sterilią pilvaplėvės ertmę, esant susilpnėjusiai organizmo apsaugai. Mikrobu patekimas ir gynybinių sistemų pažeidimas paprastai susiję su dializės procedūra. Dažniausiai peritonitas atsiranda dėl užkrėtimo patogeninėmis odos bakterijomis, ypač *Staphylococcus epidermidis* ir *Staphylococcus aureus* [2]. Peritonitą sukeltantys patogenai skiriasi tarp šalių ir konkrečių gydymo įstaigų. Nors PD yra saugi ir efektyvi procedūra, literatūroje rasta duomenų, jog su PD susijęs peritonitas vis dar yra tiesioginė mirties priežastis daugiau kaip 15% PD gydomų pacientų [3]. Tai itin svarbi problema. Jai mažinti svarbu efektyvūs prevencijos ir gydymo būdai, kuriuos nustatyti padeda visuotinai priimtos tarptautinės PD draugijos (angl. International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) reguliariai skelbiamos su PD susijusio peritonito gydymo ir profilaktikos rekomendacijos.

Tyrimo tikslas – palyginti 2023 m. VUL SK dializių skyriuje PD gydytų pacientų sergamumą peritonitu, jo sukėlėjus, gydymui vartotus antimikrobinus preparatus ir kitus aspektus su 2022 m. atnaujintomis ISPD peritonito gairėmis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta 2023 metais VUL SK dializių skyriuje PD gydytų pacientų retrospektyvinė duomenų apžvalga. Statistinė

duomenų analizė atlikta R Commander programa. Iš viso gydyti 38 pacientai, iš jų 18 moterų (47,37%) ir 20 vyrų (52,63%). Amžiaus vidurkis 51,13 ($\pm 16,04$) metų. Šiame centre 2023 metais 12 pacientų nustatyta 15 su PD susijusio peritonito atvejų. Peritonitu sirgusiesiems gydymo trukmė PD buvo nuo 6,5 mėn. iki 53 mėn., o gydymo trukmės PD vidurkis 20,21 ($\pm 13,06$) mėnesio. Rezultatai palyginti su 2022 metais atnaujintomis ISPD rekomendacijomis dėl peritonito prevencijos ir gydymo [4].

Tyrimo rezultatai

Aprašomame centre 2023 m. sirgo 31,58% PD gydytų pacientų. Šis skaičius viršija rekomenduojamas normas, kuriose pacientų dalis, kuriems nenustatytas peritonitas, turėtų būti $>80\%$ per metus, o bendras peritonito dažnis ne didesnis kaip 0,40 epizodų per metus. Nagrinėto centro duomenys rodo, kad šis rodiklis yra $\sim 0,46$ epizodo per metus [4].

Remiantis 2023 m. gairių nuostatomis, atsikartojantis (angl. relapsing) peritonito epizodas apibrėžiamas kaip peritonito atvejis, pasireiškęs per 4 savaites po ankstesnio to paties organizmo arba vieno sterilaus (neigiamo pasėlio) epizodo [4]. Analizuojamame centre toks epizodas pasireiškė vienam pacientui, ir jis įvyko po 10 dienų. Pirmąjį epizodą sukėlė *A. ursingii* ir *S. aureus*, antrąjį - tik *A. ursingii*. Pasikartojantis (angl. repeat) peritonito epizodas, kuris apibrėžiamas kaip pasireiškiantis praėjus daugiau kaip 4 savaitėms po ankstesnio to paties organizmo sukkelto peritonito gydymo pabaigos, yra laikomas atskiru atveju [4].

Tirtu atveju peritonitas pasireiškė dviem pacientams po 47 dienų nuo pirmo epizodo gydymo pabaigos. Vieno paciento peritonitą sukėlė *S. epidermidis*, o kito – *S. aureus*. Kultūriškai neigiamas peritonitas turėtų sudaryti mažiau nei 15% visų peritonito epizodų [4]. VUL SK dializių skyriuje 5% atvejų sukėlėjas iš dializato nebuvo išaugintas. Daugelis kultūriškai neigiamo peritonito epizodų išnyksta taikant medikamentinį gydymą, jei greitai pagerėja vartojant antibiotikus – tikėtini sukėlėjai yra G+ organizmai, todėl pradinį gydymą reikėtų tęsti. Gydymo trukmė turi būti ne ilgesnė kaip 2 savaitės [4]. Tirtu dializių skyriaus kultūriškai neigiamo peritonito gydymas buvo pradėtas penicilinu su beta laktamazės inhibitoriumi ir keistas į karbapenemą, o gydymas truko 13 dienų. Daugiausia buvo išauginta G+ mikroorganizmų (74%). 20% visų pasėlių buvo polimikrobiniai, o dažniausiai pasitaikantis sukėlėjas – *S. aureus*.

Gydymas antimikrobiniais preparatais turėtų būti pradamas iš karto po dializės filtrato mėginių paėmimo, nelaukiant laboratorinių tyrimų rezultatų. Siūloma, kad empirinis antibiotikų režimas būtų pritaikytas konkrečiam centrui ir apimtų Gram+ ir Gram- organizmus. Rekomenduojama Gram+ organizmus gydyti pirmos kartos cefalosporiniais

arba vankomicinu, o Gram- organizmus – trečios kartos cefalosporiniais arba aminoglikozidais. Priimtina alternatyva – monoterapija cefepimu [4]. Tirtame gydymo centre G+ peritonito pradiniam gydymui 67% atvejų skirta pirmos kartos cefalosporinai kartu su trečios kartos cefalosporiniais, kitais atvejais skirta penicilinazei atsparus penicilinas, linkozamidas, pirmos kartos cefalosporinas su glikopeptidu ir glikopeptidas su aminoglikozidu. G- organizmų sukkelto peritonito empiriniam gydymui buvo pasirinktas fluorochinolonas su trečios kartos cefalosporinu, pirmos kartos cefalosporinai su aminoglikozidais arba su trečios kartos cefalosporiniais. Sužinojus rezultatus ir jautrumą, rekomenduojama atitinkamai koreguoti gydymą [4].

Nustačius sukėlėją, 53% G+ peritonito atvejų gydymui buvo taikomas vankomicinas. Vienu atveju gydymas buvo pakeistas į antipseudomoninius penicilinus, kitu atveju – į peniciliną su beta laktamazės inhibitoriumi, o paskutiniu atveju buvo naudotas fluorochinolonas. Gydymas pakeistas į karbapenemą arba fluorochinoloną 67% G- peritonito atvejų. *S. aureus* peritonitą siūloma gydyti veiksmingais antibiotikais 3 savaites [4]. Atlikto tyrimo metu *S. aureus* peritonito gydymo trukmės vidurkis buvo apie 19 dienų ir svyravo nuo 3 iki 31 dienos. Jei izoliatas jautrus meticilinui, rekomenduojama rinktis pirmos kartos cefalosporinus. Jei izoliatas atsparus meticilinui – siūlomas intraperitoninis vankomicinas [4]. VUL SK dializių skyriuje *S. aureus* sukkelto peritonito gydymui buvo pasirenkami įvairesni antimikrobiniai preparatai: pirmos kartos cefalosporinai, trečios kartos cefalosporinai, vankomicinas, antipseudomoninis penicilinas, penicilinas su beta laktamazės inhibitoriumi, fluorochinolonas. Streptokokinį peritonitą siūloma gydyti 2 savaites efektyviais antibiotikais [4]. Tirtame centre toks peritonitas pasitaikė 2 atvejais, kurių gydymas truko 8 ir 42 dienas. Streptokokinio peritonito išgydymo dažnis viršija 85%, o dauguma pacientų gali tęsti PD [4]. Analizuotame centre visi tokio peritonito atvejai (100%) buvo sėkmingai išgydyti.

Remiantis gairėmis, rekomenduojama karbapenemams atsparų acinetobakterijų peritonitą gydyti aminoglikozido ir sulbaktamo turinčiu preparatu. Empirinis gydymas acinetobakterijoms parenkamas atsižvelgiant į vietinius jautrumo rezultatus ir turėtų būti sudarytas iš plataus spektro cefalosporino, kombinuoto beta laktamo/beta laktamazės inhibitoriaus (derinio, įskaitant sulbaktamą) arba karbapenemų (išskyrus ertapenemą) [4]. Atlikto tyrimo metu empirinis acinetobakterijų peritonito gydymas pradėtas pirmos kartos cefalosporiniais su aminoglikozidu arba su trečios kartos cefalosporiniais. Gydymas keistas į karbapenemą arba fluorochinoloną. Polimikrobinio peritonito gydymas priklauso nuo sukėlėjų. Jei peritonitą sukelia keli G- ar G- ir G+

mikroorganizmai, siūlomas gydymas geriamuoju metronidazolu kartu su geriamuoju amoksicilinu ir intraperitoniniu gentamicinu ar ceftazidimu. Reikalingas skubus chirurginis įvertinimas. Jei nustatoma intraabdominalinė patologija ir (ar) abscesas, reikalingas PD kateterio pašalinimas chirurginiu būdu. Rekomenduojama tęsti antibiotikų vartojimą mažiausiai 21 dieną [4]. Polimikrobinis peritonitas VUL SK dializių skyriuje 2023 m. pasireiškė vienam pacientui. Jo gydymas iš pirmos kartos cefalosporinų su trečios kartos cefalosporiniais keistas į fluorochinolonus, gydymas truko 16 dienų. Jei polimikrobinis peritonitas sukeltas kelių G⁺ mikroorganizmų – tikėtina priežastis yra užteršimas sąlyčio metu [4]. Aprašomos ligininės dializės skyriuje toks peritonitas nustatytas 2 pacientams. Jų empirinis gydymas pirmos kartos cefalosporiniais su trečios kartos cefalosporiniais koreguotas pridendant vankomiciną. Vienam pacientui gydymas truko 8, kitam – 42 dienas. Kai PD filtrate aptinkama grybelių, rekomenduojama nedelsiant pašalinti kateterį. Gydymą tinkamu priešgrybeliniu preparatu reikia tęsti bent 2 savaites po kateterio pašalinimo [4]. Tirtame centre grybelinis peritonitas, sukeltas *C. parapsilosis*, nustatytas 1 pacientui, kurio gydymas cefazolynu su ceftazidimu keistas į amfotericiną B. Gydymas truko 21 dieną, o po PD kateterio pašalinimo pacientas visam laikui perėjo į HD. Būtent *C. albicans* ir *C. parapsilosis* yra dažniausi sukėlėjai [4].

Atliekami tyrimai, nagrinėjantys naujas peritonito diagnostikos priemones. Gairėse pripažįstama, jog vis dar reikalingos geresnės peritonito prevencijos strategijos [4]. Peritonito baimė gali būti laikoma viena svarbiausių kliūčių, trukdančių pasirinkti PD kaip dializės būdą, nepaisant jo efektyvių gydymo rezultatų [5].

Išvados

1. Peritonitas išlieka reikšminga PD komplikacija. Nagrinėtame centre ji pasireiškė 31,58% PD gydomų pacientų.

2. Analizuoto centro 2023 m. duomenys nedaug skyrėsi nuo 2022 m. atnaujintų tarptautinių rekomendacijų, tačiau pastebėta keletas skirtumų:

2.1. atlikto tyrimo metu *S. aureus* peritonito gydymo trukmės vidurkis buvo 2 dienomis trumpesnis nei rekomenduojamas;

2.2. remiantis gairėmis, streptokokinis peritonitas antimikrobiniais preparatais turėtų būti gydomas 2 savaites, kai nagrinėtame centre gydymas truko 8 arba 42 dienas;

2.3. polimikrobinio peritonito gydymas rekomenduojamas bent 21 dieną, tačiau aprašytu atveju gydymas truko 16 dienų.

3. Pastebėti teigiami analizuoto centro rodikliai – kultū-

riškai neigiamas peritonitas sudarė tik 5% atvejų, o gydymo trukmė ir pasirinkimas atitiko rekomendacijas.

Literatūra

1. Burkart JM, Rivara MB. Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis. UpToDate 2025. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-peritonitis-in-peritoneal-dialysis>
2. Burkart JM, El Shamy O. Risk factors and prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. UpToDate 2025. https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-prevention-of-peritonitis-in-peritoneal-dialysis?topicRef=1869&source=see_link
3. Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14(7):1100-1105. <https://doi.org/10.2215/CJN.14631218>
4. Li PK, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, Kanjanabuch T, Kim YL, Madero M, Malyszko J, Mehrotra R, Okpechi IG, Perl J, Piraino B, Runnegar N, Teitelbaum I, Wong JK, Yu X, Johnson DW. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2022;42(2):110-153. <https://doi.org/10.1177/08968608221080586>
5. Cho Y, Htay H, Johnson DW. Centre effects and peritoneal dialysis-related peritonitis. Nephrology Dialysis Transplantation 2017;32(6):913-915. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx054>

COMPARISON OF SINGLE-CENTRE PERITONITIS CASES IN 2023 WITH THE 2022 UPDATE OF THE INTERNATIONAL PERITONITIS GUIDELINES

A. Bagdonavičiūtė, L. Rimševičius, M. Miglinas, D. Sukackienė, D. Šimeliūnaitė

Keywords: peritoneal dialysis, peritonitis.

Summary

Peritonitis is a significant and frequent complication of peritoneal dialysis (PD). Most cases of peritonitis are caused by *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*, but the pathogens vary between countries and institutions. This paper analyses retrospective data on peritonitis in patients treated in the Dialysis Unit of Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUL SK) in 2023 and compares them with the International Society of Peritoneal Dialysis peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. Data from 38 patients treated at the VUL SK Dialysis Unit in 2023 were analysed and 15 cases of peritonitis were identified. Treatment was started with empirical antibiotics and then adjusted according to microbiological test results. The results of the study showed that the data from the centre were mostly similar to the guidelines, but some differences were observed.

Correspondence to: aiste.bagdonaviciute@mf.stud.vu.lt

PAVELDIMA ANGIOEDEMA: KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS, DIAGNOSTIKA, GYDYMAS

Gabija Balčiūnaitė¹, Aurimas Reipšleger²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė*

Raktažodžiai: paveldima angioedema, C1-INH, klinikinė išraiška, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Angioedemos priepuoliai dažnai sukelia skausmą, diskomfortą ir kartais gali būti pavojingi gyvybei. Pagrindinis patofiziologinis veiksnys yra lokaliai padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, sukliamas bradikinino. Šiuo metu pagal patofiziologinius mechanizmus išskiriami trys paveldimos angioedemos (PAE) tipai. Detalus tyrimas dėl bradikinino sukeltos angioedemos turėtų būti atliekamas visiems pacientams, kuriems kartojasi tinimai be dilgėlinės. PAE priepuoliams gydyti, jų ilgalaikiai ir trumpalaikiai profilaktikai yra efektyvių gydymo metodų, kurie prieinami ir Lietuvoje. Šio darbo tikslas – įvertinti ir aptarti mokslinėje literatūroje pateikiamą informaciją apie paveldimos angioedemos klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei gydymą.

Įvadas

Paveldima angioedema (PAE) yra reta, autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, dėl kurios vystosi C1 esterazės inhibitoriaus (C1-INH) trūkumas ar disfunkcija ir pasireiškia pasikartojantys poodžio ir (arba) pogleivio tinimai, kurių neniežti ir negydomi praeina savaime per 1–5 dienas. Pagrindinis patofiziologinis veiksnys – lokaliai padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, sukliamas bradikinino. Liga dažniausiai prasideda vaikystėje ar jaunų suaugusiųjų amžiuje. Apie 40 proc. pacientų pirmąjį priepuolį patyrė iki 5 metų, o 75 proc. – iki 15 metų [1]. Ligos paplitimas siekia 1 atvejį 60 000 gyventojų [1]. Daliai žmonių ši liga nėra įtariama ir nustatoma per vėlai dėl žinių stokos arba diagnozuojama po kelerių metų ar dešimtmečių nuo simptomų atsiradimo. Tinimai gali pasireikšti odoje, virškinamajame trakte ar viršutiniuose kvėpavimo takuose (KT). Viršutinių KT angioedema yra pavojinga gyvybei, virškinamojo trakto ir odos tinimai skausmingi ir susiję su funkcijos sutrikimu, pablogėjusia gyvenimo kokybe.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti bei aptarti įrodymais

pagrįstą informaciją apie paveldimos angioedemos klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed, Google Scholar, UpToDate duomenų bazėse. Viso teksto straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: hereditary angioedema, C1-INH, clinical expression, diagnostics, treatment.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Klinikinis pasireiškimas ir diagnostika. Paveldima angioedema klasifikuojama į tris tipus:

I tipo PAE, kuri atsiranda dėl C1-INH trūkumo;

II tipo PAE, kuri susijusi su C1-INH funkcijos sutrikimu (šiuo atveju C1-INH kiekis normalus, tačiau jo funkcinis aktyvumas yra sumažėjęs);

PAE, kai C1-INH kiekis ir funkcinis aktyvumas yra normalūs (PAE-nC1-INH), kurio patofiziologinis mechanizmas vis dar nėra visiškai suprantamas [2].

Sergant I ir II tipo PAE, priepuoliai pasireiškia trijose anatomicinėse vietose: odoje, virškinamajame trakte, viršutiniuose kvėpavimo takuose. Daugelis PAE priepuolių vienu metu apima tik vieną zoną, tačiau gali pasitaikyti atvejų, kai vienu metu apimamos ir kelios zonos. Dažniausiai pažeidžiama oda/poodis (veidas, galūnės) ir virškinamasis traktas. Priepuolius gali išprovokuoti stresas, infekcija, trauma, peroraliniai kontraceptikai arba AKF inhibitoriai [3]. Negydoma PAE savaime praeina per 1–5 dienas, ligos sunkumas varijuoja nuo pacientui nemalonaus odos tinimo iki gyvybei pavojingos viršutinių kvėpavimo takų edemos. Apie 42–58 proc. pacientų keletą valandų ar dieną prieš jaučia prodromo simptomus: bendrą silpnumą, nuovargį, pykinimą, mialgiją ir kitus į gripą panašius simptomus, atsiranda eriteminis neniežintis gyvatės formos (angl. chicken-wire) arba aiškių ribų eriteminis odos bėrimas (lot. *erythema marginatum*), kuris primena dilgėlinę, todėl PAE diagnozė yra atidedama [1].

Pasikartojantys tinimai dažniausiai būna galūnėse, lūpose, liežuvyje, akių vokuose, kaktose, lytiniuose organuose. 90 proc. pacientų pasireiškia virškinamojo trakto angioedema, kuri sukelia ūmų pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, pilvo pūtimą, viduriavimą, ascitą. Dėl ligos retumo ir nevienalytiškumo, PAE klaidingai diagnozuojama, nes tokie simptomai priskiriami kitoms ligoms, tokioms kaip apendicitas, cholecistitas, pankreatitas, uždegiminės žarnų ligos ir kt., todėl daliai pacientų atliekamos nereikalingos chirurginės intervencijos [4]. Diferencinei ūmaus pilvo diagnostikai naudingi pilvo ultragarsinis ir kompiuterinės tomografijos tyrimai – stebimas segmentinis žarnų sienelių sustorėjimas (edema) ir skystis pilvo ertmėje [9]. Pavojaingiausia gyvybei yra viršutinių kvėpavimo takų edema, kuri progresuodama gali baigtis mirtimi dėl asfiksijos. Pacientai gali skųstis gerklės skausmu ar niežuliu, veržimo ar gumulo pojūčiu gerklėje, disfagija, balso užkimimu, „lojančiu“ kosuliu. Viršutinių KT edema pasireiškia maždaug pusei pacientų per visą gyvenimą [1].

PAE-nC1-INH klinikiniai simptomai panašūs į I ir II tipo PAE, tačiau pastebėta keletas skirtumų. Tinimai įprastai prasideda vyresniame amžiuje, moterims simptomai pasireiškia dažniau ir sunkiau nei vyrams. Prodomo simptomai dažniausiai nejauciami, tinimai ryškiausi veido srityje, ypač liežuvio bei liežuvėlio, virškinamojo trakto angioedema pasitaiko rečiau. Mažiau intensyvus ir įvairesnis ligos aktyvumas – priepuoliai pasireiškia rečiau, laikotarpis nesant simptomų ilgesnis [5]. Šio tipo PAE pastebėtas stiprus tinimus provokuojantis estrogenų poveikis [9].

Diagnostika remiasi anamneze, laboratoriniais ir genetiniais tyrimais. Įtarti PAE reikėtų visiems pacientams, kuriems kartojasi tinimai nesant dilgėlinės, įtarimus turėtų sustiprinti šie požymiai: teigiama šeiminė anamnezė, simptomų pradžia vaikystėje ar paauglystėje, pasikartojantys ir skausmingi virškinamojo trakto simptomai, viršutinių KT edemos epizodai, prodrominiai simptomai prieš atsirandant tinimui, nėra atsako į gydymą adrenalinu, antihistaminiais vaistais (AH) bei gliukokortikosteroidais (GKS). Tokiems pacientams turėtų būti atliktas bendrasis kraujo tyrimas ir ENG (arba CRB), komplemento C4 komponento ir C1-INH koncentracijos funkcinio aktyvumo tyrimai. I ir II tipo PAE diagnozuojama, kai du kartus su 1–3 mėnesių pertrauka nustatoma sumažėjusi C4 koncentracija, C1-INH koncentracija ir/ar C1-INH funkcinis aktyvumas. Šeiminė anamnezė labai prisideda prie diagnozės patvirtinimo, tačiau tai nėra būtina sąlyga, nes apytiksliai ketvirtadaliui pacientų mutacija nustatoma *de novo* [6,7]. Genetinis tyrimas diagnozuojant I ir II tipo PAE įprastai taip pat nereikalingas. PAE-nC1-INH atveju C4 komponento, C1-INH koncentracija ir C1-INH funkcinis aktyvumas atitinka normą. Tokiems pacientams svarbus detalus anamnezės surinkimas: tinimai nesant dilgėlinės, teigiama šeiminė anamnezė, moteriškoji lytis, estro-

genų poveikis AE priepuoliams bei genetiniai tyrimai: XII faktoriaus, angiopoetino-1, plazminogeno, kininogeno ar kitų genų mutacijos. Taip pat šiems pacientams nėra atsako į gydymą AH, GKS ar adrenalinu [5,9].

Gydymas. Išskiriamas ūminio PAE priepuolio gydymas, trumpalaikis ir ilgalaikis profilaktinis gydymas.

I ir II tipo PAE gydymas. *Ūminio priepuolio gydymas.* Įrodyta, jog ankstyvas PAE priepuolių gydymas, pradėtas per 6 val. nuo simptomų pradžios, užtikrina geresnį gydymo atsaką nei atidėtas, todėl PAE priepuolius reikia pradėti gydyti kuo anksčiau [3,6]. Visos viršutinių kvėpavimo takų AE turi būti gydomos dėl asfiksijos rizikos. Progresuojant kvėpavimo takų tinimui, endotrachėjinė intubacija turi būti atlikta nedelsiant, taip pat rekomenduojama apsvaistyti tracheostomijos ar krikotiroidotomijos galimybę [8]. Ūminiams priepuoliams gydyti naudojamas C1-INH koncentratas (nanofiltruotas žmogaus ar rekombinantinis), ikatibantas (bradikinino receptorių antagonistas) ar ekalantidas (kalikreino inhibitorius, Lietuvoje nelicencijuotas) [6]. Jei nėra galimybės skirti minėtus vaistus, gali būti skiriama SD (angl. solvent detergent treated) ar šviežiai šaldyta plazma [8].

Trumpalaikė profilaktika. Yra žinoma, jog chirurginė intervencija (trauma), odontologinės procedūros ar kitos intervencijos (endotrachėjinė intubacija, bronchoskopija, ezofagogastroduodenoskopija), susijusios su kvėpavimo takais ir virškinamuoju traktu, gali išprovokuoti AE. Su šiomis procedūromis asocijuotas tinimas dažniausiai atsiranda per 48 val. Pirmo pasirinkimo vaistas trumpalaikiai profilaktikai yra C1-INH koncentratas. Nesant C1-INH koncentrato gali būti skiriama šviežiai šaldyta plazma ar susilpninti androgenai (donazolis) [6].

