

Imunosupresijos diagnostika ir korekcijos galimybės sergant pneumonija

IMMUNOSUPPRESSION: DIAGNOSIS AND OPTIONS FOR CORRECTION IN PNEUMONIA

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

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

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

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

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

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

IVADAS

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

IMUNOSUPRESIJA – VĮP RIZIKOS VEIKSNYS

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

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

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

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

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

IMUNINĖS SISTEMOS SUTRIKIMŲ TURINČIOS PACIENTŲ GRUPĖS

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

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

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

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

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

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

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

2 lentelė. Imuninės sistemos sutrikimų turinčių pacientų grupės

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

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

Pulmonologija ir alergologija

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

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

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

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

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

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

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

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

DIAGNOSTIKA

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

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

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

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

Gliukokortikoidai

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

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

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

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

Pulmonologija ir alergologija

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

Intraveniniai imunoglobulinai

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

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

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

Kitas papildomas gydymas, galintis turėti imunomoduliacinį poveikį

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

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

Papildomos gydymo priemonės išsamiau aptariamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Papildomos gydymo priemonės

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

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

ILGALAIKĖS PASEKMĖS

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

APIBENDRINIMAS

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

LITERATŪRA

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25.
2. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200735.
3. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest*. 2020;158(5):1896–911.
4. Reichel F, Tesch F, Berger S, Seifert M, Koschel D, Schmitt J, et al. Epidemiology and risk factors of community-acquired pneumonia in patients with different causes of immunosuppression. *Infection*. 2024;52(6):2475–86.
5. Salwen B, Mascarenhas E, Horne DJ, Crothers K, Zifodya JS. Sequelae of immunocompromised host pneumonia. *Clin Chest Med*. 2025;46(1):49–60.
6. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):E45–67.
7. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166):220123.
8. Cheng GS, Crothers K, Evans SE, Aliberti S, Bergeron A, Boeckh M, et al. Immunocompromised host pneumonia: definitions and diagnostic criteria an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(3):341–53.
9. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626.
10. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–47.
11. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):157–76, ix–x.
12. Ward D, Gøtz S, Ernst MT, Andersen NN, Kjær SK, Hallas J, et al. The effect of immunosuppressants on the prognosis of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2022;59(4):2100769.
13. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):S10–20.
14. Silvia Minozzi Stefanos Bonovas Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):11–34.
15. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20930116.
16. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–507.
17. Huang L, Weng B, Wang Y, Wang M, Mei Y, Chen W, et al. The effect of immunosuppression on outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Respir Res*. 2025;26(1):30.
18. Bergmann F, Pracher L, Sawodny R, Blaschke A, Gelbenegger G, Radtke C, et al. Efficacy and safety of corticosteroid therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis and meta-regression of randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77(12):1704–13.
19. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Emergencias*. 2021;33(6):466–7.
20. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677–86.
21. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, Tosh PK, Dierkhising RA, et al. Early corticosteroids for pneumocystis pneumonia in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest*. 2018;154(3):636–44.
22. Linauskienė K, Malinauskienė L, Gasiūnienė E, Černiauskas K, Staikūnienė-Kozonis J, Gradauskienė B, ir kt. Antrinės hipogammaglobulinemijos diagnostikos ir pakaitinės terapijos žmogaus normaliuoju imunoglobulinu Lietuvoje rekomendacijos. Vilnius: Vilnius University; 2023:46p.
23. Moughames E, Sakayan S, Prichett L, Runken MC, Borst D, Tversky J, et al. Outcomes of intravenous immunoglobulin treatment of immunocompromised patients with viral respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;134(1):85–90.e1.
24. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):765.
25. Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation – The CIGMA study. *Respir Med*. 2015;109(6):758–67.
26. Kimber C, Valk SJ, Chai KL, Piechotta V, Iannizzi C, Monsef I, et al. Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD015167.
27. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(12):3760.
28. Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, Spieldecker J, Eggersdorfer M. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: a narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:39–48.
29. Salwen B, Mascarenhas E, Horne DJ, Crothers K, Zifodya JS. Sequelae of immunocompromised host Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2025;46(1):49–60.