

Официален орган на Българското Дружество по Белодробни Болести

Thoracic Торакална Medicine Медицина

Official Journal of the Bulgarian Respiratory Society

СЛУЧАЙ НА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА
ПНЕВМОНИЯ СЛЕД ГРИП
ПРИ ИНАЧЕ ЗДРАВА МЛАДА ЖЕНА

A CASE OF MULTI-DRUG-RESISTANT
PNEUMONIA AFTER INFLUENZA
IN YOUNG HEALTHY FEMALE

МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ - ЧАСТ 2

MICROBIOME IN PATIENTS
WITH LUNG CARCINOMA – PART 2

ОТ АНАТОМИЯТА ДО
ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ: ТРАНСФОРМАЦИОННИТЕ
РЕВОЛЮЦИИ В РЕСПИРАТОРНАТА МЕДИЦИНА

FROM ANATOMY TO AI:
THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS
IN RESPIRATORY MEDICINE

ТЮТЮНОПУШЕНЕ ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ
И РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

SMOKING FROM CHILDHOOD
AND LUNG CANCER

печатно издание: ISSN 1313-9827 / онлайн издание: ISSN 3033-0165

Том XIV / 2025 / Брой 1
Volume XIV / 2025 / Issue 1





Trimbow®

87 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация

172 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация



Фиксирана тройна комбинация за превенция
на средно тежки и тежки екзацербации при пациенти с Астма^{1,2}



Двукратен дневен прием в познато pMDI устройство за облекчаване на
симптомите през деня и нощта, и подобряване на белодробната функция^{1,2,5}



Extrafine частици със среден аеродинамичен размер на масата MMAD < 2 µm, чрез
които се постига депозиция в големите и малките дихателни пътища^{1,3,4}

Преди да изпишете Trimbow®, моля запознайте се
с кратката характеристика на продукта (КХП).
Пълна информация можете да получите от:
Киеси България ЕООД
София 1330, ул. Гюешево 83
БЦ „Сердика“, офис 103-105, тел. 02 9201205

Източници:

1. Trimbow, К Х П (<https://www.ema.europa.eu>)
2. Virchow et al., Lancet 2019; 394: 1737-49
3. Singh, D., Expert opinion on pharmacotherapy, 2018, 19: 11: 1279-1287.
4. Singh et al. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2017, 12: 2917.
5. Papi et al. JACI 2021; 262-265.e2

ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ

Притежател на разрешение за употреба:
Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A
43122 Parma, Италия
Per. № EU/1/17/1208/002
Per. № EU/1/17/1208/007

BG.TRI.23.03.05
ИАЛ-12125/16-03-2023

От медицинските специалисти се
изисква да съобщават всяка
подозирвана нежелана реакция чрез
националната система: www.bda.bg



OFEV® (nintedanib) - ПЪРВОТО и ЕДИНСТВЕНО антифибротично лечение, одобрено за 3 терапевтични показания:

- ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА
- СВЪРЗАНА СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА ИББ*
- ХРОНИЧНИ ФИБРОЗИРАЩИ ИББ С ПРОГРЕСИВЕН ФЕНОТИП.¹

* ИББ - Интерстициални Белодробни Болести

Избрана информация от КХП OFEV® OFEV 150 mg меки капсули и OFEV 100 mg меки капсули. Качествен и количествен състав: OFEV 100 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). OFEV 150 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Терапевтични показания:** OFEV е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИДФ), OFEV е показан също при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ), **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали нетолерансност към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации:** Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год.) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза OFEV е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с OFEV при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. **Противопоказания:** Бременност. Свръхчувствителност към нинтеданиб, езилати или соя, или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Стомашно-чревни нарушения **Диария:** Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62.4% спрямо 18.4% от пациентите, лекувани съответно с OFEV и плацебо в проучването INPULSIS. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватни хидратиращи и антидиарични лекарствени продукти, като погледат към дозата на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза OFEV е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с OFEV при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. **Повишени чернодробни ензими:** Не са проучени безопасността и ефикасността на OFEV при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с OFEV при такива пациенти. Повишените чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръта, гамаглутамилтрансфераза (GGT)) и билирубин са в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с OFEV. **Бъбречна функция:** В случаи на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на тердологията. Кръвоизлив: Потисването на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) може да е свързано с повишен риск от кървене. Пациентите с известен риск за кървене, включително пациентите с наследствено предразположение към кървене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение с цяла доза, не са включени в проучванията. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с OFEV само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. Артериални тромбоемболични събития: Пациентите с анамнез за скоршен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечен риск, включително известна искемична болест на сърцето. Венозна тромбоемболия: Не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. Перфорации на стомашно-чревния тракт: Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнез за пептична язва, дивертикулна болест или получаващи системни кортикостероиди или НПВС. Лечението с OFEV трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. **Хипертензия:** Прилагането на OFEV може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания. **Бременност:** Няма информация относно употребата на OFEV при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на OFEV, лечението трябва да се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с OFEV. **Фертилитет:** На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: OFEV повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат проследявани за бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с OFEV. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, са диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на чернодробните ензими. Диария: В клиничните изпитвания диарията е най-често съобщаваното, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитието се овладява с противодиарично лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението. **Повишени чернодробни ензими:** За повишаване на чернодробните ензими се съобщава при 13.6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишените на чернодробните ензими са обратими и не са свързани с клинично проведено чернодробно заболяване. Предозиране: Няма специфичен антидот при предозиране на OFEV. В случаи на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност:** Да не се съхранява над 25 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. По лекарско предписание. Преди да предприемете OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Източници: 1. КХП OFEV

PC-BG-101377

случаи от клиничната практика
обзори

СЪДЪРЖАНИЕ

СЛУЧАЙ НА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ПНЕВМОНИЯ СЛЕД ГРИП ПРИ ИНАЧЕ ЗДРАВА МЛАДА ЖЕНА Л. Николов, Е. Меков, Т. Михалова, Р. Хайралла, В. Юркова, Р. Петков	стр. 4
МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ – ЧАСТ 2 М. Начева-Соколова, Н. Янев, Д. Костадинов	стр. 12
ОТ АНАТОМИЯТА ДО ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ: ТРАНСФОРМАЦИОННИТЕ РЕВОЛЮЦИИ В РЕСПИРАТОРНАТА МЕДИЦИНА Е. Меков, Р. Петков	стр. 24
ТЮТЮНОПУШЕНЕ ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ И РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ Н. Янев, Д. Димитрова, Д. Костадинов	стр. 38

CONTENTS

**A CASE OF MULTI-DRUG-RESISTANT PNEUMONIA
AFTER INFLUENZA IN YOUNG HEALTHY FEMALE**

L. Nikolov, E. Mekov, T. Mihalova, R. Khairallah,
V. Youroukova, R. Petkov

p. 4 case report

**MICROBIOME IN PATIENTS
WITH LUNG CARCINOMA – PART 2**

M. Nacheva-Sokolova, N. Yanev, D. Kostadinov

p. 12 reviews

**FROM ANATOMY TO AI:
THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS
IN RESPIRATORY MEDICINE**

E. Mekov, R. Petkov

p. 24

**SMOKING FROM CHILDHOOD
AND LUNG CANCER**

N. Yanev, D. Dimitrova, D. Kostadinov

p. 38

СЛУЧАЙ НА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ПНЕВМОНИЯ СЛЕД ГРИП ПРИ ИНАЧЕ ЗДРАВА МЛАДА ЖЕНА

Л. Николов, Е. Меков, Т. Михалова, Р. Хайралла, В. Юркова, Р. Петков

Катедра по белодробни болести
Медицински университет - София

Резюме

Грипът често се усложнява от вторични бактериални инфекции, особено пневмония, причинена от патогени като *Streptococcus pneumoniae*. Появата на мултирезистентни (MDR) бактериални щамове допълнително усложнява лечението на тези инфекции, което представлява значителна заплаха за здравеопазването в световен мащаб. Тази статия описва 30-годишна, иначе здрава жена, която развива пневмония, причинена от MDR *S. pneumoniae*, след прекарана инфекция с грип А. Въпреки първоначалното лечение с oseltamivir и емпирични антибиотици (levofloxacin и meropenem), състоянието на пациентката се влошава, с персистираща температура и прогресия на белодробните инфилтрати. Кръвните култури потвърждават MDR *S. pneumoniae*, резистентен към множество антибиотици, включително azithromycin, levofloxacin и meropenem, но чувствителен към doxycycline. Преминаването към терапия с doxycycline води до бързо клинично подобрение, отшумяване на фебрилитета и значителна рентгенологична резорбция на белодробните инфилтрати. Този случай подчертава нарастващото предизвикателство на MDR бактериалните инфекции дори при млади, иначе здрави индивиди без традиционни рискови фактори.

Ключови думи: грип, множествена лекарствена резистентност, *Streptococcus pneumoniae*, усложнения

A CASE OF MULTI-DRUG-RESISTANT PNEUMONIA AFTER INFLUENZA IN YOUNG HEALTHY FEMALE

L. Nikolov, E. Mekov, T. Mihalova, R. Khairallah, V. Youroukova, R. Petkov

Department of Pulmonary Diseases,
Medical Faculty, Medical University - Sofia

Abstract

Influenza is frequently complicated by secondary bacterial infections, particularly pneumonia caused by pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*. The emergence of multi-drug-resistant (MDR) bacterial strains has further complicated the management of these infections, posing a significant threat to global health. This manuscript describes a 30-year-old, otherwise healthy woman who developed pneumonia caused by MDR *S. pneumoniae* following an Influenza A infection. Despite initial treatment with oseltamivir and empiric antibiotics (levofloxacin and meropenem), the patient's condition deteriorated, with persistent fever and progression of pulmonary infiltrates. Blood cultures confirmed MDR *S. pneumoniae*, resistant to multiple antibiotics including azithromycin, ciprofloxacin, and meropenem, but susceptible to doxycycline. Transition to doxycycline therapy resulted in rapid clinical improvement, resolution of fever, and significant radiographic clearance of pulmonary infiltrates. This case underscores the growing challenge of MDR bacterial infections even in young, healthy individuals without traditional risk factors.

Keywords: influenza, multi-drug resistance, *Streptococcus pneumoniae*, complications

Въведение

Грипът е силно заразно респираторно заболяване, причинено от грипните вируси. Тези вируси принадлежат към семейство *Orthomyxoviridae* и се класифицират в три основни типа: А, В и С, като грип А и В са основните причинители на сезонните епидемии [1]. След вирусната инфекция много често се наблюдават бактериални коинфекции, особено с патогени като *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Тези вторични бактериални инфекции често изострят тежестта на заболяването, като водят до усложнения като пневмония, сепсис и повишават смъртността [2].

Антибиотичната резистентност се превръща в едно от най-належащите глобални здравни предизвикателства на 21-ви век. Широката и често безразборна употреба на тези медикаменти води до бърза еволюция на резистентни бактериални щамове, което прави много антибиотици неефективни [3]. Световната здравна организация (СЗО) обявява антибиотичната резистентност за „извънредна здравна ситуация в световен мащаб“, като предупреждава, че сме на прага на пост-антибиотична ера, в която често срещаните инфекции отново могат да станат животозастрашаващи [3]. Няколко значими рискови фактора допринасят за нарастването на антибактериалната резистентност, включително прекомерното предписване и злоупотребата с антибиотици в хуманната медицина, широкото използване на антибиотици в селското стопанство и животновъдството, лошите практики за контрол на инфекциите в здравните заведения и липсата на обществена осведоменост относно подходящата употреба на антибиотици [4,5].

Целта на тази статия е да подчертае новото предизвикателство, свързано с мултирезистентния (MDR) *Streptococcus pneumoniae*, в контекста на бактериална пневмония след грип при млади, иначе здрави лица без традиционни рискови фактори.

Описание на случай

30-годишна жена без известни хронични заболявания се представя с оплаквания от фебрилитет (до 40°C), започнал преди седем дни, предимно в следобедните часове, заедно с непродуктивна кашлица, отпадналост, генерализирани миалгии и артралгии и повръщане след хранене. Пациентката съобщава, че е имала контакт с малко дете, което е имало положителен тест за грип А пет дни преди появата на симптомите.

Един ден след появата на симптомите пациентката посещава общопрактикуващия си лекар, който назначава RT-PCR тест с положителен резултат за грип А. Общопрактикуващият лекар предписва на пациентката перорален oseltamivir и ibuprofen. След шест дни на персистираща температура и без симптоматично облекчение, тя е хоспитализирана в белодробната клиника.

Introduction

Influenza is a highly contagious respiratory illness caused by influenza viruses. These viruses belong to the *Orthomyxoviridae* family and are classified into three main types: A, B, and C, with influenza A and B being the primary drivers of seasonal epidemics [1]. Following viral infection, bacterial co-infections are very common, particularly with pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Haemophilus influenzae*. These secondary bacterial infections often exacerbate the severity of the illness, leading to complications such as pneumonia, sepsis, and increased mortality [2].

Antibiotic resistance has emerged as one of the most pressing global health challenges of the 21st century. The widespread and often indiscriminate use of these drugs has led to the rapid evolution of resistant bacterial strains, rendering many antibiotics ineffective [3]. The World Health Organization (WHO) has declared antibiotic resistance a "global health emergency", warning that we are on the brink of a post-antibiotic era where common infections could once again become life-threatening [3]. Several prominent risk factors contribute to the rise of antibacterial resistance, including the overprescription and misuse of antibiotics in human medicine, the extensive use of antibiotics in agriculture and livestock production, poor infection control practices in healthcare settings, and the lack of public awareness about appropriate antibiotic use [4,5].

This manuscript aims to highlight the emerging challenge of multi-drug-resistant (MDR) *Streptococcus pneumoniae* in the context of post-influenza bacterial pneumonia in young, otherwise healthy individuals without traditional risk factors.

Case presentation

A 30-year-old woman with no known chronic illnesses presents with complaints of fever (up to 40°C), which began seven days ago, primarily in the afternoon, along with a non-productive cough, malaise, generalized myalgias and arthralgias, and vomiting after eating. The patient recalls having contact with a toddler who tested positive for Influenza A five days before her symptom onset.

One day after symptom onset, the patient visited her general practitioner, who ordered an RT-PCR test, which returned positive for Influenza A. The patient was prescribed oseltamivir and ibuprofen orally by her general practitioner. After six days of persistent fever and no symptomatic relief, she was admitted to the pulmonary clinic.

При физикалния преглед пациентката има телесна температура 38,6°C. Кислородната сатурация е 98% на атмосферен въздух, а дихателната честота – 16 в минута. Перкусията не показва отклонения. При аускултация се чуват двустранно влажни хрипове и крепитации, а от дясната страна, в субскапуларната област, се аускултира бронхиално дишане.

Диагностичен план

Назначени са рентгенография на гръден кош, лабораторни изследвания, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиография, кръвно-газов анализ (КГА) и храчка за микробиология:

- Рентгенография на гръден кош: Двустранни инфилтрати, по-изразени вдясно (Фиг. 1);
- Лабораторни изследвания: левкоцити (WBC): $12,06 \times 10^9/L$ (↑), процент неутрофили (NEUT%): 92,6% (↑), процент лимфоцити (LYM%): Всички останали параметри са в рамките на референтните граници;
- Биохимия: Креатинин: $116,43 \mu\text{mol/L}$ (eGFR = $47,4 \text{ mL/min/1,73m}^2$); всички останали параметри са в референтните граници;
- КГА (на атмосферен въздух): pH: 7,40, PaCO₂: 22,4 mmHg, PaO₂: 71,9 mmHg, HCO₃: BE = (-0,6 mmol/l), SatO₂ - 96,5%;
- ЕКГ: синусова тахикардия (104 удара в минута);
- Ехокардиография: Няма патологични отклонения.



Фиг. 1. Рентгенова снимка на гръдния кош при постъпване.

Лечение и болничен престой

Започнато е интравенозно лечение с респираторен хинолон (levofloxacin 500 mg IV на всеки 24 часа), както и симптоматично лечение (като paracetamol 1000 mg IV, famotidine 20 mg два пъти дневно) и 1,5 литра интравенозни вливания дневно поради дехидратацията от повръщането.

Три дни след хоспитализацията и интравенозната антибиотична терапия не настъпва подобрение на симптомите и оплакванията. Високата температура персистира, като в следобедните часове варира от 39°C до 40°C. Наблюдават се зелени храчки. При аускулта-

On physical examination, the patient had a body temperature of 38.6°C. Oxygen saturation was 98% on room air, with a respiratory rate of 16 breaths per minute. Percussion revealed no abnormalities. Lung auscultation detected rales and crackles on both sides of the chest, and on the right side, in the subscapular region, bronchial breathing was present.

Diagnostic Workup

A chest X-ray, lab tests, electrocardiogram (ECG), echocardiography, arterial blood gas (ABG) analysis, and sputum microbiology were ordered:

- Chest X-ray: Bilateral opacities, more pronounced on the right (Figure 1);
- CBC: white blood cell (WBC): $12.06 \times 10^9/L$ (↑), neutrophil percentage (NEUT%): 92.6% (↑), lymphocyte percentage (LYM%): 4.4% (↓); all other parameters were within the reference range;
- Biochemistry: Creatinine: $116.43 \mu\text{mol/L}$ (eGFR = $47.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$); all other parameters were within the reference range;
- ABG (room air): pH: 7.40, PaCO₂: 22.4 mmHg, PaO₂: 71.9 mmHg, HCO₃: 19.4 mmol/L; BE = (-0.6 mmol/l), SatO₂ – 96.5%;
- ECG: Sinus tachycardia (104 bpm);
- Echocardiography: No pathological changes.



Figure 1. Chest X-ray at admission.

Treatment and hospital course

Intravenous therapy with a respiratory quinolone (levofloxacin 500 mg IV every 24 hours) was initiated, along with symptomatic treatment (e.g. paracetamol 1000 mg IV, famotidine 20 mg twice daily), and 1.5 liters of intravenous fluids per day due to dehydration caused by vomiting.

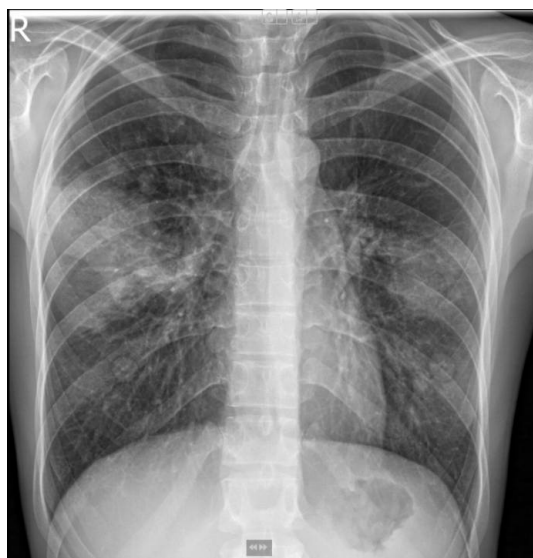
After three days of hospitalization and IV antibiotic therapy, there was no improvement in symptoms or clinical signs. The patient continued to have a high fever, with temperatures ranging from 39°C to 40°C in the afternoon. Green sputum was observed. On auscultation, the area

case report

A CASE OF MULTI-DRUG-RESISTANT PNEUMONIA AFTER INFLUENZA IN YOUNG HEALTHY FEMALE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

ция зоната с хрипове се разширява. Проведена е контролна рентгенография на гръдния кош, която показва прогресия на белодробните инфилтрати (Фиг. 2).



Фиг. 2. Рентгенография на гръдния кош 3 дни след хоспитализацията.