Ilgalaikė profilaktika. Ilgalaikės profilaktikos tikslas yra išvengti ar sumažinti AE priepuolių skaičių ir taip pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Ilgalaikė profilaktika skiriama pacientams, kuriems kartojasi gyvybei pavojingi AE priepuoliai (>2 k./m.) ar dažnos (>1 k./mėn.) periferinės AE [9]. Pirmo pasirinkimo vaistai ilgalaikiai profilaktikai – nanofiltruotas C1-INH koncentratas arba lanadelumabas (monokloninis antikūnas, blokuojantis plazmos kalikreino veikimą). Antro pasirinkimo vaistai yra susilpninti androgenai (donazolis), tuo tarpu mažiausiai efektyvūs vaistai – antifibrinolitikai (traneksaminė rūgštis) skiriami, jei nėra galimybės skirti C1-INH koncentratą, o androgenai – kontraindikuotini [3,6].

PAE-nC1-INH gydymas. PAE su normaliu C1-INH kiekiu yra panašūs į I ir II tipo PAE gydymą. Tačiau šių pacientų gydymo rekomendacijos remiasi stebėjimo tyrimais, nes randomizuotų placebo kontroliuojamų studijų su pacientais, sergančiais PAE-nC1-INH, atlikta nėra [5].

Ūminio priepuolio gydymas. Nors pacientams, sergantiems PAE-nC1-INH, nenustatomas C1-INH trūkumas ar

funkcijos sutrikimas, gydymas C1-INH koncentratu didesnei daliai yra efektyvus, nors ir mažesnis, lyginant su I ar II tipo PAE sergančiais pacientais. Panašiai ir su ikatibantu – daugeliui pacientų gydymas yra veiksmingas, tačiau pastebėtas vėlyvesnis atsakas, o dalies pacientų gydymas ikatibantu nepaveikė [5].

Trumpalaikė profilaktika. Trumpalaikė profilaktika nėra pakankamai ištyrinėta. Manoma, jog priešprocedūrinei profilaktikai C1-INH koncentratas gali būti efektyvus [9].

Ilgalaikė profilaktika. Ilgalaikė profilaktika gali būti naudinga, nors sergant PAE-nC1-INH tinimai pasireiškia rečiau, periodai nesant simptomų trunka ilgiau. Traneksaminė rūgštis yra efektyvesnė nei I ir II tipo PAE sergantiems pacientams. Stebėtas labai geras progestino efektas pacientėms dėl XII faktoriaus mutacijos. Aprašyta keletas efektyvios ilgalaikės profilaktikos atvejų, gydant C1-INH koncentratu [5,9].

Išvados

1. PAE yra reta patologija, kuriai būdingi skausmingi odos, virškinamojo trakto bei kvėpavimo takų tinimai, iš kurių pastarieji gali būti mirtini.

2. Visiems pacientams, kuriems kartoja tinimai nesant dilgėlinės, turėtų būti taikomas detalus ištyrimas dėl bradikinino sukeltos angioedemos. Diagnostika remiasi detalium anamnezės surinkimu, laboratoriniais bei genetiniais tyrimais.

3. PAE gydymas H1 antihistamininiais vaistais ar gliukokortikosteroidais yra neefektyvus, todėl reikalingas specifinis gydymas C1-INH koncentratu, bradikinino receptorių antagonistu, kalikreino inhibitoriumi ar kitais vaistais.

Literatūra

- Zuraw B, Farkas H, Feldweg AM. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): epidemiology, clinical manifestations, exacerbating factors, and prognosis. UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-due-to-c1-inhibitor-deficiency-epidemiology-clinical-manifestations-exacerbating-factors-and-prognosis>
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Hereditary angioedema: practice essentials, background, pathophysiology. Medscape 2024. <https://emedicine.medscape.com/article/135604-overview>
- Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. Adv Ther 2023;40(3):814-27. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
- Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema? Perspectives from different medical specialties. Clin Transl Allergy 2023;13(9):e12297. <https://doi.org/10.1002/ct2.12297>
- Zuraw B, Farkas H, Feldweg AM. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-with-normal-c1-inhibitor>
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
- Zuraw B, Farkas H, Feldweg AM. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): Pathogenesis and diagnosis. UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-due-to-c1-inhibitor-deficiency-pathogenesis-and-diagnosis>
- Zuraw B, Farkas H, Feldweg AM. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): acute treatment of angioedema attacks. UpToDate 2024. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-due-to-c1-inhibitor-deficiency-acute-treatment-of-angioedema-attacks>
- Malinauskienė, L., Chomičienė, A., Žilėnaitė, E., Černiauskas, K., Bajoriūnienė, I., Staikūnienė, J., Blažienė, A., Stanevičiūtė, J., Šitkauskienė, B. Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 2021. <https://www.alergologudraugija.lt/assets/publikacijos/Paveldima-angioedema-2021.pdf>

HEREDITARY ANGIOEDEMA: CLINICAL EXPRESSION, DIAGNOSTICS, TREATMENT

G. Balčiūnaitė, A. Reipšleger

Keywords: hereditary angioedema, C1-INH, clinical expression, diagnostics, treatment.

Summary

Angioedema attacks are usually painful, exhausting and occasionally life-threatening. The main pathophysiological factor is locally increased vascular permeability caused by bradykinin. Currently, three types of hereditary angioedema (HAE) are categorized based on pathophysiological mechanisms. A thorough examination for bradykinin-induced angioedema should be performed in all patients with recurrent swelling without urticaria. There is an effective and cost-efficient treatment for managing HAE attacks, along with short-term and long-term prevention.

Conclusions: 1. HAE is a rare disorder, characterized by painful swelling of the skin, gastrointestinal tract and respiratory tract, the latter of which can end fatally. 2. All patients experiencing recurrent swelling without urticaria should undergo a thorough examination for bradykinin-induced angioedema. Diagnosis relies on a detailed medical history, laboratory tests and genetic studies. 3. Treatment of HAE with H1 antihistamines or glucocorticosteroids is ineffective, requiring specific therapy with C1-INH concentrate, bradykinin receptor antagonists, kallikrein inhibitors, or other targeted medications.

Correspondence to: gabalciunaite@gmail.com

Gauta 2024-12-10

DARIDOREKSANTAS – INOVATYVUS NEMIGOS GYDYMO BŪDAS: EFEKTYVUMO IR SAUGUMO PALYGINIMAS SU ESAM AIS HIPNOTIKAIS

Gustė Brazytė¹, Odeta Laukaitytė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė, Psichiatrijos klinika

Raktažodžiai: daridoreksantas, hipnotikai, dvigubi oreksino antagonistai, nemiga, farmakoterapija.

pagerinant miegą bei pacientų gyvenimo kokybę, tačiau daridoreksanto saugumas turi būti vis dar tiriamas.

Santrauka

Nemiga – gana dažnas sutrikimas, kurio paplitimas populiacijoje siekia 30 procentų. Nemiga pasireiškia sunkumu užmigti, prabudimu naktį bei trikdo visavertę funkcionavimą dienos metu. Vienas iš nemigos gydymo būdų – farmakoterapija, įskaitant naujos kartos vaistus, tokius kaip daridoreksantas, kuris veikia oreksino sistemą, reguliuojančią budrumo ir miego ciklus.

Tikslas. Apžvelgti dabartinius literatūros duomenis apie dvigubą oreksino receptorių antagonistą – daridoreksantą bei palyginti jo efektyvumą ir veiksmingumą su jau esamais hipnotikais.

Metodika. Analizuoti 2018-2024 m. straipsniai iš PubMed ir Google Scholar duomenų bazių, paieškos sistemoje vartojant raktažodžius: daridoreksantas, hipnotikai, dvigubi oreksino antagonistai, nemiga.

Rezultatai. Išnagrinėjus literatūrą, pastebėta, kad tradiciniai hipnotikai, tokie kaip benzodiazepinai, kelia riziką dėl priklausomybės ir šalutinio poveikio, kognityvinių sutrikimų ir dienos mieguistumo. Priešingai, daridoreksantas pasižymi selektyviu poveikiu oreksino receptoriams, kas leidžia efektyviai reguliuoti miego ir budrumo ciklą, sumažinant neigiamo poveikio riziką. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad daridoreksantas pagerina tiek miego pradžią, tiek jo palaikymą, jo šalutinis poveikis yra mažesnis nei tradicinių vaistų, tokių kaip zolpidemas. Daridoreksanto pusinės eliminacijos laikas yra optimizuotas taip, kad veiktų visą naktį, tačiau nesukeltų rytinio mieguistumo.

Išvados. Daridoreksantas yra veiksmingas ir saugesnis už tradicinius hipnotikus, ypač atsižvelgiant į sumažėjusią priklausomybės ir šalutinio poveikio riziką, kartu

Įvadas

Nemiga yra dažnas miego sutrikimas, kurio paplitimas bendroje populiacijoje siekia 30 % [1]. Nemigos diagnostikos kriterijai apima problemas, susijusias su užmigimu arba prabudimais nakties miego metu, dėl kurių pacientui, turinčiam galimybę išsimegoti, sutrinka funkcionavimas dieną, įskaitant nuovargį, hipersomniją, nuotaikos sutrikimus, atminties pablogėjimą ir neatidumą [2]. Trumpalaikė nemiga paprastai trunka nuo keleto dienų iki keleto savaičių ir ją dažnai sukelia neseniai patirtas stresas [3]. Ši nemigos forma paprastai praeina, kai streso veiksnys išnyksta, tačiau kai kuriais atvejais gali pereiti į lėtinę nemigą [3]. Lėtinė nemiga – tai sunkumas užmigti, išlikti miegančiam arba pabudimas anksti ryte ir negalėjimas vėl užmigti bent 3 naktis per savaitę mažiausiai 3 mėnesius [3]. Nemigą blogina dienos miegas, kuris sumažina miego poreikį naktį, ir alkoholio vartojimas, kuris neigiamai veikia miego kokybę [3,4]. Nemigos sutrikimui dažnai būdinga lėtinė eiga: po vienerių metų simptomai išlieka 86 proc. asmenų, o po penkerių metų nuo oficialios diagnozės nustatymo – 59 proc. asmenų [4].

Nemiga dažnai siejama su objektyviais polisomnografijos parametrų pokyčiais, įskaitant sumažėjusią bendrą miego trukmę, pailgėjusį miego latentinį periodą iki nuolatinio miego, sumažėjusį miego efektyvumą ir pailgėjusį pabudimo laiką po miego pradžios [5].

Nors miego problemos yra gana dažnos bendroje populiacijoje (>30 proc.) ir dar dažnesnės tarp pacientų, besilankančių pas pirminės sveikatos priežiūros gydytojus (>50 proc.), jos nėra įprastai aptariamoms gydytojo ir paciento konsultacijų metu [6].

Pacientai, sergantys nemiga, dažnai lieka nepastebėti [7]. Negydoma nemiga gali padidinti psichikos sveikatos sutri-

kimų, hipertenzijos, diabeto, vėžio ir kognityvinių funkcijų sutrikimų riziką [2,8].

Pirmacilis nemigos gydymas yra kognityvinė elgesio terapija [9]. Kognityvinė elgesio terapija gerina miegą, nukreipdama dėmesį į disfunkcines arba su miegu nesuderinamas mintis, jausmus ir elgesį, nors įrodyta, kad ji veiksminga. Kartu rekomenduojama taikyti ir trumpalaikę farmakoterapiją [2,9-10]. Šiuo metu patvirtinti vaistai skirstomi pagal keturis veikimo mechanizmus: benzodiazepino receptorių agonistai (BZRA), histamino receptorių antagonistai (HRA), melatonino receptorių agonistai (MRA) ir dvigubi oreksino receptorių antagonistai (DORA) [11]. DORA yra naujesnės klasės vaistai, skirti nemigai gydyti, kurie paprastai sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių [12]. Vienas naujausių šios klasės vaistų – daridoreksantas [12].

Tyrimo tikslas – apžvelgti dabartinius literatūros duomenis apie dvigubą oreksino receptorių antagonistą – daridoreksantą, bei palyginti jo efektyvumą ir veiksmingumą su jau esamais hipnotikais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Informacijos paieškos sistemose PubMed ir Google Scholar atlikta 2018–2024 metų mokslinių publikacijų paieška, vartojant raktažodžius bei jų kombinacijas: daridoreksantas, hipnotikai, dvigubi oreksino antagonistai, farmakoterapija, nemiga (angl. daridorexant, dual orexin receptor antagonists, hypnotics, insomnia, pharmacotherapy). Peržiūrėjus ir atmetus netinkamas publikacijas, į literatūros apžvalgą įtraukti 39 šaltiniai. Įtraukti viso teksto straipsniai anglų kalba, publikuoti 2018-2024 metais, kurie atitiko įtraukimo kriterijus. Įtraukimo kriterijai: straipsniai, kuriuose nagrinėjamas daridoreksanto poveikis, efektyvumas nemigos sutrikimui bei šio vaisto saugumas ir efektyvumas lyginant su kitais hipnotikais; prieinamas visas straipsnio tekstas. Atmetimo kriterijai: straipsniai, senesni nei 2018 m.; neprieinamas visas straipsnio tekstas. Įvertinti mokslinių publikacijų pavadinimai bei santraukos, atrinktos įtraukimo kriterijus atitinkančios publikacijos. Paskutiniame etape perskaitytas visas straipsnio tekstas, atlikta analizė ir atmestos atrankos kriterijų neatitinkančios mokslinės publikacijos.

Tyrimo rezultatai

Nemigos gydymo iššūkiai ir naujojo hipnotiko – daridoreksanto veikimo principas. Tradiciniai raminamieji-hipnotiniai vaistai, tokie kaip veikiantys gama-amino sviesto rūgšties receptorių, histamino receptorių antagonistai ir melatonino receptorių agonistai, parodė tam tikrą veiksmingumą gydant nemigą [13]. Tačiau jie pateko į vystymosi aklavietę dėl neįveikiamo šalutinio poveikio, tokio kaip parasomnija ir kognityviniai sutrikimai bei negebėjimo užtikrinti tikslingo

rezultato [13]. Benzodiazepinai, veikiantys gama-amino sviesto rūgšties receptorių, yra susiję su nepageidaujamu poveikiu, tokiu kaip liekamasis vaistų poveikis kitą rytą, kognityviniai sutrikimai, kritimai, kvėpavimo slopinimas, grįžtamoji nemiga, abstinencija ir noras piktnaudžiauti [14]. Žinoma, kad tokie hipnotikai, kaip benzodiazepinai, sukelia fizinę priklausomybę ilgai gydomiems pacientams, o nutraukus gydymą gali atsirasti kelis mėnesius trunkančių abstinencijos simptomų [15]. Nauji gydymo būdai, tokie vaistai kaip DORA, palengvina pacientų nemigos simptomus nesukeldami stipraus šalutinio poveikio ir priklausomybės, lyginant su tokiais tradiciniais vaistais kaip benzodiazepinai [11,16]. Be to, šiuo metu nemigai skirti medikamentai, kuriais tinkamai sprendžiamos miego palaikymo problemos, yra susiję su bendru šalutiniu poveikiu – mieguistumu dienos metu [17].

Oreksino sistema – tai taikynys, kuriant naujos klasės vaistus nuo nemigos. Oreksinai, dar vadinami hipokretinu, yra pagumburio neuropeptidai, reguliuojantys budrumą ir miegą [18]. Oreksino receptorių antagonistų potencialas spręsti miego problemas pirmą kartą buvo įrodytas žmonėms naudojant dvigubą oreksino receptorių antagonistą - almoreksantą [19]. Iki šiol JAV patvirtinti trys DORA (suvoreksantas, lemboreksantas ir daridoreksantas), skirti nemigos sutrikimui gydyti, tačiau daridoreksantas yra vienintelis DORA, patvirtintas ir ES [19].

Daridoreksantas (Quviviq™) yra per burną vartojamas dvigubas oreksino-1 ir oreksino-2 (OX1 ir OX2) receptorių antagonistas, skirtas nemigai gydyti [20]. OX1 ir OX2 yra su G baltymais susieti receptoriai, plačiai pasiskirstę smegenyse, tačiau oreksinus gaminantys neuronai sutelkti nedidėleje pagumburio srityje [21-22]. Oreksinai, sąveikaudami su OX1 ir OX2, skatina budrumą [23]. Manoma, kad slopinant oreksino receptorių, sumažėja būdravimas [22-23]. DORA, pavyzdžiui, daridoreksantas, pasižymi mažesniu šalutiniu poveikiu, palyginti su tradiciniais hipnotikais, todėl atminties sutrikimai ir priklausomybės rizika yra mažesni. Vis dėlto jie vis tiek sukelia nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip galvos skausmas, viduriavimas, nuovargis, sąnarių ir galūnių skausmas [24].

Daridoreksanto efektyvumas, palyginti su kitais hipnotikais. Daridoreksantas buvo sukurtas taip, kad jo optimalus pusinės eliminacijos laikas būtų maždaug 8 valandos [25]. Pakankamai ilgas, kad jis veiktų visą naktį, bet pernelyg trumpas, kad sumažintų liekamąjį poveikį kitą rytą [26]. Tyrimai atskleidė, jog daridoreksantas pagerino objektyvią miego pradžią ir išlikimo miego būsenoje rodiklį jau po pirmųjų dviejų gydymo naktų [27-28]. Atlikti tyrimai parodė ir daridoreksanto efektyvumą, gerinant tiek pabudimo laiką po miego pradžios, tiek bendrą miego trukmę suaugusiems ir

pagyvenusiems pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas iki 3 mėnesių [29].

2023 metais atliktoje metaanalizėje nustatyta, jog DORA yra veiksmingesni nei į benzodiazepinus panašūs vaistai ir placebo, kalbant apie pabudimo laiką po miego pradžios ir miego efektyvumą. Be to, jie geresni už melatonino receptorių agonistus miego latentškumo, prabudimo laiko po miego pradžios ir miego efektyvumo atžvilgiu [30]. DORA geriausiai įvertinti atsižvelgiant į latentinį periodą iki nuolatinio miego, prabudimo laiką po miego pradžios, bendrąjį miego laiką ir miego efektyvumą [30]. Lemboreksantas ir daridoreksantas (du DORA) pasižymėjo didesniu miego latentškumo, prabudimo laiko po miego pradžios ir bendro miego laiko veiksmingumu nei placebo, o jų toleravimas buvo geras [30]. Į benzodiazepinus panašūs preparatai buvo veiksmingesni už placebo latentinio periodo iki nuolatinio miego, prabudimo laiko po miego pradžios, bendro miego laiko ir miego efektyvumo atžvilgiu, tačiau kėlė didesnę saugumo riziką [30].

Tyrimo metu DORA atstovo daridoreksanto, į benzodiazepinus panašių vaistų grupės atstovo zolpidemo ir placebo grupių vidutinis pabudimo laikas pradiniam taške buvo panašus. Pirmąją naktį daridoreksantas reikšmingai sumažino pabudimo laiką, lyginant su placebo, o jo poveikis išliko stabilus visą naktį. Zolpidemo poveikis buvo panašus pradžioje, tačiau sumažėjo po 210 minučių, o po 390 minučių nesiskyrė nuo placebo. Tuo tarpu daridoreksanto poveikis išliko statistiškai reikšmingas per visą naktį. Po 28 dienų daridoreksantas išlaikė didesnę efektyvumą mažinant pabudimo laiką, palyginus su zolpidemu [31].

Daridoreksanto ilgalaikė nauda nemigos gydymui yra ypač svarbi, nes daugelis tradicinių hipnotikų ilgai praranda veiksmingumą arba sukelia šalutinį poveikį, tokį kaip priklausomybė ir dienos mieguistumas [32]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad daridoreksantas išlaiko savo efektyvumą ilguoju laikotarpiu ir yra gerai toleruojamas net ilgai vartojamas [32,33].

Daridoreksanto saugumas, šalutinis poveikis ir palyginimas su hipnotikais. Daridoreksantas yra selektyvus vaistas, nes jo taikynys – oreksino sistema, kuri reguliuoja miego ir pabudimo ciklus [18]. Jis blokuoja oreksino receptorių OX1 ir OX2, slopindamas budrumą, tačiau neslopina centrinės nervų sistemos (CNS) kaip tradiciniai hipnotikai. Benzodiazepinai ir į benzodiazepinus panašūs vaistai dažniausiai veikia per GABA receptorių, kurie stipriai slopina CNS, sukeldami mieguistumą, sedaciją ir didindami priklausomybės riziką [34-35].

Skirtingai nuo tradicinių hipnotikų, tokių kaip benzodiazepinai ir zolpidemas, kurie veikia per GABA receptorių, daridoreksantas nesukelia tokio stipraus šalutinio povei-

kio kaip priklausomybė [34]. Tyrimai taip pat parodė, jog pacientai, vartojantys daridoreksantą, nejaučia reikšmingo kognityvinių funkcijų pablogėjimo [34,36].

Viena iš pagrindinių problemų, susijusių su šiuolaikiniais nemigos gydymo preparatais, yra galimas liekamasis poveikis kitą rytą. Įvertinus rytinį mieguistumą, nenustatyta jokio skirtumo tarp įvairių daridoreksanto dozių ir placebo, vertinant mieguistumą kitą dieną [28]. Dėl palyginti trumpo daridoreksanto pusinės eliminacijos laikotarpio liekamasis poveikis taip pat gali būti mažesnis [37].

Lyginant su kitais DORA vaistais, tokiais kaip suvoreksantas ar lemboreksantas, daridoreksantas taip pat parodė, jog yra gerai toleruojamas. Tyrimai rodo, kad daridoreksantas sukelia mažiau šalutinių reiškinių, tokių kaip somnolencija (mieguistumas) ar nuovargis, palyginti su lemboreksantu [32]. Be to, daridoreksantas turi didesnį poveikį normaliai miego struktūrai palaikyti, tačiau nesukelia tokio poveikio pažinimui ar atminčiai, kaip melatonino receptorių agonistai [11].

Pastebėta, jog tradiciniai hipnotikai, tokie kaip benzodiazepinai, gali slopinti kvėpavimo funkciją, ypač sergantiesiems obstrukcine miego apnėja ar kitais kvėpavimo sutrikimais [38]. Daridoreksantas pasižymi mažesne kvėpavimo slopinimo rizika, todėl jis gali būti saugesnis pacientams, turintiems kvėpavimo problemų [38-39].

Nors daridoreksanto veikimo mechanizmas skiriasi nuo tradicinių hipnotikų, jo visapusišką saugumą ir ilgalaikį veiksmingumą vis dar reikia tirti toliau. Analizė atskleidė keletą naujų galimų su daridoreksantu susijusių nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir su miegu susijusius simptomus (košmarus, neįprastus sapnus, miego siaubą ir kt.); emocinius ir suvokimo sutrikimus (haliucinacijos, depresija, susijaudinimas); fiziologines ir elgesio reakcijas (širdies plakimas, burnos džiūvimas, padidėjusi energija ir kt.) [13].

Išvados

1. Dvigubas oreksino receptorių antagonistas daridoreksantas yra efektyvesnis už tradicinius hipnotikus, nes jo poveikis pagerina miego pradžią ir palaikymą, kartu mažindamas nemigos simptomus ir gerindamas bendrą miego kokybę.

2. Daridoreksanto selektyvus poveikis oreksino receptoriams leidžia reguliuoti budrumą ir miegą, neslopinant centrinės nervų sistemos taip stipriai, kaip tradiciniai hipnotikai, todėl sumažėja kognityvinių sutrikimų ir šalutinio poveikio rizika.

3. Daridoreksanto pusinės eliminacijos laikas yra optimizuotas, leidžiantis vaistui veikti visą naktį, nesukeliant ryto mieguistumo ar liekamųjų efektų kitą dieną. Tai gerina pacientų gyvenimo kokybę bei produktyvumą dienos metu.

