

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Antrasis papildytas leidimas

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Antrasis papildytas leidimas



VAISTŲ ŽINIOS

Vilnius

2020

Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Antrasis papildytas leidimas / Vilnius, 2020 m. – 280 p.
ISBN 978-609-8215-19-9

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

Antrojo papildyto leidimo (2020 m.) autoriai: Edvardas Danila, Rolandas Zablockis, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Regina Aleksonienė, Asta Baranauskaitė, Kristina Biekšienė, Inga Arūnė Bumblytė, Vytautė Burovienė, Irena Butrimienė, Jolanta Dadonienė, Jūratė Dementavičienė, Vygantas Gruslys, Deimantė Hoppenot, Arvydas Laurinavičius, Mindaugas Matačiūnas, Marius Miglinas, Mykolas Petraitis, Margarita Pileckytė, Lina Poškienė, Rita Rugienė, Valdas Šarauskas, Virginija Šileikienė, Jurgita Zaveckienė, Marius Žemaitis, Edvardas Žurauskas

Pirmojo leidimo (2017 m.) autoriai: Edvardas Danila, Rolandas Zablockis, Regina Aleksonienė, Jūratė Dementavičienė, Vygantas Gruslys, Mindaugas Matačiūnas, Virginija Šileikienė, Edvardas Žurauskas

Pirmojo leidimo (2017 m.) recenzentai: Kęstutis Miškinis, Virginijus Šapoka, Nomedą Rima Valevičienė

Kalbos redaktorė
Jolanta Storpirštienė
Dizainerė ir maketuotoja
Jurgita Čeberiakaitė

Išleido UAB „Vaistų žinios“
Žvalgų 8, LT-08221 Vilnius
+370 687 22 020
office@pharminfo.lt
www.imed.lt, www.gydytojobiblioteka.lt
Spausdino „Standartų spaustuvė“

Šiame leidinyje surinkta ir susisteminta medžiaga yra autorinis darbas, saugomas autorių teisių normų. Visą šio leidinio medžiagą arba jos dalį dauginti, platinti arba naują medžiagą sisteminti pagal šio leidinio struktūrą, formą ir koncepciją ne asmeniniais tikslais leidžiama tik turint rašytinį leidyklos sutikimą. Leidinio medžiagą be leidyklos sutikimo galima naudoti tik Lietuvos Respublikos įstatymų numatytais atvejais, taip pat mokymo tikslams nurodant leidinį, autorius ir leidyklą.

© Lietuvos pulmonologų draugija

Lietuvos pulmonologų draugija, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija,
Vilniaus universitetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Valstybinis
patologijos centras

*Parengta bendradarbiaujant su Lietuvos radiologų asociacija, Lietuvos reumatologų
asociacija, Lietuvos nefrologijos, dializės ir transplantacijos asociacija,
Lietuvos inkstų fondu*

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

Antrasis papildytas leidimas

Edvardas Danila (redaktorius), Rolandas Zablockis, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Regina Aleksonienė, Asta Baranauskaitė, Kristina Biekšienė, Inga Arūnė Bumblytė, Vytautė Burovienė, Irena Butrimienė, Jolanta Dadonienė, Jūratė Dementavičienė, Vygantas Gruslys, Deimantė Hoppenot, Arvydas Laurinavičius, Mindaugas Matačiūnas, Marius Miglinas, Mykolas Petraitis, Margarita Pileckytė, Lina Poškienė, Rita Rugienė, Valdas Šarauškas, Virginija Šileikienė, Jurgita Zaveckienė, Marius Žemaitis, Edvardas Žurauskas

Autoriai:

Edvardas Danila, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Rolandas Zablockis, dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Skaidrius Miliauskas, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinika

Kęstutis Malakauskas, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinika

Regina Aleksonienė, Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Asta Baranauskaitė, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Reumatologijos klinika

Kristina Biekšienė, dr. doc., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinika

Inga Arūnė Bumblytė, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Nefrologijos klinika

Vytautė Burovienė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Radiologijos klinika

Irena Butrimienė, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Reumatologijos, traumatologijos-ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centras

Jolanta Dadonienė, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Reumatologijos, traumatologijos-ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centras

Jūratė Dementavičienė, dr. doc., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Vygas Gruslys, dr. doc., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Deimantė Hoppenot, dr., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinika

Arvydas Laurinavičius, dr. (HP) prof., Vilniaus universiteto Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra, Valstybinis patologijos centras, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Mindaugas Matačiūnas, dr., Vilniaus universiteto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras

Marius Miglinas, dr. prof., Vilniaus universiteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos centras

Mykolas Petraitis, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Reumatologijos klinika

Margarita Pileckytė, dr. doc., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Reumatologijos klinika

Lina Poškienė, dr., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Patologinės anatomijos klinika

Rita Rugienė, dr. doc., Vilniaus universiteto Reumatologijos, traumatologijos ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centras

Valdas Šarauskas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Patologinės anatomijos klinika

Virginija Šileikienė, dr., Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Jurgita Zaveckienė, dr. doc., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Radiologijos klinika

Marius Žemaitis, dr. prof., Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinika

Edvardas Žurauskas, dr. doc., Vilniaus universiteto Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra, Valstybinis patologijos centras, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas

Leidinio rėmėjai:



Leidinio rėmėjai knygos turiniui įtakos neturi. Autoriai neturi jokių su knygos turiniu susijusių įsipareigojimų leidinyje minimų vaistų ir medicininės įrangos gamintojams.

Knygoje pateikiamos rekomendacijos nebūtinai turi būti tinkamos visiems ligoniams įvairiomis klinikinėmis situacijomis.

TURINYS

SANTRUMPOS	8
1. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ SAMPRATA, TERMINAI	10
1.1 Įvadas	10
1.2 Terminai	11
2. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ KLASIFIKACIJA	15
3. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS IR PRIEŽIŪROS PRINCIPAI	20
3.1 Intersticinių plaučių ligų įtarimas, diagnostikos seka, priežiūros principai	20
3.2 Klinikiniai IPL simptomai ir plaučių funkcijų tyrimai	23
3.3 Krūtinės ląstos radiologiniai tyrimai	24
3.4 Bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas	27
3.5 Bronchoskopiniai biopsijos metodai	28
3.6 Chirurginė plaučių biopsija	30
3.7 Biopsinės ir operacinės medžiagos histologinis tyrimas	30
3.8 Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos algoritmas	34
4. SARKOIDOZĖ	44
5. IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ	80
6. NESPECIFINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA	105
7. ORGANIZUOJANTI PNEUMONIJA	119
8. HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS	130
9. EOZINOFILINĖ PNEUMONIJA	144
10. DESKVAMACINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA	156
11. LIMFOIDINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA	162
12. PLAUČIŲ ALVEOLINĖ PROTEINOZĖ	171
13. PLAUČIŲ LANGERHANSO LĄSTELIŲ HISTIOCITOZĖ	180
14. LIMFANGIOLEJOMIOMATOZĖ	190
15. INTERSTICINĖ PNEUMONIJA SU AUTOIMUNITETO POŽYMAIS	200
16. NEKLASIFIKUOJAMA INTERSTICINĖ PLAUČIŲ LIGA	208
17. AMIODARONO SUKELTAS PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS	211
18. INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS, SUSIJUSIOS SU JUNGIAMOJO AUDINIO LIGA	217
19. PLAUČIŲ VASKULITAI	239
19.1 Granulomatozė su poliangitu	240
19.2 Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu	244
19.3 Mikroskopinis poliangitas	248
20. PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS SERGANT ANTI-GBM ANTIKŪNŲ LIGA	262
21. PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS SERGANT SU I_gG4 SUSIJUSIA LIGA	269
22. SU ANKILOZINIU SPONDILITU SUSIJUSI INTERSTICINĖ PLAUČIŲ LIGA	274