Назначени са хемокултури за аеробна и анаеробна флора. Докато се изчакват резултатите, е започнато интравенозно приложение на меропенем като второ антибактериално средство.

Два дни по-късно резултатите от хемокултурите потвърждават *Streptococcus pneumoniae* със следната антибиограма (R = резистент, S = чувствителен, I = междинен):

- Azithromycin (R)
- Chloramphenicol (S)
- Ciprofloxacin (R)
- Clarithromycin (R)
- Clindamycin (R)
- Doxycycline (S)
- Erythromycin (R)
- Imipenem (R)
- Levofloxacin (I)
- Linezolid (S)
- Meropenem (R)
- Oxacillin (R)
- Tetracycline (S)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole (S)
- Vancomycin (S)
- Rifampicin (S)

Въз основа на резултатите от антибиограмата приложението на levofloxacin и меропенем е преустановено, като е започнат doxycycline, прилаган по 100 mg интравенозно два пъти дневно.

Два дни след започване на терапията с доксициклин температурата на пациентката спада, симптомите започват да се подобряват и се наблюдава леко намаляване на находката при аускултация. Интравенозната терапия с вливания е преустановена.

На осмия хоспитализационен ден пълната кръвна картина показва брой на WBC $6,37 \times 10^9/L$, с NEUT% 76,2% и LYM% 21,2%, а

with crackles and rales had expanded. A follow-up chest X-ray was performed, revealing a progression of the pulmonary infiltrates (Figure 2).



Figure 2. Chest X-ray 3 days after admission.

Blood cultures for aerobic and anaerobic microbial flora were ordered. While awaiting the results, intravenous meropenem was initiated as a second antibacterial agent.

Two days later, the blood culture results confirmed *Streptococcus pneumoniae* with the following antibiogram (R = Resistant, S = Susceptible, I = Intermediate):

- Azithromycin (R)
- Chloramphenicol (S)
- Ciprofloxacin (R)
- Clarithromycin (R)
- Clindamycin (R)
- Doxycycline (S)
- Erythromycin (R)
- Imipenem (R)
- Levofloxacin (I)
- Linezolid (S)
- Meropenem (R)
- Oxacillin (R)
- Tetracycline (S)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole (S)
- Vancomycin (S)
- Rifampicin (S)

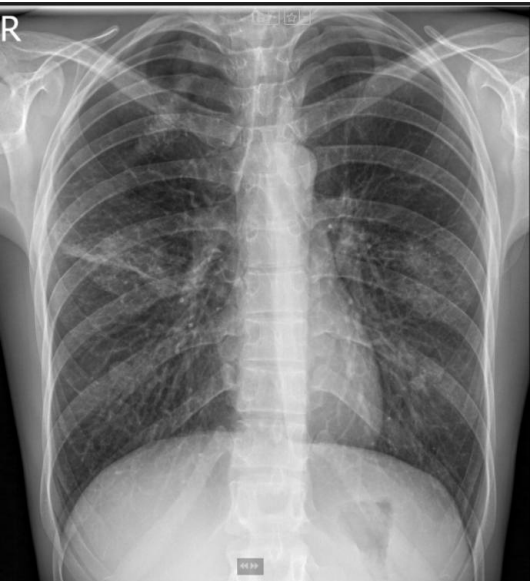
Based on the antibiogram results, levofloxacin and meropenem were discontinued, and the patient was started on an intravenous doxycycline regimen, administered as 100 mg IV twice daily.

Two days after initiating doxycycline, the patient's fever subsided, symptoms began to improve, and a slight reduction in rales and crackles on auscultation was observed. Intravenous fluid therapy was no longer required.

On the eighth hospital day, the complete blood count (CBC) revealed a WBC count of $6.37 \times 10^9/L$, with a NEUT% of 76.2% and a LYM%

креатининът спада до 79,4 $\mu\text{mol/L}$. Скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) е 35 mm/h. Всички останали параметри на кръвната картина са в референтни граници.

Последващата рентгенография на гръден кош, направена пет дни след началото на приема на доксициклин, показва значително намаляване на двустранните белодробни инфилтрати (Фиг. 3).



Фиг. 3. Рентгенография на гръдния кош 5 дни след началото на приема на doxycycline.

След пет последователни дни без повишена температура и със значително подобрене на симптомите пациентът е дехоспитализиран за амбулаторно лечение с doxycycline 100 mg веднъж дневно в продължение на пет дни.

При последващото посещение пациентката не съобщава за оплаквания. Физикалният преглед не показва отклонения, а рентгенографията на гръдния кош показва продължаваща редукция на белодробните инфилтрати (Фиг. 4). Допълнително лечение не е прилагано.



Фиг. 4. Рентгенография на гръдния кош 10 дни след дехоспитализацията.

of 21.2%, and the creatinine dropped to 79,4 $\mu\text{mol/L}$. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 35 mm/h. All other CBC parameters were within the reference range.

A follow-up chest X-ray, performed five days after starting doxycycline, showed a significant reduction in bilateral pulmonary infiltrates (Figure 3).

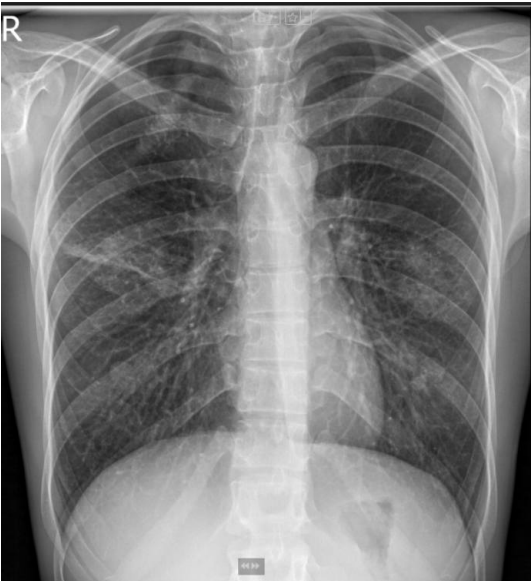


Figure 3. Chest X-ray 5 days after starting doxycycline.

After five consecutive days without fever and with a significant improvement in symptoms, the patient was discharged for home treatment with doxycycline 100 mg, taken once daily for five days.

At the follow-up visit, the patient had no complaints. Her physical examination revealed no abnormalities and a chest X-ray showed further reduction of the pulmonary infiltrates (Figure 4). No additional treatment was required.



Figure 4. Chest X-ray 10 days after discharge.

Дискусия

Мултилекарствената резистентност (MDR) определена като резистентност към ≥ 3 класа антибиотици (обикновено β -лактами, макролиди, тетрациклини, хинолони и сулфонамиди), се увеличава в световен мащаб и се наблюдава при повече от 30% от пневмококите според публикация от 2007 г. [6].

Този случай подчертава нововъзникващото предизвикателство на MDR микроорганизмите, особено при млади, иначе здрави лица без традиционни рискови фактори. *Streptococcus pneumoniae* е един от най-често срещаните патогени, изолиращи се при следгрипна бактериална пневмония, и неговата резистентност към множество антибиотици е значителен проблем за общественото здраве [7].

Антибиограмата на изолирания щам *S. pneumoniae* разкрива резистентност към множество антибиотици, включително azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, erythromycin, imipenem, levofloxacin и oxacillin. Този модел на резистентност е в съответствие с глобалното нарастване на MDR пневмококови щамове, за които все по-често се съобщава както в обществото, така и в здравните заведения [8]. Първоначалното лечение с levofloxacin и последвалото лечение с meropenem не успяват да подобрят състоянието на пациента, което подчертава ограниченията на емпиричната антибиотична терапия в ерата на нарастващата резистентност. Евентуалният успех на doxycycline, към който щамът е чувствителен, подчертава значението на своевременно изследване на антимикробната чувствителност и необходимостта от алтернативни възможности за лечение.

Въпреки че пациентката няма традиционни рискови фактори за антибиотична резистентност, като скорошна хоспитализация или хронично заболяване, нейният случай показва, че MDR инфекции могат да възникнат при иначе здрави хора. Това е в съответствие с последните съобщения за придобити в обществото MDR пневмококови инфекции, които все по-често се наблюдават при млади, имунокомпетентни пациенти [6]. Прекомерната и неправилната употреба на антибиотици както в хуманната медицина, така и в селското стопанство са ключови фактори за резистентност [4].

Заклучение

Този случай на MDR пневмококова пневмония след грип при млад, иначе здрав човек подчертава променящите се предизвикателства при лечението на респираторни инфекции в ерата на антибиотичната резистентност. Той подчертава значението на ранната микробиологична диагностика, изследването на антимикробната чувствителност и индивидуализираната антибиотична терапия, както и необходимостта от по-широки усилия в областта на общественото здраве за борба с резистентността.

Discussion

Multidrug resistance (MDR) is defined as resistance to ≥ 3 antibiotic classes (usually β -lactams, macrolides, tetracyclines, quinolones and sulfonamides), which is increasing worldwide and represents more than 30% of pneumococci as reviewed in 2007 [6].

This case highlights the emerging challenge of MDR microorganisms, particularly in young, otherwise healthy individuals without traditional risk factors. *Streptococcus pneumoniae* is one of the most common pathogens implicated in post-influenza bacterial pneumonia, and its resistance to multiple antibiotics is a significant public health concern [7].

The antibiogram of the isolated *S. pneumoniae* strain revealed resistance to multiple antibiotics, including azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, erythromycin, imipenem, levofloxacin, and oxacillin. This pattern of resistance is consistent with the global rise of MDR pneumococcal strains, which are increasingly reported in both community and health-care settings [8]. The initial treatment with levofloxacin and subsequent meropenem failed to improve the patient's condition, underscoring the limitations of empiric antibiotic therapy in the era of rising resistance. The eventual success of doxycycline, to which the strain was susceptible, highlights the importance of timely antimicrobial susceptibility testing and the need for alternative treatment options.

While the patient had no traditional risk factors for antibiotic resistance, such as recent hospitalization or chronic illness, her case illustrates that MDR infections can occur in otherwise healthy individuals. This aligns with recent reports of community-acquired MDR pneumococcal infections, which are increasingly observed in young, immunocompetent patients [6]. The overuse and misuse of antibiotics in both human medicine and agriculture are key drivers of resistance [4].

Conclusion

This case of post-influenza MDR pneumococcal pneumonia in a young, healthy individual highlights the evolving challenges in managing respiratory infections in the era of antibiotic resistance. It underscores the importance of early microbiological diagnosis, antimicrobial susceptibility testing, and tailored antibiotic therapy, as well as the need for broader public health efforts to combat resistance.

Книгопис:**References:**

1. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*, 56(1), 152–79.
2. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. (2008). Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 198(7), 962–70.
3. Toner E, Adalja A, Gronvall GK, Cicero A, Inglesby TV. (2015). Antimicrobial resistance is a global health emergency. *Health Secur*, 13(3):153–5.
4. Ventola CL. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277–83.
5. O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance.
6. Van Bambeke F, Reinert RR, Appelbaum PC, Tulkens PM, Peetermans W. E. (2007). Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections: Current and future therapeutic options. *Drugs*, 67(16), 2355–82.
7. McCullers JA. (2014). The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nature Reviews Microbiology*, 12(4), 252–62.
8. Klugman KP, Lonks JR. (2005). Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerging Infectious Diseases*, 11(6), 802–7.

Кореспонденция

Доц. д-р Евгени Меков, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, 1431
София

Correspondence

Assoc. Prof. Evgeni Mekov, MD, PhD
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd, 1431
Sofia, Bulgaria

e-mail:

evgeni.mekov@gmail.com

МИКРОБИОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ – ЧАСТ 2

М. Начева-Соколова¹, Н. Янев², Д. Костадинов²

¹ Отделение по Пулмология, Втора МБАЛ – София ЕАД

² Катедра по белодробни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – София

Резюме

Множество линии на клинични наблюдения предполагат връзката между дисбиозата на белодробния микробиом и рака. С появата на високопроизводителни техники за секвениране, нарастващ брой проучвания разкриха силната връзка между локалната дисбиоза и белодробния рак. Белодробната микробиота може да регулира специфични онкогенни пътища, които директно стимулират канцерогенезата, тъй като редица бактериални метаболити са замесени в регулирането на метаболизма на гостоприемника и сигналните пътища и е възможно промяната на получените от бактерии молекули в резултат на дисбиоза в микросредата на тумора да повлияе на метаболизма и онкогенното сигнализиране на белодробните ракови клетки. Въз основа на настоящите ни познания за взаимодействието гостоприемник-микробиом при рак на белия дроб, изследванията в тази област напредват към тези две основни посоки: от първостепенно значение е да се разбере как микробиотата се развива съвместно с туморите по време на инициирането и прогресирането на рака, за да се идентифицират промените в бактериалния състав, количество, разнообразие и метаболитна активност, които могат да се използват като надеждни биомаркери за диагностика на рак на белия дроб и второто е да се изяснят допълнително клетъчните и молекулярните медиатори на взаимодействието гостоприемник-микробиота, които могат да бъдат терапевтично насочени за лечение на рак на белия дроб.

Ключови думи: белодробен микробиом, рак на белия дроб, дисбиоза, канцерогенеза

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 2

M. Nacheva-Sokolova¹, N. Yanev², D. Kostadinov²

¹ Department of Pulmonology, Second MHAT – Sofia
² Department of Respiratory Diseases, Medical Faculty
Medical University – Sofia

Abstract

Multiple lines of clinical observations suggest a link between lung microbiome dysbiosis and cancer. With the advent of high-throughput sequencing techniques, a growing number of studies have revealed the strong link between local dysbiosis and lung cancer. Lung microbiota may regulate specific oncogenic pathways that directly promote carcinogenesis, as a number of bacterial metabolites are implicated in the regulation of host metabolism and signaling pathways, and it is possible that alteration of bacteria-derived molecules as a result of dysbiosis in the tumor microenvironment may affect metabolism and oncogenic signaling of lung cancer cells. Based on our current knowledge of the host-microbiome interaction in lung cancer, research in this field is progressing in these two main directions: it is of paramount importance to understand how the microbiota co-evolve with tumors during cancer initiation and progression, to identify changes in bacterial composition, quantity, diversity and metabolic activity that can be used as reliable biomarkers for lung cancer diagnosis and the second is to further elucidate the cellular and molecular mediators of the host-microbiota interaction that can be therapeutically targeted for the treatment of lung cancer.

Keywords: lung microbiome, lung cancer, dysbiosis, carcinogenesis

Многобройни проучвания през последните две десетилетия са изследвали взаимодействията между гостоприемника и микробиома и са показали важната роля на микробиома в регулирането на различни физиологични и патологични процеси на гостоприемника, включително канцерогенезата.

Множество линии на клинични наблюдения предполагат връзката между дисбиозата на белодробния микробиом и рака. С появата на високопроизводителни техники за секвениране, нарастващ брой проучвания разкриха силната връзка между локалната дисбиоза и белодробния рак.

Въпреки установената връзка между канцерогенезата и променената белодробна микробиота, остава неясно дали белодробният микробиом има причинен ефект при развитието на рак на белия дроб и дали може да бъде терапевтична цел за лечение на рак на белия дроб, като за да се отговори на този въпрос, от ключово значение е да се изясни ролята на микробиотата в белодробната карциногенеза и да се анализират механизмите, чрез които микробиотата регулира иницирането и прогресирането на тумора (1). Подобно на констатациите за чревната микробиота, се предполага, че белодробният микробиом може да допринесе за белодробната туморогенеза или чрез директно действие върху туморните клетки, или индиректно чрез модулиране на свързания с тумора имуноен отговор (1).

Белодробната микробиота може да регулира специфични онкогенни пътища, които директно стимулират канцерогенезата, тъй като редица бактериални метаболити са замесени в регулирането на метаболизма на гостоприемника и сигналните пътища (2) и е възможно промяната на получените от бактерии молекули в резултат на дисбиоза в микросредата на тумора да повлияе на метаболизма и онкогенното сигнализиране на белодробните ракови клетки (1). В подкрепа на това схващане се съобщава, че местната микробиота на пациенти с рак на белия дроб показва намалено изобилие на KEGG модулите на енергийния метаболизъм и ABC-тип транспорт, с повишени модули, участващи в метаболизма на аминокиселините, липидния метаболизъм, биоразграждането на ксенобиотиците и метаболизма (3,4). Този променен микробен метаболитен профил може допълнително да повлияе на генните експресии в епителните клетки на дихателните пътища. Показано е, че *in vitro* стимулирането на клетъчна линия A549 на човешки белодробен аденокарцином с бактериални продукти, синтезирани от бактерии при пациенти с рак на белия дроб,

Numerous studies over the past two decades have investigated host-microbiome interactions and demonstrated the important role of the microbiome in regulating various host physiological and pathological processes, including carcinogenesis.

Multiple lines of clinical observations suggest a link between lung microbiome dysbiosis and cancer. With the advent of high-throughput sequencing techniques, a growing number of studies have revealed the strong link between local dysbiosis and lung cancer.

Despite the established link between carcinogenesis and altered lung microbiota, it remains unclear whether the lung microbiome has a causal effect in the development of lung cancer and whether it can be a therapeutic target for the treatment of lung cancer, as to answer this question, by it is key to elucidate the role of the microbiota in lung carcinogenesis and to analyze the mechanisms by which the microbiota regulates tumor initiation and progression (1). Similar to the findings for the gut microbiota, it has been suggested that the lung microbiome may contribute to lung tumorigenesis either by direct action on tumor cells or indirectly by modulating the tumor-associated immune response (1).

Lung microbiota may regulate specific oncogenic pathways that directly promote carcinogenesis, as a number of bacterial metabolites are implicated in the regulation of host metabolism and signaling pathways (2) and it is possible that bacteria-derived molecules may be altered as a result of dysbiosis in the tumor microenvironment. to affect the metabolism and oncogenic signaling of lung cancer cells (1). In support of this notion, it has been reported that the local microbiota of lung cancer patients shows reduced abundance of the KEGG modules of energy metabolism and ABC-type transport, with increased modules involved in amino acid metabolism, lipid metabolism, xenobiotic biodegradation and metabolism (3,4). This altered microbial metabolic profile may further influence gene expressions in airway epithelial cells. *In vitro* stimulation of the human lung adenocarcinoma cell line A549 with bacterial products synthesized by bacteria in lung cancer patients has been shown to increase the expression of genes involved in the PI3K and ERK1/2 signaling pathways, which is consistent with transcriptomic changes observed in the lung of cancer patients compared to healthy individuals (5).

повишава експресията на гени, участващи в PI3K и ERK1/2 сигналния път, което е в съответствие с транскриптомните промени, наблюдавани в белия дроб на пациенти с рак в сравнение със здрави индивиди (5). Важно е, че регулирането на пътя на PI3K се счита за ранно събитие в процеса на белодробна туморогенеза (6), което предполага пряка връзка между белодробната микробиота и онкогенезата.