4. Daridoreksanto šalutinio poveikio, pavyzdžiui, priklausomybės ir dienos mieguistumo, rizika yra mažesnė nei benzodiazepinų, todėl jis laikomas saugesniu pasirinkimu ilgalaikiam vartojimui.

5. Daridoreksantas pasižymi geru toleravimu ir mažesne kvėpavimo slopinimo rizika, todėl jis yra tinkamas pacientams, turintiems kvėpavimo sutrikimų.

6. Ateityje atliekant mokslinius tyrimus būtina visapusiškai įvertinti daridoreksanto saugumą ir veiksmingumą, siekiant pateikti tikslesnes nemigos gydymo gaires. Šiuo metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis apima galvos skausmus, viduriavimą, nuovargį, galūnių ir sąnarių skausmus, taip pat naujai nustatytus emocinius ir suvokimo sutrikimus, pakitusias fiziologines bei elgesio reakcijas ir su miegu susijusius simptomus.

Literatūra

- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia. *Sleep Med Clin* 2022;17(2):173-191.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.003>
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care* 2020;26(Suppl 4):S76-S84.
<https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>
- Sutton EL. Insomnia. *Ann Intern Med* 2021;174(3):ITC33-ITC48.
<https://doi.org/10.7326/AITC202103160>
- Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J. Incidence, persistence, and remission rates of insomnia over 5 years. *JAMA Netw Open* 2020;3(11):e2018782.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18782>
- Andrillon T, Solelhac G, Bouchequet P, et al. Revisiting the value of polysomnographic data in insomnia: more than meets the eye. *Sleep Med* 2019;66:184-200.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.12.002>
- Ferini-Strambi L, Auer R, Bjorvatn B, et al. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century. *Eur J Neurol* 2021;28(7):2156-2167.
<https://doi.org/10.1111/ene.14784>
- Torrens Darder I, Argüelles-Vázquez R, Lorente-Montalvo P, Torrens-Darder MDM, Esteva M. Primary care is the frontline for help-seeking insomnia patients. *Eur J Gen Pract* 2021;27(1):286-293.
<https://doi.org/10.1080/13814788.2021.1960308>
- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: a review. *J Clin Sleep Med* 2018;14(6):1017-1024.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Riemann D, Benz F, Dressle RJ, et al. Insomnia disorder: state of the science and challenges for the future. *Journal of Sleep Research* 2022;31(4).
<https://doi.org/10.1111/jsr.13604>
- Herring WJ, Roth T, Krystal AD, Michelson D. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications. *J Sleep Res* 2019;28(2).
<https://doi.org/10.1111/jsr.12782>
- Robinson CL, Supra R, Downs E, et al. Daridorexant for the treatment of insomnia. *Health Psychol Res* 2022;10(3).
<https://doi.org/10.52965/001c.37400>
- Nie T, Blair HA. Daridorexant in insomnia disorder: A profile of its use. *CNS Drugs* 2023;37(3):267-274.
<https://doi.org/10.1007/s40263-023-00987-9>
- Wang Q, Zhou Q, Du Z, Lu R, Jiang Y, Zhu H. Clinical safety of daridorexant in insomnia treatment: Analysis of FDA adverse event reports. *J Affect Disord* 2024;362:552-559.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.07.034>
- Rosenberg R, Citrome L, Drake CL. Advances in the treatment of chronic insomnia: a narrative review of new nonpharmacologic and pharmacologic therapies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2549-66.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S297504>
- Fluyau D, Revadigar N, Manobianco BE. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2018;8(5):147-168.
<https://doi.org/10.1177/2045125317753340>
- Engin E. GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Front Psychiatry* 2023;13.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1060949>
- Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. Pharmacotherapy of insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis* 2018;10:1179573518770672.
<https://doi.org/10.1177/1179573518770672>
- Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, Plazzi G. The orexin story, sleep and sleep disturbances. *J Sleep Res* 2022;31(4).
<https://doi.org/10.1111/jsr.13665>
- Muehlan C, Roch C, Vaillant C, Dingemans J. The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2023;32(6).
<https://doi.org/10.1111/jsr.13902>
- Sarathi Chakraborty D, Choudhury S, Lahiry S. Daridorexant, a recently approved dual Orexin receptor antagonists (DORA) in treatment of insomnia. *Sleep Sci* 2023;16(02):256-264.
<https://doi.org/10.1055/s-0043-1770805>
- Katzman, M.A.; Katzman, M.P. Neurobiology of the Orexin System and Its Potential Role in the Regulation of Hedonic Tone. *Brain Sci* 2022;12(150).
<https://doi.org/10.3390/brainsci12020150>
- Roch C, Bergamini G, Steiner MA, et al. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology* 2021;238(10):2693-708.)
<https://doi.org/10.1007/s00213-021-05954-0>
- Markham A. Daridorexant: First approval. *Drugs* 2022;82(5):601-607.
<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01699-y>
- Xue T, Wu X, Chen S, et al. The efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists in primary insomnia: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;61:101573.

- <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101573>
25. Boss C, Gatfield J, Brotschi C, et al. The quest for the best dual orexin receptor antagonist (daridorexant) for the treatment of insomnia disorders. *Chem Med Chem* 2020;15(23):2286-2305. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000453>
 26. Muehlan C, Boehler M, Brooks S, Zuiker R, van Gerven J, Dingemans J. Clinical pharmacology of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 in elderly subjects: Exploration of pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability following single-dose morning and repeated-dose evening administration. *J Psychopharmacol* 2019;34(3):326-335. <https://doi.org/10.1177/0269881119882854>
 27. Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, Sebök Kinter D, Mansour Y, Kunz D. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology* 2020;94(21):e2222-e2232. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009475>
 28. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. *Ann Neurol* 2020;87(3):347-356. <https://doi.org/10.1002/ana.25680>
 29. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* 2022;21(2):125-139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00436-1)
 30. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2023;68(101746):101746. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101746>
 31. Di Marco T, Scammell TE, Meinel M, et al. Number, duration, and distribution of wake bouts in patients with insomnia disorder: Effect of daridorexant and zolpidem. *CNS Drugs* 2023;37(7):639-653. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01020-9>
 32. Citrome L, Juday TR, Lundwall C. Lemborexant and daridorexant for the treatment of insomnia: An indirect comparison using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Clin Psychiatry* 2023;84(6). <https://doi.org/10.4088/JCP.23m14851>
 33. Fallik D. More options are available for managing sleep disorders: When the 'tried and true' methods are best options, experts say. *Neurol Today* 2022;22(9):1,10-11. <https://doi.org/10.1097/01.NT.0000831756.95631.85>
 34. dos Santos JBR, da Silva MRR. Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: findings and implications. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(11):1749-1761. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03381-4>
 35. Song Y. Research on the insomnia drugs and comparison. *Highlights in Science, Engineering and Technology* 2023;74:1801-1806. <https://doi.org/10.54097/m2p12y53>
 36. Ziemichód W, Grabowska K, Kurowska A, Biała G. A comprehensive review of daridorexant, a dual-orexin receptor antagonist as new approach for the treatment of insomnia. *Molecules* 2022;27(18):6041. <https://doi.org/10.3390/molecules27186041>
 37. Muehlan C, Heuberger J, Juif PE, Croft M, van Gerven J, Dingemans J. Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: Integration of a microtracer in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther* 2018;104(5):1022-1029. <https://doi.org/10.1002/cpt.1046>
 38. Boof ML, Dingemans J, Lederer K, Fietze I, Ufer M. Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea. *Sleep* 2021;44(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa275>
 39. Ufer M, Kelsh D, Schoedel KA, Dingemans J. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem. *Sleep* 2022;45(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab224>

DARIDOREXANT: A NEW SOLUTION FOR INSOMNIA TREATMENT – EFFICACY AND SAFETY COMPARED TO EXISTING HYPNOTICS
G. Brazytė, O. Laukaitytė, A. Musneckis

Keywords: daridorexant, hypnotics, dual orexin antagonists, insomnia, pharmacotherapy.

Summary

Insomnia is a relatively common disorder, affecting about 30% of the population. It manifests as difficulty falling asleep, waking up during the night, and impairing full daytime functioning. One of the treatment options for insomnia is pharmacotherapy, including new-generation drugs like daridorexant, which targets the orexin system responsible for regulating sleep-wake cycles.

Aim of the study. To review current literature on the dual orexin receptor antagonist daridorexant and compare its efficacy and effectiveness with existing hypnotics. Methodology: Articles published between 2018 and 2024 were analyzed from the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: daridorexant, hypnotics, dual orexin antagonists, insomnia, pharmacotherapy.

Results. A review of the literature indicates that traditional hypnotics, such as benzodiazepines, pose risks of dependency and side effects, including cognitive impairment and daytime drowsiness. In contrast, daridorexant selectively targets orexin receptors, allowing for effective regulation of the sleep-wake cycle while reducing the risk of adverse effects. Clinical trial data show that daridorexant improves both sleep initiation and maintenance, with fewer side effects compared to traditional medications like zolpidem. Its half-life is optimized to act throughout the night without causing morning drowsiness.

Conclusions. Daridorexant is an effective and safer alternative to traditional hypnotics, particularly with its reduced risk of dependency and side effects, while improving sleep and overall patient quality of life. However, the safety of daridorexant still needs to be investigated.

Correspondence to: gustebraz@gmail.com

Gauta 2024-10-30

AKTYVUMO IR DĖMESIO SUTRIKIMO DIAGNOSTIKA, GYDYMO METODAI IR JŲ VEIKSMINGUMAS SUAUGUSIEMS ŽMONĖMS

Benediktas Chomičius¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

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

Raktažodžiai: ADHD, diagnozė, farmakologinis gydymas, stimulatoriai, psichosocialinis gydymas, suaugusieji.

Santrauka

Aktyvumo ir dėmesio sutrikimas (ADHD) yra neuropsichologinis sutrikimas, kuriam būdingas neatidumas, hiperaktyvumas ir impulsyvumas. Diagnostika remiasi paciento anamneze, nes nėra specifinių laboratorinių ar radiologinių tyrimų, kurie padėtų tiksliai nustatyti sutrikimą. Pagrindinis gydymo metodas yra farmakologinė terapija, skirstoma į gydymą stimulatoriais ir nestimuliaciniais. Stimulatoriai veiksmingi apie 70 % pacientų, nors jiems gali pasireikšti šalutinis poveikis, pavyzdžiui, apetito sumažėjimas, miego sutrikimai bei kraujospūdžio pokyčiai. Nestimuliuojantys vaistai, tokie kaip atomoksetinas ar alfa agonistai, taip pat naudojami, bet jie mažiau efektyvūs nei stimulatoriai. Psichosocialinis gydymas, apimantis psichoedukaciją ir kognityvinės elgsenos terapiją, yra veiksmingas, ypač kartu derinamas su vaistais. ADHD gydymas taip pat padeda sumažinti opozicinio elgesio ir elgesio sutrikimų simptomus bei sumažina psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo riziką.

Išvadas

Tyrimai rodo, kad suaugusiųjų aktyvumo ir dėmesio sutrikimo diagnozė paplitusi nuo 2 % iki 5 % [1]. Ši liga pasireiškia įvairiais būdais, o tai iš dalies lemia simptomų sutapimas su kitomis psichiatrinėmis ligomis, tokiomis kaip nuotaikos ir nerimo sutrikimai, psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimai, antisocialiniai ar kiti asmenybės sutrikimai [1,2]. Be to, tyrimai rodo, kad visame pasaulyje ADHD dažnai nepakankamai atpažįstama, o suaugusieji dažnai lieka negydomi [3].

Pagrindiniai suaugusiųjų ADHD simptomai yra neatidumas, hiperaktyvumas ir impulsyvumas [4]. Suaugusieji, kuriems būdingas neatidumas, dažnai susiduria su organiza-

vimo, laiko valdymo, dėmesio išlaikymo sunkumais ir yra linkę atidėlioti. Hiperaktyvumas suaugusiesiems paprastai pasireiškia nerimastingumu, pernelyg dideliu kalbėjimu, nuolatiniu skubos jausmu, pervargimu ir dažnu judėjimu. Impulsyvumui būdingas veikimas negalvojant, dėl kurio priimami neapgalvoti sprendimai, pertraukinėjimas kitų kalbos, pastangos laukti savo eilės pokalbyje arba skuboti atsakymai į klausimus [4]. Impulsyvumas trukdo suaugusiesiems numatyti galimas pasekmes arba tiesiogines savo veiksmų pasekmes. Kad būtų galima diagnozuoti ADHD, impulsyvumas, hiperaktyvumas ir nedėmesingumas turi labai trukdyti kasdinei veiklai įvairioje aplinkoje, pavyzdžiui, namuose ir darbe. Suaugusieji, sergantys ADHD, šį simptomų sukeltą gyvenimo trikdį dažnai suvokia kaip nepageidaujamą [4].

Dėl simptomų ir sutrikimų suaugusieji, sergantys ADHD, jaučia didelį poveikį įvairiems gyvenimo aspektams. Asmeniniu lygmeniu jie dažnai patiria įvairių psichologinių ir vykdomojo funkcionavimo sunkumų, tokių kaip žema savivertė, emocijų reguliavimo problemos, padidėjęs dirglumas, sunkumai priimti sprendimus, atminties ir impulsų kontrolės iššūkiai [2]. Dėl šių funkcinių sutrikimų ADHD sergantys asmenys patiria didesnę kasdienį stresą, depresiją ir net didesnę riziką susirgti psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimais [5]. Tarpasmeniniu ir šeiminiu lygmeniu suaugusieji gali patirti didesnių nesutarimų namuose, dažnesnius konfliktus šeimoje ir pesimizmą [4]. Be to, šių asmenų sunkumai, susiję su dėmesio sutelkimu į užduotis, dažnai paveikia aplinkinius, įskaitant šeimą, draugus ir kolegas. Dėl to jie gali būti laikomi tinginiais arba nebendradarbiaujančiais tiek namuose, tiek darbe, o tai gali neigiamai paveikti jų santykius [2,4].

Dėl minėtų iššūkių šeimoje artimieji dažniau kreipiasi dėl sveikatos priežiūros paslaugų, nes, kaip rodo tyrimai, jie patiria psichologinį stresą, įskaitant kasdieniame gyvenime padidėjusį streso ir nerimo lygį [6].

Tyrimo tikslas – ištirti aktyvumo ir dėmesio sutrikimo

diagnostikos ir gydymo metodų veiksmingumą suaugusiems žmonėms, remiantis naujausiais tyrimais ir praktikos rekomendacijomis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta išsami literatūros apžvalga, naudojant PubMed duomenų bazę. Paieškai naudoti raktažodžiai: ADHD diagnostika, ADHD gydymas, stimuliatorių veiksmingumas, psichosocialinė intervencija. Atrinkti straipsniai buvo recenzuoti moksliniai darbai, publikuoti anglų kalba. Pirmenybė teikta ne senesniems nei 5 metų šaltiniams. Apžvalgoje analizuota 13 straipsnių, kurie atitiko atrankos kriterijus.

Tyrimo rezultatai

Diagnostika. ADHD diagnozė nustatoma klinikinio būdu, neatliekant specifinių laboratorinių ar radiologinių tyrimų. Neuropsichologiniai testai nėra pakankamai jautrūs, kad tiksliai diagnozuotų sutrikimą, todėl diagnozė pirmiausia turėtų būti grindžiama paciento anamneze [7]. Vertinant ADHD sergančio paciento būklę, paprastai naudojamos įvairios vertinimo skalės ir kelių informatorių, pavyzdžiui, mokytojų ir tėvų, nuomonė. Gydytojai turi atsižvelgti ir į kitus galimus sutrikimus, kurie paaiškintų vaiko simptomus. ADHD neturėtų būti diagnozuojamas, jei simptomai geriau atitinka kitą ligą, pavyzdžiui, psichozę ar maniakinį epizodą [8].

Gydymas. Farmakologinis gydymas yra pagrindinis ADHD gydymo metodas, kuris skirstomas į dvi pagrindines kategorijas: stimulatoriai ir nestimuliuojantys. Stimuliuojantys dar skirstomi į amfetaminus ir metilfenidatus. Abiejų rūšių stimulatoriai veikia slopindami dopamino atgalinį įsisaivinimą presinapsinėse ir postsinapsinėse membranose, o amfetaminai taip pat tiesiogiai atpalaiduoja dopaminą [8]. Stimuliuojantys yra ADHD gydymo pagrindas, jie veiksmingi maždaug 70 proc. pacientų. Yra įvairių preparatų, įskaitant tiesioginio atpalaidavimo, pailginto atpalaidavimo, ilgo veikimo ir ilgalaikio atpalaidavimo preparatus. Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis yra kraujospūdžio pokyčiai, sumažėjęs apetitas, miego sutrikimai ir galimas priklausomybės atsiradimas [8]. Sergant ADHD, didėja psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo rizika, o tyrimai rodo, kad gydymas stimuliatoriais mažina piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis riziką visą gyvenimą. Nors tai yra kontroliuojamos medžiagos, o paslaugų teikėjai turi abejonių, įrodymai nuolat pabrėžia, kad svarbu išbandyti stimulatorius, gydant ADHD [8]. Buvo nuogaustaujama dėl stimuliatorių vartojimo pacientams, sergantiems epilepsijos priepuoliais, tačiau naujausi tyrimai parodė, kad epilepsija sergančių asmenų gydymas stimuliatoriais nuo ADHD yra saugus [9]. Pacientams, sergantiems ir ADHD, ir tikų sutrikimais, gali

padažnėti tikai. Papildomai vartojami alfa agonistai gali padėti sumažinti tikus [9].

Nestimuliuojantys ADHD gydymo būdai yra du pagrindiniai: antidepresantai ir alfa agonistai. Iš antidepresantų labiausiai žinomas atomoksetinas, kuris veikia kaip selektyvus noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorius [8]. Nors keliuose tyrimuose jis buvo veiksmingas kaip ADHD gydymo priemonė, paprastai jis yra mažiau veiksmingas nei stimulatoriai ir turi minimalių antidepresinių savybių. Dažnai vartojamas vaikams, kurie netoleruoja stimuliatorių arba kartu jaučia nerimą. Kiti antidepresantai: bupropionas, veikiantis dopaminą ir serotoniną, ir tricikliniai antidepresantai (TCA) yra paskutinė galimybė ir veikia noradrenaliną [8].

Alfa agonistai, tokie kaip klonidinas ir guanfacinas, gali būti veiksmingi gydant ADHD. Tačiau jie gali sukelti įvairų šalutinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant sumažėjusį kraujospūdį, sedaciją (labiau pasireiškia vartojant klonidiną), svorio padidėjimą ir galvos svaigimą. Šie vaistai paprastai veiksmingesni jaunesniojo amžiaus vaikams nei suaugusiems [10].

Psichosocialinis gydymas yra dar vienas ADHD sergantiems asmenims taikomas metodas. Jis apima psichopedagogiją tiek pacientui, tiek jo šeimai, taip pat kognityvinio elgesio mokymo programas, pritaikytas padėti pacientui siekti trumpalaikių ir ilgalaikių tikslų. Tyrimai parodė, kad šios programos yra labai veiksmingos, kai yra derinamos su farmakoterapija. Tačiau, skirtingai nuo kitų psichiatrinio būklės, yra tvirtų įrodymų, kad vien tik medikamentinis gydymas yra veiksmingiausias ADHD gydymas [3,11].

JAV maisto ir vaistų administracija neseniai patvirtino trišakio nervo stimuliavimo sistemą, skirtą vaikams, kurie nevartoja vaistų. Tai prietaisas, kuris sukuria žemo lygio elektros impulsą, kuris padeda sumažinti hiperaktyvumą. Neįrodyta, kad ADHD simptomus pagerintų kokia nors konkreti dieta [8].

Prognozė. ADHD prognozė priklauso nuo amžiaus. ADHD simptomai dažnai išlieka ir paauglystėje, darydami įtaką socialiniams ir akademiniais gyvenimo aspektams. Maždaug 40 % pacientų simptomai išlieka ir paauglystėje, o ketvirtadaliui iš jų gali išsivystyti gretutiniai antisocialiniai sutrikimai. Pagrindinė ilgalaikė tendencija rodo, kad suaugus simptomai sumažėja maždaug 50 %. Paprastai 50 % asmenų, turinčių ADHD, „išauga“ šią būklę, ypač jei taikomas gydymas, o dar 25 % suaugusiųjų nebereikia gydyti. Manoma, kad tai vyksta dėl dviejų priežasčių: stimulatoriai gali padėti vystytis priekinei skilčiai, o suaugusieji dažnai renkasi profesijas, nereikalaujančias nuolatinio dėmesio. Suaugę daugelis geba pasiekti išsilavinimo ir profesinių tikslų [12]. Taip pat nustatyta, kad ADHD gydymas mažina opozicinio jėgų elgesio ir elgesio sutrikimo simptomus, bei

psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo riziką [8]. Negydomas ADHD gali sukelti nuolatinių sunkumų ir sunkių pasekmių, įskaitant ilgalaikį nedarbą, didesnę eismo įvykių riziką ir dažnesnį narkotinių medžiagų vartojimą [13].

Išvados

1. ADHD diagnozuojama remiantis paciento anamneze, nes nėra specifinių laboratorinių ar radiologinių testų, kurie galėtų tiksliai patvirtinti diagnozę. Diagnozuojant svarbu atskirti kitus sutrikimus, galinčius imituoti ADHD simptomus.

2. Stimulatoriai yra pagrindinis ir veiksmingiausias ADHD gydymo metodas, kurio taikymas duoda teigiamą atsaką apie 70 % atvejų. Vis dėlto jų vartojimas gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., sumažėjusį apetitą ir miego sutrikimus.

3. Psichosocialinė terapija, ypač derinama su vaistais, efektyviai mažina ADHD sukeltus elgesio sutrikimus ir psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo riziką.

Literatūra

1. Wakelin C, Willemse M, Munnik E. A review of recent treatments for adults living with attention-deficit/hyperactivity disorder. *S Afr J Psychiatr* 2023;29:2152. <https://doi.org/10.4102/sajpspsychiatry.v29i0.2152>
2. Hansson Halleröd SL, Anckarsäter H, Råstam M, Hansson Scherman M. Experienced consequences of being diagnosed with ADHD as an adult - a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2015;15:31. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0410-4>
3. Geffen J, Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(1):25-32. <https://doi.org/10.1177/2045125317734977>
4. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association 2013. 947 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
5. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* 2017;17(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>
6. Canela C, Buadze A, Dube A, Eich D, Liebrezn M. Skills and compensation strategies in adult ADHD - A qualitative study. *PLoS One* 2017;12(9):e0184964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184964>
7. Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ* 2003;168(6):715-22.
8. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
9. Brikell I, Chen Q, Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Wiggs KK, Lichtenstein P, et al. Medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of acute seizures in individuals with epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(2):284-93. <https://doi.org/10.1111/epi.14640>
10. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med* 2010;122(5):97-109. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.09.2206>
11. Han DH, McDuff D, Thompson D, Hitchcock ME, Reardon CL, Hainline B. Attention-deficit/hyperactivity disorder in elite athletes: a narrative review. *Br J Sports Med* 2019;53(12):741-5. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100713>
12. Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9(3):711-26. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30114-7](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30114-7)
13. van der Burg D, Crunelle CL, Matthys F, van den Brink W. Diagnosis and treatment of patients with comorbid substance use disorder and adult attention-deficit and hyperactivity disorder: a review of recent publications. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32(4):300-6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000513>

DIAGNOSIS, TREATMENT APPROACHES AND EFFICACY OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN ADULTS

B. Chomičius, V. Černel

Keywords: ADHD, diagnosis, pharmacological treatment, stimulants, psychosocial treatment, adults.