SANTRUMPOS

A – atsitiktinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje

AS – ankilozinis spondilitas

AIDS – įgyto imunodeficito sindromas

ALT – alanino aminotransferazė

ANA – antinukleariniai antikūnai (angl. *anti-nuclear antibodies*)

ANCA – antineutrofiliniai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą

Anti-dsDNR – antikūnai prieš dvispiralę DNR

Anti-GBM – antikūnai prieš glomerulų pamatinę membraną (angl. *glomerular basement membrane*)

Anti-histonai – antikūnai prieš histonus (angl. *anti-histone antibodies*)

Anti-La (SS-B) – antikūnai prieš Sjogreno sindromo antigeną B (autoantigenas La) (angl. *Sjögren's syndrome antigen B (autoantigen La)*)

Anti-MDA-5 – antikūnai prieš su melanomos diferenciacija susijusį 5 geną (angl. *anti-melanoma differentiation-associated gene 5*)

Anti-PM-Scl – antikūnai prieš polimiozito ir sklerodermos komplekso antigenus

Anti-RNP – antikūnai prieš ribonukleoproteinus (angl. *anti-ribonucleoprotein antibodies*)

Anti-Ro (SS-A) – antikūnai prieš Sjogreno sindromo antigeną A (autoantigenas Ro) (angl. *Sjögren's syndrome antigen A (autoantigen Ro)*)

Anti-Scl-70 (anti-topoisomerase) – antikūnai prieš topoizomerazę

Anti-SM – Smith antikūnai (angl. *anti-Smith antibodies*)

Anti-tRNA sintetazę (anti-Jo1) – antikūnai prieš transportinės RNR sintetazę

AST – aspartato aminotransferazė

BAL – bronchoalveolinis lavažas

BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija

BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija

ChPB – chirurginė plaučių biopsija

CL – centrilobulinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje

CMV – citomegalijos virusas

DAD – difuzinis alveolių pažeidimas (angl. *diffuse alveolar damage*)

DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas

DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija

DLCO – plaučių difuzinė geba (angl. *lung diffusing capacity*)

DM – dermatomiozitas

EBUS – endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endobronchial ultrasound*)

EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangitu

EKG – elektrokardiograma

ENA – antikūnai prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (angl. *extractable nuclear antigens*)

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*)
GBM – glomerulų pamatinė membrana (angl. *glomerular basement membrane*)
GPA – granulomatozė su poliangitu
HP – hipersensityvusis pneumonitas (sinonimas – egzogeninis alerginis alveolitas)
IgG4 – imunoglobulinas G4
IIP – idiopatinė intersticinė pneumonija
IIP – įprastinė intersticinė pneumonija
ILIP – idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija
IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais
IPF – idiopatinė plaučių fibrozė
IPL – intersticinė plaučių liga
JAL – jungiamojo audinio liga
KOP – kriptogeninė organizuojanti pneumonija
KT – kompiuterinė tomografija
LIP – limfoidinė intersticinė pneumonija
LLMM – limfangiolejomiomatozė
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga
MJAL – mišri jungiamojo audinio liga
MPA – mikroskopinis poliangitas
NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija
OP – organizuojanti pneumonija
PAP – plaučių alveolinė proteinozė
PATE – plaučių arterijos trombinė embolija
PET-KT – pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija
PFT – plaučių funkcijų tyrimas
PL – perilimfinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skilteleje
PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė
PM – polimiozitas
PP – plaučių pažeidimas
RA – reumatoidinis artritas
RAB – rūgščiai atsparios bakterijos
RF – reumatoidinis faktorius
RV – liekamasis plaučių tūris (angl. *residual volume*)
SRV – sisteminė raudonoji vilkligė
SjS – Sjogreno sindromas
SS – sisteminė sklerozė
TLC – bendroji plaučių talpa (angl. *total lung capacity*)
TM – tuberkuliozės mikobakterijos
TNF – naviko nekrozės faktorius (angl. *tumor necrosis factor*)
ŪIP – ūminė intersticinė pneumonija
VC – gyvybinė plaučių talpa (angl. *vital capacity*)
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

1. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ SAMPRATA, TERMINAI

1.1 Įvadas

Viena sudėtingiausių situacijų pulmonologų, radiologų, patologų bei kitų specialybių gydytojų klinikinėje praktikoje – rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose (KT) pastebėta diseminacija ir difuziniai intersticiniai plaučių pokyčiai. Jie būdingi daugeliui (nuo 100 iki 200) plaučių ir kitų organų bei sistemų ligų, kurių priežastys, eiga, gydymas ir prognozė labai skiriasi. Nors šios ligos skirtingos, dėl savo radiologinės išraiškos jos grupuojamos kartu.

Diseminacija ir difuziniais plaučių pokyčiais pasireiškiančios ligos vadinamos intersticinėmis plaučių ligomis (IPL). Intersticinėmis šios ligos vadinamos dėl to, kad sergant dauguma jų pažeidžiamas plaučių intersticinis (t. y. aplink alveoles esantis tarpląstelinis) audinys. Plaučių intersticinį audinį sudaro negausios elastinės ir kolageno skaidulos, fibroblastus primenančios intersticinės ląstelės, lygiųjų raumenų ląstelės, putliosios ląstelės ir kartais limfocitai ir monocitai. Dažnai pažeidimas pirmiausia apima alveolių epitelį, kapiliarų endotelį, perivaskulinį ir perilimfinį audinį. Tačiau daugeliui IPL būdingi ir alveolių spindžio pokyčiai. Todėl IPL kartais vadinamos difuzinėmis plaučių ligomis, difuzinėmis intersticinėmis, difuzinėmis parenchiminėmis plaučių ligomis. Visgi dažniausiai vartojamas terminas – intersticinės plaučių ligos. Sergant IPL gali būti pažeisti ir bronchai, bronchiolės, pleura, plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiai.