Освен това е доказано, че микробиотата оформя имунната микросреда в белия дроб, за да стимулира растежа на тумора (1). Мрежа от белодробни имунни клетки поддържа хомеостазата на белодробната тъкан в стационарно състояние и осигурява имунна защита в отговор на нахлуващи патогени (7). Развитието на рак на белия дроб е тясно свързано с хронично възпаление, характеризиращо се с инфилтрация на възпалителни клетки и натрупване на провъзпалителни фактори, включително цитокини, хемокини и простагландини, които стимулират клетъчна пролиферация, ангиогенеза, тъканно ремоделиране или метастази (8). Въпреки това, източникът на възпаление не е ясно дефиниран и приносът на специфични клетъчни и молекулярни компоненти на имунната система остава да бъде определен (1). Използвайки автохтонен GEMM на белодробен аденокарцином, задвижван от активираща точкова мутация на KRAS и загуба на p53, проучване демонстрира критичната роля на микробиота-имунния кръстосан отговор при предизвикване на възпаление и белодробна туморогенеза (9). Растежът на белодробния тумор е свързан с повишено бактериално натоварване и променен бактериален състав в дихателните пътища. Тази нерегулирана локална микробиота стимулира Myd88-зависимото производство на IL-1 β и IL-23 от миелоидни клетки, предизвиквайки пролиферация и активиране на белодробни V γ 6+V δ 1+ $\gamma\delta$ T клетки (1). След това тези $\gamma\delta$ T клетки произвеждат IL-17 за насърчаване на неутрофилна инфилтрация и възпаление в туморната микросреда и също експресират IL-22, амфирегулин и други ефекторни молекули за директно усилване на пролиферацията на туморни клетки (1). Елиминирането на коменсални бактерии чрез системно антибиотично лечение или повторно извеждане на мишките до състояние без микроби (GF), както и блокиране на $\gamma\delta$ T или IL-17 надолу по веригата значително потиска растежа на тумора в белия дроб (1). Промотиращата тумора роля на микробиотата, изяснена в едно проучване, показва, че лечение с аерозолен ванкомицин и неомицин намалява имплантирането на тумора. Лечението с аерозолни антибиотици води до намалено

Importantly, upregulation of the PI3K pathway is considered an early event in the process of lung tumorigenesis (6), suggesting a direct link between the lung microbiota and oncogenesis.

In addition, the microbiota has been shown to shape the immune microenvironment in the lung to promote tumor growth (1). A network of lung immune cells maintains steady-state lung tissue homeostasis and provides immune defense in response to invading pathogens (7). The development of lung cancer is closely related to chronic inflammation, characterized by the infiltration of inflammatory cells and the accumulation of proinflammatory factors, including cytokines, chemokines, and prostaglandins, which stimulate cell proliferation, angiogenesis, tissue remodeling, or metastasis (8). However, the source of inflammation is not clearly defined, and the contribution of specific cellular and molecular components of the immune system remains to be determined (1). Using an autochthonous GEMM of lung adenocarcinoma driven by an activating point mutation of KRAS and loss of p53, a study demonstrated the critical role of microbiota-immune crosstalk in inducing inflammation and lung tumorigenesis (9). Lung tumor growth is associated with increased bacterial load and altered bacterial composition in the airways. This dysregulated local microbiota stimulates Myd88-dependent production of IL-1 β and IL-23 by myeloid cells, inducing proliferation and activation of lung V γ 6+V δ 1+ $\gamma\delta$ T cells (1). These $\gamma\delta$ T cells then produce IL-17 to promote neutrophil infiltration and inflammation in the tumor microenvironment and also express IL-22, amphiregulin, and other effector molecules to directly enhance tumor cell proliferation (1). Elimination of commensal bacteria by systemic antibiotic treatment or reintroduction of mice to a germ-free (GF) state, as well as blockade of downstream $\gamma\delta$ T or IL-17, significantly suppressed tumor growth in the lung (1). The tumor-promoting role of the microbiota elucidated in one study showed that treatment with aerosolized vancomycin and neomycin reduced tumor implantation. Treatment with aerosolized antibiotics results in decreased production of IL-10 Tregs and increased activation of the antitumor NK and T cell response, thereby alleviating immune suppression in the tumor microenvironment (10).

reviews

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 2

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

производство на IL-10 Tregs и повишено активиране на антитуморния NK и Т клетъчен отговор, като по този начин облекчава имунната супресия в туморната микросреда (10).

Също така става ясно, че специфичният бактериален състав на белия дроб е ключов за регулиране на белодробното възпаление, особено в контекста на рак. Установено е, че де-репресията на антитуморния имунитет е свързана с преминаване от *Firmicutes* към *Proteobacteria* или други грам-положителни микроби, а не към специфични видове след антибиотично лечение (10). Следователно балансът между различните бактериални таксони в белия дроб изглежда е от особено значение за поддържане на местната имунна хомеостаза (1). Допълнително подкрепяйки това, Segal et al. откриха, че обогатяването с орални бактериални таксони в белия дроб, като *Prevotella* и *Veillonella*, е свързано с възпалителен фенотип, включително повишено ниво на Th17 лимфоцити, повишена експресия на възпалителни цитокини и притъпен отговор на алвеоларен макрофаг TLR4 (11). В допълнение, предишно проучване показва, че непосредствено след раждането преминаването от преобладаване на *Gamma*proteobacteria и *Firmicutes* към *Bacteroidetes* насърчава преходна експресия на PD-L1 в белодробни CD11b+ CD103-дендритни клетки, регулирайки регулаторната Т-клетъчна активация и общия аероалергенен отговор в двуседмичен прозорец след раждането (12). Въпреки че това специфично проучване не обсъжда този ефект при рак, е възможно промяната на бактериалното разнообразие да може да регулира ключови молекули като PD-L1, както и различни вродени и адаптивни имунни популации. Обобщено, тези проучвания не само дават представа за взаимодействието гостоприемник-микробиом при рак на белия дроб, но също така определят нови цели за превенция и лечение на белодробния рак (1).

Стомашно-чревният тракт съдържа 99% от коменсалната бактериална маса на човешкия микробиом. Двупосочната връзка между червата и белите дробове е добре проучена и по-рано беше установено, че чревната микробиота регулира белодробния имунен отговор при алергични заболявания на дихателните пътища и белодробна вирусна инфекция (13–15). Чревната микробиота също се очертава като биомаркер и регулатор както на туморогенезата, така и на отговора на гостоприемника към терапията на рак. Интересно е, че макар че е установено, че чревната микробиота насърчава локално възпаление и развитие на стомашно-чревни ракови заболявания (16,17), изглежда, тя упражнява противо-

It is also becoming clear that the specific bacterial composition of the lung is key to regulating lung inflammation, particularly in the context of cancer. De-repression of antitumor immunity was found to be associated with a shift from *Firmicutes* to *Proteobacteria* or other Gram-positive microbes rather than to specific species after antibiotic treatment (10). Therefore, the balance between different bacterial taxa in the lung appears to be of particular importance in maintaining local immune homeostasis (1). Further supporting this, Segal et al. found that enrichment of oral bacterial taxa in the lung, such as *Prevotella* and *Veillonella*, was associated with an inflammatory phenotype, including an increased level of Th17 lymphocytes, increased expression of inflammatory cytokines, and a blunted alveolar macrophage TLR4 response (11). In addition, a previous study showed that immediately after birth, a shift from predominance of *Gamma*proteobacteria and *Firmicutes* to *Bacteroidetes* promotes transient expression of PD-L1 in lung CD11b+ CD103-dendritic cells, regulating regulatory T-cell activation and the overall aeroallergen response in a two-week window after birth (12). Although this specific study did not discuss this effect in cancer, it is possible that changing bacterial diversity could regulate key molecules such as PD-L1 as well as different innate and adaptive immune populations. Taken together, these studies not only provide insight into the host-microbiome interaction in lung cancer, but also identify new targets for lung cancer prevention and treatment (1).

The gastrointestinal tract contains 99% of the commensal bacterial mass of the human microbiome. The bidirectional relationship between the gut and the lung has been well studied, and the gut microbiota has previously been found to regulate the pulmonary immune response in allergic airway diseases and pulmonary viral infection (13–15). Gut microbiota has also emerged as a biomarker and regulator of both tumorigenesis and host response to cancer therapy. Interestingly, although the gut microbiota has been found to promote local inflammation and development of gastrointestinal cancers (16,17), it appears to exert an opposite effect on transplanted tumors at distal sites by priming the host immune system and enhancing the syste-

положен ефект върху трансплантираните тумори в дисталните места, като подготвя имунната система на гостоприемника и повишава системния антитуморен имунен отговор (18). Използвайки модел на трансплантирана мишка, предишни проучвания показват, че пероралното лечение с антибиотици може да повиши чувствителността към белодробен карцином на Lewis (19) и да намали противораковия отговор на химиотерапевтичния агент цисплатина (20). В забележително проучване на Routy et al. беше показано, че пациентите с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, които са приемали антибиотици перорално малко преди или след първото приложение на PD-1/PD-L1 mAb, са намалили значително преживяемостта без прогресия и общата преживяемост (21). Подобно заключение беше направено и от много други проучвания (22–24). Като се има предвид, че чревният микробиом е основната цел на пероралното антибиотично лечение, тези открития предполагат, че дисталната чревна микробиота може индиректно да регулира развитието на рак на белия дроб и терапевтичната ефикасност на химиотерапията или имунотерапията чрез регулиране на системния имунен отговор (1). Тези проучвания се фокусират главно върху натоварването и разнообразието в чревния микробиом и не изследват специално промените в белодробния микробиом. Едно сравнително ново проучване описва как дисбиозата на долните дихателни пътища води до по-лоша прогресия на NSCLC и намалена преживяемост. Tsay et al. констатира, че *Veillonella parvula* е най-разпространеният таксон, управляващ тази дисбиотична асоциация, което води до регулиране нагоре на IL17, PI3K, MAPK и ERK пътищата в транскриптома на дихателните пътища. Използвайки след това *V. parvula* в миши KP модел на рак на белия дроб, характеризират механичните ефекти върху долните дихателни пътища на CD4+ и CD8+, неутрофилите и набирането на Th17 (25). Също така, Peters et al. наскоро демонстрираха чрез 16s rRNA генно секвениране на белодробни проби от пациенти с NSCLC, че белодробната туморна тъкан е свързана със значително по-ниско бактериално богатство и разнообразие и че промените в относителното изобилие на семейства като *Koribacteraceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* са свързани с повишена или намалена преживяемост без рецидиви и без заболяване (26). Ясно е, че при пациенти с рак на белия дроб е необходимо да се извърши по-задълбочен анализ конкретно на ролята на белодробните бактерии и да се направят опити да се изолират

mic antitumor immune response (18). Using a transplanted mouse model, previous studies have shown that oral antibiotic treatment can increase susceptibility to Lewis lung carcinoma (19) and reduce the anticancer response to the chemotherapeutic agent cisplatin (20). In a landmark study by Routy et al. showed that patients with advanced non-small cell lung cancer who received oral antibiotics shortly before or after the first administration of PD-1/PD-L1 mAb had significantly reduced progression-free survival and overall survival (21). A similar conclusion was drawn by many other studies (22–24). Given that the gut microbiome is the primary target of oral antibiotic treatment, these findings suggest that the distal gut microbiota may indirectly regulate lung cancer development and the therapeutic efficacy of chemotherapy or immunotherapy by regulating the systemic immune response (1). These studies focused mainly on the load and diversity in the gut microbiome and did not specifically examine changes in the lung microbiome. A relatively new study describes how dysbiosis of the lower respiratory tract leads to worse progression of NSCLC and reduced survival. Tsai et al. found that *Veillonella parvula* was the most abundant taxon driving this dysbiotic association, leading to up-regulation of IL17, PI3K, MAPK and ERK pathways in the airway transcriptome. Using *V. parvula* in a murine KP model of lung cancer, they then characterized the mechanical effects on lower airway CD4+ and CD8+ neutrophils and Th17 recruitment (25). Also, Peters et al. recently demonstrated by 16s rRNA gene sequencing of lung samples from NSCLC patients that lung tumor tissue is associated with significantly lower bacterial richness and diversity and that changes in the relative abundance of families such as *Koribacteraceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae* are associated with increased or reduced relapse-free and disease-free survival (26). Clearly, in patients with lung cancer, a more in-depth analysis specifically of the role of lung bacteria and attempts to isolate these effects from the effects of the gut flora needs to be made, considering on the other hand, that the development of lung cancer is also associated with changes in the gut microbiome (1). A recent study found a significant difference in the beta-diversity, but not the alpha-diversity, of the gut microbiota in lung cancer patients and healthy controls, with a particular overrepresentation of *Enterococcus* in faecal material from lung cancer patients (27). Similarly, several other bacteria, including *Streptococcus*, *Prevotella*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Bifidobacterium* and *Lachnospiraceae*, have been found to be enriched in the gut microbiota of

тези ефекти от ефектите на чревната флора, като се взема предвид от друга страна, че развитието на рак на белия дроб също е свързано с промени в микробиома на червата.(1). Скорошно проучване установи значителна разлика в бета-разнообразието, но не и в алфа-разнообразието на чревната микробиота при пациенти с рак на белия дроб и здрави контролни индивиди, с особено свръхпредставяне на *Enterococcus* във фекалния материал от пациенти с рак на белия дроб (27). По подобен начин е установено, че няколко други бактерии, включително *Streptococcus*, *Prevotella*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Bifidobacterium* и *Lachnospiraceae*, са обогатени в чревната микробиота на пациенти с рак на белия дроб (28). В допълнение, Ming и др. показват, че микробиомът на червата при пациенти с рак на белия дроб има по-ниско изобилие от *Prevotella*, но по-високо ниво на *Actinomyces* и *Streptococcus*. Интересно е, че промяната на микробиома на червата при пациенти с рак на белия дроб изглежда зависи от различните подтипове на рак на белия дроб: по-ниско алфа разнообразие на микробиома на червата се наблюдава само при пациенти с дребноклетъчен рак на белия дроб, но не и с аденокарцином или плоскоклетъчен карцином, а по отношение на таксономичния състав, чревната микробиота при пациенти с аденокарцином се характеризира с доминиращите филотипове, включително *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Prevotella*, докато пациентите с плоскоклетъчен карцином показват високо изобилие от *Ruminococcus*, *Lachnospira* и *Lactobacillus* в червата си, а *Streptococcus*, *Anaerotruncus* и *Bacillus* са обогатени при дребноклетъчен рак на белия дроб (29). Взети заедно, тези наблюдения показват, че дисталният чревен микробиом може също да служи като стабилен биомаркер за рак на белия дроб.

Въз основа на настоящите ни познания за взаимодействието гостоприемник-микробиом при рак на белия дроб, изследванията в тази област напредват към тези две основни посоки: от първостепенно значение е да се разбере как микробиотата се развива съвместно с туморите по време на иницирането и прогресирането на рака, за да се идентифицират промените в бактериалния състав, количество, разнообразие и метаболитна активност, които могат да се използват като надеждни биомаркери за диагностика на рак на белия дроб и второто е да се изяснят допълнително клетъчните и молекулярните медиатори на взаимодействието гостоприемник-микробиота, които могат да бъдат терапевтично насочени за лечение на рак на белия дроб (1).

lung cancer patients (28). In addition, Ming et al. showed that the gut microbiome of lung cancer patients had a lower abundance of *Prevotella* but a higher level of *Actinomyces* and *Streptococcus*. Interestingly, the alteration of the gut microbiome in lung cancer patients seems to depend on the different lung cancer subtypes: lower gut microbiome alpha diversity was observed only in patients with small cell lung cancer, but not and with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, and in terms of taxonomic composition, the gut microbiota in patients with adenocarcinoma was characterized by the dominant phylotypes including *Bifidobacterium*, *Clostridium* and *Prevotella*, while patients with squamous cell carcinoma showed a high abundance of *Ruminococcus*, *Lachnospira* and *Lactobacillus* in their gut, and *Streptococcus*, *Anaerotruncus*, and *Bacillus* are enriched in small cell lung cancer (29). Taken together, these observations suggest that the distal gut microbiome may also serve as a robust biomarker for lung cancer.

Based on our current knowledge of the host-microbiome interaction in lung cancer, research in this field is progressing in these two main directions: it is of paramount importance to understand how the microbiota co-evolve with tumors during cancer initiation and progression, to identify changes in bacterial composition, quantity, diversity and metabolic activity that can be used as reliable biomarkers for lung cancer diagnosis and the second is to further elucidate the cellular and molecular mediators of the host-microbiota interaction that can be therapeutically targeted for the treatment of lung cancer (1).

Подкрепяйки идеята, че специфични бактериални видове могат да служат като уникални биомаркери за подтипове на рак на белия дроб и туморни стадии, Greathouse et al. установява по-голямото изобилие на *Acidovorax* сред подгрупата от случаи на плоскоклетъчен карцином с TP53 мутации, но тази връзка не присъства в аденокарциномите (30). Друго проучване анализира микробиотата на долните дихателни пътища при пациенти, подложени на диагностична бронхоскопия при съмнение за рак на белия дроб и установява, че злокачествеността може да бъде определена с точност от 70% чрез изолиране на *Enterococcus*, *Capnocytophaga* или *Actinomyces*, докато доброкачествените заболявания могат да бъдат определени от *Microbispora* с чувствителност от 55%, специфичност 88% и точност 78% (31). По подобен начин, обогатяване на *Capnocytophaga* и *Veillonella* се наблюдава както при дребноклетъчен белодробен рак, така и при белодробен аденокарцином, и комбинацията от тези два бактериални биомаркера успя да разграничи пациентите с дребноклетъчен белодробен рак или белодробен аденокарцином от здрави индивиди (32).

Важно е да се отбележи, че в едно от най-новите проучвания Nejman et al. извършиха цялостен анализ на туморния микробиом в седем вида рак, включително рак на белия дроб (31). Бактериалните компоненти са открити в белодробни тумори, измерени чрез 16S qPCR, IHC за LPS и in situ хибридизация на 16S rRNA. Въпреки че беше показано, че всеки тип тумор има различни микробни състави, беше установено, че бактериалните таксони, които могат да разграждат химикалите в цигарения дим, са значително обогатени в белодробни тумори в сравнение с други видове тумори, което предполага, че високите нива на тези метаболити създават предпочитана ниша за бактериите, които могат да използват тези молекули. Това обогатяване е още по-очевидно при белодробни тумори на настоящи пушачи в сравнение с никога непушили. Освен това, бактериалните пътища, участващи в биосинтезата на растителни метаболити, присъстващи в цигарения тютюн, са богато представени в белодробните тумори на пушачи, което допълнително отразява въздействието на излагането на околната среда върху белодробния микробиом (1). По-конкретно, по отношение на тютюнопушенето, много различни проучвания са наблюдавали значителни промени в микробиома на белите дробове при различни условия на пушене. Докато някои конкретно показват положителна корелация между тютюнопушенето и алфа

Supporting the notion that specific bacterial species may serve as unique biomarkers for lung cancer subtypes and tumor stages, Greathouse et al. found the greater abundance of *Acidovorax* among the subset of squamous cell carcinoma cases with TP53 mutations, but this association was not present in adenocarcinomas (30). Another study analyzed the microbiota of the lower respiratory tract in patients undergoing diagnostic bronchoscopy for suspected lung cancer and found that malignancy could be determined with an accuracy of 70% by isolating *Enterococcus*, *Capnocytophaga*, or *Actinomyces*, whereas benign disease could be determined from *Microbispora* with a sensitivity of 55%, a specificity of 88%, and an accuracy of 78% (31). Similarly, enrichment of *Capnocytophaga* and *Veillonella* was observed in both small cell lung cancer and lung adenocarcinoma, and the combination of these two bacterial biomarkers was able to distinguish patients with small cell lung cancer or lung adenocarcinoma from healthy individuals (32).