Summary

ADHD is a neuropsychological disorder characterized by inattention, hyperactivity, and impulsivity. Diagnosis is based on the patient's history, as there are no specific laboratory or radiological tests to accurately identify the disorder. The primary treatment method is pharmacotherapy, divided into stimulants and non-stimulants. Stimulants are effective in approximately 70% of patients, though side effects such as decreased appetite, sleep disturbances, and changes in blood pressure may occur. Non-stimulant medications, such as atomoxetine or alpha agonists, are also used but are generally less effective than stimulants. Psychosocial treatment, including psychoeducation and cognitive behavioral therapy, is effective, especially when combined with medication. ADHD treatment also helps reduce symptoms of oppositional behavior and conduct disorders, as well as the risk of substance use.

Correspondence to: benassc3@gmail.com

Gauta 2024-09-26

DIRBTINIO INTELEKTO TAIKYMAS RADIOLOGIJOJE

Benediktas Chomičius¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

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

Raktažodžiai: dirbtinis intelektas, radiologija, kompiuterizuota diagnostika, automatizuotas vaizdų analizavimas, medicinos inovacijos, diagnostinis tikslumas.

Santrauka

Didėjant medicininių vaizdų skaičiui ir sudėtingumui, radiologų darbo krūvis taip pat sparčiai auga, o tai didina diagnostinių klaidų riziką ir gali sukelti perdegimą. Dirbtinis intelektas tapo svarbiu pagalbininku, suteikiančiu galimybę gerinti diagnostinį tikslumą, optimizuoti darbo eigą bei sumažinti per didelį radiologų darbo krūvį. Nors dirbtinis intelektas dar nėra pajėgus visiškai pakeisti radiologų darbo, jis jau dabar prisideda prie daugelio klinikinių užduočių efektyvumo. Integruotas į kasdienę praktiką, jis gali atlikti automatizuotą vaizdų analizę, pagreitinamas diagnozavimo procesą ir sumažindamas klaidų tikimybę.

Išvadas

Sparčiai plečiantis medicininių vaizdų tyrimams, ženkliai padidėjo radiologų darbo krūvis. Atsiradus tūriniam vaizdams, vienam atvejui tenkančių vaizdų skaičius smarkiai išaugo. Radiologai yra atsakingi už maždaug 20 000 ligų diagnozavimą ir daugiau kaip 50 000 priežastinių ryšių analizę, o tai gali prisidėti prie diagnostikos klaidų, skaitytojų vertinimo kintamumo, o taip pat prie perdegimo [1]. Šiomis aplinkybėmis dirbtinis intelektas (DI) tapo vertingu partneriu, galinčiu papildyti atvejų aiškinimą ir padėti atlikti įvairias su aiškinimu nesusijusias užduotis radiologijos klinikoje [2]. Nors nesitikima, kad dirbtinis intelektas visiškai pakeis radiologus, daugelis šios srities specialistų mano, kad tie, kurie bendradarbiauja su dirbtiniu intelektu, pralenks ir pakeis tuos, kurie to nedaro [3]. 2020 m. Amerikos radiologijos koledžas (ACR) atliko apklausą, siekdamas išsiaiškinti, kaip jo nariai įtraukia dirbtinį intelektą į savo klinikinę praktiką [4]. Į apklausą atsakė 1 427 respondentai, iš kurių atsakymų paašškėjo, kad 33,5 proc. radiologų naudoja dirbtinį inte-

lektą klinikinėje aplinkoje. Iš tų, kurie nenaudoja dirbtinio intelekto, 80 % nurodė, kad nemato „jokios naudos“ iš šios technologijos, o trečdalis teigė negalintys pateisinti išlaidų. Iš radiologų, kurie naudojo dirbtinį intelektą, 94,3 % nurodė, kad jo veikimas buvo „nenuoseklus“, 5,7 % teigė, kad jis „visada veikė“, o 2 % pažymėjo, kad „niekada neveikė“ [4]. Neseniai buvo atlikta Europos radiologų draugijos narių apklausa [5]. Į šią apklausą atsakė 690 respondentų, iš kurių 40 proc. nurodė, kad turi dirbtinio intelekto naudojimo klinikinėje praktikoje patirties. Paklausti apie jų suinteresuotumą taikyti dirbtinį intelektą, tik 13,3 % išreiškė norą tai daryti, 52,6 % atsakė neigiamai, o 34,1 % neatsakė. Kalbant apie dirbtinio intelekto poveikį darbo krūviui, 4 % respondentų manė, kad jis sumažino jų darbo krūvį, 48 % kad padidino, o 46 % nurodė, kad jokių pokyčių neįvyko [5]. Nors daugybė publikacijų nagrinėtuose šaltiniuose yra susijusios su „AI“ ir „radiologijos“ deriniu (neseniai PubMed paieškoje rasti 5 104 rezultatai), tačiau į paieškos terminus įtraukus „klinikinę praktiką“ randama kur kas mažiau darbų (tik 227 rezultatai, arba 4,4 %). Tyrimai parodė, kad dirbtinio intelekto algoritmų, kurie gali gerai veikti naudojant vidinio patvirtinimo duomenis, našumas dažnai pastebimai sumažėja, kai jie integruojami į klinikinio darbo eigą [6,7]. Taip atsitinka todėl, kad laikui bėgant gali keistis klinikiniai standartai ir gairės, ligos paplitimas ar dažnumas, skyriuje gali būti įdiegta nauja vaizdo įranga. Žmonės gali lengvai prisitaikyti prie šių pokyčių, o dirbtinio intelekto sistemos gali susidurti su sunkumais, nes FDA patvirtinti modeliai negali būti smarkiai koreguojami neprarandant sertifikato [8]. Tyrimai rodo, kad dirbtinio intelekto modeliai gali neprognozuojamai sutrikti, kai jie naudojami aplinkoje ar sąlygomis, kurios skiriasi nuo tų, kuriomis jie buvo iš pradžių apmokyti [9]. Be to, be adaptvyvaus mokymosi (gebėjimo nuolat mokytis) dirbtinio intelekto modelio veikimas laikui bėgant prastėja dėl tokių veiksnių, kaip vaizdo įrangos ar protokolų pokyčiai, programinės įrangos naujiniai ar pacientų demografiniai pokyčiai [10].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir įvertinti dirbtinio intelekto naudojimo radiologijoje galimybes bei jo poveikį diagnostiniam tikslumui, efektyvumui ir radiologų darbo sąlygoms. Taip pat siekiama nustatyti, kaip dirbtinis intelektas gali padėti pagerinti sveikatos priežiūros paslaugų kokybę ir išteklių panaudojimą medicinos srityje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje PubMed. Paieškai naudoti raktažodžiai: dirbtinis intelektas, radiologija, kompiuterizuota diagnostika, automatizuotas vaizdų analizavimas, medicinos inovacijos, diagnostinis tikslumas. Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 21 moksliniu straipsniu.

Tyrimo rezultatai

Efektyvesnė darbo eiga. Didėjant sveikatos priežiūros išlaidoms visame pasaulyje, efektyvus ribotų išteklių panaudojimas yra labai svarbus tikslas. Dirbtinis intelektas galėtų atlikti svarbų vaidmenį tiek klinikinėse, tiek neklinikinėse srityse. Pavyzdžiui, dar prieš pacientui atvykstant į radiologijos skyrių, dirbtinio intelekto programinė įranga galėtų padėti planuoti susitikimus dėl vaizdų ir numatyti neatvykimą, kad būtų galima veiksmingiau priminti arba optimizuoti planavimą [11]. L. Chong ir kt. sukūrė modelį, pagal kurį galima nustatyti pacientus, kuriems kyla didžiausia rizika praleisti vizitą. Pateikus šiems pacientams priminimą skambučiu, neatvykimo į vizitą rodiklis sumažėjo nuo 19,3 % iki 15,9 % [12]. Dauguma šių sprendimų pirmiausia nėra skirti pacientų aptikimui ar diagnozavimui, o orientuoti į periferinius aspektus, pavyzdžiui, pacientų valdymą. Dėl to šios programos kelia mažesnę riziką ir susiduria su mažesniu reglamentavimu, jas lengviau diegti klinikinėje aplinkoje, tačiau tokios programinės įrangos prieinamumas ir naudojimas tebėra ribotas, o tai rodo didelį pramonės augimo potencialą [11].

Trumpesnis skaitymo laikas. Kompiuterizuota diagnostika (CAD) gali supaprastinti diagnostikos procesą ir sutrumpinti laiką, reikalingą vaizdams interpretuoti. Tyrimai parodė, kad CAD priemonės sumažina įprastų atvejų skaitymo laiką, tačiau pataloginių atvejų skaitymo laikas šiek tiek pailgėja, kai naudojamos šios priemonės [13]. Be dirbtinio intelekto sistemos kokybės, šios rūšies programinei įrangai sėkmingai veikti būtina ir veiksminga darbo eigos integracija. Pavyzdžiui, vaizdo tobulinimas gali ne tik sutrumpinti vaizdo gavimo laiką, bet ir padidinti aptikimo efektyvumą. K. Martini ir kt. tai pademonstravo parodydami, kad kraujagyslių slopinimas kompiuterinės tomografijos krūtinės ląstos vaizduose leido 21 proc. sutrumpinti skaitymo laiką, reikalingą plaučių

metastazėms aptikti [14]. Galiausiai automatinis kiekybinis mazgelių, smegenų tūrio ar kitų audinių nustatymas galėtų sumažinti kai kurias pasikartojančias rankines radiologų užduotis ir su šiomis užduotimis susijusį didelį tarpusavio kintamumą [15].

Ankstyvas aptikimas. Laiku nustatyta diagnozė ar intervencija dažnai yra labai svarbi siekiant pagerinti paciento būklę, ypač tokiose kritinėse situacijose kaip insulto diagnostika, kai frazė „laikas yra smegenys“ pabrėžia greičio svarbą. Šioje srityje dirbtinis intelektas gerokai pasistūmėjo į priekį – programinė įranga naudojama kompiuterinės tomografijos ir kompiuterinės tomografijos angiogramoms analizuoti, o nustačius didelės kraujagyslės užsikimšimą ar intrakranijinį kraujavimą, nedelsiant įspėja radiologus, centrus ar net intervencijos komandą. Ankstyvieji perspektyviniai tyrimai parodė, kad dirbtinė intelektinė technologija gali turėti teigiamą poveikį insulto gydymui, nes vidutinis laikas nuo kompiuterinės tomografijos angiografijos iki intervencijos sutrumpėja nuo 281 iki 243 minučių ir mažėja gydymosi ligoninėje laikas [16,17].

Didesnis diagnostikos tikslumas. Šiam tikslui ypač veiksmingi yra kompiuteriniai aptikimo algoritmai, kurie buvo sukurti gerokai anksčiau nei atsirado dirbtinis intelektas. Šie algoritmai padeda radiologams, analizuodami tyrimus vienu metu arba kaip antrąjį skaitymą, pateikdami ribinius laukus, žymeklius ir tikimybės balus, padedančius diagnostikos procesui. Yra daugybė produktų, ir buvo atlikta daug tyrimų, siekiant įvertinti šių algoritmų veikimą, jį lyginant su radiologų arba nustatytais pagrindiniais duomenimis [18,19]. Vis dėlto dauguma šių produktų negali veikti kaip atskiri medicinos prietaisai, todėl svarbiausias veiksnys yra bendras programinės įrangos ir radiologo diagnostikos tikslumas. Kaulų amžiaus vertinimo atveju mokslininkai parodė, kad dviejų radiologų, kuriems padėjo dirbtinio intelekto programinė įranga, diagnostinis tikslumas gerokai pagerėjo, palyginti su tuo, kai buvo naudojamas tik Greulich-Pyle atlasas [20].

Individualizuota diagnostika. Užuoat pasikloję populiacijos žiniomis ir tyrimais, dirbtinio intelekto algoritmai gali pagerinti tiksliąją mediciną, pagal individualias savybes prognozuodami riziką ir pasekmes. Naudojant šį metodą, galima pasiekti geresnių sveikatos rezultatų ir efektyviau paskirstyti išteklius, pavyzdžiui, nukreipti gydymą ar papildomus tyrimus tiems pacientams, kuriems jie gali būti naudingiausi. Pavyzdžiui, neurologijoje dirbtinio intelekto sukurtais smegenų tūrio matavimais buvo pasinaudota siekiant numatyti, ar reikia papildomų invazinių tyrimų Alzheimerio ligai diagnozuoti. Taikant šį modelį, buvo pasiektas didelis diagnostinis tikslumas, o papildomi biožymenų tyrimai buvo atlikti tik 26 proc. populiacijos [21].

Išvados

1. Dirbtinis intelektas žymiai pagerina diagnostinį tikslumą, ypač atliekant sudėtingą medicininių vaizdų, tokių kaip krūtinės ląstos, smegenų ar kitų organų, vertinimo analizę. Jis sumažina klaidų dažnumą, palengvina sudėtingų atvejų aptikimą ir gerina bendrą diagnostikos procesą.

2. Dirbtinio intelekto integravimas į kasdienę radiologijos praktiką padeda sumažinti rankinio darbo kiekį, trumpina vaizdų analizės laiką ir prisideda prie perdegimo prevencijos. Dirbtinis intelektas automatiškai atlieka tam tikras užduotis, pvz., mazgelių, audinių ar organų tūrių skaičiavimus, taip sumažindamas radiologų darbo krūvį ir leistinas klaidų ribas.

3. Nepaisant pažangios technologijos, dirbtinis intelektas vis dar nėra plačiai integruotas į klinikinę praktiką. Daugeiui sprendimų nepakanka reglamentavimo ir jų taikymas kasdienėje medicinos praktikoje yra ribotas. Vis dėlto ši sritis turi didelį augimo potencialą ir, tikėtina, ateityje taps neatsiejama medicinos darbo dalimi, padedant radiologams spręsti sudėtingiausias diagnostikos užduotis.

Literatūra

- Budovec JJ, Lam CA, Kahn CE. Informatics in radiology: radiology gamuts ontology: differential diagnosis for the Semantic Web. *Radiographics* 2014;34(1):254-64. <https://doi.org/10.1148/rg.341135036>
- Weisberg EM, Fishman EK, Chu LC, Catmull E. Man Versus Machine? Radiologists and Artificial Intelligence Work Better Together. *J Am Coll Radiol* 2021;18(6):887-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.12.017>
- Langlotz CP. Will Artificial Intelligence Replace Radiologists? *Radiol Artif Intell* 2019;1(3):e190058. <https://doi.org/10.1148/ryai.2019190058>
- Allen B, Agarwal S, Coombs L, Wald C, Dreyer K. 2020 ACR Data Science Institute Artificial Intelligence Survey. *J Am Coll Radiol* 2021;18(8):1153-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.04.002>
- European Society of Radiology (ESR). Current practical experience with artificial intelligence in clinical radiology: a survey of the European Society of Radiology. *Insights Imaging* 2022;13(1):107. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01247-y>
- Pan I, Agarwal S, Merck D. Generalizable Inter-Institutional Classification of Abnormal Chest Radiographs Using Efficient Convolutional Neural Networks. *J Digit Imaging* 2019;32(5):888-96. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00180-9>
- Zech JR, Badgeley MA, Liu M, Costa AB, Titano JJ, Oermann EK. Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2018;15(11):e1002683. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002683>
- Tariq A, Purkayastha S, Padmanaban GP, Krupinski E, Trivedi H, Banerjee I, et al. Current Clinical Applications of Artificial Intelligence in Radiology and Their Best Supporting Evidence. *J Am Coll Radiol* 2020;17(11):1371-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.08.018>
- Antun V, Renna F, Poon C, Adcock B, Hansen AC. On instabilities of deep learning in image reconstruction and the potential costs of AI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(48):30088-95. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907377117>
- Pianykh OS, Lings G, Dewey M, Enzmann DR, Herold CJ, Schoenberg SO, et al. Continuous Learning AI in Radiology: Implementation Principles and Early Applications. *Radiology* 2020;297(1):6-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200038>
- van Leeuwen KG, de Rooij M, Schalekamp S, van Ginneken B, Rutten MJCM. How does artificial intelligence in radiology improve efficiency and health outcomes? *Pediatr Radiol* 2022;52(11):2087-93. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05114-8>
- Chong LR, Tsai KT, Lee LL, Foo SG, Chang PC. Artificial Intelligence Predictive Analytics in the Management of Outpatient MRI Appointment No-Shows. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(5):1155-62. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22594>
- Rodríguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, Sechopoulos I, et al. Detection of Breast Cancer with Mammography: Effect of an Artificial Intelligence Support System. *Radiology* 2019;290(2):305-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181371>
- Martini K, Blüthgen C, Eberhard M, Schöenberger ALN, De Martini I, Huber FA, et al. Impact of Vessel Suppressed-CT on Diagnostic Accuracy in Detection of Pulmonary Metastasis and Reading Time. *Acad Radiol* 2021;28(7):988-94. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.01.014>
- Kim H, Park CM, Hwang EJ, Ahn SY, Goo JM. Pulmonary subsolid nodules: value of semi-automatic measurement in diagnostic accuracy, diagnostic reproducibility and nodule classification agreement. *Eur Radiol* 2018;28(5):2124-33. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5171-7>
- Grunwald IQ, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, Schwindling L, Roumia S, Helwig S, et al. First Automated Stroke Imaging Evaluation via Electronic Alberta Stroke Program Early CT Score in a Mobile Stroke Unit. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(5-6):332-8. <https://doi.org/10.1159/000446861>
- Hassan AE, Ringheanu VM, Rabah RR, Preston L, Tekle WG, Qureshi AI. Early experience utilizing artificial intelligence shows significant reduction in transfer times and length of stay in a hub and spoke model. *Interv Neuroradiol* 2020;26(5):615-22. <https://doi.org/10.1177/1591019920953055>
- Alshamrani K, Offiah AC. Applicability of two commonly

used bone age assessment methods to twenty-first century UK children. *Eur Radiol* 2020;30(1):504-13.

<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06300-x>

19. Qin ZZ, Sander MS, Rai B, Titahong CN, Sudrungrot S, Laah SN, et al. Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: A multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems. *Sci Rep* 2019;9(1):15000.

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51503-3>

20. Kim JR, Shim WH, Yoon HM, Hong SH, Lee JS, Cho YA, et al. Computerized Bone Age Estimation Using Deep Learning Based Program: Evaluation of the Accuracy and Efficiency. *Am J Roentgenol* 2017;209(6):1374-80.

<https://doi.org/10.2214/AJR.17.18224>

21. Rhodius-Meester HFM, van Maurik IS, Koikkalainen J, Tolonen A, Frederiksen KS, Hasselbalch SG, et al. Selection of memory clinic patients for CSF biomarker assessment can be restricted to a quarter of cases by using computerized decision support, without compromising diagnostic accuracy. *PLoS One* 2020;15(1):e0226784.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226784>

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN RADIOLOGY

B. Chomičius, V. Černel

Keywords: artificial intelligence, radiology, computerized diagnostics, automated image analysis, medical innovations, diagnostic accuracy.

Summary

As the number and complexity of medical imaging studies increase, radiologists' workload is also growing rapidly, which increases the risk of diagnostic errors and can lead to burnout. Artificial intelligence (AI) has become an important assistant, enabling improvements in diagnostic accuracy, optimizing workflows, and reducing the excessive workload of radiologists. While AI is not yet capable of fully replacing radiologists, it already contributes to the efficiency of many clinical tasks. When integrated into daily practice, AI can perform automated image analysis, speeding up the diagnostic process and reducing the likelihood of errors.

Correspondence to: benassc3@gmail.com

Gauta 2024-09-26

GENETINIAI BIPOLINIO SUTRIKIMO VEIKSNIAI: PAVELDIMUMAS IR APLINKOS ĮTAKA

Benediktas Chomičius¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

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

Raktažodžiai: bipolinis sutrikimas, genetiniai veiksniai, aplinkos įtaka, paveldimumas, infekcijos poveikis.

Santrauka

Bipolinis sutrikimas yra sudėtinga psichikos sveikatos būklė, kuriai būdingas nuotaikos svyravimas tarp manijos ir depresijos. Tyrimai rodo, kad tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai prisideda prie šio sutrikimo atsiradimo ir vystymosi. Genetiniai veiksniai kelia didelę riziką susirgti bipoliniu sutrikimu, tačiau svarbūs ir aplinkos rizikos veiksniai, tokie kaip infekcijos, blogas elgesys vaikystėje, motinos rūkymas nėštumo metu ir gimdymo komplikacijos. Infekcijos, ypač nėštumo metu, gali sutrikdyti vaisiaus neurologinį vystymąsi, o vaikystėje patirta prievarta yra vienas iš svarbių aplinkos rizikos veiksnių. Nors tyrimai rodo ryšį tarp motinos rūkymo ir psichikos sutrikimų, tačiau bipolinio sutrikimo ir motinos rūkymo ryšys dar nėra visiškai aiškus.

Įvadas

Bipolinis sutrikimas (BD) yra sunki psichikos liga, kuri daro įtaką bendram įvairių amžiaus grupių žmonių funkcionavimui. Pastaraisiais metais smarkiai išaugo ankstyvojo bipolinio sutrikimo, kuriam būdinga tai, kad jis prasideda iki 18 metų, paplitimas, nors anksčiau jis buvo laikomas reta klinicine būkle [1]. Bipoliniu sutrikimu sergantiems asmenims būdingas nuotaikos nestabilumas, kai keičiasi kontrastingos emocinės būsenos, pavyzdžiui, manija ir depresija. Vidutinis ligos pradžios amžius paprastai būna vėlyvoji paauglystė arba ankstyvoji pilnametystė [2]. Pagal DSM-IV ir ICD-10 diagnostinius kriterijus pagrindiniai depresijos simptomai yra nuolatinė bloga nuotaika, nuovargis, malonumo praradimas, sumažėjęs susidomėjimas veikla, pažinimo sunkumai, miego ir apetito pokyčiai, sumažėjęs lytinis potraukis ir mintys apie savižudybę. Priešingai, manijai būdinga neįprastai pakili arba pernelyg optimistinė nuotaika, padidėjusi energija, greitos

mintys, greita kalba, sumažėjęs miego poreikis ir nerealūs planai, neatsižvelgiant į pasekmes. Tiek manija, tiek depresija gali apimti iliuzijas ir haliucinacijas. Net ir eutiminiais (stabilios nuotaikos) laikotarpiais bipoliniu sutrikimu sergantys asmenys gali patirti nuolatinių neuropsichologinių sutrikimų, pavyzdžiui, atminties sutrikimų ir sumažėjusių kognityvinių gebėjimų, kurie neigiamai veikia dalyvavimą kasdieniame gyvenime, socialinę integraciją ir užimtumą [3]. Manoma, kad bipolinio sutrikimo etiologiją ir klinikinę eigą lemia genetiniai ir aplinkos veiksniai [4,5]. Gydytojai pastebi, kad šio sutrikimo klinikinė eiga ir rezultatai labai skiriasi. Emilis Kraepelinas vienas pirmųjų nustatė aiškiai bipolinio sutrikimo klasifikaciją, pabrėždamas, kad labai svarbu suprasti jo klinikinę eigą [6]. Reikia geriau suprasti sudėtingą gyvenimo įvykių ir ligos progresavimo ryšį, kurio geriausias pavyzdys yra bipolinis sutrikimas [7].

Tyrimo tikslas – išnagrinėti ir įvertinti genetinius ir aplinkos veiksnius, kurie daro įtaką bipolinio sutrikimo atsiradimui, ir nustatyti galimus ryšius tarp šių veiksnių bei ligos klinikinės eigos.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje PubMed. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai: bipolinis sutrikimas, genetiniai veiksniai, aplinkos įtaka, infekcijos poveikis. Atrinktos temos atitinkančios publikacijos buvo parašytos anglų kalba ir atitiko reikalavimus, nustatytus šiam tyrimui. Literatūros apžvalga rėmėsi 33 moksliniais straipsniais.

Rezultatai

Infekcijos. Manoma, kad infekcijos, ypač gimdoje, sutrikdo vaisiaus ir pogimdyminį neurologinį vystymąsi. Dėl šio sutrikimo gali sutrikti neuropsichologinė sveikata ir padidėti polinkis į psichikos sutrikimus [8]. S. Canetta ir kt. vertino, ar serologiškai patvirtintas motinos užsikrėtimas gripu susijęs su padidėjusia bipolinio sutrikimo rizika [9].