Dėl didelio IPL skaičiaus ir jų įvairovės, bet santykinai mažo paplitimo daugelį dešimtmečių trūko, o kai kuriais klausimais vis dar nepakanka duomenų apie IPL priežastis, patogenezę. Nėra vienodo požiūrio dėl daugelio IPL diagnostikos metodų. Trūksta sistemintų bei aukšto lygio IPL gydymo rekomendacijų.

Deja, dauguma IPL net neturi savo atskiro kodo Tarptautiniame ligų klasifikatoriuje (TLK). Todėl tikslus šių ligų paplitimas nežinomas. Manoma, kad sergamumas IPL sudaro 19–30 atvejų iš 100 000 gyventojų per metus, o paplitimas (nauji ir anksčiau diagnozuoti atvejai) – 81–98 atvejų iš 100 000 gyventojų. IPL sudaro apie 15 proc. visų plaučių ligų.

Nors nėra vienos IPL klasifikacijos, kurioje būtų išvardytos visos arba dauguma joms priklausančių ligų, praktiniu požiūriu IPL laikytinos visos ligos, kai atlikus krūtinės ląs-

tos rentgenografiją ar KT aptinkama difuzinių plaučių pokyčių. Dažniausia nežinomos kilmės IPL yra sarkoidozė, antroji ir trečioji pagal dažnį – kriptogeninė organizuojanti pneumonija ir idiopatinė plaučių fibrozė. Dažniausios žinomos etiologijos ligos – organizuojanti pneumonija, kurios kilmė aiški; diseminuota tuberkuliozė; plaučių pažeidimas, sukeltas jungiamojo audinio ligos (JAL); plaučių karcinozė ir amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas.

Pastaraisiais metais gaunama vis daugiau apibendrinamųjų duomenų apie šias ligas, paskelbta naujų IPL klasifikacijų. Tai leido geriau apibūdinti kai kurias šių ligų. Pradėta vartoti vienodus ligų pavadinimus bei patologinių radinių terminus, atsiranda naujų gydymo gairių bei naujų vaistų. Tai lėmė poreikį parengti ir paskelbti antrąją IPL diagnostikos bei gydymo rekomendacijų leidimą. Jame aprašomos klinikinėje praktikoje dažniausiai pasitaikančios IPL.

Leidinyje pateikiami originalūs jo autorių tirtų ir gydomų ligonių krūtinės ląstos rentgenogramų, kompiuterinių tomogramų ir plaučių funkcijų tyrimo protokolo vaizdai.

1.2 Terminai

Daugumai IPL būdingas patologinio proceso išplitimas abiejuose plaučiuose. Krūtinės ląstos rentgenogramose ir KT vaizduose tai gali būti dauginių įvairaus dydžio židinių, pritemimų, sutankėjimų, cistų, difuzinių plaučių piešinio pokyčių. Histologinio tyrimo būdu gali būti aptikta alveolito, ūminio alveolių pažeidimo, granulomų, organizuojančios pneumonijos, pneumofibrozės ir kitų požymių.

Pateikiami dažniausi su IPL susiję klinikiniai, radiologiniai bei histologiniai terminai. Šiose rekomendacijose vartojami terminai yra dabartinėje medicinos literatūroje priimtų ir (ar) dažniausiai vartojamų angliškų terminų lietuviški atitikmenys. Pasirinkti lietuviški terminai, kurie jau vartojami lietuvių kalba paskelbtuose recenzuojamuose leidiniuose ir tiksliausiai atitinka angliškų.

Atkreipiame dėmesį, kad tas pats terminas gali reikšti radiologinį ar histologinį požymį (patologinį pokytį) ar klinikinę diagnozę. Kita vertus, klinikinė diagnozė gali nesutapti su histologinio tyrimo išvadose vartojamais terminais. Konkrečioms IPL būdingiausi klinikiniai, radiologiniai ir histologiniai požymiai aprašomi atitinkamuose šių rekomendacijų skyriuose.

Klinikiniai terminai. *Intersticinės plaučių ligos* – didelė grupė žinomos ir nežinomos kilmės plaučių ir kitų organų bei sistemų ligų, kurioms būdingas difuzinis plaučių pažeidimas, pasireiškiantis įvairaus pobūdžio, stiprumo bei išplitimo uždegimu ir (ar) fibroze, židiniiais. Nors daugumai IPL būdingas difuzinis plaučių pažeidimo pobūdis, kai kurios jų (pvz., organizuojanti pneumonija, eozinofilinė pneumonija) gali pasireikšti tik ribotais pokyčiais viename plautyje, o sarkoidozė – tik padidėjusiais plaučių šaknų limfmazgiais. IPL klasifikacija pateikiama 2 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų klasifikacija“.

Idiopatinės intersticinės pneumonijos – tai grupė nežinomos kilmės plaučių ligų, kurioms būdinga tai, kad intersticinis plaučių audinys gali būti infiltruotas uždegimo ląstelių (išskyrus įprastinę intersticinę pneumoniją, kuriai uždegiminė infiltracija nebū-

dinga). Dažniausiai būna ir įvairaus laipsnio plaučių fibrozė, pasireiškianti nenormaliu kolageno kaupimusi ar kolageną sintetinti galinčių fibroblastų proliferacija.

Idiopatinių intersticinių pneumonijų klasifikacija pateikta 2 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų klasifikacija“. Svarbu žinoti, kad intersticine pneumonija gali pasireikšti tiek idiopatinės, tiek ir kai kurios žinomos kilmės ligos.

Autoimunitetas – imuninės sistemos reakcija į savo organizmo antigenus. Autoimunitetas gali pasireikšti klinikiniais, serologiniais, morfologiniais požymiais.

Radiologiniai terminai. Toliau pateikiami dažniausiai IPL apibūdinti vartojami radiologiniai terminai.

Pritemimas (rentgenogramose) arba *sutankėjimas*, *oringumo sumažėjimas* (KT vaizduose) – tai padidėjusio tankio, neryškių ribų ir netaisyklingos formos plaučio sritis. Pagal intensyvumą bei pobūdį skiriamos tokios pritemimo (sutankėjimo, oringumo sumažėjimo) formos: *matinio stiklo vaizdas*, *konsolidacija*, *netvarkingo grindinio vaizdas*.

Matinio stiklo vaizdas – nedaug sumažėjusio plaučių oringumo (*pritemimo*) sritis, kurioje išlieka matomi bronchų ir kraujagyslių kontūrai (KT vaizduose) arba kraujagyslių kontūrai (rentgenogramose).

Konsolidacija – neoringas (*padidėjusio tankio*, *pritemimo*) plotas, kuriame nebematoma plaučių parenchimos, bronchų ir kraujagyslių vaizdo (išskyrus orines bronchogramas).