It is important to note that in one of the most recent studies, Nejman et al. performed a comprehensive analysis of the tumor microbiome in seven types of cancer, including lung cancer (31). Bacterial components were detected in lung tumors as measured by 16S qPCR, IHC for LPS and 16S rRNA in situ hybridization. Although each tumor type has been shown to have different microbial compositions, bacterial taxa that can degrade chemicals in cigarette smoke were found to be significantly enriched in lung tumors compared to other tumor types, suggesting that the high levels of these metabolites create a preferred niche for bacteria that can use these molecules. This enrichment was even more evident in lung tumors of current smokers compared to never smokers. Furthermore, bacterial pathways involved in the biosynthesis of plant metabolites present in smoked tobacco are richly represented in the lung tumors of smokers, further reflecting the impact of environmental exposures on the lung microbiome (1). Specifically, with regard to smoking, many different studies have observed significant changes in the lung microbiome under different smoking conditions. While some specifically show a positive correlation between smoking and alpha diversity, others show specific enrichment or depletion of key populations such as *Pseudomonas*, *Streptococcus*, and *Granulicatella* (3,33,34). This suggests that in addition to the direct effects of smoking and other environmental factors on

разнообразието, други показват специфично обогатяване или намаляване на ключови популации като *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Granulicatella* (3,33,34). Това предполага, че в допълнение към преките ефекти на тютюнопушенето и други фактори на околната среда върху туморните клетки, оста тютюнопушене-микробиом-имунна система също вероятно играе важна роля в регулирането на цялостната прогресия на тумора (1).

Ракът на белия дроб е водеща причина за смъртни случаи, свързани с рак в световен мащаб, тъй като в ранните етапи от развитието му липсват или са налични малко симптоми и около 75% от случаите са напреднали още по време на диагностицирането им. Възможностите за лечение на напреднал рак на белия дроб са ограничени и прогнозата е лоша. От това следва, че ранното откриване и подобрените лечения на рака на белия дроб са все по-необходими и спешни. На базата на проведените до момента изследвания се смята, че микробиомът е потенциален биомаркер за ранното откриване и за резултатите от лечението на рак, което ще помага на клиницистите и пациентите да вземат информирани решения, но все още са нужни много проучвания за да се потвърди тази хипотеза (35). Според изследователите съобществата от микроби, които живеят в устната кухина, белия дробове и червата изглеждат взаимодействат. Това може да се случи директно чрез дисперсия на слюз и чрез дихателни и храносмилателни процеси или може да се случи косвено чрез имунни фактори и метаболитни продукти в кръвния ток. Изследванията показват, че тези начини на комуникация могат да позволят на „недружелюбните“ чревни микроби да играят роля при белодробни заболявания като ХОББ, астма, кистична фиброза и рак на белия дроб. Как работят тези взаимодействия, остава все още неизвестно. Смята се, че разбирането на връзката между човешката микробиота, в частност белодробната микробиота, и рака на белия дроб може да отвори нов прозорец за диагностика и лечение на рака на белия дроб (35).

Все по-голям е изследователският интерес към разбирането на основните механизми за превантивните ефекти върху рака и става все по-ясно, че коменсалната микробиота, която обитава нашето тяло, може да инхибира патогените, като се конкурира с тях за местата на прикрепване, което ограничава изобилието на патогени и предотвратява инфекции. Коменсалната микробиота също може да метаболизира хранителните вещества в биоактивни компоненти, които насърчават чревната хомеостаза и може да предотврати

tumor cells, the smoking-microbiome-immune system axis is also likely to play an important role in regulating overall tumor progression (1).

Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide because there are no or few symptoms in its early stages, and about 75% of cases are already advanced by the time they are diagnosed. Treatment options for advanced lung cancer are limited and the prognosis is poor. It follows that early detection and improved treatments for lung cancer are increasingly necessary and urgent. Based on the research conducted to date, the microbiome is believed to be a potential biomarker for early detection and treatment outcomes of cancer, which will help clinicians and patients make informed decisions, but many studies are still needed to confirm this hypothesis (35). According to the researchers, the communities of microbes that live in the mouth, lungs and intestines seem to interact. This may occur directly through mucus dispersion and through respiratory and digestive processes, or may occur indirectly through immune factors and metabolic products in the bloodstream. Research shows that these ways of communicating may allow "unfriendly" gut microbes to play a role in lung diseases such as COPD, asthma, cystic fibrosis and lung cancer. How these interactions work remains unknown. It is believed that understanding the relationship between the human microbiota, particularly the lung microbiota, and lung cancer may open a new window for the diagnosis and treatment of lung cancer (35).

There is increasing research interest in understanding the underlying mechanisms of the preventive effects on cancer, and it is becoming increasingly clear that the commensal microbiota that inhabit our body can inhibit pathogens by competing with them for attachment sites, which limits the abundance of pathogens and prevents infections. Commensal microbiota can also metabolize nutrients into bioactive components that promote intestinal homeostasis and may prevent cancer. Normal diverse microbial communities can protect against cancer thro-

рака. Нормалните разнообразни микробни общности могат да предпазват от рак чрез множество механизми. Бъдещите проучвания на микробиотата следва да бъдат насочени към откриване и обсъждане на механизмите за превенция на рака и перспективите за пробиотични и пребиотични стратегии за превенция и борба с рака (36).

Използвани съкращения:

KEGG – Киотска енциклопедия на гените и геномите
GEMM – Генно модифицирани миши модели
PI3K – Фосфониазит 3-киназа
KRAS – Вирусен онкогенен сарком на плъх Кирстен
NSCLC – Недребноклетъчен рак на белия дроб
MAPK – Митоген-активираща протеин киназа
ХОББ – Хронично обструктивна белодробна болест

ugh multiple mechanisms. Future studies of the microbiota should be aimed at discovering and discussing cancer prevention mechanisms and the prospects for probiotic and prebiotic strategies for cancer prevention and control (36).

Abbreviations used:

KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
GEMM – Genetically Engineered Mouse Model
PI3K – Phosphoinositide 3-kinases
KRAS – Kirsten rat sarcoma virus
NSCLC – Non-small-cell lung cancer
MAPK – Mitogen-activated protein kinase
COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Книгопис:**References:**

1. Dong Q, Chen ES, Zhao C, Jin C. Host-Microbiome Interaction in Lung Cancer. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. 2021.
2. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Vol. 336, *Science*. 2012.
3. Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*. 2016 Dec 28;17(1):163.
4. Liu F, Li J, Guan Y, Lou Y, Chen H, Xu M, et al. Dysbiosis of the Gut Microbiome is associated with Tumor Biomarkers in Lung Cancer. *Int J Biol Sci*. 2019;15(11):2381–92.
5. Tsay JCJ, Wu BG, Badri MH, Clemente JC, Shen N, Meyn P, et al. Airway Microbiota Is Associated with Upregulation of the PI3K Pathway in Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1188–98.
6. Gustafson AM, Soldi R, Anderlind C, Scholand MB, Qian J, Zhang X, et al. Airway PI3K Pathway Activation Is an Early and Reversible Event in Lung Cancer Development. *Sci Transl Med*. 2010 Apr 7;2(26).
7. Lloyd CM, Marsland BJ. Lung Homeostasis: Influence of Age, Microbes, and the Immune System. *Immunity*. 2017 Apr;46(4):549–61.
8. Palucka AK, Coussens LM. The Basis of Oncoimmunology. *Cell*. 2016 Mar;164(6):1233–47.
9. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. *Cell*. 2019 Feb;176(5):998–1013.e16.
10. Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, Camisaschi C, Bianchi F, Sommariva M, et al. Modulation of Pulmonary Microbiota by Antibiotic or Probiotic Aerosol Therapy: A Strategy to Promote Immunosurveillance against Lung Metastases. *Cell Rep*. 2018 Sep;24(13):3528–38.
11. Segal LN, Clemente JC, Tsay JCJ, Koralov SB, Keller BC, Wu BG, et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat Microbiol*. 2016 Apr 4;1(5):16031.
12. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med*. 2014 Jun 11;20(6):642–7.
13. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018 Sep 19;9.
14. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018 Dec;20(12):e12966.
15. Vaughan A, Frazer ZA, Hansbro PM, Yang IA. COPD and the gut-lung axis: the therapeutic potential of fibre. *J Thorac Dis*. 2019 Oct;11(S17):S2173–80.
16. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* (1979). 2015 Apr 3;348(6230):80–6.
17. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov 24;13(11):759–71.
18. Dzutsev A, Badger JH, Perez-Chanona E, Roy S, Salcedo R, Smith CK, et al. Microbes and Cancer. *Annu Rev Immunol*. 2017 Apr 26;35(1):199–228.
19. Cheng M, Qian L, Shen G, Bian G, Xu T, Xu W, et al. Microbiota Modulate Tumoral Immune Surveillance in Lung through a $\gamma\delta$ T17 Immune Cell-Dependent Mechanism. *Cancer Res*. 2014 Aug 1;74(15):4030–41.
20. Gui QF, Lu HF, Zhang CX, Xu ZR, Yang YH. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(2):5642–51.
21. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* (1979). 2018 Jan 5;359(6371):91–7.
22. Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2018 Nov 2;7(11).

23. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2018 Jun;29(6):1437–44.
24. Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:10–7.
25. Tsay JCJ, Wu BG, Sulaiman I, Gershner K, Schluger R, Li Y, et al. Lower Airway Dysbiosis Affects Lung Cancer Progression. *Cancer Discov*. 2021 Feb 1;11(2):293–307.
26. Peters BA, Hayes RB, Goparaju C, Reid C, Pass HI, Ahn J. The microbiome in lung cancer tissue and recurrence-free survival. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2019;28(4).
27. Zhuang H, Cheng L, Wang Y, Zhang YK, Zhao MF, Liang GD, et al. Dysbiosis of the Gut Microbiome in Lung Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Apr 18;9.
28. Liu F, Li J, Guan Y, Lou Y, Chen H, Xu M, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int J Biol Sci*. 2019;15(11).
29. Ming Li, Fang Yu. Alteration of Gut Microbiome in Lung Cancer Patients.
30. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV., Beck JA, von Muhlinen N, et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biol*. 2018 Dec 24;19(1):123.
31. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* (1979). 2020 May 29;368(6494):973–80.
32. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):3111–22.
33. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the Lung Microbiome in the “Healthy” Smoker and in COPD. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e16384.
34. Hosgood HD, Sapkota AR, Rothman N, Rohan T, Hu W, Xu J, et al. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures. *Environ Mol Mutagen*. 2014;55(8).
35. Kingsland J. Can bacteria in the lungs help treat and diagnose lung cancer? 2022 Mar 21 [cited 2023 May 16]; Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/can-bacteria-in-the-lungs-help-treat-and-diagnose-lung-cancer>
36. Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol*. 2016 Feb;43(1):97–106.

reviews

MICROBIOME IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA – PART 2

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

Кореспонденция

Д-р Мария Начева – Соколова
Отделение по пулмология
Втора МБАЛ София ЕАД
бул. Христо Ботев 120, София

Correspondence

Mariya Nacheva – Sokolova, MD
Department of Pulmonology
Second MHAT – Sofia
120 Hristo Botev Blvd., Sofia, Bulgaria

e-mail:

mariya_sp.nacheva@abv.bg

ОТ АНАТОМИЯТА ДО ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ: ТРАНСФОРМАЦИОННИТЕ РЕВОЛЮЦИИ В РЕСПИРАТОРНАТА МЕДИЦИНА

Е. Меков, Р. Петков

Катедра по белодробни болести
Медицински университет - София

Резюме

Респираторната медицина претърпява множество промени в парадигмата или „революции“, които са променили диагностиката, лечението и клиничното управление на респираторните заболявания. В тази статия се разглеждат шестте основни революции, които са оформили тази област, като се започне с анатомичната и физиологичната революция, която е установила основополагащото разбиране за структурата и функцията на дихателната система. Революцията на теорията за микроорганизмите въвежда научна основа за идентифициране на инфекциозните агенти, водещо до ваксини и антибиотици, които значително намаляват смъртността от респираторни инфекции. Появата на механичната вентилация и интензивните грижи революционизират лечението на острата дихателна недостатъчност, а напредъкът във фармакологичната и инхалаторна терапия осигурява ефективно лечение на хронични респираторни заболявания като ХОББ и астма. Революцията на молекулярната и прецизната медицина води до по-нататъшно персонализиране на грижите, като включва генетично профилиране и биологични терапии за оптимизиране на резултатите от лечението на заболявания като тежка астма и белодробен карцином.

Понастоящем шестата революция – задвижвана от изкуствения интелект (AI), телемедицината и усъвършенстваната диагностика – променя респираторната медицина, като подобрява ранното откриване на заболяванията, оптимизира терапевтичните планове чрез предиктивно моделиране и разширява достъпа до грижи чрез дистанционно наблюдение и цифрови здравни решения.

Целта на тази статия е да се разгледат основните революции в респираторната медицина, като се подчертае тяхното историческо значение, ключови иновации и въздействие върху резултатите за пациентите..

Ключови думи: респираторна медицина, медицински революции, хронични респираторни заболявания, изкуствен интелект, телемедицина, молекулярна медицина

FROM ANATOMY TO AI: THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS IN RESPIRATORY MEDICINE

E. Mekov¹, R. Petkov¹

Department of Pulmonary Diseases,
Medical Faculty, Medical University - Sofia

Abstract

Respiratory medicine has undergone multiple paradigm shifts, or "revolutions", that have transformed the diagnosis, treatment, and management of respiratory diseases. This article explores six major revolutions that have shaped the field, beginning with the anatomical and physiological revolution, which established the foundational understanding of respiratory structure and function. The germ theory revolution introduced a scientific basis for identifying infectious agents, leading to vaccines and antibiotics that significantly reduced mortality from respiratory infections. The advent of mechanical ventilation and critical care revolutionized the management of acute respiratory failure, while pharmacological and inhalation therapy advancements provided effective treatments for chronic respiratory diseases such as COPD and asthma. The molecular and precision medicine revolution has further personalized care, incorporating genetic profiling and biological therapies to optimize treatment outcomes for diseases like severe asthma and lung cancer.

Currently, the sixth revolution – driven by artificial intelligence (AI), telemedicine, and advanced diagnostics – is reshaping respiratory medicine by enhancing early disease detection, optimizing treatment plans through predictive modeling, and expanding access to care via remote monitoring and digital health solutions.

The objective of this article is to explore the major revolutions in respiratory medicine, highlighting their historical significance, key innovations, and impact on patient outcomes.

Keywords: respiratory medicine, medical revolutions, chronic respiratory diseases, artificial intelligence, telemedicine, molecular medicine

Въведение

Респираторната медицина заема ключова роля в световното здравеопазване, като се занимава с някои от най-разпространените и инвалидизиращи заболявания в света. Респираторните заболявания, включително хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), астмата, туберкулозата (ТБ), пневмонията и карциномът на белия дроб, представляват значителен дял от заболяемостта и смъртността в световен мащаб [1]. По данни на Световната здравна организация (СЗО) респираторните заболявания са сред водещите причини за смърт в световен мащаб, като само ХОББ е причина за приблизително 3,5 милиона смъртни случая годишно [2]. Тежестта на тези заболявания се засилва от фактори като замърсяване на въздуха, тютюнопушене, професионални рискове и застаряване на населението.

Исторически погледнато, респираторните заболявания повлияват на човешкото здраве и общественото развитие. Туберкулозата, често наричана „бялата чума“, опустошава населението в продължение на векове, като предизвиква първите медицински иновации и интервенции в областта на общественото здраве. През XX в. се появяват хронични респираторни заболявания като ХОББ и астма, свързани с индустриализацията и промените в околната среда. Междувременно карциномът на белия дроб се превръща във водеща причина за смърт, свързана с онкологични заболявания, което до голяма степен се дължи на употребата на тютюн [3]. Тези предизвикателства стимулират непрекъснатите иновации в респираторната медицина, водещи до трансформиращи пробиви, които предефинират диагностиката, лечението и превенцията.

Концепцията за „революции“ в медицината предоставя полезна рамка за разбиране на тези постижения. Подобно на по-обширните революции в човешката цивилизация – като селскостопанската и индустриалната революция – медицинските революции представляват промени в парадигмата, които фундаментално променят начина, по който се разбират и лекуват заболяванията. В респираторната медицина тези революции обхващат анатомични открития, появата на теорията на микроорганизмите, развитието на механичната вентилация, фармакологичните иновации и възхода на прецизната медицина. Всяка революция надгражда предходната, като отговаря на нови предизвикателства и разширява границите на познанието и грижите.

Целта на тази статия е да се разгледат основните революции в респираторната медицина, като се подчертае тяхното историческо значение, ключови иновации и въздействие върху резултатите за пациентите.

Introduction

Respiratory medicine occupies a pivotal role in global health, addressing some of the most prevalent and debilitating diseases worldwide. Respiratory conditions, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, tuberculosis (TB), pneumonia, and lung cancer, collectively account for a significant proportion of global morbidity and mortality [1]. According to the World Health Organization (WHO), respiratory diseases are among the leading causes of death globally, with COPD alone responsible for approximately 3.5 million deaths annually [2]. The burden of these diseases is exacerbated by factors such as air pollution, smoking, occupational hazards, and aging populations.

Historically, respiratory diseases have shaped human health and societal development. Tuberculosis, often referred to as the "white plague," ravaged populations for centuries, prompting early medical innovations and public health interventions. The 20th century saw the rise of chronic respiratory conditions such as COPD and asthma, linked to industrialization and environmental changes. Meanwhile, lung cancer emerged as a leading cause of cancer-related deaths, driven largely by tobacco use [3]. These challenges have spurred continuous innovation in respiratory medicine, leading to transformative breakthroughs that have redefined diagnosis, treatment, and prevention.

The concept of "revolutions" in medicine provides a useful framework for understanding these advancements. Much like the broader revolutions in human civilization – such as the Agricultural and Industrial Revolutions – medical revolutions represent paradigm shifts that fundamentally alter how diseases are understood and managed. In respiratory medicine, these revolutions have spanned anatomical discoveries, the advent of germ theory, the development of mechanical ventilation, pharmacological innovations, and the rise of precision medicine. Each revolution has built upon the previous one, addressing new challenges and expanding the frontiers of knowledge and care.

The objective of this article is to explore the major revolutions in respiratory medicine, highlighting their historical significance, key innovations, and impact on patient outcomes.

1. Анатомична и физиологична революция

Основата на респираторната медицина се крие в ранното разбиране за дихателната система, възникнало в резултат на вековни анатомични и физиологични изследвания. Тази първа революция в респираторната медицина е белязана от изучаването на човешката анатомия и постепенното изясняване на механизмите, които са в основата на дишането. Приносът на ключови фигури като Гален и Уилям Харви е от съществено значение за формирането на тези фундаментални знания.

Гален (129-216 г. сл. Хр.), виден римски лекар, е сред първите, които систематично описват анатомията на дихателната система. Чрез дисекции на животни той предполага, че белите дробове охлаждат сърцето и улесняват движението на „пневмата“ - жизненоважен дух, за който се смята, че поддържа живота [4]. Въпреки че по-късно теориите му са преразгледани, работата на Гален поставя основите на бъдещите анатомични изследвания и подчертава значението на белите дробове за поддържане на физиологичното равновесие.

През XVII в. настъпва промяна в парадигмата с работата на Уилям Харви (1578-1657 г.), който прави революция в разбирането на кръвообращението, а оттам и на дишането. В своя труд *De Motu Cordis* (1628 г.) Харви описва кръвоносната система и нейната роля за транспортиране на кръвта между сърцето и белите дробове [5]. Откритията на Харви не само разширяват физиологичните познания, но и осигуряват научна основа за разбиране на респираторните заболявания.

Въздействието на тази анатомична и физиологична революция не може да бъде преувеличено. Тя установява структурната и функционалната рамка на дихателната система, като дава възможност на следващите поколения учени и клиницисти да изследват нейната сложност. Така например откриването на алвеолите от Марчело Малпиги през XVII в. допълнително изяснява микроскопичната архитектура на белите дробове и тяхната роля в газообмена [6]. Тези ранни прозрения поставят основите на съвременната физиология на дишането и проправят пътя за бъдещи иновации в диагностиката и лечението.