Be to, jie ištyrė užsikrėtimo poveikį psichoziniams bipolinio sutrikimo požymiams. Tyrėjų išvados parodė, kad penkis kartus padidėja bipolinio sutrikimo su psichozės simptomais rizika, o gripas neturėjo įtakos bipoliniam sutrikimui be psichozės simptomų. Manoma, kad tai turi įtakos klinikinei eigai, nes psichozės požymių buvimas siejamas su sunkesne ligos eiga [9]. R. Parboosing ir kt. pranešė, kad dėl nėščiųjų užsikrėtimo gripu rizika susirgti bipoliniu sutrikimu padidėjo keturis kartus, neatsižvelgiant į tai, ar buvo psichozės simptomų, ar ne [10]. Virusinių infekcijų poveikis suaugusiųjų amžiuje ištirtas tik keliuose tyrimuose. O. Okusaga ir kt. tyrė ryšį tarp seropozityvumo koronavirusams, A ir B gripo virusams bei nuotaikos sutrikimų su psichozės požymiais arba be jų ir bandymų nusižudyti. Jie nustatė, kad užsikrėtimas bet kuriuo iš trijų kvėpavimo takų virusų buvo susijęs su depresiniu sutrikimu, bet ne su bipoliniu sutrikimu. Tačiau B gripo virusas buvo ypač susijęs su bandymais nusižudyti ir psichozės simptomais [11]. Manoma, kad *Toxoplasma gondii* parazitai veikia dopamino apykaitą, todėl toksoplazmozė gali turėti įtakos psichikos sveikatai ir prisidėti prie tokių būklių kaip bipolinis sutrikimas [12]. *T. gondii* infekcija tarp suaugusiųjų, sergančių bipoliniu sutrikimu, buvo tirta nedaugelyje tyrimų, tačiau visuose nustatytas didesnis serologinis paplitimas šių pacientų grupėje. Šansų santykis (ŠS) svyravo nuo 2,17 iki 3 [13].

Motinos rūkymas. Teigiama, kad motinos rūkymas didina keleto psichikos sveikatos sutrikimų, įskaitant dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimą (ADHD) bei elgesio sutrikimą, riziką [14]. Atlikę didelės apimties tyrimą, M. Ekblad ir kt. nustatė padidėjusią psichikos sutrikimų riziką, išskyrus šizofreniją ir nervinę anoreksiją [15]. Motinos rūkymo ir bipolinio sutrikimo ryšys nepakankamai ištirtas, o rezultatai prieštaringi. Tačiau du tyrimai parodė, kad nėštumo metu rūkančių motinų rizika susirgti bipoliniu sutrikimu yra didesnė [15,16]. M. Ekblad ir kt. nustatė nuo dozės priklausomą nuotaikos sutrikimų rizikos priklausomybę: pakoreguotas šansų santykis buvo 1,65, jei per dieną surūkoma mažiau nei 10 cigarečių, ir 1,93, jei per dieną surūkoma daugiau nei 10 cigarečių. Panašiai A. Talati ir kt. pranešė apie du kartus padidėjusią bipolinių sutrikimų riziką, nors motinos rūkymo kiekio poveikis nebuvo patvirtintas [16]. R. Chudal ir kt. pranešė apie 1,41 karto didesnę bipolinio sutrikimo riziką, susijusią su motinos rūkymu praecityje. Tačiau ši padidėjusi rizika neišliko reikšminga, pritaikius tokius veiksnius kaip šeiminė kilmė [17].

Gimdymo komplikacijos. Neaišku, ar gimdymo komplikacijos apskritai turi įtakos bipolinio sutrikimo išsivystymui. Tačiau vienas tyrimas rodo galimą ryšį, nes parodė, kad planiniu cezario pjūvio būdu gimusių vaikų bipolinio sutrikimo rizika yra 2,5 karto didesnė nei gimusių natūraliu

būdu [18]. Šia tema atlikta tik keletas tyrimų, ir nė viename iš jų nenustatytas ryšys tarp gimimo svorio, gestacinio amžiaus ir rizikos susirgti bipoliniu sutrikimu [19,20].

Blogas elgesys su vaikais. Blogas elgesys vaikystėje yra gerai ištirtas aplinkos rizikos veiksnys, kuris, remiantis svariais įrodymais, yra susijęs su padidėjusia rizika vėlesniame gyvenimo etape susirgti bipoliniu sutrikimu. Jis taip pat susijęs su elgesio problemomis ir kitais psichikos sveikatos sutrikimais [21,22]. Keliuose tyrimuose nustatytas ryšys tarp tam tikrų vaikystėje patirtos prievartos rūšių, ypač emocinės prievartos ar nepriežiūros, ir vėliau išsivysčiusio bipolinio sutrikimo. Emocinė prievarta yra dažniausia prievartos forma, kurią patyrė bipoliniu sutrikimu sergantys asmenys [23,24]. Neseniai atliktoje metaanalizėje, kurioje lyginamos bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų ir sveikų kontrolinių asmenų vaikystėje patirtos nelaimės, nustatytos reikšmingos sąsajos tarp bipolinio sutrikimo išsivystymo ir fizinės, seksualinės bei emocinės prievartos, taip pat fizinės ir emocinės nepriežiūros [25]. Metaanalizės metu nustatytas stipriausias ryšys su emocine prievarta, kurią bipoliniu sutrikimu sergantys pacientai patyrė keturis kartus dažniau nei kontrolinės grupės pacientai. Be to, bipoliniu sutrikimu sergantys pacientai dažniau nei sergantieji vienpoline depresija patyrė nelaimių vaikystėje, nors šie rodikliai buvo panašūs kaip ir sergant šizofrenija [25].

Psichologiniai stresoriai. Pripažįstama, kad neseniai įvykę stresą keliantys gyvenimo įvykiai turi įtakos bipolinio sutrikimo eigai, nors jų ryšys su pradine sutrikimo pradžia, palyginti su unipoline depresija, ištirtas mažiau [26,27]. K. Tsuchiya su kolegomis atliko sisteminę apžvalgą, kurios metu nustatė keturis tyrimus, kuriuose buvo nagrinėjami stresą keliantys gyvenimo įvykiai prieš prasidedant bipoliniam sutrikimui. Trijuose iš didžiausių tyrimų nustatyta, kad per šešis mėnesius po tokių įvykių padidėja rizika susirgti psichikos sutrikimu. Metaanalizė atskleidė, kad pacientai patiria daugiau reikšmingų gyvenimo įvykių prieš maniaginių ar depresinių epizodų atkrytį nei stabiliais laikotarpiais, nors reikšmingų gyvenimo įvykių prieš prasidedant bipoliniam sutrikimui dažnis buvo panašus kaip ir sergant vienpoline depresija [26]. Kiti tyrimai taip pat patvirtino gyvenimo įvykių ir bipolinio sutrikimo atsiradimo ryšį. Pavyzdžiui, atlikus didelį atvejo kontrolės tyrimą, nustatyta, kad stresiniai gyvenimo įvykiai, pavyzdžiui, pirmos eilės giminaičio savižudybė, taip pat neseniai įvykusios vedybos, skyrybos, neįgalumas ar nedarbas, buvo susiję su pirmuoju hospitalizavimu dėl maniakinio epizodo [28].

Klimatas. Manoma, kad sezoniniai pokyčiai yra svarbūs nuotaikos reguliavimui, ypač asmenims, sergantiems bipoliniu sutrikimu, kurių nuotaikos svyravimai skirtingais metų laikais gali būti ryškesni [29]. Pirmoje sisteminėje apžval-

goje šia tema padaryta išvada, kad tarp sezoninių svyravimų ir bipolinio sutrikimo simptomų yra nuoseklus ryšys [30]. Bipoline liga sergančių pacientų, kuriems būdingi sezoniniai reiškiniai, yra mažuma, tačiau jų klinikinė eiga paprastai būna sunkesnė. Atrodo, kad manijos epizodai dažniau susiję su sezoniniais pokyčiais nei depresijos epizodai [31]. Apskritai maniakiniai epizodai dažniausiai pasireiškia pavasarį ir vasarą, o trečiasis pikas būna žiemos viduryje, tuo tarpu depresijos epizodai dažnesni žiemą ir pavasarį [30]. Yra įrodymų, kad klimato veiksniai, pavyzdžiui, vidutinė šviesaus paros meto trukmė, dienos temperatūra ir saulės spindėjimo trukmė, yra susiję su bipolinio sutrikimo atkryčiais. Pastebėta, kad saulės šviesos sumažėjimas sukelia depresijos epizodus [32]. Saulės šviesos ir nuotaikos reguliacijos ryšį patvirtina ir fototerapijos nauda gydant nuotaikos sutrikimus. Tačiau J. Young ir kt. teigia, kad šio ryšio reikšmė gali sumažėti dėl cirkadinių ritmų susilpnėjimo, kurį sukelia plačiai naudojamas elektrinis apšvietimas [33].

Išvados

1. Paveldimumas yra vienas svarbiausių bipolinio sutrikimo rizikos veiksnių. Asmenų, turinčių pirmos eilės giminių, sergančių bipoliniu sutrikimu, tikimybė susirgti šiuo sutrikimu yra žymiai didesnė.

2. Nėščiuųjų užsikrėtimas gripu ar kitomis infekcijomis gali padidinti riziką vaikui susirgti bipoliniu sutrikimu. Taip pat buvo pastebėtas ryšys tarp motinos rūkymo nėštumo metu ir padidėjusios psichikos sutrikimų rizikos vaikui.

3. Emocinė prievarta ir nepriežiūra vaikystėje siejami su didesne bipolinio sutrikimo tikimybe suaugus. Šie patirtiniai veiksniai gali lemti sunkesnę klinikinę sutrikimo eigą ir prisidėti prie dažnesnių simptomų atkryčių.

Literatūra

- Connor DF, Ford JD, Pearson GS, Scranton VL, Dusad A. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27(10):875-83. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0058>
- Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M. [Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers]. *Can J Psychiatry* 2013;58(4):240-8. <https://doi.org/10.1177/070674371305800410>
- Latalova K, Prasko J, Diveky T, Kamaradova D, Velartova H. Cognitive dysfunction, dissociation and quality of life in bipolar affective disorders in remission. *Psychiatr Danub* 2010;22(4):528-34.
- Hosang GM, Korszun A, Jones L, Jones I, Gray JM, Gunasinghe CM, et al. Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorders: measuring environmental risk for genetic research. *Psychol Med* 2010;40(11):1829-37. <https://doi.org/10.1017/S003329170999225X>
- Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013;381(9878):1663-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(1):49-52. <https://doi.org/10.1080/09540260500080534>
- Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71(1):6-17. <https://doi.org/10.1111/pcn.12433>
- Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard JR, Delavest M, Godin O, et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J Affect Disord* 2013;148(2-3):444-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.034>
- Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171(5):557-63. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070943>
- Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 2013;70(7):677-85. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.896>
- Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, Lapidus M, Arling TA, Dickerson FB, et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):220-5. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029>
- Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One* 2011;6(9):e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>
- Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J* 2011;49(3):211-20.
- Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002;13(4):417-23. <https://doi.org/10.1097/00001648-200207000-00009>
- Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila J. Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(8):841-9. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.92>
- Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry* 2013;170(10):1178-85. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121500>
- Chudal R, Brown AS, Gissler M, Suominen A, Sourander A. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar

- disorder in offspring? *J Affect Disord* 2015;171:132-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.030>
18. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord* 2014;155:75-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.026>
 19. Bain M, Juszcak E, McInnery K, Kendell RE. Obstetric complications and affective psychoses. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry* 2000;176:523-6.
<https://doi.org/10.1192/bjp.176.6.523>
 20. Øgendahl BK, Agerbo E, Byrne M, Licht RW, Eaton WW, Mortensen PB. Indicators of fetal growth and bipolar disorder: a Danish national register-based study. *Psychol Med* 2006;36(9):1219-24.
<https://doi.org/10.1017/S0033291706008269>
 21. Verdolini N, Attademo L, Agius M, Ferranti L, Moretti P, Quartesan R. Traumatic events in childhood and their association with psychiatric illness in the adult. *Psychiatr Danub* 2015;27 Suppl 1:S60-70.
<https://doi.org/10.1155/2015/757258>
 22. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19(2):84-96.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12490>
 23. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:121-5.
<https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
 24. Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrer IN, et al. Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48(6):564-70.
<https://doi.org/10.1177/0004867413516681>
 25. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209(6):454-9.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.179655>
 26. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5(4):231-42.
<https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00038.x>
 27. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: implications from biological theories. *Psychol Bull* 1995;117(3):434-49.
<https://doi.org/10.1037//0033-2909.117.3.434>
 28. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar Disord* 2004;6(2):122-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00102.x>
 29. McClung CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21 Suppl 4(Suppl 4):S683-693.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.008>
 30. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* 2014;168:210-23.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.002>
 31. Hochman E, Valevski A, Onn R, Weizman A, Krivoy A. Seasonal pattern of manic episode admissions among bipolar I disorder patients is associated with male gender and presence of psychotic features. *J Affect Disord* 2016;190:123-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.002>
 32. Niemegeers P, Dumont GJH, Patteet L, Neels H, Sabbe BGC. Bupropion for the treatment of seasonal affective disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(9):1229-40.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.804062>
 33. Young JW, Dulcis D. Investigating the mechanism(s) underlying switching between states in bipolar disorder. *Eur J Pharmacol* 2015;759:151-62.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.019>

**GENETIC FACTORS IN BIPOLAR DISORDER:
HEREDITY AND ENVIRONMENTAL INFLUENCES
B. Chomičius, V. Černel**

Keywords: Bipolar disorder, genetic factors, environmental influence, heredity, impact of infections.

Summary

Bipolar disorder is a complex mental health condition characterized by mood swings between mania and depression. Research shows that both genetic and environmental factors contribute to the onset and development of this disorder. A significant risk for developing bipolar disorder is associated with genetic factors, but environmental risk factors, such as infections, childhood maltreatment, maternal smoking during pregnancy, and birth complications, also play a role. Infections, particularly during pregnancy, can disrupt fetal neurological development, while childhood abuse is a major environmental risk factor. Studies indicate a connection between maternal smoking and mental health disorders, although the link between maternal smoking and bipolar disorder remains unclear.

Correspondence to: benassc3@gmail.com

Gauta 2024-09-26

ŠIZOFRENIJOS DIAGNOSTIKOS IŠŠŪKIAI IR FARMAKOLOGINIAI GYDYMO METODAI

Benediktas Chomičius¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

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

Raktažodžiai: šizofrenija, diagnostika, gydymo metodai, antipsichotikai, kognityviniai simptomai, negatyvieji simptomai, individualizuotas gydymas.

Santrauka

Šizofrenija yra sunki psichikos sveikatos liga, paveikianti apie 1 % pasaulio gyventojų ir sukelianti didelę negalią. Šiai ligai būdingi tiek teigiami simptomai, tokie kaip haliucinacijos ir kliesdesiai, tiek ir negatyvūs, pavyzdžiui, sumažėjusi motyvacija bei emocijų raiška, taip pat ir kognityviniai sutrikimai, paveikiantys vykdomąsias funkcijas bei atmintį. Nors antipsichotikai efektyviai mažina teigiamus simptomus, negatyvūs ir kognityviniai simptomai dažnai lieka nepakankamai gydomi. Šizofrenijos diagnostika ir gydymas susiduria su iššūkiais dėl ligos heterogeniškumo bei ribotų dabartinių diagnostikos sistemų, kurios neapima biologinių ir neurobiologinių ligos aspektų. Personalizuotos gydymo strategijos tampa vis svarbesnės, siekiant pagerinti pacientų gydymo rezultatus ir gyvenimo kokybę.

Ivadas

Šizofrenija yra alinantis psichikos sveikatos sutrikimas, kuriuo serga maždaug 1 proc. pasaulio gyventojų ir kuris yra viena iš pagrindinių negalios priežasčių visame pasaulyje [1]. Šizofrenijai būdingi teigiami psichozės simptomai, įskaitant haliucinacijas, kliesdesius, neorganizuotą kalbą ir dezorganizuotą ar katatoniską elgesį, neigiami simptomai, pavyzdžiui, susilpnėjusi motyvacija ir emocijų raiška, taip pat kognityviniai sutrikimai, kurie turi įtakos vykdomosioms funkcijoms, atminčiai ir minčių apdorojimo greičiui [2]. Šizofrenijos poveikis kasdieniam gyvenimui labai skiriasi, nes daugelis žmonių patiria didelę negalią ir iš dalies pasveiksta. Net ir tie, kurių rezultatai geresni, vis dar susiduria su tokiais sunkumais kaip socialinė izoliacija, stigma ir ribotos galimybės užmegzti artimus santykius. Nedarbo lygis tarp šizofrenija

sergančių asmenų yra gerokai aukštesnis. Bendros problemos, tokios kaip prasta mityba, padidėjęs svoris, rūkymas ir psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas, dar labiau prisideda prie trumpesnės gyvenimo trukmės, kuri, kaip apskaičiuota, sutrumpėja 13-15 metų [3,4]. Šizofrenija sergančių pacientų mirties dėl savižudybės rizika per visą gyvenimą yra 5-10 % [5]. Nors dabartinės šizofrenijos diagnostikos ir gydymo strategijos daugiausia dėmesio skiria psichozės simptomams šalinti, negatyvieji ir kognityviniai simptomai daro didelę įtaką socialiniam ir profesiniam funkcionavimui ir dažnai prastai reaguoja į antipsichotinius vaistus [4]. Šis požiūris atitinka istorines šios būklės interpretacijas: E. Kraepelin pirmiausia ją pavadino „dementia praecox“ (ankstyvoji demencija), kurią vėliau E. Bleuler pervadino į „šizofreniją“. Svarbu tai, kad nei E. Kraepelin, nei E. Bleuler nemanė, kad kliesdesiai ir haliucinacijos (pozityvieji simptomai) yra pagrindiniai sutrikimo požymiai, o tai rodo, kad reikia išsamesnio požiūrio į šizofrenijos supratimą ir gydymą [4]. Klinikinė šizofrenijos diagnozė nustatoma remiantis išsamia psichiatrine anamneze, psichinės būklės tyrimu ir atmetus kitas psichiatrines ar medicininės psichozės priežastis. Nustatyti tokie rizikos veiksniai: gimdymo komplikacijos, gimdymo sezonas, sunki motinos nepakankama mityba, motinos gripas nėštumo metu, šeiminė anamnezė, trauma vaikystėje, socialinė izoliacija, kanapių vartojimas, etninė mažuma ir gyvenimas mieste [6]. Šizofrenijos priežastys ir pagrindiniai mechanizmai išlieka neaiškūs dėl jos sudėtingumo ir kintamumo. Nors šizofrenijos paplitimas yra palyginti nedidelis, ji labai prisideda prie pasaulinės ligų naštos. Daugiau nei pusė asmenų, kuriems diagnozuotas šis sutrikimas, taip pat patiria įvairių gretutinių psichiatrinių ir medicininių ligų [7].

Tyrimo tikslas – ištirti esamus šizofrenijos diagnostikos metodus bei farmakologinius gydymo metodus, siekiant suprasti, kaip dabartinės klasifikacijos ir gydymo strategijos galėtų būti tobulinamos, kad būtų galima taikyti individualizuotą požiūrį į pacientų gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimas apima išsamią literatūros apžvalgą, kuri buvo atlikta naudojantis medicininėmis duomenų bazėmis PubMed ir Google Scholar. Paieškai buvo naudoti raktažodžiai: šizofrenija, diagnostika, gydymas, antipsichotikai, kognityviniai ir negatyvūs simptomai. Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 28 moksliniais straipsniais.

Rezultatai

Šizofrenijos diagnostikos iššūkiai. Diagnostinės klasifikacijos buvo kuriamos siekiant šių tikslų: a) skatinti psichikos ligų priežasčių ir gydymo tyrimus; b) padėti priimti klinikinius sprendimus; c) gerinti gydytojų tarpusavio bendravimą [8]. Šizofrenija sergančių asmenų fenotipinis pasireiškimas, diagnostiniai požymiai, ligos eiga ir atsakas į gydymą, taip pat didelis gretutinių sutrikimų skaičius trukdo dabartinėms diagnostikos sistemoms ir klasifikacijoms praktiškai ir efektyviai vadovautis priimant klinikinius sprendimus dėl šizofrenijos [8]. Nors naujais DSM-5-TR ir ICD-11 leidimai gali būti naudingi gerinant gydytojų bendravimą, jie nepakankamai tiksliai atspindi šizofrenija sergančių asmenų biologinius ir patofiziologinius aspektus, taip pat jų fenotipinę ir klinikinę įvairovę. Todėl šios sistemos nepadedą nustatyti individualizuotos diagnozės ar gydymo [8,9]. Pavyzdžiui, neurokognityviniai sutrikimai, kurie dažnai yra pagrindinis šizofrenijos aspektas, nėra įtraukti į kriterijais pagrįstus apibrėžimus nei į ICD-11, nei į DSM-5-TR [9]. Be to, ICD-11 skiriasi nuo DSM-5 (ir atnaujinto DSM-5-TR) dėl minimalios simptomų trukmės. ICD-11 reikalauja, kad simptomai išliktų bent vieną mėnesį, o DSM-5 (ir DSM-5-TR) nurodo, kad nuolatiniai sutrikimo požymiai turi tęstis bent šešis mėnesius, įskaitant papildomą penkių mėnesių laikotarpį, kurį gali sudaryti prodrominiai arba liekamieji simptomai [10–12]. ICD-11 nustatytas trumpesnės trukmės reikalavimas buvo aiškiai skirtas skatinti ankstyvą gydymą, kad pagerėtų pacientų rezultatai. Tiek DSM-5-TR, tiek ICD-11 reikalauja, kad bent dviejų tipų šizofrenijos simptomai truktų mažiausiai vieną mėnesį. Tačiau 11-ajame TLK taip pat nurodoma, kad įtakos, pasyvumo ar kontrolės išgyvenimai, atspindintys „ego pasaulio ribos“ sutrikimus, pavyzdžiui, pasyvumo išgyvenimai, minčių pasitraukimas ir minčių transliavimas, yra atskiri pagrindiniai šizofrenijos simptomai. Anksčiau šie simptomai buvo priskiriami K. Schneider pirmojo rango simptomams [10,13]. Galiausiai, socialinio apdoravimo disfunkcija įtraukta į DSM-5 ir dabartinį DSM-5-TR kaip pagrindinis šizofrenijos diagnostinių kriterijų komponentas, tačiau ji nėra įtraukta į ICD-11 [14]. Nors tiek DSM-5-TR, tiek ICD-11 įvairia apimtimi apima klasikinį klinikinį požymį, kuriuos iš pradžių tyrinėjo

E. Kraepelin, E. Bleuler ir K. Schneider, naujausiose šių diagnostikos sistemų versijose gydytojams siūlomas dimensinis vertinimas, apimantis pagrindines šizofrenijos simptomų sritis, įskaitant pozityvius, negatyvius, afektinius ir kognityvinius simptomus [13,15,16]. Tačiau vienas iš pagrindinių šizofrenijos etiologinių modelių teigia, kad sutrikimas gali atsirasti dėl nenormalių neurologinių raidos procesų, kurie prasideda daug metų prieš pasireiškiant simptomams. Šis modelis taip pat numato, kad egzistuoja šizofrenijos spektro sutrikimas, o ne paprastas dvejopas ligos buvimas ar nebuvimas, todėl išryškėja keletas dabartinių diagnostikos sistemų trūkumų [17,18]. Nors pagrindinis dabartinių diagnostikos sistemų tikslas buvo palengvinti nuoseklų keitimąsi informacija tarp gydytojų ir paremti mokslinius tyrimus, šios tradicinės sistemos, kurios daugiausia remiasi simptomų ir požymių rinkiniu, neatsižvelgia į pagrindinius aspektus, tokius kaip etiologija pagrįsti veiksniai, neurologinės raidos žymenys, genetinė predispozicija, pakraščio šizofrenijos pažeidžiamumas (t. y. šizotaksija) ir daugelis kitų šiuo metu tiriamų sutrikimo aspektų [19].