Netvarkingo grindinio vaizdas – tai netolygiai nedaug sumažėjusio plaučių oringumo (t. y. matinio stiklo vaizdo) sritis, kurioje matomos sustorėjusios (paryškėjusios) intraskiltelinės ir tarpuskiltelinės pertvaros, išlieka matomos kraujagyslės ir bronchų sienelės.

Aureolės vaizdas – matinio stiklo vaizdas aplink židinių.

Orinė bronchograma – išlikę oringi bronchai sustandėjusio plaučio fone, kai aplinkinio plaučių audinio tankis padidėjęs, oringumas sumažėjęs.

Šakelės su pumpurėliais vaizdas – tai židinių grupelės bronchiolių periferiniuose galuose – centrilobuliniai smulkūs židiniai, kuriuos jungia linijinė besišakojanti struktūra – turinio pilnas bronchas (*pastaba*: atkreipiame dėmesį, kad panašiai gali atrodyti smulki kraujagyslė su perivaskuliniais židinukais).

Mozaikiniai (margi) pokyčiai – tai plaučių dalys, kurių oringumas (audinio tankis) skirtingas, nehomogeniškas dėl skirtingos kraujotakos, nevienodo dydžio kraujagyslių, nevienodo oringumo (ventiliacijos) ir pan.

Oro spąstai – tai dėl sumažėjusio oro pašalinimo iš plaučių iškvėpus matomi radiologiniai pokyčiai. Vertinama atlikus kompiuterinę tomografiją tiriamajam visiškai iškvėpus. Vaizdas palyginamas su vaizdu, gautu įkvėpus. Oro spąstams būdinga tai, kad iškvėpus tik nedaug sumažėja pažeistos srities plaučių apimtis ir oringumas.

*Židiny*s – tai 6–30 mm dydžio plaučio pritemimo sritis.

*Smulkus židiny*s – 3–5 mm dydžio plaučio pritemimo sritis.

*Miliarinis židiny*s – iki 3 mm plaučio pritemimo sritis.

Pagal židinių išsidėstymą antrinėje plaučių skiltelėje išskiriami keli tipai:

Perilimfinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje – židiniai būna šalia bronchovaskulinio pluoštelio, tarpuskiltelinėse srityse ir subpleurinėse srityse (*pastaba*:

bronchovaskulinis pluoštelis – tai jungiamasis audinys, apsupantis bronchus ir arterijas, esantis nuo plaučių šaknų iki plaučių periferijos).

Centrilobulinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje – židiniai būna nepakitusios antrinės plaučių skiltelės centre. Geriausiai matomi periferinėse (iki 1 cm nuo pleuros) plaučių srityse.

Atsitiktinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje – nėra židinių išsidėstymo vyravimo konkrečioje anatominėje plaučių struktūroje.

Žemiau pateikti radiologiniai terminai apibūdina struktūrinius plaučių pokyčius.

Retikuliniai plaučių pokyčiai – tai linijinės struktūros – paryškėjęs, sustorėjęs intersticinis audinys, pagausėjęs kilpėtas, korėtas plaučių piešinys, KT vaizduose – sustorėjusios tarpuskiltelinės ir (ar) intraskiltelinės pertvaros.

Suardyta plaučių struktūra – tai fibrozės pažeistose plaučio vietose matoma nenormaliai pasikeitusi bronchų, kraujagyslių, tarpuskiltelinės pleuros padėtis. Dažniausiai būna ir sumažėjusi plaučio apimtis.

Korėtumas (korio vaizdas) – tai paprastai daugiau negu viena eile, dažniausiai subpleurinėse plaučių srityse išsidėsčiusios 3–5 mm dydžio, rečiau – didesnės cistos aiškiomis 1–3 mm storio sienomis. Korėtumu gali būti laikoma 2–3 cistų, esančių subpleurinėse plaučių srityse, eilė.

Tempimo bronchektazės – tai dėl aplinkinio audinio fibrozės ir tempimo išsiplėtę bronchai, kurių spindis ne mažiau kaip 1,5 karto didesnis už artimiausios kraujagyslės spindį.

Bronchiol(o)ektazės – terminalinių bronchiolių išsiplėtimas.

IPL radiologiniai požymiai aprašomi 3 skyriaus „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos ir priežiūros principai“ 3.3 skirsnyje „Krūtinės ląstos radiologiniai tyrimai“.

Radiologinio termino *granuloma* ir radiologinio termino *infiltratas* nerekomenduojama vartoti dėl to, kad tai yra histologiniai terminai.

Histologiniai terminai. *Alveolitas* (pneumonitas) – uždegimo ląstelių infiltracija į plaučių intersticinį audinį ir alveoles.

Difuzinis alveolių pažeidimas – tai histologinis aprašomasis ūminio plaučių pažeidimo terminas, reiškiantis ne viso plaučio, bet visų alveolės dalių (epitelio, endotelio ir intersticiumo) pažeidimą.

Epitelioidinė granuloma – tai iki 1 mm (dažniausiai 100–400 μm) dydžio daugiau ar mažiau organizuota struktūra, kurią sudaro epitelioidinės ląstelės, daugiabranduolės gigantinės ląstelės, alveoliniai makrofagai, limfocitai ir kitos ląstelės. Epitelioidinė granuloma gali būti su nekroze arba be jos.

Pneumofibrozę – padidėjęs jungiamojo audinio (kolageno, elastino, fibroblastų) kiekis plaučių audinyje.

Minimalūs nespecifiniai histologiniai plaučių pokyčiai – tai plaučių pažeidimo elementai, kuriuos galima matyti ir IPL nesergančių žmonių plaučiuose, ir jų nepakanka plaučių pažeidimo tipui atpažinti.

IPL histologiniai požymiai aprašomi 3 skyriaus „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos ir priežiūros principai“ 3.7 skirsnyje „Biopsinės ir operacinės medžiagos histologinis tyrimas“.

Literatūra

1. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40–54.
2. Bankier A, Gevenois PA. Glossary of terms for thoracic radiology. *Eur Respir Mon* 2004; 30: 1–22.
3. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial lung disease: update on the role of computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43: 898–905.
4. Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticinių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. *Sveikatos mokslai* 2009; 19: 2166–2172.
5. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E ir kt. *Klinikinė pulmonologija. Ketvirtasis, papildytas leidimas*. Vilnius: Vaistų žinios, 2015.
6. Demedts M, Wells AU, Anto JM et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 32): 2S–16S.
7. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419.
8. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
9. Jeudy J, White CS, Munden RF, Boiselle PM. Management of small (3–5-mm) pulmonary nodules at chest CT: global survey of thoracic radiologists. *Radiology* 2008; 247: 847–853.
10. Olson AL, Gifford AH, Inase N et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180077.
11. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (Suppl V): v1–v58.

2. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ KLASIFIKACIJA

Dėl intersticinių plaučių ligų įvairovės vienos visuotinai pripažintos šių ligų klasifikacijos nėra. Kai kurie autoriai IPL skirsto į žinomas ir nežinomas kilmės. Yra klasifikacijų pagal etiologinį veiksni, imuninių reakcijų pobūdį (imuninės, autoimuninės) ir kt. Dažniausiai IPL skirstomos į keturias grupes (žr. 2–1 lentelę). Intersticinės pneumonijos dar atskirai klasifikuojamos į idiopatinės intersticinės pneumonijas (IIP), intersticinės pneumonijas su autoimuniteto požymiais ir intersticinės pneumonijas, susijusias su jungiamojo audinio liga (žr. 2–2 lentelę). Idiopatinių intersticinių pneumonijų klasifikacija pateikiama 2–3 lentelėje.

IIP klasifikacija savita, nes jos kairiajame stulpelyje nurodoma klinikinė diagnozė, o dešiniajame – histologinė atitinkamos ligos išraiška (jei atliekama plaučių biopsija ir histologinis plaučių biopato tyrimas). Dėl IIP klasifikacijos tikslumo yra skirtingų nuomonių. Kai kurių autorių manymu, prie IIP negali būti priskiriamos su rūkymu susijusios ligos – respiracinis bronchiolitas sergant intersticine plaučių liga ir deskvacinė intersticinė pneumonija, taip pat prie IIP neturėtų būti priskiriama idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija, idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastoze bei neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija.

Šiandien, esant pakankamai geram IIP radiologiniam apibūdinimui pagal KT vaizdus, histologinis ligos patvirtinimas ne visais atvejais būtinas. Klinikinėje praktikoje idiopatinių intersticinių pneumonijų diagnostika dažniausiai remiasi klinikinių, radiologinių (pagal plaučių KT vaizdus) simptomų ir kitų tyrimų visuma.

Atkreipiame dėmesį, kad 2–3 lentelėje pateiktos histologinės IIP formos nėra unikalios (t. y. būdingos tik idiopatinėms intersticinėms pneumonijoms). Tokia pati histologinė plaučių pažeidimo forma, kuri pateikiama 2–3 lentelėje, gali būti ir dėl JAL, infekcijos, kai kurių vaistų vartojimo ir kt.

Pavyzdžiui, asmeniui, tiriamam dėl užsitęsios infekcinės kilmės pneumonijos, plaučių biopsinėje medžiagoje aptikus organizuojančiai pneumonijai būdingų radinių, klinikinė diagnozė bus ne *kriptogeninė organizuojanti pneumonija*, o *organizuojanti pneumonija*. Asmeniui, sergančiam reumatoidiniu artritu, plaučių biopsinėje medžiagoje aptikus nespecifinei intersticinei pneumonijai būdingų pokyčių, klinikinė diagnozė bus ne *idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija*, o *su reumatoidiniu artritu susijęs plaučių pažeidimas – nespecifinė intersticinė pneumonija*. Jei plaučių biopsinėje medžiagoje aptikti nespecifinei intersticinei pneumonijai būdingi radiniai ligoniui, kuriam nėra

2-1 lentelė. Intersticinių plaučių ligų klasifikacija

Žinomos kilmės IPL	Idiopatinės intersticinės pneumonijos	Granulominės plaučių ligos	Kitos dažniausiai diagnozuojamos IPL*
<p>Susijusios su:</p> <p>JAL ar vaskulitu:</p> <p>Sisteminė skleroze</p> <p>Sisteminė raudonąja vilklige</p> <p>Reumatoidiniu artritu</p> <p>Granulomatoze su poliangitu</p> <p>Eozinofiline granulomatoze su poliangitu</p> <p>Mikroskopiniu poliangitu</p> <p>Sjogreno sindromu</p> <p>Dermatomiozitu ir polimiozitu</p> <p>Anti-GBM liga</p> <p>Žalingais profesiniais veiksniais (pneumokoniozės):</p> <p>Angliakasių pneumokoniozė</p> <p>Asbestozė</p> <p>Beriliozė</p> <p>Silikozė</p> <p>Vaistų vartojimu:</p> <p>Amiodaronu, metotreksatu, bleomicinu, mitomicinu, vinblastinu, nitrofuranais, penicilaminu, karbamazepinu, fenitoinu, statiniais, sulfasalazinu, sulfonamidais, talku</p> <p>Aspiracija:</p> <p>Gastroezofaginio reflukso liga</p> <p>Infekcija</p>	<p>Idiopatinė plaučių fibrozė</p> <p>Idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija</p> <p>Kriptogeninė organizuojanti pneumonija</p> <p>Idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija**</p> <p>Idiopatinė deskvamacinė intersticinė pneumonija</p> <p>Difuzinis alveolių pažeidimas</p> <p>Respiracinis bronchiolitas</p> <p>Idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė</p> <p>Neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija</p>	<p>Sarkoidozė</p> <p>Hipersensityvusis pneumonitas</p> <p>Miliarinė tuberkuliozė***</p>	<p>Eozinofilinė pneumonija</p> <p>Plaučių limfangiolejomatomozė</p> <p>Plaučių alveolinė proteinozė</p> <p>Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė</p> <p>Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais</p>

Pastaba. Anti-GBM liga – antikūnų prieš glomerulų pamatinę membraną liga. IPL – intersticinės plaučių ligos. JAL – jungiamojo audinio liga. *Pateiktos dažniausiai diagnozuojamos. **Kai kurie autoriai limfoidinę pneumoniją vadina limfocitine pneumonija. ***Kai kurie autoriai priskiria prie IPL.

galimų jos priežasčių (pvz., JAL, plaučius pažeisti galinčių vaistų vartojimo, dulkių ar kitų žalingų aerogeninių veiksnių), klinikinė diagnozė turėtų būti *idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija*.

IIP pagal savo eigą ir gydymo tikslą skirstomas į grįžtamas, grįžtamas su progresavimo rizika, stabilias, progresuojančias, kai yra stabilizacijos tikimybė, ir progresuojančias (žr. 2–4 lentelę).