2. Революцията на теорията за микроорганизмите и инфекциозните заболявания

Втората революция в респираторната медицина е катализирана от появата на теорията за микроорганизмите, която променя из основи разбирането и лечението на респираторните инфекции. Преди тази промяна на парадигмата респираторните заболявания като туберкулоза (ТБ) и пневмония често се приписват на миазми или дисбаланс на телесните течности. Новаторската работа на Ро-

1. The anatomical and physiological revolution

The foundation of respiratory medicine lies in the early understanding of the respiratory system, which emerged from centuries of anatomical and physiological inquiry. This first revolution in respiratory medicine was marked by the study of human anatomy and the gradual elucidation of the mechanisms underlying respiration. The contributions of key figures such as Galen and William Harvey were instrumental in shaping this foundational knowledge.

Galen (129–216 AD), a prominent Roman physician, was among the first to systematically describe the anatomy of the respiratory system. Through dissections of animals, he proposed that the lungs were responsible for cooling the heart and facilitating the movement of "pneuma", a vital spirit believed to sustain life [4]. Although his theories were later revised, Galen's work laid the groundwork for future anatomical studies and underscored the importance of the lungs in maintaining physiological balance.

The 17th century witnessed a paradigm shift with the work of William Harvey (1578–1657), who revolutionized the understanding of circulation and, by extension, respiration. In his work, *De Motu Cordis* (1628), Harvey described the circulatory system and its role in transporting blood between the heart and lungs [5]. Harvey's findings not only advanced physiological knowledge but also provided a scientific basis for understanding respiratory diseases.

The impact of this anatomical and physiological revolution cannot be overstated. It established the structural and functional framework of the respiratory system, enabling subsequent generations of scientists and clinicians to explore its complexities. For instance, the discovery of the alveoli by Marcello Malpighi in the 17th century further elucidated the microscopic architecture of the lungs and their role in gas exchange [6]. These early insights laid the foundation for modern respiratory physiology and paved the way for future innovations in diagnosis and treatment.

2. The germ theory and infectious disease revolution

The second revolution in respiratory medicine was catalyzed by the advent of germ theory, which fundamentally transformed the understanding and management of respiratory infections. Before this paradigm shift, respiratory diseases such as tuberculosis (TB) and pneumonia were often attributed to miasmas or imbalances in bodily humors. The groundbreaking work of Robert Koch and the subsequent development

reviews

FROM ANATOMY TO AI: THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS IN RESPIRATORY MEDICINE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

берт Кох и последвалото разработване на ваксини и антибиотици поставят началото на нова ера в контрола на инфекциозните заболявания, като значително намаляват смъртността и заболяемостта, свързани с респираторните инфекции.

Роберт Кох (1843-1910 г.), пионер в областта на микробиологията, е считан за баща на теорията за микроорганизмите. През 1882 г. Кох идентифицира *Mycobacterium tuberculosis* като причинител на туберкулоза - заболяване, което измъчва човечеството в продължение на хилядолетия [7]. Откритието му не само потвърждава микробиологичната теория на болестите, но и осигурява научна основа за диагностициране и борба с респираторните инфекции. Постулатите на Кох, набор от критерии за установяване на причинно-следствена връзка между микроорганизъм и заболяване, се превръщат в крайъгълен камък на изследванията на инфекциозните заболявания.

Въздействието на теорията за микроорганизмите върху респираторната медицина е значимо. Тя води до разработването на ваксината Bacillus Calmette-Guérin (BCG) в началото на XX век, която остава една от най-широко използваните ваксини за превенция на туберкулозата [8]. Въпреки че нейната ефикасност варира в географски план, BCG ваксината изиграва решаваща роля за намаляване на заболяемостта от туберкулоза, особено в регионите с висока заболяемост. Едновременно с това откриването на пеницилина от Александър Флеминг през 1928 г. и последвалото разработване на други антибиотици революционизира лечението на бактериалните респираторни инфекции [9]. Тези постижения отбелязват повратна точка в борбата с инфекциозните заболявания, превръщайки някогашните фатални инфекции в лечими заболявания.

Намаляването на смъртността от респираторни инфекции през този период е зашеметяващо. Например при туберкулозата, която е причина за около 25% от всички смъртни случаи в Европа през XIX в., след въвеждането на антибиотиците и мерките в областта на общественото здраве се наблюдава драматичен спад на заболяемостта и смъртността [10]. По подобен начин широката употреба на антибиотици значимо намалява тежестта на пневмонията, която е водеща причина за смърт сред децата и възрастните хора.

3. Появата на механичната вентилация и интензивните грижи

Третата революция в респираторната медицина е белязана от появата на механичната вентилация и утвърждаването на интензивните грижи като специализирана област. Този трансформиращ период е насочен към спеш-

of vaccines and antibiotics ushered in a new era of infectious disease control, significantly reducing mortality and morbidity associated with respiratory infections.

Robert Koch (1843-1910), a pioneering microbiologist, is widely regarded as the father of germ theory. In 1882, Koch identified *Mycobacterium tuberculosis* as the causative agent of TB, a disease that had plagued humanity for millennia [7]. His discovery not only validated the germ theory of disease but also provided a scientific basis for diagnosing and combating respiratory infections. Koch's postulates, a set of criteria for establishing a causal relationship between a microorganism and a disease, became a cornerstone of infectious disease research.

The impact of germ theory on respiratory medicine was profound. It led to the development of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in the early 20th century, which remains one of the most widely used vaccines for TB prevention [8]. Although its efficacy varies geographically, the BCG vaccine has played a critical role in reducing the incidence of TB, particularly in high-burden regions. Concurrently, the discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928 and the subsequent development of other antibiotics revolutionized the treatment of bacterial respiratory infections [9]. These advancements marked a turning point in the fight against infectious diseases, transforming once-fatal conditions into treatable illnesses.

The reduction in mortality from respiratory infections during this period was staggering. For example, TB, which was responsible for approximately 25% of all deaths in Europe during the 19th century, saw a dramatic decline in incidence and mortality following the introduction of antibiotics and public health measures [10]. Similarly, the widespread use of antibiotics significantly reduced the burden of pneumonia, a leading cause of death among children and the elderly.

3. The advent of mechanical ventilation and critical care

The third revolution in respiratory medicine was marked by the advent of mechanical ventilation and the establishment of critical care as a specialized field. This transformative period addressed the urgent need for effective manage-

ната нужда от ефективно лечение на острата дихателна недостатъчност – състояние, което преди това е свързано с висока смъртност. Разработването на механични вентилатори и появата на отделенията за интензивно лечение (ICU) в средата на XX век революционизира лечението на дихателната недостатъчност.

Ключов момент в тази революция е епидемията от полиомиелит през 50-те години на миналия век, която подчертава острата нужда от усъвършенствана дихателна поддръжка. Полиомиелитът, вирусно заболяване, което може да причини парализа на дихателните мускули, оставя много пациенти неспособни да дишат самостоятелно. Въвеждането на апарати за изкуствена вентилация, като например „железен бял дроб“, а по-късно и съвременния механичен вентилатор, осигурява животоспасяваща подкрепа за тези пациенти [11]. Железният бял дроб, ранна форма на вентилация с негативно налягане, е от съществено значение в началните фази на епидемията. Разработването на вентилатори с положително налягане, които подават въздух директно в белите дробове чрез ендотрахеална тръба, обаче представлява значителен технологичен напредък и се превръща в стандарт за лечение на дихателна недостатъчност [12].

Епидемията от полиомиелит стимулира и създаването на отделения за интензивно лечение, предназначени за лечение на критично болни пациенти. Тези звена обединяват мултидисциплинарни екипи от здравни специалисти, модерно оборудване за наблюдение и животоподдържащи технологии, създавайки среда, в която пациентите с дихателна недостатъчност могат да получат комплексни грижи [13]. Моделът на интензивните отделения не само подобрява резултатите за пациентите с полиомиелит, но и постави началото на клиничното поведение на други критични състояния, като синдром на остра дихателна недостатъчност (ARDS), тежка пневмония и следоперативни дихателни усложнения.

Въздействието на механичната вентилация и интензивните грижи върху респираторната медицина е значително. Например смъртността от остра дихателна недостатъчност намалява значително с широкото разпространение на механичните вентилатори и протоколите на интензивните отделения [14]. Освен това напредъкът в технологиите на вентилаторите, като например разработването на режими като вентилация с pressure support и високочестотна осцилираща вентилация, допълнително усъвършенства клиничното поведение на дихателната недостатъчност, свеждайки до минимум усложнения като вентилатор-индуцирано белодробно увреждане [15].

ment of acute respiratory failure, a condition that had previously been associated with high mortality rates. The development of mechanical ventilators and the rise of intensive care units (ICUs) during the mid-20th century revolutionized the treatment of respiratory failure.

A pivotal moment in this revolution was the polio epidemic of the 1950s, which underscored the dire need for advanced respiratory support. Polio, a viral disease that can cause paralysis of the respiratory muscles, left many patients unable to breathe independently. The introduction of pressure ventilators, such as the "iron lung" and later the modern mechanical ventilator, provided life-saving support for these patients [11]. The iron lung, an early form of negative-pressure ventilation, was instrumental during the initial phases of the epidemic. However, the development of positive-pressure ventilators, which deliver air directly into the lungs via an endotracheal tube, represented a significant technological advancement and became the standard of care for respiratory failure [12].

The polio epidemic also catalyzed the establishment of intensive care units, dedicated to the management of critically ill patients. These units brought together multidisciplinary teams of healthcare professionals, advanced monitoring equipment, and life-support technologies, creating an environment where patients with respiratory failure could receive comprehensive care [13]. The ICU model not only improved outcomes for polio patients but also set the stage for the management of other critical conditions, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), severe pneumonia, and post-surgical respiratory complications.

The impact of mechanical ventilation and critical care on respiratory medicine has been profound. For example, the mortality rate from acute respiratory failure decreased significantly with the widespread adoption of mechanical ventilators and ICU protocols [14]. Moreover, advancements in ventilator technology, such as the development of modes like pressure support ventilation and high-frequency oscillatory ventilation, have further refined the management of respiratory failure, minimizing complications such as ventilator-induced lung injury [15].

reviews

FROM ANATOMY TO AI: THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS IN RESPIRATORY MEDICINE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

4. Революция във фармакологичната и инхалаторната терапия

Четвъртата революция в респираторната медицина се характеризира с разработването на фармакологични терапии и усъвършенствани инхалаторни устройства, които променят клиничното поведение при хроничните респираторни заболявания.

Въвеждането на бета-агонистите в средата на XX век бележи повратна точка в лечението на обструктивните белодробни заболявания. Краткодействащите бета-агонисти (SABA) осигуряват бързо облекчаване на бронхоконстрикцията, докато дългодействащите бета-агонисти (LABA) предлагат продължителен контрол на симптомите [16]. Разработването на инхалаторни кортикостероиди (ICS) допълнително усъвършенства лечението на астмата и ХОББ. ICS се превръщат в крайъгълен камък на поддържащата терапия, особено при пациентите с астма, като намаляват честотата и тежестта на екзацербациите [17].

Комбинацията от LABA и ICS в един инхалатор представлява значителна иновация в респираторната фармакология. Тези комбинирани терапии синергично се справят както с възпалението, така и с бронхоконстрикцията, като предлагат по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията [18]. Оттогава насам насоките на Глобалната инициатива за астма (GINA) и Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD) одобряват комбинираните терапии като основен метод за лечение на астма и ХОББ.

Разработването на дозираните инхалатори (MDI) и инхалаторите със сух прах (DPI) прави революция в доставянето на медикаменти, като гарантира, че медикаментите достигат до белите дробове прецизно и с минимални системни странични ефекти. MDI инхалаторите, които доставят премерена доза медикамент чрез пропелант, стават широко достъпни през 50-те години на миналия век и остават популярен избор за много пациенти. DPI, които разчитат на инхалирането на пациента, за да диспергират медикамента, предлагат алтернатива за тези, които имат затруднения в координацията, необходима за употребата на MDI. Тези устройства подобряват придържането към терапията и резултатите.

Въздействието на фармакологичната и инхалаторната терапия върху респираторната медицина е значително. Широката употреба на ICS и комбинирани терапии е свързана със значително намаляване на хоспитализациите и смъртността, свързани с астма [19]. По подобен начин въвеждането на дългодействащи бронходилататори и ICS подобрява белодробната функция и качеството на живот на пациентите с ХОББ [20]. Тези постижения не само облекчават симптомите, но и намаляват икономическата тежест на хроничните респираторни заболявания.

4. The pharmacological and inhalation therapy revolution

The fourth revolution in respiratory medicine was characterized by the development of pharmacological therapies and advanced inhalation devices, which transformed the management of chronic respiratory diseases.

The introduction of beta-agonists in the mid-20th century marked a turning point in the treatment of obstructive lung diseases. Short-acting beta-agonists (SABAs) provided rapid relief of bronchoconstriction, while long-acting beta-agonists (LABAs) offered sustained symptom control [16]. The development of inhaled corticosteroids (ICS) further advanced the management of asthma and COPD. ICS became a cornerstone of maintenance therapy, particularly for patients with asthma, by reducing the frequency and severity of exacerbations [17].

The combination of LABA and ICS in a single inhaler represented a significant innovation in respiratory pharmacology. These combination therapies synergistically address both inflammation and bronchoconstriction, offering superior efficacy compared to monotherapy [18]. The Global Initiative for Asthma (GINA) and the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines have since endorsed combination therapies as a mainstay of treatment for asthma and COPD.

The development of metered-dose inhalers (MDIs) and dry powder inhalers (DPIs) revolutionized drug delivery, ensuring that medications reach the lungs with precision and minimal systemic side effects. MDIs, which deliver a measured dose of medication via a propellant, became widely available in the 1950s and remain a popular choice for many patients. DPIs, which rely on the patient's inhalation to disperse the medication, offer an alternative for those who struggle with the coordination required for MDI use. These devices have improved adherence and outcomes.

The impact of pharmacological and inhalation therapy on respiratory medicine has been profound. The widespread use of ICS and combination therapies has been associated with a significant reduction in asthma-related hospitalizations and mortality [19]. Similarly, the introduction of long-acting bronchodilators and ICS has improved lung function and quality of life for patients with COPD [20]. These advancements have not only alleviated symptoms but also reduced the economic burden of chronic respiratory diseases on healthcare systems.

раторни заболявания върху системите на здравеопазването.

5. Революцията в молекулярната и прецизната медицина

Петата революция в респираторната медицина се определя от навлизането на молекулярната и прецизната медицина, която трансформира лечението на сложните респираторни заболявания чрез таргетни терапии и персонализирани подходи. Тази промяна на парадигмата, обусловена от напредъка в геномиката, молекулярната биология и биотехнологиите, позволява разработването на терапии, съобразени със специфичните генетични, молекулярни и имунологични профили на отделните пациенти. Основните етапи в тази революция включват въвеждането на биологични медикаменти за тежка астма и употребата на генетично профилиране за карцином на белия дроб, които значително подобряват резултатите за пациенти с предходно рефрактерни състояния.

Един от най-забележителните успехи в тази революция е разработването на биологични терапии за тежка астма. Тези терапии, които включват моноклонални антитела, са насочени към специфични пътища, участващи в патогенезата на астмата. Например omalizumab, антитяло срещу имуноглобулин Е (IgE), доказано намалява екзацербациите и подобрява контрола на симптомите при пациенти с тежка алергична астма [21]. По подобен начин mepolizumab и benralizumab, които са насочени срещу interleukin-5 (IL-5), демонстрират ефикасност при намаляване на екзацербациите и зависимостта от кортикостероиди при пациенти с еозинофилна астма [22,23]. Тези биологични медикаменти представляват значително отклонение от традиционните универсални подходи, като предлагат персонализирани възможности за лечение на пациенти със специфични фенотипни и ендотипни характеристики.

В областта на белодробния карцином интегрирането на генетичното профилиране и таргетните терапии революционизира парадигмите за лечение. Идентифицирането на драйверни мутации, като например мутации на рецептора за епидермален растежен фактор (EGFR) и пренареждания на киназата на анапластичния лимфом (ALK), дава възможност за разработване на таргетни терапии, като например erlotinib и crizotinib [24]. Доказано е, че тези терапии подобряват преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб, които притежават специфични генетични изменения. Освен това появата на чекпойнт инхибитори като pembrolizumab и nivolumab допълнително разширява терапевтичния арсенал, пред-

5. The molecular and precision medicine revolution

The fifth revolution in respiratory medicine is defined by the advent of molecular and precision medicine, which has transformed the treatment of complex respiratory diseases through targeted therapies and personalized approaches. This paradigm shift, driven by advances in genomics, molecular biology, and biotechnology, has enabled the development of therapies tailored to the specific genetic, molecular, and immunological profiles of individual patients. Key milestones in this revolution include the introduction of biologics for severe asthma and the use of genetic profiling for lung cancer, which have significantly improved outcomes for patients with previously refractory conditions.

One of the most notable advancements in this revolution is the development of biological therapies for severe asthma. These therapies, which include monoclonal antibodies, target specific pathways involved in the pathogenesis of asthma. For example, omalizumab, an anti-immunoglobulin E (IgE) antibody, has been shown to reduce exacerbations and improve symptom control in patients with severe allergic asthma [21]. Similarly, mepolizumab and benralizumab, which target interleukin-5 (IL-5), have demonstrated efficacy in reducing exacerbations and corticosteroid dependence in patients with eosinophilic asthma [22,23]. These biologics represent a significant departure from traditional one-size-fits-all approaches, offering personalized treatment options for patients with specific phenotypic and endotypic characteristics.

In the field of lung cancer, the integration of genetic profiling and targeted therapies has revolutionized treatment paradigms. The identification of driver mutations, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements, has enabled the development of targeted therapies like erlotinib and crizotinib, respectively [24]. These therapies have been shown to improve progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific genetic alterations. Additionally, the advent of immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab and nivolumab, has further expanded the therapeutic arsenal, offering durable responses in patients with high programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression [25].

лагайки трайни отговори при пациенти с висока експресия на лиганд 1 на програмираната смърт (PD-L1) [25].

Ефектът на молекулярната и прецизната медицина върху респираторните грижи е значимо. При пациентите с тежка астма биологичните средства намаляват екзацербациите, хоспитализациите и необходимостта от системни кортикостероиди, като значително подобряват качеството на живот [26]. При карцинома на белия дроб таргетните терапии и имунотерапиите превръщат едно фатално заболяване в състояние с потенциално управляема хроничност за много пациенти [27]. Тези постижения подчертават важността на разбирането на механизмите на заболяването на молекулярно ниво и адаптирането на лечението към индивидуалните профили на пациентите.

6. AI, телемедицина и усъвършенствана диагностика

Шестата революция в респираторната медицина се дължи на интегрирането на изкуствения интелект (AI), телемедицината и усъвършенстваната диагностика. Тези нововъзникващи технологии дават възможност за преминаване към проактивно, персонализирано и достъпно здравеопазване, като се справят с дългогодишните предизвикателства в диагностиката, наблюдението и клиничното поведение на респираторните заболявания. Чрез използване на AI за анализ на изображения и прогностично моделиране, разширяване на достъпа чрез телемедицина и повишаване на диагностичната прецизност с помощта на преносими устройства и откриване на биомаркери, тази революция е на път да предефинира респираторната медицина през XXI век.