Gydymas. Gydant šizofreniją, labai svarbus į pacientą orientuotas požiūris, derinant farmakologinius ir nefarmakologinius metodus, kurie palengvina simptomus ir pagerina funkcionavimą. Pagrindiniai komponentai yra tinkamas gydymo aplinkos parinkimas, rizikos valdymas, sunkumų, susijusių su gydymo laikymusi, įveikimas ir paciento palaikymo tinklo įtraukimas, kad būtų galima nustatyti ankstyvuosius atkryčio požymius ir veiksmingai naudotis bendruomenės ištekliais. Labai svarbus informuotas sutikimas, užtikrinantis, kad pacientai ir jų šeimos nariai būtų informuoti apie galimą įvairių gydymo būdų naudą ir riziką [20].

Antipsichoziniai vaistai. Amerikos psichiatrų asociacija pataria šizofrenija sergančius pacientus gydyti antipsichoziniais vaistais ir atidžiai stebėti jų veiksmingumą bei galimą šalutinį poveikį [20]. Antipsichoziniai vaistai skirstomi į pirmos kartos antipsichotikus (FGA) ir antros kartos antipsichotikus (SGA). SGA paprastai sukelia mažiau ekstrapiramidinių šalutinių poveikių ir, palyginti su FGA, rečiau sukelia tardyviąją diskineziją. Tačiau daugelis SGA, pavyzdžiui, olanzapinas, kvetiapinas, klozapinas ir risperidonas, kelia didesnę metabolinio sindromo riziką, ypač olanzapinas ir klozapinas [21,22]. Nepaisant šių skirtumų, SGA ir FGA apskritai nėra vienareikšmiškai pasirenkamos, nes jų veiksmingumas skiriasi priklausomai nuo konkretaus žmogaus. Klozapinas gali būti ypač veiksmingas gydant atsparesnę šizofreniją ir pacientams, kuriems yra didesnė agresijos ar savižudybės rizika [20]. Pasirenkant konkrečius gydymo būdus, atsižvelgiama į tokius veiksnius, kaip ligos sunkumas, paciento atsakas į gydymą, vaistų veiksmingumo ir šalutinio poveikio pusiausvyra bei paciento pageidavi-

mai. Tiek FGA, tiek SGA ilgo veikimo injekciniai (LAI) antipsichotikai gali būti vartojami sprendžiant gydymo nesilaikymo problemą arba parenkami atsižvelgiant į paciento pageidavimus [23]. Pagrindinis gydymo antipsichotikais tikslas - sumažinti simptomus ir atkurti normalų paciento funkcionavimą, o po to taikyti palaikomąjį gydymą, kad būtų išvengta simptomų atkryčio, sumažintas hospitalizacijos atvejų skaičius ir pagerinta gyvenimo kokybė [24]. Pradinę antipsichozinių vaistų dozę lemia tokie veiksniai kaip vaisto sudėtis, paciento savybės ir ankstesnis antipsichozinių vaistų vartojimas. Išskyrus klopaziną, daugumos antipsichozinių vaistų dozes, patvirtinus pradinę toleranciją, galima greitai padidinti iki terapinio lygio. Svarbu pažymėti, kad pacientams gali pririekti 2-4 savaitių, kad pasireikštų atsakas į gydymą [20]. Antipsichotikų dozės ir atsako priklausomybė paprastai yra hiperbolinė kreivė, kurioje veiksmingumas pasiekia maksimumą. Dozės didinimas viršijant patvirtintą intervalą paprastai nepadidina veiksmingumo. Nors kai kurie duomenys rodo, kad olanzapinas gali būti veiksmingesnis vartojant iki 40 mg per parą dozes, tai reikia įvertinti atsižvelgiant į padidėjusią nepageidaujamo poveikio riziką [25].

Antipsichoziniai vaistai yra veiksmingi, kai jų koncentracija centrinėje nervų sistemoje yra pakankama, kad užimtų maždaug 70 % dopamino D2 receptorių. Tačiau klopazinas ir kvetiapienas yra išimties, nes jų kliniškai veiksmingos dozės D2 receptorių užima mažiau [1].

Jaunesniems asmenims, patiriantiems pirmąjį psichozės epizodą, dėl didesnės svorio augimo ir metabolinio šalutinio poveikio rizikos svarbu kruopščiai parinkti vaistus ir skirti mažesnes pradines dozes [20]. Pradėjus vartoti mažesnes dozes, galima sumažinti šalutinį poveikį ir pagerinti gydymo laikymąsi. Pirmieji psichozės epizodai dažnai greičiau reaguoja į mažesnes vaistų dozes, palyginti su vėlesniais epizodais [26].

Atsižvelgiant į farmakokinetiką, vyresnio amžiaus pacientams, ypač turintiems sveikatos sutrikimų ar vartojantiems kelis vaistus, gydymą reikėtų pradėti nuo ketvirtadalio iki pusės standartinės suaugusiųjų dozės [20]. Nustatyti optimalią ūminio gydymo antipsichotikais dozę yra sudėtinga, nes nuo gydymo pradžios iki pradinio atsako, kuris paprastai pasireiškia per 2-4 savaites, gali praeiti laiko. Be to, visiškas terapinis poveikis gali pasireikšti po 4-6 savaitių ar vėliau [20]. Per greitas dozės didinimas gali turėti įtakos toleravimui ir sudaryti klaidingą įspūdį apie vaisto veiksmingumą. Jei vartojant gydomąją dozę per pirmąsias 2 savaites pastebimo pagerėjimo nėra, mažai tikėtina, kad reikšmingas pagerėjimas bus pasiektas po 4-6 gydymo savaitių [20,27].

Prognozė. Laipsniška ligos pradžia, ankstyva pradžia vaikystėje arba paauglystėje, prastas premorbidinis funkcionavimas, psichoaktyviųjų medžiagų vartojimas ir kognityvi-

niai sutrikimai yra susiję su prastesne šizofrenijos prognoze. Priešingai, ūmi ligos pradžia ir gyvenimas išsivysčiusioje šalyje siejami su palankesne baigtimi. Savižudybė yra pagrindinė šizofrenija sergančių asmenų ankstyvos mirties priežastis; du trečdaliai pacientų yra patyrę bent vieną minčių apie savižudybę epizodą [28]. Nors antipsichotikai veiksmingai gydo pozityvius simptomus, yra nedaug įrodymų, kad jie reikšmingai pagerina negatyvius ar kognityvinius simptomus, išskyrus atvejus, kai šie simptomai yra antriniai pozityviesiems [5]. Taikant tinkamas psichofarmakologines ir psichosocialines intervencijas, šizofrenija sergantys pacientai gali pasiekti geresnių rezultatų, tačiau visiškai pasveikti pavyksta tik 13,5 proc. atvejų [2]. Šizofrenija sergančių žmonių gyvenimo trukmė yra maždaug 15 metų trumpesnė nei bendroje populiacijoje [5].

Išvados

1. Esamos diagnostikos sistemos yra ribotos ir nepakankamai tiksliai atspindi šizofrenijos biologinius ir neurobiologinius aspektus. Dabartinės diagnostinės klasifikacijos, tokios kaip DSM-5-TR ir ICD-11, neapima svarbių biologinių ir neurovystymosi veiksnių, todėl jos yra ribotos individualizuoto gydymo taikymui šizofrenija sergantiems pacientams.

2. Negatyvių ir kognityvinių simptomų valdymas išlieka iššūkiu. Nors antipsichotikai yra efektyvūs mažinant teigiamus šizofrenijos simptomus, negatyvūs ir kognityviniai simptomai dažnai nepakankamai reaguoja į standartinį gydymą, o tai žymiai pablogina pacientų socialinį ir profesinį funkcionavimą.

3. Individualizuotas gydymo požiūris yra būtinas geresniems rezultatams pasiekti. Atsižvelgiant į šizofrenijos fenotipinį ir klinikinį kintamumą, vis svarbesnis tampa individualizuotas gydymo planas, apimantis tiek farmakologines, tiek nefarmakologines priemones, pritaikytas specifiniams paciento poreikiams ir ligos eigai.

Literatūra

1. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2019;381(18):1753-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
2. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet* 2022;399(10323):473-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
3. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4(4):295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
4. Kahn RS. On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020;177(4):291-7.

- <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
5. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry* 2020;77(2):201-10.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
 6. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):323-38.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
 7. Chong HY, Teoh SL, Wu DBC, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:357-73.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
 8. Gordon JA, Morris SE, Avenevoli S. A framework for integration of dimensional and diagnostic approaches to the diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Res* 2022;242:98-101.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.01.056>
 9. Tandon R. Agreement on the contours of schizophrenia: The first order of business. *Schizophr Res* 2022;242:135-7.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.01.003>
 10. First MB, Gaebel W, Maj M, Stein DJ, Kogan CS, Saunders JB, et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry* 2021;20(1):34-51.
<https://doi.org/10.1002/wps.20825>
 11. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association 2013:947.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
 12. Organization WH. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Alphabetical index*. World Health Organization 2004:824.
 13. Schneider K. *Clinical Psychopathology*. Grune & Stratton 1959:173.
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Clinical+Psychopathology&author=K.+Schneider&publication_year=1959&
 14. Maj M, van Os J, De Hert M, Gaebel W, Galderisi S, Green MF, et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20(1):4-33.
<https://doi.org/10.1002/wps.20809>
 15. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. *Medicine, Psychology* 1919. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dementia+Praecox+and+Paraphrenia.+Translated+from+the+8th+German+Edition+of+the+Lehrbruch+der+Psychiatrie&author=E.+Kraepelin&author=G.M.+Robertson&author=R.M.+Barclay&publication_year=1919&
 16. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. *Schizophr Bull* 2011;37(3):471-479.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>
 17. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17(12):1228-38.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
 18. Reichenberg A, Akbarian S. Towards DSM 10: A bio-classification of developmental schizophrenia? *Schizophr Res* 2022;242:4-6.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.006>
 19. Carpenter WT. Schizophrenia: A view of immediate future. *Schizophr Res* 2022;242:15-6.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.004>
 20. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020;177(9):868-72.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
 21. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7(1):64-77.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
 22. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 2019;18(2):208-24.
<https://doi.org/10.1002/wps.20632>
 23. Boyer L, Falissard B, Nuss P, Collin C, Duret S, Rabbani M, et al. Real-world effectiveness of long-acting injectable antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 12,373 patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2023;28(9):3709-16.
<https://doi.org/10.1038/s41380-023-02175-z>
 24. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifias S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):CD008016.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub3>
 25. Leucht S, Crippa A, Sifias S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020;177(4):342-53.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
 26. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Fousias G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(6):1036-42.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>
 27. Long Y, Wu Q, Yang Y, Cai J, Xiao J, Liu Z, et al. Early non-response as a predictor of later non-response to antipsychotics in schizophrenia: a randomized trial. *BMC Med* 2023;21(1):263.

<https://doi.org/10.1186/s12916-023-02968-7>

28. Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I, Stella E, Mari M, Steardo L, et al. Suicide in the Early Stage of Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2016;7:116.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00116>

**DIAGNOSTIC CHALLENGES AND
PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR
SCHIZOPHRENIA**

B. Chomičius, V. Černel

Keywords: schizophrenia, diagnosis, treatment methods, antipsychotics, cognitive symptoms, negative symptoms, personalised treatment.

Summary

Schizophrenia is a severe mental health disorder affecting around 1% of the global population and contributing significantly to disability. The illness is characterized by positive symptoms such

as hallucinations and delusions, negative symptoms like reduced motivation and emotional expression, as well as cognitive impairments affecting executive functions and memory. While antipsychotics effectively reduce positive symptoms, negative and cognitive symptoms often remain inadequately treated. Schizophrenia's diagnosis and treatment face challenges due to the disorder's heterogeneity and the limitations of current diagnostic systems, which fail to account for biological and neurobiological aspects of the condition. Personalized treatment strategies are increasingly important for improving patient outcomes and quality of life.

Correspondence to: benassc3@gmail.com

Gauta 2024-10-15

POLICISTINIO KIAUŠIDŽIŲ SINDROMO KLINIKINIAI POŽYMIAI IR DIAGNOSTIKA

Akvilė Drachnerytė¹, Roberta Naujalytė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Viešojo įstaiga Antakalnio poliklinika*

Raktažodžiai: policistinis kiaušidžių sindromas, diagnostiniai kriterijai, klinikiniai požymiai.

Santrauka

Policistinis kiaušidžių sindromas – tai endokrininė reprodukcinių amžiaus moterų liga, susijusi su hiperandrogenemija, disfunkcinėmis kiaušidėmis ir insulino rezistencija. Šis sindromas laikomas dažniausia moterų anovuliacinio nevaisingumo priežastimi. Diagnostikai svarbu išsami anamnezė, klinikinė apžiūra, laboratoriniai kraujo tyrimai bei ultragarsinis tyrimas. Ištyrus šiuos aspektus, dažniausiai naudojami Roterdamo diagnostikos kriterijai, kurie padeda diagnozuoti policistinį kiaušidžių sindromą, atmetus kitas priežastis, galinčias sukelti šiuos požymius.

Įvadas

Policistinis kiaušidžių sindromas (PKS) – tai heterogeninis endokrininis sutrikimas, pasireiškiantis 6-20% premenopauzinių moterų [1]. Pagrindiniai trys požymiai, kurie yra siejami su liga, tai hiperandrogenemija, anovuliacija ar oligoovuliacija ir echoskopiskai stebimos policistinės kiaušidės [2]. PKS yra dažniausia anovuliacinio nevaisingumo priežastis, taip pat jis siejamas ir su insulino rezistencija, nutukimu, kardiovaskulinėmis ligomis, psichologiniais sutrikimais [1,2]. Šią ligą pirmą kartą aprašė gydytojai I. Stein ir M. Leventhal 1935 metais ir tuomet įvardijo keletą PKS būdingų požymių – hirsutizmas, nutukimas, amenorėja ir operacijų metu stebimos abipus padidėjusios policistinės kiaušidės [2]. Nuo tada šie požymiai buvo įvairiai kombinuojami, norint atrasti tiksliausius diagnostinius kriterijus. 2003 metais aprašyti Roterdamo kriterijai yra naudojami ir dabar, nes jie tinkami skirtingiems fenotipams diagnozuoti, o reikalingi tyrimai lengvai pasiekiami [3,4].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti mokslinės literatūros šaltiniuose aprašomus policistinio kiaušidžių sindromo klinikinius požymius ir naudojamus diagnostikos metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Literatūros paieška buvo vykdoma PubMed, Google Scholar, NCBI duomenų bazėse, naudojant šiuos raktažodžius anglų kalba ir jų kombinacijas: polycystic ovary syndrome, PCOS, diagnosis. Straipsniai atrinkti taikant įtraukimo kriterijus: ne senesni nei 5 metų, nemokamai pasiekiamas visas tekstas. Šiuos kriterijus atitinkančios mokslinės publikacijos buvo peržiūrėtos rankiniu būdu ir dalis jų įtraukta į literatūros analizę.

Rezultatai

Remiantis PSO, policistinių kiaušidžių sindromas yra apibūdinamas kaip dažnas hormoninis sutrikimas, pasireiškiantis reprodukcinių amžiaus moterims. PKS serga apie 8-13% reprodukcinių amžiaus moterų, ir iki 70% iš jų šis sutrikimas lieka nediagnozuotas [5]. Šis sutrikimas daugeliui moterų lieka nediagnozuotas, nes jo pasireiškimas yra heterogeniškas kiekvienu atveju – derinys funkcinų reprodukcinių sutrikimų, tokių kaip anovuliacija, oligoovuliacija ar hiperandrogenizmas, bei metabolinių sutrikimų, tokių kaip hipertenzija, hiperglikemija ir nutukimas [4].

Įvairius PKS sukeltus simptomus galima skirstyti į keletą grupių. Odos pakitimai dažniausiai siejami su rezistencija insulinui ir biocheminiu hiperandrogenizmu, nors esant šiems pakitimams androgenų kiekis gali išlikti ir normalus [4,6]. Dažniausiai pasireiškiantis hiperandrogenizmo požymis yra hirsutizmas, kuris apibūdinamas kaip moterims pasireiškiantis padidėjęs plaukuotumas tose vietose, kur įprastai plaukai auga vyrams; jis yra vertinamas naudojantis modifikuota Ferriman-Gallwey sistema [6,7]. Kiti galimi odos pakitimai apima aknę, androgeninę alopeciją, juodąją akantozę (angl. acanthosis nigricans), vadinamą hiperpigmentinėmis plokštelėmis, bei seborėją [6]. Ovuliacinė disfunkcija dažniausiai pasireiškia oligomenorėja, kai ciklas trunka daugiau nei 35 dienas, kartais pasitaiko ir poliamentorėja, kai ciklai trumpesni nei 21 diena [6,8]. Pasitaiko atvejų, kai dėl kontraceptinių tablečių vartojimo

tikroji ciklo trukmė užmaskuojama, ir anovuliacija tampa problema tik bandant pastoti [8]. Metaboliniai sutrikimai yra neatsiejama PKS dalis, ypač insulino rezistencija. Manoma, kad patogenezėje galima stebėti ydingą ratą, kai dėl insulino rezistencijos atsiranda hiperinsulinemija, kuri skatina androgenų gamybą kiaušidėse. Dėl hiperandrogenemijos mažėja jautrumas insulinui raumeniniame ir riebaliniame audiniuose [4,6]. Nors ne visada, bet dažnai sergant PKS būna nutukimas, kuris turi didžiulę įtaką minėtam ydingam ratui; kartais pasireiškia dislipidemija, disglukemija [6,8]. Ši kosmetinių, metabolinių ir ginekologinių požymių įvairovė gali turėti įtakos pacienčių psichologinei sveikatai, todėl jos turi didesnę polinkį sirgti depresija, nerimu, patirti žemą savivertę ir psichoseksualinę disfunkciją [6,8]. Nors dauguma simptomų gana aiškiai siejami su policistiniu kiaušidžių sindromu, tačiau tik atmetus kitas įmanomas pasireiškiančių simptomų priežastis, pradedama diagnostika.

Policistinio kiaušidžių sindromo diagnostikai plačiausiai naudojami Roterdamo kriterijai, kuriais remiantis reikia atmesti kitas įmanomas simptomų priežastis bei rasti 2 požymius iš 3 galimų (t.y. ovuliaciniai sutrikimai, hiperandrogenizmas arba policistiniai pakitimai kiaušidėse stebimi echoskopinio tyrimo metu) [2]. Atmetus kitas galimas simptomų priežastis, pradedamas klinikinis tyrimas. Jo metu surenkama išsami anamnezė, analizuojamas mėnesinių ciklo periodiškumas, galimi nevaisingumo požymiai ar sunkumai pastoti, klausiama apie svorio kitimą ir sunkumus mažinant svorį bei pastebėtus galimus hiperandrogenizmo simptomus. Apžiūros metu įvertinamas hirsutizmas pagal Ferriman Gallwey skalę, nutukimas, apžiūros įprastinės aknės ir *acanthosis nigricans* lokalizacijos, androgeninės alopecijos požymiai [7,8]. Atliekami laboratoriniai tyrimai: LH ir FSH santykis, progesterono kiekis, laisvo ir bendro testosterono kiekis, laisvų androgenų indeksas, DHEAS (dihidroepiandrosterono sulfatas), 17-hidroksi progesterono tyrimas, TSH kiekis, prolaktino kiekis bei gliukozės tolerancijos testas [9]. Kiaušidžių sandara vertinama transvaginalinio ultragarsinio tyrimo metu. Kadangi diagnozės patvirtinimui reikalingi tik 2 iš 3 požymių, šie kriterijai įtraukia didelį spektrą moterų [8].

Remiantis Roterdamo kriterijais, 2012 metais buvo išskirti 4 PKS sergančių moterų fenotipai: pirmasis, kai pasireiškia visi trys požymiai; antrasis – hiperandrogenizmas su ovuliaciniais sutrikimais; trečiasis – hiperandrogenizmas su policistinių kiaušidžių morfologija; ketvirtasis – ovuliaciniai sutrikimai su policistinių kiaušidžių morfologija [6]. Visi fenotipai tarpusavyje skiriasi vertinant vien tik 3 požymius, kurie buvo išskirti kriterijuose, todėl galima numanyti, jog vertinant didelį spektrą su PKS susijusių požymių, jų skirtumai taptų dar ryškesni [2]. Teisingai atliktas klinikinis

tyrimas yra labai svarbus, nes jis padeda tiksliai nustatyti pacienčių fenotipus, kurie padeda paskirti tinkamiausią gydymą ir suvaldyti simptomus [2,6].

Išvados

1. Policistinis kiaušidžių sindromas yra dažna liga, kuri daugiau nei pusei moterų lieka nedidžios. Tai iš dalies yra dėl didelio simptomų spektro, kurio nemenka dalis iš pirmo žvilgsnio nesusiejama su reprodukcinė sistema.

2. Geriausiai žinomi ir plačiausiai naudojami yra diagnostiniai Roterdamo kriterijai, pagal kuriuos diagnozė patvirtinama stebint 2 iš 3 galimų požymių (hiperandrogenizmas, ovuliaciniai sutrikimai ir policistiniai pakitimai kiaušidėse) bei atmetus kitas galimas jų priežastis, tokiu būdu įtraukiant didelį spektrą moterų.

3. Siekiant plėsti požiūrį į PKS pacientės, 2012 metais remiantis Roterdamo diagnostiniais kriterijais išskirti 4 fenotipai.

Literatūra

1. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet* 2022;39(11):2439-73. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
2. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use When? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50(1):11-23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>
3. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics* 2023;13(6):1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
4. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics* 2023;13(9):1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091559>
5. WHO. Polycystic ovary syndrome. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>
6. Rehman, R, Sheikh A. Polycystic ovary syndrome. Elsevier Inc 2024;8:56-60.
7. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics* 2022;12(8):1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
8. Lentscher JA, Decherney AH. Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2021;64(1):3. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000563>
9. Dason ES, Koshkina O, Chan C, Sobel M. Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome. *Can Med Assoc J* 2024;196(3):E85-94. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231251>

**POLYCYSTIC OVARY SYNDROME:
CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS**

A. Drachnerytė, R. Naujalytė

Keywords: Polycystic ovary syndrome; clinical features; diagnostic criteria.

Summary

Polycystic ovary syndrome is an endocrine disorder in women of reproductive age associated with hyperandrogenemia, dysfunctional ovaries and insulin resistance. This syndrome is considered to be the most common cause of anovulatory infertility in women. A detailed history, clinical examination, laboratory

blood tests and ultrasound examination are important for diagnosis. Once these aspects have been investigated and other causes for the symptoms have been eliminated, the Rotterdam diagnostic criteria is used for diagnosis.

Correspondence to: drachakvile@gmail.com

Gauta 2024-12-15

MUKOAKTYVIOSIOS TERAPIJOS EFEKTYVUMAS ŪMINIO RINOSINUSITO GYDYMUI

Veronika Gorevska¹, Danielė Podolskytė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos*

Raktažodžiai: ūmus rinosinusitas, mukoaktyvioji terapija, mukociliarinis klirensas.

rinosinusito gydymui ir įvertinti šios terapijos efektyvumą gydant ūminį rinosinusitą.

Santrauka

Ūmus rinosinusitas – tai nosies ertmės ir prienosinių ančių uždegimas, kuris dažnai išsivysto dėl respiracinių virusų (pvz., rinovirusų, RSV, adenovirusų, koronavirusų) infekcijos. Šie virusai trikdo sinusų valymosi procesus, kuriuos palaiko sveika gleivinė, tinkama sekrecija ir mukociliarinis klirensas. Gydant ūmų rinosinusitą, pagrindinis tikslas yra palengvinti sinusų sekreto pašalinimą, todėl dažniausiai skiriami dekongestantai, jūros druskos tirpalai ir sekretolitikai. Žymiai rečiau skiriama kita vaistų grupė, kuri veikia patogenetinį ūminio sinusito išsivystymo mechanizmą – mukoaktyvioji terapija. Mukoaktyvioji terapija, apimanti mukolitikus, mukokinetikus, ekspektorantus ir mukoregulatorius, gali padėti šalinti gleives, tačiau jos efektyvumas vis dar vertinamas prieštaringai – kai kurie tyrimai rodo efektyvumą, o kiti prilygina placebo poveikiui.