2–2 lentelė. Intersticinių pneumonijų klasifikacija

Intersticinių pneumonijų grupė	Apibūdinimas
Idiopatinės intersticinės pneumonijos	Nėra autoimunizacijos požymių
Intersticinės pneumonijos su autoimunizacijos požymiais	Yra klinikiniai, serologiniai ir (ar) morfologiniai autoimunizacijos požymiai
Intersticinės pneumonijos, susijusios su jungiamojo audinio liga	Asmuo serga jungiamojo audinio liga, atitinkančia jos diagnostikos kriterijus

2–3 lentelė. Idiopatinė intersticinių pneumonijų klasifikacija

Klinikinė ar radiologinė, ar pataloginė diagnozė	Histologinė forma (histologinė ligos išraiška)
Idiopatinė plaučių fibrozė	Įprastinė intersticinė pneumonija
Idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija	Nespecifinė intersticinė pneumonija
Respiracinis bronchiolitas sergant intersticine plaučių liga*	Respiracinis bronchiolitas
Deskvamacinė intersticinė pneumonija*	Deskvamacinė intersticinė pneumonija
Kriptogeninė organizuojanti pneumonija	Organizuojanti pneumonija
Ūminė intersticinė pneumonija	Difuzinis alveolių pažeidimas
Idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija**	Limfoidinė intersticinė pneumonija
Idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė	Pleuroparenchiminė fibroelastozė
Neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija	Nepakanka duomenų intersticinės pneumonijos histologinei formai patikslinti

Pastaba. *Su rūkymu susijusi liga. Dalis autorių, patologų nepritaria, kad šios būklės (ligos) būtų išskirtos kaip nozologinis vienetas ir priskirtos prie idiopatinė intersticinių pneumonijų. **Kai kurie autoriai limfoidinę pneumoniją vadina limfocitine pneumonija.

2–4 lentelė. Idiopatinų intersticinių pneumonijų klasifikacija pagal eigą

Ligos eiga	Gydymo tikslas	Stebėjimo trukmė
Grižtama, savaime pasveikstama pašalinus rizikos veiksni (pvz., RB sergant IPL)	Pašalinti rizikos veiksni	3–6 mėn. norint įsitikinti, kad liga regresavo
Grižtama, bet yra progresavimo tikimybė (pvz., ląstelinė NIP, DIP, KOP)	Iš pradžių gauti teigiamą efektą, paskui parinkti tinkamą gydymą	Trumpalaikė – norint įsitikinti, kad gydymas veiksmingas, paskui ilgalaikė – siekiant įsitikinti, kad išlaikomas pasiektas efektas
Stabili, kai išlieka plaučių fibrozė (pvz., fibrozinė NIP)	Išlaikyti esamą būklę	Ilgalaikė, kad būtų galima įvertinti ligos eigą
Progresuojanti liga, kai yra stabilizacijos tikimybė (pvz., fibrozinė NIP)	Stabilizuoti būklę	Ilgalaikė, kad būtų galima įvertinti ligos eigą
Progresuojanti liga (pvz., IPF, fibrozinė NIP)	Sulėtinti progresavimą	Ilgalaikė, siekiant įvertinti ligos eigą, transplantacijos ir paliatyviosios pagalbos poreikį

Pastaba. RB – respiracinis bronchiolitas. IPL – intersticine plaučių liga. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija. KOP – kriptogeninė organizuojanti pneumonija. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

Literatūra

1. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40–54.
2. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial lung disease: update on the role of computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43: 898–905.
3. Churg A, Muller NL. Cellular vs Fibrosing interstitial pneumonias and prognosis. A practical classification of the idiopathic interstitial pneumonias and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest* 2006; 130: 1566–1570.
4. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 26–32.
5. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285–292.
6. Konopka KE, Myers JL. A Review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia. Overlapping histology and confusing terminology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1177–1181.
7. Leslie KO. Historical perspective. A pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128: 513S–519S.
8. Neurohr C, Behr J. Changes in the current classification of IIP: A critical review. *Respirology* 2015; 20: 699–704.
9. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
10. Schaefer-Prokop C, Prosch H. Interstitial lung diseases. *Eur Respir Monogr* 2015; 70: 99–115.

11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
12. Travis WD, King TE et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.

3. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS IR PRIEŽIŪROS PRINCIPAI

3.1 Intersticinių plaučių ligų įtarimas, diagnostikos seka, priežiūros principai

Intersticinių plaučių ligų įtarimas ir diagnostikos seka. Intersticinės plaučių ligos (IPL) yra santykinai retos, todėl šeimos ir kitų specialybių gydytojai su jomis susiduria nedažnai. Dėl to IPL dažnai neįtariamos, sunkiai atpažįstamos. Apie IPL verta pagalvoti, kai vidutinio ar vyresnio amžiaus asmuo skundžiasi neaiškios kilmės dusuliu fizinio krūvio metu, ypač tais atvejais, kai dusulys yra stipresnis, negu to būtų galima tikėtis pagal jo amžių, svorį ar spirometrijos rodiklius, taip pat kai ligonis kelis mėnesius be aiškios priežasties kosi, auskultuojant plaučius girdima pneumofibrozinė krepitacija. IPL įtarti reikėtų ir tais atvejais, kai nuo manomos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ar lėtinio širdies nepakankamumo skiriamas gydymas yra neveiksmingas, kai spirometroje yra sumažėjęs FVC (forsuota gyvybinė plaučių talpa – *forced vital capacity*) rodiklis. Įtaręs, kad ligonis serga IPL, šeimos gydytojas, radiologas ar kitos specialybės gydytojas turėtų jį siųsti gydytojo pulmonologo konsultacijos.

Įtaręs, kad ligonis serga IPL, gydytojas pulmonologas turėtų atlikti šiuos diagnostinius veiksmus: surinkti išsamią ligos, gyvenimo ir darbo anamnezę, atlikti objektyvų ištyrimą, paskirti krūtinės ląstos KT, klinikinį kraujo tyrimą, prireikus – imuninį ir biocheminį kraujo bei šlapimo tyrimus, išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą (spirometriją, plaučių tūrių bei talpų, dujų difuzijos), atrankinius kraujo autoimuninio žymenų tyrimus dėl jungiamojo audinio ligos (JAL) ir vaskulito (ANA, ANCA, RF, antikūnų prieš GBM, kreatino kinazės).

Jei nėra galimybės atlikti krūtinės ląstos KT, išplėstinio plaučių funkcijų tyrimo ar kitų būtinų tyrimų, rekomenduojama ligonį iš karto siųsti į IPL sergančių ligonių tyrimo bei gydymo patirtį turintį universiteto ligoninės pulmonologijos centrą (kliniką, skyrių). Nepriklausomai nuo IPL sunkumo vėlesnis ligonio patekimas į tokį centrą susijęs su trumpesniu išgyvenamumu. Įvairių šalių tyrimai neabejotinai rodo, kad akademinė institucijų specialistai (pulmonologai, radiologai, patologai ir kt.), dirbantys IPL srityje, daug geriau (tiksliau, efektyviau, saugiau) ištiria ligonius, diagnozuoja ir gydo IPL. Šių ligų diagnostikos ir gydymo efektyvumas ir tikslumas didžiausias, kai universiteto

ligoninės padalinys IPL srityje dirba daugiau kaip 20 metų ir jame kiekvieną savaitę vyksta daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas (DDGK), kuriame aptariami IPL sergantys ligoniai.