Изкуственият интелект се превръща в мощен инструмент за диагностика в пулмологията, особено при анализ на медицински изображения. Алгоритмите на изкуствения интелект, особено тези, които се основават на deep learning, демонстрират забележителна точност при интерпретирането на рентгенови снимки на гръдния кош и компютърни томографии (КТ) за състояния като карцином на белия дроб, пневмония и белодробна фиброза [28]. Например, разработени са системи с AI, които откриват карцином на белия дроб в ранен стадий с чувствителност и специфичност, сравними с тези на специалистите по образна диагностика или дори надвишаващи ги [29]. Освен в образната медицина, AI се използва за предиктивно моделиране за идентифициране на пациенти с риск от екзацербации при ХОББ и астма. Анализирайки големи масиви от данни, включително електронни здравни досиета (EHR) и данни от мониторинг в реално време, AI може да прогнозира екзацербации

The impact of molecular and precision medicine on respiratory care has been profound. For patients with severe asthma, biologics have reduced exacerbations, hospitalizations, and the need for systemic corticosteroids, significantly improving quality of life [26]. In lung cancer, targeted therapies and immunotherapies have transformed a once uniformly fatal disease into a condition with potentially manageable chronicity for many patients [27]. These advancements underscore the importance of understanding disease mechanisms at the molecular level and tailoring treatments to individual patient profiles.

6. AI, telemedicine, and advanced diagnostics

The sixth revolution in respiratory medicine is being driven by the integration of artificial intelligence (AI), telemedicine, and advanced diagnostics. These emerging technologies are enabling a shift toward proactive, personalized, and accessible healthcare, addressing longstanding challenges in the diagnosis, monitoring, and management of respiratory diseases. By leveraging AI for imaging analysis and predictive modeling, expanding access through telemedicine, and enhancing diagnostic precision with wearable devices and biomarker discovery, this revolution is poised to redefine respiratory medicine in the 21st century.

Artificial intelligence has emerged as a powerful tool in respiratory diagnostics, particularly in the analysis of medical imaging. AI algorithms, particularly those based on deep learning, have demonstrated remarkable accuracy in interpreting chest X-rays and computed tomography (CT) scans for conditions such as lung cancer, pneumonia, and pulmonary fibrosis [28]. For example, AI systems have been developed to detect early-stage lung cancer with sensitivity and specificity comparable to, or even exceeding, that of human radiologists [29]. Beyond imaging, AI is being used for predictive modeling to identify patients at risk of exacerbations in COPD and asthma. By analyzing large datasets, including electronic health records (EHRs) and real-time monitoring data, AI can predict exacerbations and optimize treatment plans, enabling timely interventions and reducing hospitalizations [30].

циите и да оптимизира планове за лечение, което позволява навременни интервенции и намаляване на хоспитализациите [30].

Телемедицината се превръща в крайъгълен камък на съвременните респираторни грижи, особено след пандемията от COVID-19. Платформите за телемедицина улесняват виртуалните консултации, дистанционното наблюдение и обучението на пациентите, което прави респираторните грижи по-достъпни, особено за хората в селските райони или в районите с недостатъчно здравно обслужване [31]. При пациенти с хронични респираторни заболявания телемедицината дава възможност за непрекъснато наблюдение на симптомите и белодробната функция, което намалява необходимостта от чести лични посещения. Този подход не само подобрява удобството на пациентите, но и повишава придържането към терапевтичните схеми и ранното откриване на прогресията на заболяването.

Разработването на преносими устройства и технологии за мониторинг в реално време води до революция в начина на клинично управление на респираторните заболявания. Преносимите сензори осигуряват непрекъснати данни за белодробната функция, кислородната сатурация и физическата активност, което позволява персонализирани и основани на данни грижи [32]. Тези устройства дават възможност на пациентите да поемат активна роля в клиничното поведение на своите състояния, като същевременно предоставят на лекарите информация, която може да бъде използвана. Освен това напредъкът в откриването на биомаркери позволява идентифицирането на нови диагностични и прогностични маркери за респираторни заболявания. Например откриването на специфични биомаркери в кондензат от издишан въздух или кръвни проби може да улесни ранното диагностициране на карцином на белия дроб или да прогнозира екзацербациите при ХОББ [33].

Дискусия

Петте революции в респираторната медицина обхващат анатомичните и физиологичните открития, теорията на микроорганизмите, механичната вентилация, фармакологичните постижения и прецизната молекулярна медицина, като всяка от тях е изградена върху основите, положени от техните предшественици. Анатомичната и физиологичната революция осигурява фундаменталното разбиране на структурата и функцията на дихателната система, което дава възможност за последващи пробиви в контрола на инфекциозните заболявания, интензивните грижи и разработването на медикаменти. Революцията на теорията на микроорганизмите въвежда концепцията за целенасочени интервенции

Telemedicine has become a cornerstone of modern respiratory care, particularly in the wake of the COVID-19 pandemic. Telemedicine platforms facilitate virtual consultations, remote monitoring, and patient education, making respiratory care more accessible, especially for individuals in rural or underserved areas [31]. For patients with chronic respiratory conditions, telemedicine enables continuous monitoring of symptoms and lung function, reducing the need for frequent in-person visits. This approach not only improves patient convenience but also enhances adherence to treatment regimens and early detection of disease progression.

The development of wearable devices and real-time monitoring technologies has revolutionized the way respiratory diseases are managed. Wearable sensors provide continuous data on lung function, oxygen saturation, and physical activity, allowing for personalized and data-driven care [32]. These devices empower patients to take an active role in managing their conditions while providing clinicians with actionable insights. Additionally, advances in biomarker discovery are enabling the identification of novel diagnostic and prognostic markers for respiratory diseases. For instance, the detection of specific biomarkers in exhaled breath condensate or blood samples can facilitate early diagnosis of lung cancer or predict exacerbations in COPD [33].

Discussion

The five revolutions in respiratory medicine – spanning anatomical and physiological discoveries, germ theory, mechanical ventilation, pharmacological advancements, and molecular precision medicine – have each built upon the foundations laid by their predecessors. The anatomical and physiological revolution provided the fundamental understanding of respiratory structure and function, enabling subsequent breakthroughs in infectious disease control, critical care, and drug development. The germ theory revolution introduced the concept of targeted interventions against pathogens, which later informed the development of antibiotics and vaccines. The advent of mechanical ventilation and critical care addressed acute respiratory

срещу патогени, която по-късно служи като основа за разработването на антибиотици и ваксини. С появата на механичната вентилация и интензивните грижи се постига резултат с проблема с острата дихателна недостатъчност – предизвикателство, което става все по-актуално със застаряването на населението и разпространението на хроничните заболявания. Революцията във фармакологичната и инхалаторната терапия усъвършенства клиничното управление на хроничните респираторни заболявания, като подготвя почвата за революцията в молекулярната и прецизната медицина, която персонализира лечението чрез биологични средства и генетично профилиране.

Възникващата шеста революция, задвижвана от AI, телемедицината и усъвършенствената диагностика, представлява естествено развитие на тази траектория. Като използва резултатите, базирани на данни, и цифрови технологии, тази революция може да се справи с дългогодишни предизвикателства в областта на респираторните грижи, като ранно откриване на заболявания, дистанционно наблюдение на пациентите и оптимизиране на персонализираното лечение.

Бъдещи насоки: спекулации за седмата революция

Седмата революция в респираторната медицина може да се характеризира с революционни иновации в областта на нанотехнологиите, регенеративната медицина и интерфейсите мозък-бял дроб, наред с други области. Въпреки че тези възможности остават спекулативни, те подчертават потенциала за продължаване на иновациите в респираторната медицина.

Наночастиците биха могли да се използват за целенасочено доставяне на медикаменти, като се сведат до минимум системните странични ефекти и се постигне максимална терапевтична ефикасност [34]. Например, наночастиците биха могли да доставят химиотерапия директно до клетките на белодробния рак, като същевременно запазват здравата тъкан.

Напредъкът в инженерството на белодробната тъкан и терапията със стволови клетки може да позволи възстановяването или заместването на увредена белодробна тъкан при състояния като ХОББ и белодробна фиброза [35]. Биоинженерните бели дробове, отгледани от клетки на пациента, един ден могат да премахнат нуждата от донорски органи.

Новите изследвания на оста мозък-бял дроб показват, че нервните сигнали могат да играят роля в регулирането на дихателната функция [36]. Бъдещите технологии биха могли да използват тази връзка за разработване

failure, a challenge that became increasingly relevant as populations aged and chronic diseases proliferated. The pharmacological and inhalation therapy revolution refined the management of chronic respiratory conditions, setting the stage for the molecular and precision medicine revolution, which has personalized treatment through biologics and genetic profiling.

The emerging sixth revolution, driven by artificial intelligence (AI), telemedicine, and advanced diagnostics, represents a natural progression in this trajectory. By leveraging data-driven insights and digital technologies, this revolution is addressing longstanding challenges in respiratory care, such as early disease detection, remote patient monitoring, and personalized treatment optimization.

Future directions: speculating on the seventh revolution

The seventh revolution in respiratory medicine may be characterized by groundbreaking innovations in nanotechnology, regenerative medicine, and brain-lung interfaces, among other areas. While these possibilities remain speculative, they underscore the potential for continued innovation in respiratory medicine.

Nanoparticles could be used for targeted drug delivery, minimizing systemic side effects and maximizing therapeutic efficacy [34]. For example, nanocarriers could deliver chemotherapy directly to lung cancer cells while sparing healthy tissue.

Advances in lung tissue engineering and stem cell therapy could enable the repair or replacement of damaged lung tissue in conditions such as COPD and pulmonary fibrosis [35]. Bioengineered lungs, grown from a patient's cells, may one day eliminate the need for donor organs.

Emerging research on the brain-lung axis suggests that neural signals may play a role in regulating respiratory function [36]. Future technologies could harness this connection to develop novel therapies for respiratory diseases,

на нови терапии за респираторни заболявания, като например невронни импланти, които модулират моделите на дишане при пациенти с централна сънна апнея.

Интегрирането на данни от геномиката, протеомиката и метаболомиката би могло да даде възможност за безпрецедентна прецизност при диагностицирането и лечението на респираторни заболявания. Например, мултиомичното профилиране може да идентифицира нови биомаркери за ранно откриване на заболяването или да прогнозира индивидуалния отговор на специфични терапии.

Роботизираните системи, управлявани от изкуствен интелект, биха могли да извършват минимално инвазивни белодробни операции с несравнима прецизност, като намалят времето за възстановяване и подобрят резултатите [28]. Освен това AI може да улесни откриването на нови медикаменти и терапевтични цели чрез усъвършенствано компютърно моделиране.

Заклучение

Историята на респираторната медицина е свидетелство за силата на научните иновации и способността им да променят грижите за пациентите. От ранните анатомични изследвания на Гален и Харви до разработването на биологични средства и таргетни терапии, тези революции колективно намаляват смъртността, подобряват качеството на живот и разширяват хоризонтите на възможните респираторни грижи.

Шестата революция, задвижвана от изкуствения интелект, телемедицината и усъвършенстваната диагностика, представлява нова граница в респираторната медицина. Като използва силата на технологиите, основани на данни, тази революция обещава да подобри още повече ранното откриване на заболяванията, да персонализира терапевтичните стратегии и да разшири достъпа до грижи.

such as neural implants that modulate breathing patterns in patients with central sleep apnea.

The integration of genomics, proteomics, and metabolomics data could enable unprecedented precision in diagnosing and treating respiratory diseases. For example, multi-omics profiling could identify novel biomarkers for early disease detection or predict individual responses to specific therapies.

AI-driven robotic systems could perform minimally invasive lung surgeries with unparalleled precision, reducing recovery times and improving outcomes [28]. Additionally, AI could facilitate the discovery of new drugs and therapeutic targets through advanced computational modeling.

Conclusion

The history of respiratory medicine is a testament to the power of scientific innovation and its ability to transform patient care. From the early anatomical studies of Galen and Harvey to the development of biologics and targeted therapies, these revolutions have collectively reduced mortality, improved quality of life, and expanded the horizons of what is possible in respiratory care.

The sixth revolution, driven by AI, telemedicine, and advanced diagnostics, represents a new frontier in respiratory medicine. By harnessing the power of data-driven technologies, this revolution promises to further enhance early disease detection, personalize treatment strategies, and expand access to care.

Книгопис:

References:

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. World Health Organization (WHO). (2023). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Retrieved from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. West JB. (2014). Galen and the beginnings of Western physiology. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(2), L121–L128. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00123.2014>
5. Ribatti D. (2009). William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *Journal of Angiogenesis Research*, 1(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2040-2384-1-3>
6. West JB. (2015). Marcello Malpighi and the discovery of the pulmonary capillaries and alveoli. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 308(3), L216–L220. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00016.2014>
7. Kaufmann SH, Winau F. (2005). From bacteriology to immunology: The dualism of specificity. *Nature Immunology*, 6(11), 1063–66. <https://doi.org/10.1038/ni1105-1063>
8. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. (2011). The BCG World Atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Medicine*, 8(3), e1001012. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001012>
9. Aminov RI. (2010). A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
10. Daniel TM. (2006). The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(11), 1862–70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
11. Trubuhovich RV. (2006). History of mouth-to-mouth rescue breathing. Part 2: The 20th century. *Critical Care and Resuscitation*, 8(2), 157–71.
12. Slutsky AS. (2015). History of mechanical ventilation: From vesalius to ventilator-induced lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(10), 1106–15. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0421PP>
13. Vincent JL. (2013). Critical care: Where have we been and where are we going? *Critical Care*, 17(Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/cc11500>
14. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. (2002). Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA*, 287(3), 345–55. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.345>
15. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. (2017). Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), 438–42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>
16. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. (2012). Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 450–504. <https://doi.org/10.1124/pr.111.004580>
17. Barnes PJ. (2010). Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals*, 3(3), 514–40. <https://doi.org/10.3390/ph3030514>
18. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*, 31(1), 143–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>
19. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. (2000). Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *New England Journal of Medicine*, 343(5), 332–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430504>
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. www.goldcopd.org
21. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. (2005). The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*, 60(3), 302–8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x>

22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1198–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
23. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2115–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
24. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553(7689), 446–54. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
26. Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, et al. Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma. *Biomedicines*, 2021;9(9):1108. doi: 10.3390/biomedicines9091108.
27. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. (2017). Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments. *The Lancet*, 389(10066), 299–311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30958-8)
28. Topol EJ. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
29. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. (2019). End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nature Medicine*, 25(6), 954–61. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
30. Shah SA, Velardo C, Farmer A, Tarassenko L. Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Prediction Using a Digital Health System. *J Med Internet Res*. 2017;19(3):e69. doi: 10.2196/jmir.7207.
31. Doraiswamy S, Abraham A, Mamtani R, Cheema S. (2020). Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic: Scoping review. *Journal of Medical Internet Research*, 22(12), e24087. <https://doi.org/10.2196/24087>
32. Chan AH, Reddel HK, Apter A, Eakin M, Riekert K, Foster JM. Adherence monitoring and e-health: how clinicians and researchers can use technology to promote inhaler adherence for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):446–54. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.015.
33. Fens N, de Nijs SB, Peters S, et al. (2011). Exhaled air molecular profiling in relation to inflammatory subtype and activity in COPD. *European Respiratory Journal*, 38(6), 1301–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032911>
34. Omlor AJ, Nguyen J, Bals R, et al. (2015). Nanotechnology in respiratory medicine. *Respir Res* 16, 64. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0223-5>
35. Wagner DE, Bonenfant NR, Sokocevic D, et al. (2014). Three-dimensional scaffolds of acellular human and porcine lungs for high throughput studies of lung disease and regeneration. *Biomaterials*, 35(9):2664–79. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.078.
36. Mazzone SB, Undem BJ. (2016). Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiological Reviews*, 96(3), 975–1024. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2015>

reviews

FROM ANATOMY TO AI: THE TRANSFORMATIVE REVOLUTIONS IN RESPIRATORY MEDICINE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 1
May 2025

Кореспонденция

Доц. д-р Евгени Меков, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, 1431
София

Correspondence

Assoc. Prof. Evgeni Mekov, MD, PhD
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd, 1431
Sofia, Bulgaria

e-mail:

evgeni.mekov@gmail.com

ТЮТЮНОПУШЕНЕ ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ И РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Н. Янев, Д. Димитрова, Д. Костадинов

Медицински университет София
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
Бронхологично отделение

Резюме

Тютюневата експозиция от ранна възраст увеличава риска от развитие на рак на белия дроб в по-късен етап от живота и може да се разглежда и като независим рисков фактор. Ранното пушене усилва вредните ефекти на дима и ускорява началото на канцерогенния процес.

Експертите в областта на здравеопазването са единодушни, че предотвратяването на пушенето в младата възраст и бързото отказване от него са основни стратегии за справяне с настоящата пандемия от рак на белия дроб в зряла възраст.

Мерките, заложи в Рамковата конвенция на Световната здравна организация за контрол на тютюна, предлагат ефективен подход за създаване на свят без тютюнев дим и прекратяване на заболяванията, свързани с тютюнопушенето, която трябва да бъде внедрена и в България.

SMOKING FROM CHILDHOOD AND LUNG CANCER

N. Yanev, D. Dimitrova, D. Kostadinov

Medical University of Sofia
University Hospital "St. Ivan Rilski"
Bronchology Department

Abstract

Early exposure to tobacco increases the risk of developing lung cancer later in life and can be considered an independent risk factor. Early smoking enhances the harmful effects of smoke and accelerates the onset of the carcinogenic process.

Health experts agree that preventing smoking at a young age and quitting smoking quickly are key strategies in tackling the current lung cancer pandemic in adulthood.

The measures outlined in the World Health Organization's Framework Convention on Tobacco Control offer an effective approach to creating a smoke-free world and eliminating smoking-related diseases, which should also be implemented in Bulgaria.

Въведение

Тютюнопушенето често се разглежда като педиатричен проблем (1). Всеки ден между 82 000 и 99 000 млади хора започват да пушат, като 80% от тях са от държави с ниски доходи (2). Ако настоящите тенденции продължат, над 200 милиона млади хора под 20 години ще загинат преждевременно от заболявания, свързани с тютюнопушенето.

Непосредствените здравни ефекти върху децата включват по-високи нива на кашлица, умора и задух в сравнение с техни връстници, които не пушат. Пушачите също са по-податливи на алергии, респираторни и ушни инфекции, повишен риск от астма и нарушение в растежа на белите дробове (3).

Ранната експозиция на тютюнев дим увеличава риска от рак на белия дроб и сърдечно-съдови заболявания (4) през целия живот.

Тютюнопушенето води до рак на различни органи, включително устната кухина, носа, белите дробове, панкреаса, пикочния мехур и други.

Освен дълготрайните промени в ДНК, възможността за обратимост на раковия риск след спиране на тютюнопушенето показва участието на епигенетични фактори в канцерогенезата. Съществува вероятност за „критичен период“, когато белодробната тъкан е особено податлива на канцерогенезата. Ранният старт на тютюнопушене може да е самостоятелен рисков фактор или да повлиява чрез удължаване на времето на излагане на тютюнев дим, а това е ключът към овладяване на глобалната пандемия от рак на белия дроб.

Създаването на здравна стратегия за ограничаване на тютюнопушенето (активно и пасивно) от детска възраст може да намали заболяемостта и смъртността от рак на белия дроб.

Тютюнът и пандемията от рак на белия дроб

Тютюнопушенето има дълга история, като първоначално е било използвано в религиозни ритуали още през 6000 г. пр.н.е. Тютюнът става широко разпространен след 1492 г., когато Колумб наблюдава местните жители да пушат.