Įvadas

Ūmus rinosinusitas – tai nosies ertmės ir prienosinių ančių uždegimas, kuris dažnai išsivysto kaip ūmios virusinės kvėpavimo takų infekcijos (ŪVRI) pasekmė ir yra viena iš dažniausiai nustatomų diagnozių pirminėje sveikatos priežiūroje [2]. Nepaisant tokio aukšto ligos paplitimo, ūminis rinosinusitas dažnai yra gydomas netinkamai [3, 4]. Tyrimai rodo, kad antibiotikai dažnai skiriami nepagrįstai, nes 90% atvejų rinosinusitas būna virusinės kilmės ir praeina savaime [5]. Dėl šios priežasties rekomenduojama skirti mukoaktyvius preparatus, veikiančius simptomus ir lengvinančius sekreto pašalinimą, o antibiotikus vartoti tik įtariant bakterinį sinusitą.

Tyrimo tikslas – išnagrinėti mokslinę literatūrą, atskleisti mukoaktyviosios terapijos (ekspektorantai, mukolitikai, mukokinetikai ir mukoregulatoriai) taikymo galimybes ūminio

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, PubMed duomenų bazėse. Straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos anglų kalba skelbtos publikacijos. Vartoti nurodyti raktažodžiai.

Tyrimo rezultatai

Mukociliarinis klirensas. Žmogaus nosies gleivinę nuolat dirgina dulkės, cheminės medžiagos, mikroorganizmai ir kiti svetimkūniai. Šios dalelės nusėda ant kvėpavimo takų epitelio ir yra pašalinamos per mukociliarinį klirensą – natūralų apsauginį procesą, vykstantį dėl virpamųjų ląstelių mikroplaukelių (cilijų) judėjimo. Cilijos nuolat juda sukamaisiais judesiais viena kryptimi ir apie 6-10 mm/min. greičiu neša gleives link choanų. Gleivės skirstomos į 2 sluoksnius: Sol ir Gel fazes [6]. Sol fazė yra gilus, serozinis gleivių sluoksnis, kuriame juda virpamųjų ląstelių plaukeliai. Virš Sol fazės išsidėsto žymiai tankesnė Gel fazė, kurią pasiekia tik mikroplaukelių viršūnės. Cilijų judėjimas vyksta Sol fazėje, kai mikroplaukeliai sukamuoju judesiu panyra į Gel fazę, skatindami gleivių judėjimą kvėpavimo takuose [7]. Normaliam mukociliariniam klirensui būtinas tinkamas gleivių klampumas ir elastingumas. Kai gleivinės sekrecijos greitis pradeda viršyti greitį, kuriuo gleivės gali būti pašalinamos, sekretas pradeda kauptis sinusuose. Paprastai tai vyksta esant uždegiminei reakcijai, sekrete pradeda kauptis uždegimo reakcijos produktai: neutrofilai, faktinas, žuvusių ląstelių bei bakterijų fragmentai, todėl didėja gleivių elastingumas ir klampumas, atsiranda sąlygos bakterijoms daugintis [8]. Mukoaktyvūs vaistai padeda kontroliuoti sekreto savybes, lengvindami kvėpavimo takų apsaivalumą.

Mukoaktyviųjų preparatų veikimo mechanizmas.

Mukoaktyvūs preparatai – tai vaistų grupė, skirta palengvinti sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų. Pagal veikimo mechanizmą jie skirstomi į keturias grupes: ekspektorantai (pvz., hipertoniškas NaCl, guaifenezinas), kurie skatina sekreto hipersekreciją ir atsikosėjimą; mukoregulatoriai (pvz., karbocisteinas, gliukokortikoidai), slopinantys gleivių hipersekreciją; mukolitikai (pvz., N-acetilcisteinas, erdosteinas), mažinantys sekreto klampumą; ir mukokinetikai (pvz., ambroksolis, bronchodilatatoriai), kurie gerina mukociliarinį klirensą. Kai kurie šių vaistų turi kombinuotą poveikį, pavyzdžiui, skatina imunoglobulino A sintezę, veikia mikroorganizmų bioplėveles ar pasižymi antioksidaciniu poveikiu.

Ekspektorantai. Ekspektorantai – tai preparatai, padedantys pašalinti gleives iš kvėpavimo takų, dažnai sukeliantys kosulį ar čiaudulį. Ekspektorantus galima suskirstyti į refleksinius, kurie dirgina skrandžio gleivinę (dirginamas *n.vagus*), ir rezorbcinius, kurie stimuliuoja sekreciją viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose [9]. Refleksiniai ekspektorantai, tokie kaip vaistinė svilarožė (*Althaea officinalis*), saldymedžio šaknys ir eteriniai aliejai, skatina kosulį, kuris pašalina gleives iš apatinių kvėpavimo takų. Atitinkamai vartojant refleksiskai veikiančius ekspektorantus, gleivės kosulio ar čiaudulio metu bus pašalinamos iš plaučių, bronchų, trachėjos, bet ne iš sinusų, kurie priklauso viršutiniams kvėpavimo takams. Rezorbciniai ekspektorantai, tokie kaip natrio/kalio jodidas, amonio chloridas, natrio bikarbonatas ir, dažniausiai otorinolaringologijoje vartojamas, druskos tirpalas, veikia ir viršutinius kvėpavimo takus, stimuliuodamas stulpinio virpamojo epitelio liaukų sekreciją. Ribotų atsitiktinių imčių tyrimų duomenys teigia, kad nosies drėkinimas fiziologiniu tirpalu sumažina simptomus ir pagerina gyvenimo kokybę bei mukociliarinį klirensą [10, 11]. Manoma, kad druskos tirpalas mechaniniu būdu pašalina gleives, skatina antigenų ir uždegiminių medžiagų ardyimą, didina Sol fazės hidrataciją, o taip pat gali padėti vaistams geriau patekti į sinusus (atlieka nešiklio funkciją) [12]. EPOS-2020 atlikta metaanalizė taip pat patvirtino druskos tirpalo efektyvumą sinusito gydymui – rekomenduojama nosies praplovimui pasirinkti izotoninį druskos tirpalą arba Ringerio laktatą. Tos pačios metaanalizės duomenimis patariama į izotoninį druskos ar Ringerio tirpalą pridėti ksilitolio, natrio hialuronato arba ksilogliukanato.

Mukokinetikai. Mukokinetikai, stimuliuodami virpamojo epitelio ląsteles, pagerina mukociliarinį klirensą ir pagreitina gleivių pašalinimą. Šie preparatai skatina glikoproteinų ir surfaktanto gamybą bei slopina jų ardyimą, taip pat pasižymi mukolitiniu, priešuždegiminiu, antioksidaciniu ir nuskausminančiu poveikiu [13]. Vienas veiksmingiausių mukokinetikų – sintetinis surfaktantas, kuris slopina sekreto

adheziją prie gleivinės ląstelių. Bronchodilatatoriai, pavyzdžiui, ambroksolis ir bromheksinas, taip pat pasižymi mukokinetiniu poveikiu, nes atpalaiduoja bronchioles ir leidžia sekretui lengviau pasišalinti kosulio metu. Šių vaistų poveikis ryškiausiai stebimas apatiniuose kvėpavimo takuose, todėl mukolitikai geriau pasitvirtino pulmonologijoje nei otorinolaringologijoje.

Mukoregulatoriai. Mukoregulatoriai – tai vaistų grupė, kurie reguliuoja gleivių sekreciją, slopindami intraląstelinio sekreto gamybą bei atkurdami fiziologinį rūgščiųjų ir neutraliųjų mucinų gleivėse santykį. Šie vaistai taip pat slopina uždegiminių produktų (neutrofilų DNR, faktino) susidarymą. Pagrindiniai mukoregulatoriai: anticholinerginiai preparatai, gliukokortikoidai, makrolidai ir karbocisteinas. Anticholinerginiai vaistai slopina parasimpatinės nervinės sistemos aktyvumą, taip mažindami sekreciją kvėpavimo takuose. Gliukokortikosteroidai slopina gleivinės uždegimą ir taip gerina mukociliarinį klirensą. Makrolidų grupės antibiotikai, kai kurių autorių duomenimis [14], gali pasižymėti mukoreguliojančiu poveikiu – jie veikia kvėpavimo takų lygiųjų raumenų tonusą ir taip mažina sekreto išsiskyrimą. Be to, makrolidų grupės antibiotikai, panašiai kaip ir gliukokortikoidai, slopina gleivinės uždegimą, todėl mažėja ir mucinų sekrecija. Vis dėlto, plačiausiai otorinolaringologijoje naudojamas mukoregulatorius yra karbocisteinas, kuris skatina sialomucinų sintezę, taip gerindamas sekreto elastingumą ir mažindamas gleivių klampumą. Be to šis vaistas skatina kvėpavimo takų gleivinės regeneraciją, mažina taurinių ląstelių skaičių, taip slopindamas gaminamų gleivių kiekį [15]. Dėl karbocisteino poveikio kvėpavimo takų sekrete neutrofilų, interleukino-8 ir interleukino-6 koncentracijos mažėja [16]. Karbocisteinas gali būti skiriamas vienas (Fluditec®) ar kartu su lizino druska (Fluifort®). Karbocisteino lizino druskos monofosfatas, esantis Fluifort®, aktyvuoja taurinių ląstelių sialiltransferazę, normalizuodamas rūgščių ir neutralių sialomucinų santykį sekrete. Tai sumažina sekreto klampumą ir elastingumą bei gerina mukociliarinį klirensą [17]. Fluifort® sinergiškai veikia su amoksicilinu, padvigubindamas antibakterinės terapijos efektyvumą ir 20% pagreitindamas pasveikimą. Taip pat šis vaistas pasižymi antioksidaciniu poveikiu, sujungdamas reaktyviuosius deguonies produktus [18]. Taigi, Fluifort® yra ne tik mukoregulatorius, bet ir antibakteriniu bei antioksidaciniu poveikiu pasižymintis vaistas, kuris veikia visame respiratoriniame trakte, todėl vartojamas gydant bronchitą, astmą, rinosinusitą, otitą ir adenoiditą.

Mukolitikai. Mukolitikai mažina gleivių klampumą ir elastingumą, keisdami jų fizikines ir chemines savybes. Jie gali būti skirstomi į klasikinius bei peptidinius. Peptidiniai mukolitikai, tokie kaip dornazė alfa, veikia skaidydami pū-

liuose esančius peptidus (neutrofilų DNR, faktinas), taip mažindami sekreto klampumą [19]. Vis dėlto dėl šalutinio poveikio: hemoptizė, bronchų spazmas, alerginės reakcijos, jie nėra vartojami sistemiskai. Klasikiniams mukolitikams priskiriamas N-acetilcisteinas, aminorūgšties cisteino darinys, kuris skatina disulfidinių jungčių skilimą ir greitina bronchų bei nosies sekreto skystėjimą. Be mukolitinio poveikio, acetilcisteinas taip pat pasižymi antioksidacinėmis savybėmis – skatina glutationo, svarbaus antioksidanto, sintezę [20, 21]. Kiti tyrimai parodė, kad acetilcisteinas mažina uždegimą kvėpavimo takuose - mažina lizocimo ir laktoferino koncentraciją [22], lemia silpnėjančią neutrofilų ir makrofagų aktyvaciją [23], veikia ciklooksigenazės-2 ir azoto oksido ekspresiją [24], inhibuoja bakterijų adheziją prie virpamojo epitelio ląstelių [25] ir bioplėvelių formavimąsi, ypač *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Be to, acetilcisteinas slopina tarpląstelinį mukopolisacharidų gamybą, kas lemia jau susiformavusių bioplėvelių ardymą [27]. Dėl aukšto saugumo acetilcisteinas plačiai vartojamas inhaliacijomis, peroraliniu ar intraveniniu būdu. In vitro tyrimai rodo, kad mukolitikai veiksmingi ūmaus rinosinusito gydymui, mažina gleivių klampumą ir elastingumą, tačiau in vivo rezultatai nevienareikšmiai. A. Macchi ir kt. 2012 m. tyrime (n=150) nustatyta, kad N-acetilcisteinas veiksmingesnis už ambroksolį – 82,67% pacientų simptomai sumažėjo, palyginti su 50,67% ambroksolio grupėje. Tačiau M. Bahtouee ir kt. 2017 m. tyrime (n=39) N-acetilcisteinas nepagerino ligos eigos. Dėl ribotų ir prieštaringų duomenų mukolitikai nėra įtraukti į EPOS 2022 rekomendacijas. Šiuo metu Lietuvos rinkoje yra pristatytas VISCOFLU® preparatas, kurio veiklioji medžiaga yra N-acetilcisteinas. VISCOFLU® sudėtyje taip pat yra 3% NaCl tirpalo. Manoma, kad hipertonišnis druskos tirpalas pasižymi vietiniu rezorbciniu poveikiu, kuris skatina virpamojo epitelio motoriką, proteolizę, kas lemia sekreto skystinimą [28].

Išvados

1. Mukoaktyvūs preparatai plačiai taikomi ūminių rinosinusitų gydymui, nes jie atkuria mukociliarinį klirenšą, normalizuoja sekreto klampumą ir elastingumą.

2. Šių preparatų klinikinių tyrimų interpretavimas vis dar yra sudėtingas dėl objektyvių parametrų trūkumo. In vivo sunku įvertinti, kaip vaistas paveikia gleivių struktūrą, produkciją, sekreciją ir fiziko-chemines savybes.

3. Dažniausiai mukoaktyvūs preparatai, turintys aukštą in vitro efektyvumą, nepasiekia tokių pat gerų rezultatų in vivo tyrimuose. Dėl šios priežasties mukoaktyvioji terapija nebuvo įtraukta į EPOS-2012 rekomendacijas, nes jos efektyvumas žmogaus organizme dar nebuvo visiškai įrodytas.

4. Didėjant klinikinių tyrimų skaičiui, įskaitant in vivo ty-

rimus, EPOS-2012 rekomendacijos buvo atnaujintos. EPOS-2022 metų gairėse jau yra įtraukti mukoregulatoriai, kurių efektyvumas buvo patvirtintas dvigubai aklų tyrimų metu.

Literatūra

- Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, Bor H, van Boven K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0332-8>
- Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011;49(3):264-271. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.169>
- Gulliford MC, Dregan A, Moore MV, Ashworth M, Staa TV, McCann G, et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open* 2014;4(10):e006245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006245>
- Anhøj J, Boel J, Olesen BR, Bak HB, Hellesøe AB, Thomsen K, Knudsen JD. Analysis of antibiotic use patterns in Danish hospitals 2015-2021 using an adapted version of the who aware classification. *BMJ Open Qual* 2022;11(4):e002098. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-002098>
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
- Mall MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21(1):13-24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
- Teff Z, Priel Z, Ghebery LA. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue. *Biophys J* 2007;92:1813-23. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.094698>
- Rubin BK. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Transl Respir Med* 2014;2:6. <https://doi.org/10.1186/2213-0802-2-6>
- Yuta A, Baraniuk JN. Therapeutic approaches to airway hypersecretion. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5: 243-51. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0044-6>
- Inanli S, Oztürk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320-32. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00022>
- Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Ma-berry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51:1049-1055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540331/>
- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs *Eur. Respir Rev* 2010;19(116):127-33. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003510>

13. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1119-29.
<https://doi.org/10.1517/17425255.4.8.1119>
14. Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest* 2004;125:52-60.
https://doi.org/10.1378/chest.125.2_suppl.52S
15. Dąbrowski P, Leszczyńska M, Mielcarek-Kuchta D. The role of carbocystein in the treatment of sinusitis. *Otolaryngol Pol* 2012;66 (4):15-9.
[https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(12\)70779-5](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(12)70779-5)
16. Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Eur J Pharmacol* 2004;505:169-75.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.10.007>
17. Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, Ornaghi A, Beghi G. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990;57(6):353-8.
<https://doi.org/10.1159/000195871>
18. Laura Brandolini et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw* 2003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12799210/>
19. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC et al. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.011>
20. Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:629-36.
<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804>
21. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4628-33.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0511304103>
22. Linden M, Wieslander E, Eklund A et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J* 1988;1:645-50.
<https://doi.org/10.1183/09031936.93.01070645>
23. Eklund A, Eriksson O, Hakansson L et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir J* 1988;1:832-8.
<https://doi.org/10.1183/09031936.93.01090832>
24. Guibas GV, Spandou E, Meditskou S et al. N-acetylcysteine exerts therapeutic action in a rat model of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(7):543-9.
<https://doi.org/10.1002/alr.21145>
25. Niederman MS, Rafferty TD, Sasaki CT et al. Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:85-90.
<https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.1.85>
26. Citation LG, Di MT, Sergio F et al. Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7513-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01334-16>
27. Schwandt LQ, Van Weissenbruch R, Stokroos I et al. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. *Acta Otolaryngol* 2004;124(6):726-31.
<https://doi.org/10.1080/00016480410022516>
28. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(3):225-31.
<https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4031>

THE EFFECTIVENESS OF MUCOLYTIC THERAPY IN TREATING ACUTE RHINOSINUSITIS

V. Gorevska, D. Podolskytė

Keywords: acute rhinosinusitis; mucoactive therapy; mucociliary clearance.

Acute rhinosinusitis is an inflammation of the nasal cavity and paranasal sinuses, often caused by infection with respiratory viruses (e.g. rhinoviruses, RSV, adenoviruses, coronaviruses). They interfere with the sinus clearance mechanisms, which are maintained by healthy mucous membranes, proper secretion and mucociliary clearance. In the treatment of acute rhinosinusitis, the main aim is to facilitate the elimination of sinus secretions, which is why decongestants, sea salt solutions and secretolytics are commonly prescribed. Much less frequently, another group of drugs that act on the pathogenetic mechanism of the development of acute sinusitis is prescribed - mucoactive therapy. Mucoactive therapy, which includes mucolytics, mucokinetics, expectorants and mucoregulators, can help to clear mucus, but its effectiveness is still controversial, with some studies showing efficacy and others comparing it to a placebo effect.

Conclusions: Mucosuric agents are widely used in the treatment of acute rhinosinusitis, as they restore mucociliary clearance and normalise the viscosity and elasticity of secretions. Unfortunately, the interpretation of clinical trials of these agents remains difficult, mainly due to the lack of objective parameters. In vivo, it is difficult to assess the effect of the drug on mucus structure, production, secretion, and physicochemical properties. In most cases, mucoactive agents with high in vitro efficacy do not perform as well in in vivo studies. It is for this reason that mucoactive therapies are not included in the EPOS-2012 guidelines, as their efficacy in the human body has not yet been fully demonstrated. The EPOS-2012 recommendations have been modified as a result of the increasing number of clinical trials, including in vivo studies. The EPOS-2022 guidelines already include mucoregulators whose efficacy has been confirmed in double-blind studies.

Correspondence to: veronika.gorevska@mf.stud.vu.lt

ANESTEZIJOS METODO ĮTAKA MECHANINĖS TROMBEKTOMIJOS BAIGTIMS ŪMINIO IŠEMINIO INSULTO METU

Paulina Olekaitė¹, Arūnas Gelmanas², Andrius Macas²

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

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,
Anesteziologijos klinika

Įvadas

Ūminis išeminis insultas yra sunki būklė, reikalaujanti greito ir efektyvaus gydymo. Mechaninė trombektomija yra vienas efektyviausių gydymo metodų tokiais atvejais. Tačiau iki šiol diskutuojama, koks anestezijos būdas – bendroji anestezija ar sąmonės neslopinti sedacija yra geriausias. Bendroji anestezija leidžia visiškai kontroliuoti kvėpavimą ir užtikrina paciento nejudrumą [1], o sąmonės neslopinti sedacija teikia galimybę stebėti neurologinę būklę procedūros metu ir gali sutrumpinti laiką iki procedūros pradžios [2].

Tikslas

Apžvelgti mokslinę literatūrą ir įvertinti, kaip anestezijos metodas (bendroji anestezija ar sąmonės neslopinti sedacija) veikia pacientų, sergančių ūminiu išeminiu insultu, mechaninės trombektomijos rezultatus.

Metodai

Atlikta literatūros paieška PubMed duomenų bazėje, naudojant raktažodžių kombinacijas „mechanical thrombectomy“, „acute ischemic stroke“, „general anesthesia“ ir „conscious sedation“. Įtraukimo kriterijai: 2020–2024 m. publikuoti moksliniai straipsniai anglų kalba, prieinamas visas tekstas, lyginantys bendrąją anesteziją ir sąmonės neslopinančią sedaciją mechaninės trombektomijos metu. Atmetimo kriterijai: senesni nei 2020 m. straipsniai, ne anglų kalba, neprieinamas visas tekstas.

Rezultatai

Literatūros duomenys parodė, kad bendroji anestezija dažniau buvo susijusi su didesne rekanalizacijos sėkme nei sąmonės neslopinti sedacija. Rekanalizacijos rodiklis bendrosios anestezijos grupėje siekė 84,6–89 %, o sąmonės neslopinančios sedacijos grupėje – 75,6–80,5 % [3,4]. Kituose tyrimuose nustatyta panaši rekanalizacijos sėkmė abiejose grupėse: 83,0 % bendrosios anestezijos ir 84,2 % sąmonės neslopinančios sedacijos grupėje [5]. Tačiau funkciniai rezultatai po 90 dienų buvo prieštaringi: kai kuriuose tyrimuose bendroji anestezija buvo susijusi su 8,4 % geresne funkcinė baigtimi [3], o viename – sąmonės neslopinti sedacija parodė pranašumą [5]. Mirtingumas buvo mažesnis sąmonės neslopinančios sedacijos grupėje (13,3–23,4 %),

palyginti su bendrosios anestezijos grupe (25,8–34,2 %) [4,5]. Sąmonės neslopinti sedacija taip pat buvo susijusi su trumpesniu laiku iki procedūros pradžios ir mažesniu komplikacijų dažniu [5].

Išvados

Bendroji anestezija dažniau buvo susijusi su didesne rekanalizacijos sėkme, tačiau funkciniai rezultatai ir mirtingumas po 90 dienų buvo prieštaringi. Vienuose tyrimuose bendroji anestezija rodė geresnius funkcinis rezultatus, kituose – sąmonės neslopinti sedacija buvo susijusi su geresne baigtimi ir mažesniu mirtingumu. Sąmonės neslopinti sedacija taip pat buvo susijusi su trumpesniu laiku iki procedūros pradžios ir mažesniu komplikacijų dažniu. Optimalus anestezijos metodas išlieka diskusijų objektu, todėl individualizuotas pasirinkimas, atsižvelgiant į paciento būklę ir procedūros sudėtingumą, yra būtinas.