Labai svarbu, kad asmuo, kuriam įtariama IPL, nebūtų pradėtas gydyti empiriškai (gliukokortikoidais, citostatikais ar vaistais nuo tuberkuliozės), kol neatlikti reikiami diagnostiniai tyrimai.

Universiteto ligoninės gydytojas pulmonologas, įvertinęs pradinių diagnostinių tyrimų rezultatus, sprendžia dėl tolesnio ištyrimo sekos ir invazinio plaučių tyrimo metodo parinkimo (žr. 3.1–1 pav.). Daugumą IPL atvejų būtina aptarti DDGK. IPL diagnostikos ir diferencinės diagnostikos seka aprašyta 3.8 skirsnyje „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos algoritmas“.

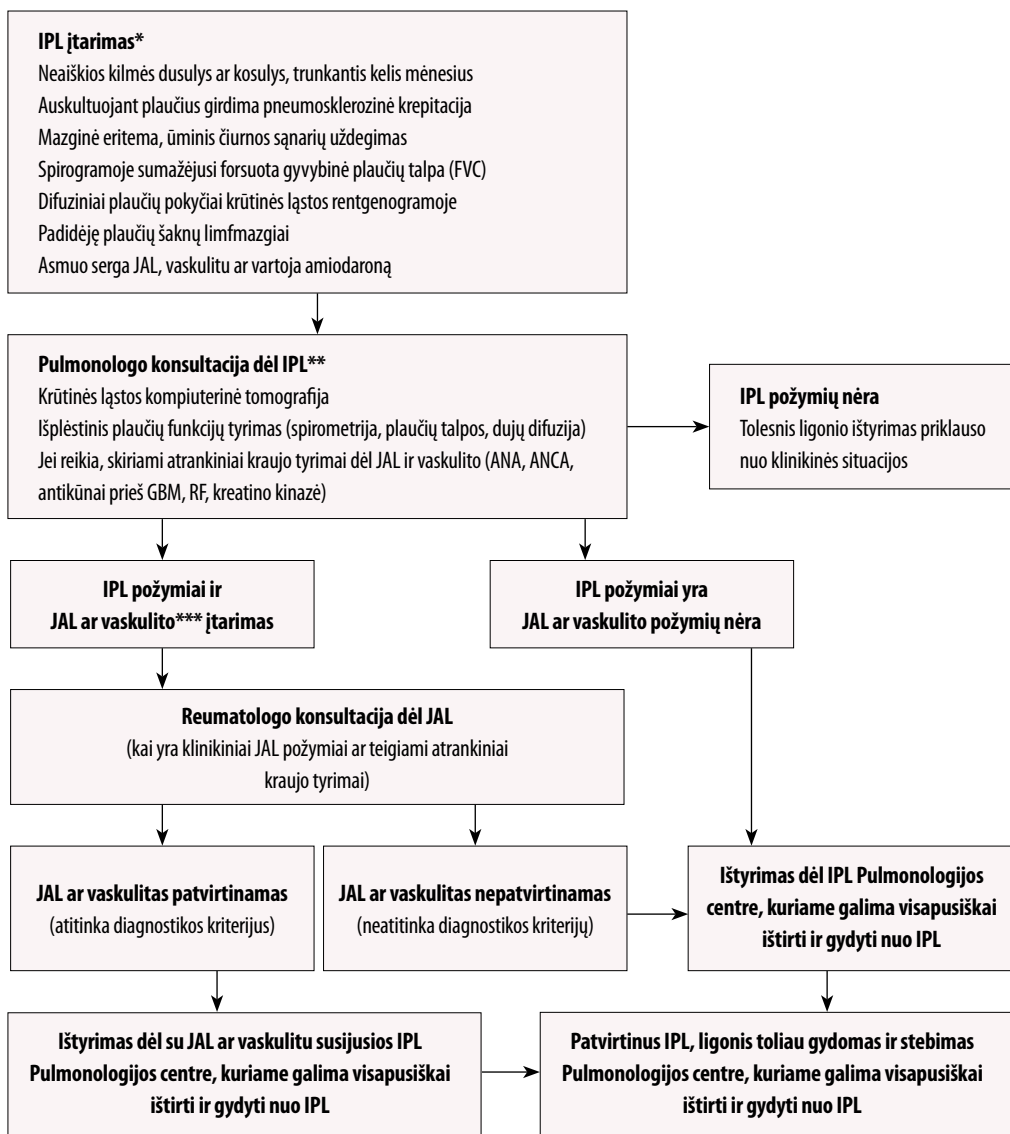
Dažniausiai pasirenkamas invazinis tyrimas yra bronchoskopija ir BAL ar bronchoskopinė plaučių audinio žnyplinė biopsija, ar kriobiopsija, ar transbronchinė adatinė tarpuplaučio limfmazgių biopsija. Kartais reikia atlikti kitus tyrimus. Jei diagnozė išlieka neaiški, gali būti atliekama chirurginė (videotorakoskopinė arba atvira) plaučių biopsija. Tačiau prieš skiriant bet kurį invazinį tyrimą visuomet būtina įvertinti galimą jo naudą ir riziką konkrečiam ligoniui. Prieš skiriant chirurginę plaučių biopsiją privaloma atlikti išplėstinį plaučių funkcijos tyrimą, ligonį iširti dėl JAL ir vaskulito, gautus visų tyrimų rezultatus aptarti daugiadiscipliniame patirties IPL srityje turinčių gydytojų konsiliume (žr. šio skyriaus skirsnį „Intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių priežiūros principai“).

Intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių priežiūros principai. Gydytojas pulmonologas koordinuoja IPL sergančių asmenų ištyrimą, gydymą bei stebėseną. Jei atlikus reikiamus tyrimus IPL atitinka konkrečios IPL (pvz., sarkoidozės) diagnostikos kriterijus, liga patvirtinama. Jei diagnozė yra neaiški ar abejojama dėl indikacijų atlikti tam tikrus tyrimus (pvz., intervencines procedūras), ligonis turėtų būti aptartas DDGK. Konsiliumą turi sudaryti IPL srityje dirbantys pulmonologas ir radiologas, pagal poreikį – patologas, reumatologas, nefrologas, krūtinės chirurgas. Dėl plaučių ligos būklės, tyrimo bei gydymo poreikio DDGK turėtų būti aptarti visi ligoniai, kuriems įtariama idiopatinė plaučių fibrozė, intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais (IPAP), IPL, susijusi su JAL, vaskulitu, anti-GBM liga ar su IgG4 susijusi liga, kai IPL eiga komplikuoja, kyla abejonių dėl diagnozės ar gydymo, būtina gydymo korekcija.