През XVII-XIX век, лекарите вярвали в лечебните свойства на тютюна, но през 1670 г. холандският анатом Кекеринг посочва доказателства за връзката между пушенето и белодробните заболявания (5).

През следващите векове тютюнопушенето се разпространява в Европа и по света, като започва да води до „пандемия от заболявания“, свързани с тютюна през XX век (6).

Introduction

Smoking is often considered a pediatric problem (1). Every day, between 82,000 and 99,000 young people start smoking, with 80% of them from low-income countries (2). If current trends continue, more than 200 million young people under 20 years old will die prematurely from smoking-related diseases.

The immediate health effects on children include higher levels of coughing, fatigue, and shortness of breath compared to their non-smoking peers. Smokers are also more susceptible to allergies, respiratory and ear infections, an increased risk of asthma, and impaired lung growth (3).

Early exposure to tobacco smoke increases the risk of lung cancer and cardiovascular diseases (4) throughout life.

Smoking leads to cancer in various organs, including the oral cavity, nose, lungs, pancreas, bladder, and others.

In addition to long-term DNA changes, the reversibility of cancer risk after quitting smoking suggests the involvement of epigenetic factors in carcinogenesis. There is a likelihood of a "critical period" when lung tissue is particularly susceptible to carcinogenesis. Early smoking initiation may be an independent risk factor or exert its effect by prolonging the duration of exposure to tobacco smoke, which is the key to controlling the global lung cancer pandemic. Developing a health strategy to limit smoking (both active and passive) from childhood could reduce lung cancer morbidity and mortality.

Tobacco and the Lung Cancer Pandemic

Smoking has a long history, initially used in religious rituals as early as 6000 BC. Tobacco became widespread after 1492 when Columbus observed indigenous people smoking.

Between the 17th and 19th centuries, doctors believed in the medicinal properties of tobacco, but in 1670, Dutch anatomist Kekerling pointed out evidence of the link between smoking and lung diseases (5).

Over the following centuries, smoking spread across Europe and the world, leading to a "pandemic of tobacco-related diseases" in the 20th century (6).

През XX век научните изследвания окончателно установяват, че основният етиологичен фактор за рак на белия дроб е тютюнопушенето (5). Данните показват, че ракът на белия дроб убива около 1,5 милиона души годишно и броят на жертвите ще нарасне значително през следващите десетилетия, а 95% от тези случаи са предотвратими чрез спиране на експозицията на цигарен дим – както активен, така и пасивен (7).

Възраст на започване на тютюнопушенето

Ранната употреба на тютюн е свързана с множество здравни последици, които се проявяват почти незабавно, като увреждане на дихателната и сърдечно-съдовата система, но също така и развитие на рак на белия дроб е много по-вероятно сред тези групи, които започват да пушат в младежка възраст (8).

Данни от National Survey on Drug Use and Health (2010) показват, че всеки ден около 3800 млади хора под 18 години „запалват първата си цигара“, като около 1000 от тях стават редовни пушачи (9). Пристрастяването към цигарите се развива много по-бързо от очакваното, като някои младежи проявяват признаци на зависимост само ден след първото вдишване на цигарен дим (10). Това обяснява защо много младежи, които започват да пушат, не могат да се откажат дори след опити (10).

В нашата страна над 80% от възрастните пушачи стартират тютюнопушенето в юношеските си години (11), а ако не започнат да пушат до края на юношеството, вероятността да станат пушачи като възрастни е малка (8).

Литературни данни сочат, че пиковите години за започване на тютюнопушене са между 11 и 13 години (8, 12), а според друго проучване, 8,8% от учениците в 8-ми клас са „опитали цигара“ още в 5-и клас (на 10-11 години), като повече от една трета стават редовни пушачи преди да завършат гимназията (13).

В България над 40,0% от учениците запалват първата си цигара на 14-15 години, а един от всеки шест юноша е активен пушач. По анкетни данни повече от половината ученици пушат интензивно – над 6 цигари на ден, като преобладават момчетата, а признаци за сериозна зависимост (запалване на цигара веднага след сън) показват 20,0% от момчетата и 26,7% от момичетата на възраст 15-19 години (11).

В България проучване във Варненска област сред ученици от IX до XI клас показва, че пушачите са повече от половината от анкетираните гимназисти – разпределени по пол 54% са момичета, а 46% са момчета (14).

By the 20th century, scientific research definitively established that smoking is the primary etiological factor for lung cancer (5). Data indicate that lung cancer kills about 1.5 million people annually, and the number of victims is expected to rise significantly in the coming decades. However, 95% of these cases are preventable by eliminating exposure to cigarette smoke – both active and passive (7).

Age of Smoking Initiation

Early tobacco use is associated with multiple health consequences that appear almost immediately, such as damage to the respiratory and cardiovascular systems. Additionally, lung cancer is much more likely to develop among those who start smoking at a young age (8).

Data from the National Survey on Drug Use and Health (2010) show that about 3,800 young people under 18 start smoking every day, with about 1,000 of them becoming regular smokers (9). Nicotine addiction develops much faster than expected, with some youths exhibiting signs of dependence just a day after their first inhalation of cigarette smoke (10). This explains why many young people who start smoking are unable to quit despite attempts (10).

In Bulgaria, over 80% of adult smokers started smoking during their teenage years (11), and if they do not start smoking by the end of adolescence, the likelihood of becoming smokers in adulthood is low (8).

Literature data indicate that the peak years for smoking initiation are between 11 and 13 years (8, 12). According to another study, 8.8% of eighth-grade students had tried a cigarette as early as fifth grade (at 10-11 years old), with more than one-third becoming regular smokers before finishing high school (13).

In Bulgaria, over 40% of students light their first cigarette at 14-15 years old, and one in six teenagers is an active smoker. Survey data show that more than half of students smoke intensively – more than six cigarettes a day – predominantly boys. Signs of severe addiction (lighting a cigarette immediately after waking up) are observed in 20% of boys and 26.7% of girls aged 15-19 years (11).

A study in the Varna region among ninth to eleventh-grade students found that more than half of the surveyed high school students were smokers—54% girls and 46% boys (14).

Висока е разпространеността на тютюнопушенето и сред българските студенти (37,0–53,7%), което е над средните нива, докладвани от международни проучвания, особено сред жените (46,0–52,1%), като стартът на тютюнопушенето е от училищна възраст (15).

Обективизиране на тютюнопушенето

Данните, събрани чрез анкетен метод, са субективни и могат да бъдат повлияни от различни фактори като социални очаквания или лични убеждения. Необходимостта от обективизиране на тютюнопушенето чрез изследване на биомаркери ще предостави реална оценка на мащабността на тютюнопушенето и неговия интензитет.

Van Miert et al. оценяват ранните респираторни ефекти при юноши, изложени на тютюнев дим, като измерват издишания азотен оксид (NO) и епителни маркери в назален лаваж и серума на 845 юноши на средна възраст 16 години, разделени в четири групи: непушачи, пасивни пушачи, леки и тежки пушачи. Нивата на NO и CC16 в назалния лаваж са значително по-ниски при тежките пушачи, но при пасивните пушачи също се наблюдава тенденция към по-ниски нива на CC16. Авторы установяват, че тютюневият дим може да предизвика ранни промени в дихателните пътища на юношите със стаж дори под 1 пакетогодина (16).

Друг подход за обективизиране на тютюнопушенето и оценка на неговата интензивност включва нива на тиоцианати в кръвен серум и/или урината, анализирани при 84 студенти по медицина (18–22 г.), 86 ученици без подлежащи заболявания (15–18 г.) и 41 юноши с есенциална хипертония (10–15 г.). Резултатите показват, че 44,49% от децата и 50% от студентите са пушачи, като съответно 47,4% от учениците и 50% от студентите пушат повече от 10 цигари на ден, което се доказва със стойностите на тиоцианатите им в серум и урина (17).

При изследване на серумните тиоцианати в друга група 75 деца с артериална хипертония на възраст 13–18 години в Плевенския регион се установява честота на активно тютюнопушене 46,66%. Пушачите могат да бъдат разделени в 2 групи според стойностите на тиоцианати в серум. Резултатите сочат, че 29,4% от юношите с първична артериална хипертония имат нива на тиоцианати в серум $3,58 \pm 0,27$ mg/l, отговарящи на тютюнопушене до 10 цигари на ден, а 17,3% от децата са със стойности $5,84 \pm 1,80$ mg/l – пушещи над 10 цигари дневно. Разликите в нивата на тиоцианатите са статистически значимо по-високи при пушачите с над и до 10 цигари на ден

Smoking prevalence is also high among Bulgarian university students (37.0–53.7%), exceeding the average levels reported in international studies, especially among women (46.0–52.1%), with smoking initiation occurring during school years (15).

Objective Measurement of Smoking

Data collected through surveys are subjective and can be influenced by various factors such as social expectations or personal beliefs. The need for an objective assessment of smoking through biomarker studies will provide a real evaluation of the extent and intensity of smoking.

Van Miert et al. assessed early respiratory effects in adolescents exposed to tobacco smoke by measuring exhaled nitric oxide (NO) and epithelial markers in nasal lavage and serum from 845 adolescents with an average age of 16 years, divided into four groups: non-smokers, passive smokers, light smokers, and heavy smokers. NO and CC16 levels in nasal lavage were significantly lower in heavy smokers, with a similar trend observed among passive smokers (16).

Another approach to objectively measuring smoking intensity includes thiocyanate levels in blood serum and/or urine. A study of 84 medical students (18–22 years old), 86 healthy high school students (15–18 years old), and 41 adolescents with essential hypertension (10–15 years old) found that 44.49% of children and 50% of students were smokers. Among them, 47.4% of students and 50% of medical students smoked more than ten cigarettes per day, confirmed by their thiocyanate levels (17).

A study in Pleven on 75 children aged 13–18 with arterial hypertension found an active smoking prevalence of 46.66%. Among hypertensive adolescents, 29.4% had thiocyanate levels corresponding to smoking up to ten cigarettes per day, while 17.3% had levels indicating more than ten cigarettes daily (18).

($p < 0,001$), сравнено с непушещите хипертензивни деца и контролна група ($p < 0,001$). В проведеното проучване се наблюдава и намаляване на стартовата възраст на активно тютюнопушене – 13 години, а също и че 52% от децата с артериална хипертония в юношество са пасивни пушачи от ранна детска възраст със стойности на тиоцианати, отговарящи на над 10 цигари дневно (18).

Влияние на ранното пушене върху риска от рак на белия дроб

Учените са открили множество рискове, свързани с пасивното тютюнопушене на малките деца и изследванията продължават за това как токсичният въздух вреди на здравето им. Установено е, че децата имат по-продължително излагане на тютюнев дим, отколкото възрастните непушачи. С недоразвитите си бели дробове и по-високата дихателна честота кърмачетата получават по-висока концентрация на инхалаторни токсини.

Данни от 2013 г. показват, че 40% от децата и 35% от възрастните са изложени на вторичен тютюнев дим, като най-често и тежко се засягат децата до 5-годишна възраст. Тревожен факт в САЩ е, че при 90% от децата, изложени на пасивно тютюнопушене, димът идва от родителите. В нашата страна 55% от българите пушат, а близо 77% от децата са пасивни пушачи. Когато човек пуши цигара, той вдишва 15% от тютюневия дим, а останалото се издишва във въздуха. Ако един непушач прекарва повече от 2 часа в задимена стая, той ще вдиша еквивалента на четири цигари. В издишания вторичен дим се съдържат два пъти повече никотин и катран и пет пъти повече въглероден диоксид, отколкото в основния дим, вдишан от пушачите. Което означава, че пасивни пушачи от ранна детска възраст имат по-висок риск от активните пушачи за развитие на заболявания, свързани с тютюнопушенето, тъй като са изложени от по-дълъг период от време (19).

В Плевенски регион 52% от юношите с артериална хипертония са подложени на тютюнева експозиция от родителите със стойности на тиоцианати $3,37 \pm 1,88$ mg/l, отговарящи на над 10 изпушени цигари дневно и са статистически значимо по-високи от средните серумни концентрации на тиоцианати при юноши, живеещи в среда без тютюнев дим, съответно стойности на тиоцианати $2,87 \pm 1,24$ mg/l ($p < 0,05$) (20).

Редица други епидемиологични проучвания показват, че ранното започване на тютюнопушене значително увеличава риска от развитие на рак на белия дроб по-късно в живота (21–27). Хегман и колеги (28) са сред първите,

Impact of Early Smoking on Lung Cancer Risk

Scientists have identified numerous risks associated with passive smoking in young children, and research continues on how toxic air harms their health. It has been found that children have longer exposure to tobacco smoke than non-smoking adults. With underdeveloped lungs and higher respiratory rates, infants inhale higher concentrations of airborne toxins.

Data from 2013 indicate that 40% of children and 35% of adults are exposed to secondhand smoke, with children under five being the most affected. A concerning fact in the U.S. is that in 90% of children exposed to passive smoking, the smoke comes from their parents. In Bulgaria, 55% of Bulgarians smoke, and nearly 77% of children are passive smokers. A non-smoker spending more than two hours in a smoky room inhales the equivalent of four cigarettes. Exhaled secondhand smoke contains twice as much nicotine and tar and five times more carbon monoxide than the primary smoke inhaled by smokers. This means that passive smokers exposed from early childhood have a higher risk of smoking-related diseases than active smokers, as they experience prolonged exposure (19).

In the Pleven region, 52% of adolescents with arterial hypertension are exposed to tobacco smoke from their parents, with thiocyanate levels of 3.37 ± 1.88 mg/l, corresponding to the equivalent of more than 10 cigarettes smoked per day. These levels are statistically significantly higher than the average serum thiocyanate concentrations in adolescents living in smoke-free environments, which are 2.87 ± 1.24 mg/l ($p < 0.05$) (20).

Several other epidemiological studies have shown that early initiation of smoking significantly increases the risk of developing lung cancer later in life (21–27). Hegmann and colleagues (28) were among the first to investigate whether

които изследват възможността ранната възраст на започване на пушенето да оказва самостоятелен ефект върху риска от рак на белия дроб, независимо от интензивността и продължителността на тютюнопушенето. В проучване на 283 възрастни с рак на белия дроб и 3282 контролни случая се установява, че мъжете, които започват да пушат преди 20-годишна възраст, имат по-висок риск от рак на белия дроб в сравнение с тези, които започват по-късно (28).

Peto et al. установяват, че мъжете и жените, започнали да пушат преди 15-годишна възраст, имат два пъти по-висок риск от рак на белия дроб в сравнение с тези, които са започнали след 20-годишна възраст (27).

Khuder et al. (29) анализират влиянието на интензивността на пушенето, възрастта на започване, продължителността и спирането на пушенето върху различни хистологични видове рак на белия дроб. Резултатите показват, че ранното започване на пушенето (под 16 години) значително увеличава риска от дребноклетъчен карцином, а спирането на тютюнопушенето намалява риска от плоскоклетъчен карцином и аденокарцином, но не оказва влияние върху риска от развитие на дребноклетъчен рак (29).

Изследвания на Wiencke et al. (30), като анализират ДНК-аддукти в белодробни тъкани на 143 пациенти с рак на белия дроб, бивши пушачи, подкрепят тезата, че възрастта на започване на пушенето е по-значим рисков фактор за развитие на болестта от количеството изпушени цигари (30).

Генетични и молекулярни механизми

Hirao et al. показват връзка между ранното започване на пушенето и соматични мутации, които могат да играят ключова роля в развитието на рак на белия дроб. Загубата на хетерозиготност в хромозома 3p21 може да бъде ранен молекулярен процес при недребноклетъчния рак на белия дроб. Излагането на канцерогени от цигарен дим в ранна възраст може да доведе до натрупване на генетични мутации, което значително увеличава риска от заболяването в по-късен етап от живота (31).

Wiencke и Kelsey (32) създават теорията за „полева канцерогенеза“ по време на юношеството, когато ранните генетични промени в белодробния епител могат да доведат до фатални форми на рак в зряла възраст. Според тях този процес може да се случи независимо от интензивността и продължителността на тютюнопушене.

the age at which smoking begins has an independent effect on lung cancer risk, regardless of smoking intensity and duration. In a study of 283 adults with lung cancer and 3,282 controls, it was found that men who started smoking before the age of 20 had a higher risk of lung cancer compared to those who started later (28).

Peto et al. found that men and women who started smoking before the age of 15 had twice the risk of lung cancer compared to those who started after the age of 20 (27).

Khuder et al. (28) analyzed the influence of smoking intensity, age of initiation, duration, and smoking cessation on different histological types of lung cancer. The results indicated that early smoking initiation (under the age of 16) significantly increased the risk of small cell carcinoma, whereas smoking cessation reduced the risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma but did not affect the risk of developing small cell lung cancer (27).

Studies by Wiencke et al. (30) analyzing DNA adducts in lung tissues of 143 former smokers with lung cancer support the hypothesis that the age of smoking initiation is a more significant risk factor for disease development than the number of cigarettes smoked (30).

Genetic and Molecular Mechanisms

Hirao et al. demonstrated a link between early smoking initiation and somatic mutations that may play a key role in the development of lung cancer. Loss of heterozygosity in chromosome 3p21 may be an early molecular process in non-small cell lung cancer. Exposure to carcinogens from cigarette smoke at a young age can lead to the accumulation of genetic mutations, significantly increasing the risk of the disease later in life (31).

Wiencke and Kelsey (32) proposed the theory of "field carcinogenesis" during adolescence, where early genetic changes in the lung epithelium may lead to fatal forms of cancer in adulthood. According to them, this process can occur independently of smoking intensity and duration.

Подкрепа от математическо моделиране

Математическото моделиране на данни от European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (33) подкрепя също тезата за значението на възрастта на започване и продължителността на пушенето като основни рискови фактори за рак на белия дроб. Резултатите показват, че млади възрастни, които започват да пушат на 15-годишна възраст и пушат само 5 години, имат около 3,5 пъти по-висок риск от развитие на рак в сравнение с тези, които започват да пушат по-късно. Тези находки потвърждават хипотезата, че ранната тютюнева експозиция е критичен фактор в инициирането на молекулярни процеси, които могат да водят до фатални форми на рак на белия дроб в по-късен етап от живота.

**Превенция на рака на белия дроб:
Глобална перспектива**

Анализираните литературни данни показват, че ранната употреба на тютюн е рисков фактор, водещ до сериозни здравни последици, а предотвратяването на тютюнопушенето сред младите хора е от съществено значение за справяне с глобалната тютюнева епидемия, в това число и със заболяемостта и смъртността от рак на белия дроб.

Най-голямата глобална инициатива за контрол на тютюнопушенето е Рамковата конвенция на СЗО за контрол на тютюна (WHO FCTC), подписана от 173 държави до май 2011 г., което обхваща 87% от световното население. Целите на конвенцията включват: увеличение на данъците върху тютюневите изделия, защита от тютюнев дим на обществени места, здравни предупреждения върху опаковките, забрана за реклама и продажба на тютюн на непълнолетни, и контрол на незаконната търговия (34).

За подпомагане на страните в прилагането на тези мерки, СЗО създава MPOWER, набор от шест ефективни стратегии: наблюдение на употребата на тютюн, защита от дим, помощ за отказване от пушенето, предупреждения за рисковете, прилагане на забрани за реклама и повишаване на данъците върху тютюна. Пример за успешни усилия е САЩ, където, въпреки че не са подписали официално конвенцията, са приложени нейните основни препоръки. Резултатите показват значително намаление на тютюнопушенето и смъртността от рак на белия дроб (35).