Literatūra

1. Dinsmore JE, Tan A. Anaesthesia for mechanical thrombectomy: a narrative review. *Anaesthesia* 2022;77:59-68.
<https://doi.org/10.1111/anae.15586>
2. De Cassai A, Sella N, Pettenuzzo T, Boscolo A, Busetto V, Dost B, et al. Anesthetic Management of Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy: An Overview. *Diagnosics (Basel)* 2024;14(19):2113.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics14192113>
3. Campbell D, Butler E, Campbell RB, Ho J, Alan Barber P. General Anesthesia Compared with Non-GA in Endovascular Thrombectomy for Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neurology* 2023;100(16):E1655-63.
<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000207066>
4. Farag E, Argaliou M, Toth G. Stroke thrombectomy perioperative anesthetic and hemodynamic management. *J Neurointerv Surg* 2023;15:483-7.
<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018300>
5. Feil K, Herzberg M, Dorn F, Tiedt S, Küpper C, Thunstedt DC, et al. General anesthesia versus conscious sedation in mechanical thrombectomy. *J Stroke* 2021;23(1):103-12.
<https://doi.org/10.5853/jos.2020.02404>

ANESTEZIJOS POVEIKIS VYRESNIO AMŽIAUS PACIENTŲ KOGNITYVINEI FUNKCIJAI

Paulina Olekaitė¹, Aistė Urbonaitė¹, Andrius Macas²

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

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Anesteziologijos klinika

Įvadas

Pooperacinė kognityvinė disfunkcija (PKD) – tai būklė, pasireiškianti atminties, dėmesio ir kitų pažintinių funkcijų pablogėjimu po operacijos. PKD dažniau nustatoma vyresnio amžiaus pacientams, o jos dažnis svyruoja nuo 10 % iki 62 % [1]. Amžius laikomas vienu svarbiausių rizikos veiksnių pooperacinei kognityvinei disfunkcijai atsirasti [2]. Tyrimai rodo, kad anestezijos rūšis, gylis ir metodas gali turėti įtakos PKD atsiradimui ir eigai [1,2].

Tikslas

Įvertinti literatūros duomenis apie anestezijos poveikį vyresnio amžiaus pacientų kognityvinei funkcijai.

Metodai

Atlikta literatūros paieška PubMed duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „postoperative cognitive dysfunction“, „POCD“, „cognitive decline after anesthesia“, „elderly surgery patients“, „anesthesia in elderly people“. Į analizę įtraukti straipsniai anglų kalba, publikuoti per pastaruosius 5 metus, nagrinėjantys vyresnio amžiaus pacientų (≥60 m.) kognityvinę funkciją po anestezijos. Analizuoti tyrimai, kuriuose vertintas pooperacinės kognityvinės disfunkcijos dažnis, sąsajos su anestezijos metodais ir kiti su PKD susiję veiksniai.

Rezultatai

Literatūros analizė parodė, kad bendroji anestezija dažniau buvo siejama su ankstyvosios pooperacinės kognityvinės disfunkcijos (PKD) pasireiškimu, palyginti su regionine anestezija, ypač pirmąją savaitę po operacijos. Viename tyrime PKD dažnis 7 dieną po operacijos buvo 19,7 % bendrosios anestezijos grupėje ir 12,5 % regioninės anestezijos grupėje. Tačiau ilgalaikėje perspektyvoje (po 3 mėnesių) skirtumai tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingi [1]. Lyginant intraveninę ir inhaliacinę anesteziją, kai kurie tyrimai parodė mažesnę PKD dažnį taikant propofolį (intraveninę anesteziją) pirmosiomis dienomis po operacijos, palyginti

su sevofluranu (inhaliacine anestezija), nors ilgalaikiai skirtumai taip pat išnyko [1,2]. Pacientai, kurių priešoperacinė kognityvinė funkcija buvo gera, po operacijos dažniau išlaikė geresnę gyvenimo kokybę. Prastesnė priešoperacinė kognityvinė būklė buvo susijusi su didesne depresijos rizika ir prastesne gyvenimo kokybe po operacijos [3].

Išvados

Bendroji anestezija buvo siejama su didesne ankstyvosios PKD rizika, palyginti su regionine anestezija. Intraveninė anestezija rodė mažesnę PKD dažnį nei inhaliacinė anestezija. Prastesnė priešoperacinė kognityvinė funkcija buvo susijusi su didesne PKD rizika ir prastesne gyvenimo kokybe. Siekiant sumažinti PKD riziką, rekomenduojama procedūros metu monitoruoti anestezijos gylį, pavyzdžiui, taikant bispektrinio indekso (BIS) stebėseną.

Literatūra

1. Zhu HY, Yan JL, Zhang M, Xu TY, Chen C, Wu ZL. Anesthesia, Anesthetics, and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Curr Med Sci* 2024;44:291-7. <https://doi.org/10.1007/s11596-024-2836-8>
2. Huang L, Zhang Y. The effect of intravenous and inhalation anesthesia in general on the cognition of elderly patients undergoing non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1142041. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1280013>
3. Isngadi I, Asmoro AA, Huda N, Siswagama TA, Rehata NM, Chandra S, et al. Preoperative Geriatric Characteristics Associated with Changes in Postoperative Cognitive Function and Quality of Life: A Prospective Observational Analytic Multicenter Study. *Ann Geriatr Med Res* 2025;29(1):28-37. <https://doi.org/10.4235/agmr.24.0102>

PERIOPERACINĖS HIPOTERMIJOS PREVENCIJA IR JOS POVEIKIS POOPERACINEI BAIGČIAI

Paulina Olekaitė¹, Arūnas Gelmanas², Andrius Macas²

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

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Anestziologijos klinika

Ivadas

Perioperacinė hipotermija – tai nepageidaujamas kūno temperatūros sumažėjimas žemiau 36 °C operacijos metu, dažniausiai atsirandantis dėl anestezijos sukeltos termoreguliacijos slopinimo bei šilumos praradimo per odą ir atviras žaizdas. Ši būklė dažnai nepastebima, bet gali sukelti reikšmingų komplikacijų, įskaitant kraujo krešėjimo sutrikimus, didesnę kraujo netekimą, infekcijas, pailgėjusią pooperacinę reabilitaciją bei šaltkrėtį. Siekiant išvengti perioperacinės hipotermijos, paciento šildymo būdai gali būti aktyvūs ir pasyvūs: prie aktyvių priskiriamas infuzinių tirpalų šildymas, šildomieji čiužiniai, konvekcinis šildymas oru, kvėpuojamųjų dujų šildymas, šildymas spinduliuote, cirkuliuojančio kraujo šildymas (naudojant dirbtinės kraujotakos aparatūrą) bei kūno ertmių plovimas šiltais tirpalais, o prie pasyvių – aplinkos temperatūros kontrolė, apklotai, šilumą atspindintys apklotai ir drėgmės vengimas [1].

Tikslas

Įvertinti literatūros duomenis apie perioperacinės hipotermijos prevencijos priemonių efektyvumą ir jos poveikį pooperacinei baigčiai.

Metodai

Atlikta literatūros paieška PubMed duomenų bazėje, naudojant raktažodžių derinius „perioperative hypothermia“, „hypothermia prevention“, „temperature management“ ir „perioperative warming“. Į analizę įtraukti straipsniai, publikuoti per pastaruosius 5 metus anglų kalba, nagrinėjantys perioperacinės hipotermijos prevencijos metodus ir jų taikymo poveikį pooperacinei baigčiai.

Rezultatai

Literatūros analizė parodė, kad aktyvūs šildymo metodai, tokie kaip priverstinis oro srauto šildymas ar šildomųjų tirpalų naudojimas, veiksmingiau apsaugo nuo šilumos nuostolių nei pasyvūs metodai, pavyzdžiui, antklodės ar kepurėlės [1,2]. Hipotermija siejama su didesniu infekcijų dažniu, ilgesne hospitalizacija, didesniu kraujo netekimu ir padidėjusia perioperacinių komplikacijų rizika [2,3]. Taip pat pastebėta, kad išlaikant normotermiją sumažėja šaltkrėčio, širdies ritmo sutrikimų bei pooperacinio kraujavimo atvejų [1]. Kai kurie tyrimai akcentuoja, kad aktyvus šildymas turėtų būti pradėtas prieš operaciją, bent 30–60 minučių iki anestezijos

pradžios, ir tęsiamas operacijos metu, o paciento temperatūra turėtų būti stebima nuolat arba bent kas 15 minučių, siekiant išvengti perioperacinės hipotermijos [1,3]. Terapinė hipotermija, taikoma po širdies sustojimo arba atliekant mechaninę trombektomiją, kai kuriais atvejais gali pagerinti neurologinę baigtį [4,5].

Išvados

Perioperacinės hipotermijos prevencija yra svarbus anestezijos priežiūros elementas, susijęs su geresnėmis pooperacinėmis baigtimis. Aktyvus šildymas yra efektyviausia strategija, mažinanti komplikacijų riziką. Reguliarus temperatūros stebėjimas ir prevencinių priemonių taikymas prieš operaciją bei jos metu gali sumažinti su hipotermija susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnį. Terapinė hipotermija specifinėse klinikinėse situacijose gali turėti neuroprotekcinį poveikį, tačiau plačioje klinikinėje praktikoje atsargus individualus vertinimas išlieka būtinas.

Literatūra

1. Simegn GD, Bayable SD, Fetene MB. Prevention and management of perioperative hypothermia in adult elective surgical patients: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;72:102973. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103059>
2. Link T. Guidelines in Practice: Hypothermia Prevention. *AORN J* 2020;111(6):653-66. <https://doi.org/10.1002/aorn.13038>
3. Munday J, Duff J, Wood FM, Sturgess D, Ralph N, Ramis MA. Perioperative hypothermia prevention: Development of simple principles and practice recommendations using a multidisciplinary consensus-based approach. *BMJ Open* 2023;13(11):e074923. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077472>
4. Pavlov M, Babic Z, Uzel A, Crljenko K, Nedic M, Brkljačić DD. The influence of therapeutic hypothermia on the outcomes of cardiac arrest survivors: A retrospective cohort study. *Croat Med J* 2020;61(1):40-8. <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.40>
5. Xu R, Nair SK, Kilgore CB, Xie ME, Jackson CM, Hui F, et al. Hypothermia is Associated with Improved Neurological Outcomes After Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurg* 2024;181:e126-32. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.09.010>

SVEIKATOS

2025'4 MOKSLAI

HEALTH SCIENCES
IN EASTERN EUROPE

TURINYS

VISUOMENĖS SVEIKATA

- A. Skukauskaitė.** Internetinių patyčių poveikis paauglių miego sutrikimams 5
J. Markevičiūtė, G. Lisauskaitė. Vaikų daugiasistemis uždegimo sindromas po COVID-19 infekcijos 7

BIOMEDICINA

- G. Gimbutaitė, P. Stočkūnaitė, L. Petrusevičienė.** Balo koncentrinė sklerozė. Klinikinis atvejis 10
D. Stankutė, I. Smolskaitė, A. Mikalauskis, R. Valiuvienė, J. Gudaitytė. Tarplaiptinė blokada užpakaliniu būdu: klinikinis atvejis 13
R. Petruokaitė, U. Putreikė. Gydomui rezistentiška citomegalovirusinė infekcija po inkstų transplantacijos. Klinikinis atvejis 17
A. Šerėnaitė, R. Paškevičius, K. Braziulis. High-pressure injection injury of the hand. A case report 22

SLAUGA

- L. Jerenkevič.** Veiksniai, susiję su slaugytojo ir paciento bendravimu, užtikrinant priežiūros kokybę skubiosios pagalbos skyriuje 26

APŽVALGA

- P. Belkevič, M. Vrublevski.** Radialinio nervo desmoidinių navikų gydymas 35
E. Butkutė, I. Baužaitė, V. J. Balčiūnienė. Angioidinės tinklainės juostos – nuo patofiziologijos iki šiuolaikinio gydymo 38
E. Drupaitė. Dubens dugno treniravimo efektyvumas mažinant moterų šlapimo nelaikymo simptomus 44
E. Drupaitė. Laktuojančios krūties pieno latakų obstrukcijos gydymo galimybės 46
E. Skukauskaitė. Mokyklose patiriami narkolepsija sergančių vaikų sunkumai 48
R. Gaidytė. II tipo cukrinio diabeto poveikis kognityvinei funkcijai 50
V. Gedvilas. Onkologinių ligų imunoterapijos sukeltos endokrinopatijos 53
V. Gedvilas. Virškinamojo trakto funkcinių susirgimų gydymo kasos fermentų pakaitine terapija efektyvumas 56
E. Gužytė. Pomenopauzinė osteoporozė: epidemiologija, etiologija, simptomai, diagnostika, gydymas 60
G. Jemeljanovaitė. Apsinuodijimo organiniais fosforo junginiais gydymas 63
G. Jurgutytė. Budd-Chiari sindromo diagnostikos ir gydymo aspektai 65
K. Karčiauskaitė, R. Jackūnienė. Gestacinio diabeto keliamos komplikacijos naujagimiui 69
A. Kaunaitė, K. Keraitė, G. Žebrauskaitė, A. Žebrauskaitė, D. Žaliaduonytė. Thrombosis post COVID-19 infection: pathophysiologic features, diagnostics, prophylaxis and treatment 72
K. Ketlėriūtė. Pooperacinės pilvo sienos išvaržos rizikos veiksniai, diagnostika ir gydymas 83
K. Kmitas. Prieširdžių virpėjimo rizikos veiksnių įtaka kateterinės abliacijos efektyvumui 85
P. Mačieža, I. Kolomėnė. Bičių nuodų panaudojimas medicinoje 88
K. Leketaitė. Dilatacinė kardiomiopatija: etiologija, diagnostika ir gydymas 92

I. Mockutė, A. Mockus. Ūminio biliarinio pankreatito gydymo galimybės	97
V. Pivoriūnaitė. Vitiligo gydymo galimybės	99
A. Ramaškaitė. Delyras reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje: klinika, diagnostika, gydymas	101
E. Rožankevičiūtė, L. Raišytė. Įgimtos raudonukės sindromas: epidemiologija, klinika, diagnostika, gydymas, prevencija	104
E. Rožankevičiūtė. Infantiliųjų epilepsinių spazmų sindromas: etiologija, diagnostika, gydymas	108
E. Rožankevičiūtė, L. Jančorienė. SARS-CoV-2 viruso variantų evoliucija ir vakcinų adaptavimas 2024-2025 metų sezonui: JN.1 ir KP.2 atmainų analizė	111
E. Ruočkienė. Fibromialgijos diagnostika ir gydymas	114
E. Ruočkienė. Krūties vėžio riziką mažinanti mastektomija	116
A. Semėnaitė. Cistinė fibrozė: simptomai, diagnostika ir gydymas	118
A. Semėnaitė. Karnitino nešiklio stoka: epidemiologija, etiologija, simptomai, diagnostika ir gydymas	121
I. Lanauskaitė. The pathophysiology of arrhythmic mitral valve prolapse	124
I. Lanauskaitė. Arrhythmic mitral valve prolapse: diagnosis and treatment	131
I. Lanauskaitė. Ventricular extrasystoles without structural heart disease: epidemiology, clinical presentation, pathophysiology and prognosis	136
I. Lanauskaitė. Ventricular extrasystole without structural heart disease: diagnosis and management	142
P. Stočkūnaitė, G. Gimbutaitė, L. Varžaitytė. Maisto papildų vaidmuo reabilitacijos procesui	148
U. Truskauskaitė. Ūmus streso sutrikimas: diagnostikos kriterijai, diferencinė diagnostika ir gydymas	151
T. Zubė, T. Kabošis, G. Jaruševičius. Aortos jungties su vainikine arterija lėtinė nevisiška pažaida: rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai, diagnostiniai tyrimai ir gydymo galimybės	154
G. Žaldokaitė. Kairiojo skilvelio aneurizma: diagnostika ir gydymas	157
G. Žaldokaitė. Kardiovaskulinės komplikacijos pilvo chirurgijoje	159
G. Žaldokaitė. Konstrikcinis perikarditas: etiologija, epidemiologija ir patofiziologija	162
G. Žaldokaitė. Shone kompleksas: struktūra, diagnostika ir gydymas	164
P. Varnas. Mikrobioma ir psichikos sutrikimai: depresija, nerimas, šizofrenija	167
P. Varnas. Psichodinaminė psichiatrija: principai, metodai ir gydymo efektyvumas	169
E. Ambrozaitė, M. Janutytė, E. Sakavičiūtė. Delyro rizika ir poveikis kardiologijos ir kardiochirurgijos intensyviosios terapijos skyrių pacientams	171
E. Ambrozaitė, O. Ivanova, E. Atie. Takotsubo sindromo ir COVID-19 ligos sąsajos	176
M. Bublys, V. Černel. Iššūkiei diagnozuojant tikrąją rezistentišką arterinę hipertenziją	180
A. Bagdonavičiūtė, L. Rimševičius, M. Miglinas, D. Sukackienė, D. Šmeliūnaitė. Vieno gydymo centro peritonito atvejų 2023 metais palyginimas su 2022 metais atnaujintomis tarptautinėmis peritonito gairių rekomendacijomis	183
G. Balčiūnaitė, A. Reipšleger. Paveldima angioedema: klinikinis pasireiškimas, diagnostika, gydymas	186
G. Brazytė, O. Laukaitytė, A. Musneckis. Daridoreksantas – inovatyvus nemigos gydymo būdas: efektyvumo ir saugumo palyginimas su esamais hipnotikais	189
B. Chomičius, V. Černel. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo diagnostika, gydymo metodai ir jų veiksmingumas suaugusiems žmonėms	194
B. Chomičius, V. Černel. Dirbtinio intelekto taikymas radiologijoje	197
B. Chomičius, V. Černel. Genetiniai bipolinio sutrikimo veiksniai: paveldimumas ir aplinkos įtaka	201
B. Chomičius, V. Černel. Šizofrenijos diagnostikos iššūkiei ir farmakologiniai gydymo metodai	205
A. Drachnerytė, R. Naujalytė. Policistinio kiaušidžių sindromo klinikiniai požymiai ir diagnostika	210
V. Gorevska, D. Podolskytė. Mukoaktyviosios terapijos efektyvumas ūminio rinosinusito gydymui	213

TEZĖS

P. Olekaitė, A. Gelmanas, A. Macas. Anestezijos metodo įtaka mechaninės trombektomijos baigtims ūminio išeminio insulto metu	217
P. Olekaitė, A. Urbonaitė, A. Macas. Anestezijos poveikis vyresnio amžiaus pacientų kognityvinei funkcijai	218

CONTENT

PUBLIC HEALTH

A. Skukauskaitė. The impact of cyberbullying on adolescent sleep disorders	5
J. Markevičiūtė, G. Lisauskaitė. Multisystem inflammatory syndrome in children	7

BIOMEDICINE

G. Gimbutaitė, P. Stočkūnaitė, L. Petrusevičienė. Balo's concentric sclerosis: clinical case report	10
D. Stankutė, I. Smolskaitė, A. Mikalauskis, R. Valiuvienė, J. Gudaitytė. Total spinal block in posterior interscalene single shot block procedure: a clinical case report	13
R. Petruokaitė, U. Putreikė. Drug resistant cytomegalovirus infection after kidney transplantation	17
A. Šerėnaitė, R. Paškevičius, K. Braziulis. High-pressure injection injury of the hand. A case report	22

NURSING

L. Jerenkevič. Factors related to nurse-patient communication in ensuring care quality in the emergency department	26
---	----

REVIEW

P. Belkevič, M. Vrublevski. Radial nerve desmoid tumors management	35
E. Butkutė, I. Baužaitė, V. J. Balčiūnienė. Angioid retinal streaks – from pathophysiology to current therapeutic management	38
E. Drupaitė. Pelvic floor muscle training effect on women urinary incontinence and symptoms	44
E. Drupaitė. Lactating breast milk duct obstruction treatment options	46
E. Skukauskaitė. The difficulties experienced by children with narcolepsy in schools	48
R. Gaidytė. Type 2 diabetes and its influence on cognitive function	50
V. Gedvilas. Endocrinopathies induced by immunotherapy of oncological diseases	53
V. Gedvilas. Effectiveness of treatment of functional diseases of the digestive tract with pancreatic enzyme replacement therapy	56
E. Gužytė. Postmenopausal osteoporosis: epidemiology, etiology, symptoms, diagnosis, treatment	60
G. Jemeljanovaitė. Management of organophosphorus poisoning	63
G. Jurgutytė. Diagnostic and treatment aspects of Budd-Chiari syndrome	65
K. Karčiauskaitė, R. Jackūnienė. Complications of gestational diabetes in neonates	69
A. Kaunaitė, K. Keraitė, G. Žebrauskaitė, A. Žebrauskaitė, D. Žaliaduonytė. Thrombosis post COVID-19 infection: pathophysiologic features, diagnostics, prophylaxis and treatment	72
K. Ketlėriūtė. Risk factors, diagnosis and treatment of incisional hernias	83
K. Kmitas. Influence of atrial fibrillation risk factors on catheter ablation effectiveness	85
P. Mačieža, I. Kolomėnė. Use of bee venom in medicine	88
K. Leketaitė. Dilated cardiomyopathy: review on etiology, diagnosis and treatment	92
I. Mockutė, A. Mockus. Treatment options for acute biliary pancreatitis	97
V. Pivorūnaitė. Vitiligo treatment options	99
A. Ramaškaitė. Delirium in the ICU: clinical presentation, diagnosis and treatment	101
E. Rožankevičiūtė, L. Raišytė. Congenital rubella syndrome: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention	104
E. Rožankevičiūtė. Infantile epileptic spasms syndrome: etiology, diagnosis, treatment	108
E. Rožankevičiūtė, L. Jančorienė. Evolution of SARS-CoV-2 variants and vaccine adaptation for the 2024-2025 season: analysis of JN.1 and KP.2 strains	111
E. Ruočkienė. Diagnosis and treatment of fibromyalgia	114
E. Ruočkienė. Breast cancer risk reducing mastectomy	116

A. Semėnaitė. Cystic fibrosis: symptoms, diagnosis and treatment	118
A. Semėnaitė. Carnitine uptake deficiency: epidemiology, etiology, symptoms, diagnosis and treatment	121
I. Lanauskaitė. The pathophysiology of arrhythmic mitral valve prolapse	124
I. Lanauskaitė. Arrhythmic mitral valve prolapse: diagnosis and treatment	131
I. Lanauskaitė. Ventricular extrasystoles without structural heart disease: epidemiology, clinical presentation, pathophysiology and prognosis	136
I. Lanauskaitė. Ventricular extrasystole without structural heart disease: diagnosis and management	142
P. Stočkūnaitė, G. Gimbutaitė, L. Varžaitytė. The role of nutrition supplements in the rehabilitation process	148
U. Truskauskaitė. Acute stress disorder: diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment	151
T. Zubė, T. Kabošis, G. Jaruševičius. Aorto-ostial lesion without total occlusion: risk factors, clinical symptoms, diagnostic methods and treatment options	154
G. Žaldokaitė. Aneurysm of left ventricle: diagnosis and treatment	157
G. Žaldokaitė. Cardiovascular complications in abdominal surgery	159
G. Žaldokaitė. Constrictive pericarditis. etiology and pathophysiology	162
G. Žaldokaitė. Shone complex: structure, diagnostics and treatment	164
P. Varnas. Microbiome and mental disorders: depression, anxiety and schizophrenia	167
P. Varnas. Psychodynamic psychiatry: principles, methods and treatment effectiveness	169
E. Ambrozaitė, M. Janutytė, E. Sakavičiūtė. Delirium in cardiac intensive care	171
E. Ambrozaitė, O. Ivanova, E. Atie. Takotsubo syndrome in the context of the COVID-19 pandemic	176
M. Bublys, V. Černel. Challenges in diagnosing true resistant hypertension	180
A. Bagdonavičiūtė, L. Rimševičius, M. Miglinas, D. Sukackienė, D. Šimeliūnaitė. Comparison of single-centre peritonitis cases in 2023 with the 2022 update of the international peritonitis guidelines	183
G. Balčiūnaitė, A. Reipšleger. Hereditary angioedema: clinical expression, diagnostics, treatment	186
G. Brazytė, O. Laukaitytė, A. Musneckis. Daridorexant: a new solution for insomnia treatment – efficacy and safety compared to existing hypnotics	189
B. Chomičius, V. Černel. Diagnosis, treatment approaches and efficacy of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults	194
B. Chomičius, V. Černel. Application of artificial intelligence in radiology	197
B. Chomičius, V. Černel. Heredity and environmental influences	201
B. Chomičius, V. Černel. Diagnostic challenges and pharmacological treatments for schizophrenia	205
A. Drachnerytė, R. Naujalytė. Polycystic ovary syndrome: clinical features and diagnosis	210
V. Gorevska, D. Podolskytė. The effectiveness of mucolytic therapy in treating acute rhinosinusitis	213