Превенцията на тютюнопушенето изисква обединени усилия на правителства, здравни и социални организации, както и на родителите, които играят важна роля в убеждението на децата да се въздържат от тютюнопушене.

Support from Mathematical Modeling

Mathematical modeling of data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (33) also supports the thesis that the age of initiation and smoking duration are key risk factors for lung cancer. The results indicate that young adults who start smoking at the age of 15 and smoke for only five years have about 3.5 times higher risk of developing cancer compared to those who start smoking later. These findings confirm the hypothesis that early tobacco exposure is a critical factor in initiating molecular processes that may lead to fatal forms of lung cancer later in life.

**Lung Cancer Prevention:
A Global Perspective**

The analyzed literature data indicate that early tobacco use is a risk factor leading to severe health consequences and that preventing smoking among young people is essential in addressing the global tobacco epidemic, including lung cancer morbidity and mortality.

The largest global initiative for tobacco control is the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC), signed by 173 countries by May 2011, covering 87% of the world's population. The convention's objectives include increasing taxes on tobacco products, protecting against tobacco smoke in public places, health warnings on packaging, banning advertising and tobacco sales to minors, and controlling illegal trade (33).

To assist countries in implementing these measures, WHO established MPOWER, a set of six effective strategies: monitoring tobacco use, protecting from smoke, offering help to quit smoking, warning about risks, enforcing advertising bans, and raising tobacco taxes. A notable example of successful efforts is the USA, which, despite not officially signing the convention, has implemented its core recommendations. The results show a significant reduction in smoking rates and lung cancer mortality (35).

Smoking prevention requires joint efforts from governments, health and social organizations, as well as parents, who play a crucial role in convincing children to refrain from smoking.

Заклучение:

Някои кохортни проучвания, като тези на Бърнс и колеги (1997), не установяват независим ефект от ранната възраст на започване на пушенето. Според тях рискът от рак на белия дроб се медира чрез по-дългата продължителност на пушенето, а ефектът от ранното започване може да не е толкова значителен, както се предполага в други изследвания (36).

Хората, които започват да пушат рано, често имат различни социални и поведенчески характеристики. Те обикновено пушат повече, вдишват по-дълбоко и са по-малко склонни да се откажат от пушенето. Тези фактори, в комбинация с по-нисък социално-икономически статус и допълнително излагане на рискове като пасивно пушене и вредни професионални условия, увеличават риска от рак на белия дроб.

Генетични фактори играят роля в развитието на рак на белия дроб, като са идентифицирани хромозомни локуси, които могат да увеличат уязвимостта към никотиновата зависимост. Анализираните литературни данни показват също нуждата от допълнителни изследвания в областта на молекулярната биология и епидемиологията на рака на белия дроб.

Въпреки сложността на взаимодействието между генетика и околна среда, ефектът на ранното започване на тютюнопушене остава ключов фактор за развитие на рак на белия дроб. Ето защо превенцията се корени в детството, а в държавите, които все още не са преминали пика на „тютюневата епидемия“, каквато е нашата страна, ефективните мерки за контрол на тютюна и обучението за вредните последици от тютюнопушенето могат да предотвратят достигнатия значителен ръст на заболяемост и смъртност от рак на белия дроб.

Conclusion

Some cohort studies, such as those by Burns and colleagues (1997), did not establish an independent effect of early smoking initiation. According to them, the risk of lung cancer is mediated through longer smoking duration, and the effect of early initiation may not be as significant as suggested in other studies (36).

People who start smoking early often have different social and behavioral characteristics. They usually smoke more, inhale more deeply, and are less likely to quit smoking. These factors, combined with lower socioeconomic status and additional exposure to risks such as passive smoking and harmful occupational conditions, increase the risk of lung cancer.

Genetic factors play a role in the development of lung cancer, with identified chromosomal loci that may increase susceptibility to nicotine addiction. The analyzed literature data also highlight the need for further research in molecular biology and epidemiology of lung cancer.

Despite the complexity of the interaction between genetics and the environment, the effect of early smoking initiation remains a key factor in lung cancer development. Therefore, prevention must begin in childhood. In countries that have not yet reached the peak of the "tobacco epidemic," such as ours, effective tobacco control measures and education about the harmful consequences of smoking can prevent a significant increase in lung cancer morbidity and mortality.

Книгопис:

References:

1. American Academy of Pediatrics, "Tobacco use: a pediatric disease," *Pediatrics*, vol. 124, no. 5, pp. 1474–1487, 2009.
2. J.V. Schwab, "The epidemiology and health effects of tobacco use," *Current Pediatric Reviews*, vol. 7, no. 2, pp. 81–87, 2011.
3. A. Engeland, T. Haldorsen, A. Andersen, and S. Tretli, "The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26,000 Norwegian men and women," *Cancer Causes and Control*, vol. 7, no. 3, pp. 366–376, 1996.
4. R. R. Huxley, H. Yatsuya, P. L. Lutsey et al., "Impact of age at smoking initiation, dosage, and time since quitting on cardiovascular disease in African Americans and whites," *American Journal of Epidemiology*, vol. 175, no. 8, pp. 816–826, 2012.
5. N. Hymowitz, "Smoking and cancer: a review of public health and clinical implications," *Journal of the National Medical Association*, vol. 103, no. 8, pp. 695–700, 2011.
6. M. Ericksen, J. Mackay, and H. Ross, *The Tobacco Atlas*, Atlanta, Ga, USA, 4th edition, 2012.
7. R. N. Proctor, "The history of the discovery of the cigarette lung cancer link: evidentiary traditions corporate denial, global toll," *Tobacco Control*, vol. 21, no. 2, pp. 87–91, 2012.
8. US Department of Health and Human Services, *Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults*, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, Atlanta, Ga, USA, 2012.
9. US Department of Health and Human Services, *National Survey on Drug Use and Health in US*, US Government Printing Office, Washington, DC, USA, 2010, <http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.pdf>.
10. J. R. DiFranza, R. J. Wellman, R. Mermelstein et al., "The natural history and diagnosis of nicotine addiction," vol. 7, no. 2, pp. 88–96, 2011.
11. Teolova E, Tzolova G, Dimitrov P (2022), Distribution of tobacco smoking among the population at the age of 10-19 years in the republic of Bulgaria, *Bulgarian Journal of Public Health*, 14:62-71.
12. A. V. Prokhorov, J. P. Winickoff, J. S. Ahluwalia et al., "Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians," *Pediatrics*, vol. 118, no. 3, pp. e890–e903, 2006.
13. L. D. Johnston, P. M. O'Malley, J. G. Bachman, and J. F. Schulenburg, *Monitoring the Future. National Results on Adolescent Drug Use. Overview of Key Findings*, Ann Arbor, Institute for Social Research, The University of Michigan, 2010.
14. Михайлова Н, Здравкова-Чайуш З, Петрова К, Стамова К. ТЮТЮНОПУШЕНЕТО В ГИМНАЗИАЛНА ВЪЗРАСТ Варненски медицински форум, т.6, 2017, прил. 2
15. Boncheva, P. and Dokova, K., 2022. Prevalence of smoking among Bulgarian university students—A narrative review. *Izvestia Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series*, 27(1), pp.22-27.
16. Van Miert E, Sardella A, Bernard A. Biomarkers of early respiratory effects in smoking adolescents. *European Respiratory Journal*. 2011 Nov 30;38(6):1287-93.
17. Angelova M, Kolarova-Yaneva N, Nikolov A, Nedkova V. Smoking and thiocyanates in high school and university students and children with hypertension. *IOSR Journal Of Pharmacy (e)- Volume 4, Issue 1 (2014)*, Pp 56-61
18. Коларова-Янева Н. П. Тончев, А. Божинова, Н. Българанов, К. Господинов, В. Недкова, С. Тишева, М. Цонзарова Серумни нива на тиоцианати при юноши с артериална хипертония, *Наука пулмология*, бр 2, стр 29-33, 2017
19. M. Angelova, N. Kolarova-Yaneva, A. Nikolov, V. Nedkova, A. Bojinova, Smoking status in passive smokers, *General Medicine*, 2014, Vol. 16, No. 3, 13-17 ref 28
20. Коларова – Янева Н., К. Господинов, С. Тишева, Ангелова М., Артериална хипертония и тютюнопушене в детска възраст – *Наука Пулмология*, бр.6, 25- 29, 2013
21. R. Doll and R. Peto, "Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers," *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 32, no. 4, pp. 303–313, 1978.
22. W. D. Flanders, C. A. Lally, B. P. Zhu, S. J. Henley, and M. J. Thun, "Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from cancer prevention study II," *Cancer Research*, vol. 63, no. 19, pp. 6556–6562, 2003.
23. J. D. Knake, T. G. Shanks, J. W. Vaughn, M. J. Thun, and D. M. Burns, "Lung cancer mortality is related to age in addition to duration and intensity of cigarette smoking: an analysis of CPS-I data," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 13, no. 6, pp. 949–957, 2004.
24. J. H. Lubin and N. E. Caporaso, "Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 15, no. 3, pp. 517–523, 2006.
25. I. S. Kim, S. H. Jee, H. Ohrr, and S. W. Yi, "Effects of smoking on the mortality of lung cancer in Korean men," *Yonsei Medical Journal*, vol. 42, no. 2, pp. 155–160, 2001.
26. B. Rachet, J. Siemiatycki, M. Abrahamowicz, and K. Leffondre, "A flexible modeling approach to estimating the component effects of smoking behavior on lung cancer," *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 57, no. 10, pp. 1076–1085, 2004.
27. R. Peto, S. Darby, H. Deo, P. Silcocks, E. Whitley, and R. Doll, "Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies," *British Medical Journal*, vol. 321, no. 7257, pp. 323–329, 2000.
28. K. T. Hegmann, A. M. Fraser, R. P. Keaney et al., "The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk," *Epidemiology*, vol. 4, no. 5, pp. 444–448, 1993.
29. S. A. Khuder, H. H. Dayal, A. B. Mutgi, J. C. Willey, and G. Dayal, "Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer in men," *Lung Cancer*, vol. 22, no. 1, pp. 15–21, 1998.
30. J. K. Wiencke, S. W. Thurston, K. T. Kelsey et al., "Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, no. 7, pp. 614–619, 1999.
31. T. Hirao, H. H. Nelson, T. D. S. Ashok et al., "Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer," *Cancer Research*, vol. 61, no. 2, pp. 612–615, 2001.
32. J. K. Wiencke and K. T. Kelsey, "Teen smoking, field cancerization, and a 'critical period' hypothesis for lung cancer susceptibility," *Environmental Health Perspectives*, vol. 110, no. 6, pp. 555–558, 2002.
33. H. Schollnberger, M. Manuguerra, H. Bijwaard et al., "Analysis of epidemiological cohort data on smoking effects and lung cancer with a multi-stage cancer model," *Carcinogenesis*, vol. 27, no. 7, pp. 1432–1444, 2006.
34. World Health Organization, *WHO Framework Convention on Tobacco Control*, WHO Press, Geneva, Switzerland, 2005, <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591013.pdf>.
35. World Health Organization, *MPOWER: A Policy Package to Reverse the Tobacco Epidemic*, WHO Press, Geneva, Switzerland, 2008, <http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower-report-full-2008.pdf>.
36. D. M. Burns, T. G. Shanks, W. Choi et al., "The American Cancer Society Cancer Prevention Study I: 12 year followup of 1 million men and women," in *NCI Monograph* 8, D. M. Burns, L. Garfinkel, and J. M. Samet eds, Eds., pp. 113–149, National Institutes of health, National Cancer Institute, Bethesda, Md, USA, 1997.

Кореспонденция

Доц. д-р Николай Янев, дм
Медицински университет – София,
Бронхологично отделение,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15,
1431 София

Correspondence

Assoc. Prof. Nikolay Yanev, MD, PhD
Medical University – Sofia;
Bronchology Department
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd,
1431 Sofia, Bulgaria

e-mail:

dr.nikolay.yanev@gmail.com

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма до редакторите.

Текстовете, таблиците и фигурите се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български и английски език, изработени с текстообработваща програма Word. Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Освен включени в електронния текст, фигурите трябва да се предоставят и като отделни файлове. Обемът на обзорните статии не трябва да надхвърля 15 стандартни страници, на оригиналните статии – 10 страници и на представените клинични случаи – 7 страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват имената на авторите, както следва: инициал на собственото име и фамилия. Посочва се местоработата на авторите. Ако авторският колектив е от повече от една институции, имената се маркират с цифров индекс.

Всички статии задължително се придружават от резюме на български и английски език в обем до 250 думи и до 6 ключови думи.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздела: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията да съдържа до 40 литературни източника за обзорни статии и до 20 за оригинални статии, подредени по ред на цитиране, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра.

Библиографските източници се цитират по следния начин:

- цитат на статия: Автори (фамилно име, инициал на собствено име). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том, брой, страници (от-до).
- цитат на книга: Автор. Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.
- цитат на сборник: Автор. Заглавие на главата. Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ името на първия автор, пощенски и електронен адрес, телефонен и факс номер. Авторите прилагат декларация, че предоставения материал не е публикуван или предаден за печат в друго печатно издание.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията не изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

Проф. д-р Венцислава Пенчева
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет, София
e-mail: toracal.med@gmail.com
т. 0888 978 703

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Thoracic Medicine is the official journal of the Bulgarian Respiratory Society. The Journal publishes papers in Bulgarian and in English including reviews, original articles, case presentations, and letters to the editor.

Text, tables and figures should be submitted in electronic manuscript (the copy or electronic mail) in Bulgarian and in English, made with a word processing program Word. Figures should be submitted in the format, .tif or .jpg. Furthermore, included in electronic text, figures should be provided as separate files.

The volume of review articles should not exceed 15 standard pages, of original articles – 10 pages, and submitted clinical cases – 7 pages (30 lines, 69 – 66 characters per line, A4).

Under the title of each publication the names of the authors as follows: initial of the first name and surname. Institution of work of the authors must be indicated. If authors are from more than one institution, the names are marked with a number index.

All publications must be accompanied by a summary in Bulgarian and in English which is restricted to 250 words, and up to 6 keywords.

The structure of each article must include the following six sections: introduction, aim, material and methods, discussions and conclusions.

References should include up to 40 literature sources for reviews and up to 20 for original articles, arranged in order of citation, with authors names quoted as the original title, and reference number should be marked with Arabic numeral.

References should be quoted as follows:

- article quote: Author (last name, first name initials). Article title. Journal title (abbreviated by Index Medicus). Year. Volume. Issue. Pages (from-to)
- book quote: Author. Book title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.
- monography quote: Author. Chapter title. Monography title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

At the end of the manuscript a corresponding address is required, containing first author's name, post code and e-mail, telephone and fax number. Authors should attach a declaration, that the provided article is not published or submitted for printing in other journal.

Manuscripts won't be sending back to authors. The publisher doesn't pay honorarium.

Submissions shall be sent to:

Prof. Dr. Ventsislava Pencheva
UMHAT "Alexandrovska"
Medical University, Sofia
e-mail: thoracic.med@gmail.com
p. +359 888 978 703

ИЗДАТЕЛ

Българско дружество
по белодробни болести
<http://brsnet.bg/>

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Проф. Венцислава Пенчева, дм,
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести,
Медицински Университет – София
София, България

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. д-р Диана Петкова
Доц. д-р Владимир Ходжев
Доц. д-р Явор Иванов
Проф. д-р Росен Петков
Проф. д-р Благой Маринов
Проф. д-р Ваня Юркова
Доц. д-р Милена Енчева
Доц. д-р Владимир Миланов
Д-р Кирил Палавеев
Д-р Светослав Дачев

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР

Нина Локмаджиева

ДИЗАЙН И ПРЕДПЕЧАТ

Александър Калудов
Нира Комюникейшънс ЕООД

онлайн издание:

ISSN 3033-0165

PUBLISHER

Bulgarian Respiratory Society
<http://brsnet.bg/>

CHIEF EDITOR

Prof. Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University – Sofia
Sofia, Bulgaria

ASSOCIATE EDITORS

Prof. Diana Petkova, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir , MD, PhD
Assoc. Prof. Yavor Ivanov, MD, PhD
Prof. Rossen Petkov, MD, PhD
Prof. Blagoy Marinov, MD, PhD
Prof. Vanya Yurukova, MD, PhD
Assoc. Prof. Milena Encheva, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir Milanov, MD, PhD
Dr. Kiril Palaveev
Dr. Svetoslav Dachev

TECHNICAL EDITOR

Nina Lockmadzhieva

DESIGN & PREPRESS

Alexander Kaludov
Nira Communications Ltd.

online:

ISSN 3033-0165

TRELEGY ELLIPTA

fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

 **BERLIN-CHEMIE**
MENARINI

При пациенти с умерена до тежка ХОББ:

- Значимо подобрява белодробната функция и подобрението се запазва трайно във времето^{1*}
- Значимо намалява годишната честота на умерените/тежките екзацербации^{1**}



МКБ код: J44.8
Код по НЗОК: RF217

Trelegy Ellipta 92 микрограма/55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран. Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундщюка) 92 микрограма флутиказонов фураат (fluticasone furoate), 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide), еквивалентен на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 100 микрограма флутиказонов фураат, 74,2 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентен на 62,5 микрограма умеклидиниум и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат). Всяка освободена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза монохидрат. **Терапевтични показания:** Trelegy Ellipta е показан за поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), които са незадоволително лекувани с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β_2 -агонист или с комбинация от дългодействащ β_2 -агонист и дългодействащ мускаринов антагонист. **Дозировка:** Препоръчителната и максимална доза е една инхалация веднъж дневно, всеки ден, по едно и също време. Специални популации: Старческа възраст - не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години. Бъбречно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Trelegy Ellipta трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане. Педиатрична популация: Няма съответно приложение на Trelegy Ellipta в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. **Притежател на разрешителното за употреба:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест, FF – флутиказон фураат, UMEC – умеклидиниум, VI – вилантерол, BUD – будезонид, FOR – формотерол, ФЕО₁ – форсиран експираторен обем за 1 секунда, SGRQ – респираторен въпросник на университета Сейнт Джордж

*24-седмично проучване (N=1 810), фаза III, мултинационално, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено, паралелно-групово проучване с продължение до 52 седмици в подгрупа от участници (n=430), в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с будезонид/формотерол 400/12 микрограма (BUD/ FOR), прилагани два пъти дневно. Комбинирани първични крайни точки: промяна на преддозовия ФЕО₁ и промяна на SGRQ общ скор спрямо изходните нива на 24. седмица.

**52-седмично проучване (N=10 355), фаза III, многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване, в което се сравняват Trelegy Ellipta (92/55/22 микрограма) с флутиказон фураат/вилантерол 92/22 микрограма (FF/VI) и умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма (UMEC/VI). Първична крайна точка: годишна честота на умерени/тежки екзацербации на FF/UMEC/VI спрямо FF/VI и UMEC/VI (вкл. 1 ден след приложение на последната доза).

1. Актуална КХП на Trelegy Ellipta

© 2024 Trelegy и Ellipta са регистрирани търговски марки, които са притежание или е даден лиценз на компаниите от групата на GSK.



Лекарствен продукт по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта, предоставена от притежателя на разрешението за употреба ГласкоСмитКлайн, или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, бул. Цариградско шосе 90, София 1784, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com Берлин-Хеми/А. Менарини България не препоръчва употребата на този лекарствен продукт по начин различен от описания в кратката характеристика на продукта. Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828 BG-TRE-1-2024_MFLOW Дата на одобрение: юли 2024 г.



КХП Trelegy Ellipta