Patvirtinus plaučių ligos diagnozę, jei yra indikacijų, skiriamas papildomas ištyrimas ir gydymas. Visais atvejais IPL sergantį ligonį būtina toliau stebėti. Dėl plaučių būklės ligonį stebi gydytojas pulmonologas (rekomenduojama – dirbantis IPL srityje). Per stebimąją vizitą pulmonologas skiria atlikti išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą (spirometriją, plaučių talpų ir dujų difuzijos), krūtinės ląstos rentgenografiją ar kompiuterinę tomografiją. Jei reikia, atliekamas arterinio kraujo dujų tyrimas (dėl galimo kvėpavimo nepakankamumo ir ilgalaikės deguonies terapijos indikacijų), kraujo ir šlapimo tyrimai, siunčiama konsultuoti pas gydytojus specialistus (pvz., reumatologą, nefrologą, kardiologą, oftalmologą, neurologą). Konkrečių ligų diagnostika, gydymas ir stebėjimo principai aprašyti atitinkamuose skyriuose.

Prisimintina, kad IPL sergantiems ligoniams, ypač vyresnio amžiaus, dažnai pasitaiko gretutinių ligų (gastroezofaginio reflukso liga, širdies ir kraujagyslių ligos, kt.). Labai svarbu jas laiku diagnozuoti ir tinkamai gydyti, nes vien dėl to ligonio būklė gali pagerėti.

3. INTERSTICINIŲ PLOUČIŲ LIGŲ DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS IR PRIEŽIŪROS PRINCIPAI



3.1–1 pav. Rekomenduojama ištyrimo seka įtarus intersticinę plaučių ligą (IPL). ANA – antinukleariniai antikūnai (angl. *anti-nuclear antibodies*). ANCA – antineutrofiliniai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). FVC – priveržiama gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*). GBM – glomerulų pamatinė membrana. RF – reumatoidinis faktorius. JAL – jungiamojo audinio liga. *Šeimos gydytojas, radiologas, vidaus ligų gydytojas, reumatologas, kardiologas, nefrologas. **Jei nėra galimybės atlikti reikiamų tyrimų, siunčiama pas pulmonologą, dirbantį asmens sveikatos priežiūroje įstaigoje, kurioje tiriami ir gydomi IPL sergantys ligoniai. ***Jei yra ūminio inkstų nepakankamumo požymių, hematurija – skubiai hospitalizuoti į nefrologijos skyrių ar intensyviosios terapijos skyrių, jei yra difuzinio kraujavimo į plaučius požymių – skubiai hospitalizuoti į pulmonologijos skyrių ar intensyviosios terapijos skyrių.

3.2 Klinikiniai IPL simptomai ir plaučių funkcijų tyrimai

Klinikiniai simptomai. Svarbu žinoti, kad sergant ta pačia IPL klinikinė (kaip ir radiologinė bei histologinė) ligos raiška gali būti skirtinga. Ligoniai, kuriems atlikus radiologinį tyrimą aptikta difuzinių plaučių pokyčių, gali *nusiskundimų neturėti* (sarkoidozė – dažnai, organizuojanti pneumonija ir Sjogreno sindromas – retai), *skystis kosuliu* (sarkoidozė, plaučių karcinozė, hipersensityvusis pneumonitas (HP), eozinofilinė pneumonija), *greitai progresuojančiu dusuliu* (įvairios kilmės ūminis difuzinis alveolių pažeidimas, plaučių karcinozė), *pamažu stiprėjančiu dusuliu* (idiopatinė plaučių fibrozė, pneumokoniozė, su jungiamojo audinio liga susijęs plaučių pažeidimas), *švokštimu* (lėtinė eozinofilinė pneumonija), *karščiavimu* (tuberkuliozė, židininė pneumonija, HP, JAL ar vaskulitas, pneumocistinė pneumonija, plaučių karcinozė, eozinofilinė pneumonija), *prakaitavimu* (tuberkuliozė, plaučių karcinozė), *kraujo iškosėjimu* (JAL ar vaskulitas), *šnarių skausmu ir tinimu* (ūminė sarkoidozė, JAL), *mazgine eritema* (sarkoidozė). Dažniausi IPL klinikinės raiškos variantai pateikiami 3.2–1 lentelėje.

3.2–1 lentelė. Dažniausi intersticinių plaučių ligų klinikinės raiškos variantai

Klinikinė raiška	Liga
Nėra respiracinių simptomų	Sarkoidozė, organizuojanti pneumonija, Sjogreno sindromas
Ūminiai respiraciniai simptomai (kosulys, dusulys, karščiavimas, kraujo iškosėjimas)	Organizuojanti pneumonija, ūminė eozinofilinė pneumonija, ūminis HP, respiracinės infekcijos ar vaskulito sukeltas difuzinis plaučių pažeidimas (ūminė intersticinė pneumonija)
Lėtiniai respiraciniai simptomai (kosulys, dusulys)	IPF ar kitos kilmės plaučių fibrozė, pneumokoniozė, amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, plaučių adenokarcinoma
Kitų organų (odos, šnarių, raumenų, akių, seilių liaukų, inkstų) pažeidimo simptomai	Sarkoidozė, IPAP, su JAL susijęs plaučių pažeidimas, generalizuota limfangiolejomiozė, amiodarono sukeltas toksinis plaučių pažeidimas

Pastaba. Ta pati liga gali pasireikšti skirtingai. HP – hipersensityvusis pneumonitas, IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuneto požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga.

Svarbiausi gyvenimo anamnezės veiksniai, galintys padėti diferencinei diagnostikai, yra darbo aplinka (pneumokoniozė, HP), vaistų (amiodarono, citostatikų ir kt.) vartojimas, gausus rūkymas (plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė), namų aplinkos veiksniai (HP), persirgtos ligos ir anksčiau skirtas gydymas (pvz., spindulinė terapija), todėl apie juos būtina pasiteirauti ligonio ar jo artimųjų.

Plaučių auskultacijos reikšmė IPL diferencinei diagnostikai nedidelė, išskyrus tuos atvejus, kai girdima pneumosklerozinė krepitacija, cyptelėjimai įkvepiant, kurie būdingi IPF, nors gali būti girdimi sergant ir kitomis fibroze pasireiškiančiomis IPL. Sausų karkalų dažnai girdima sergant lėtine eozinofiline pneumonija, tačiau tai nėra šios ligos patognomoninis požymis.

Klinikiniai kraujo tyrimo duomenys nespecifiniai. Tik padidėjęs eozinofilų kiekis būdingas lėtinei eozinofilinei pneumonijai.

Mazginė eritema ir čiurnos sąnarių uždegimas būdingi sarkoidozei, todėl jiems esant visuomet būtina ligonį tirti dėl sarkoidozės.

Manoma, kad 15–20 proc. IPL ligonių serga gretutine JAL. IPL gali būti pirmasis JAL pasireiškimas. Kitų organų pažeidimas gali pasireikšti praėjus mėnesiams ar keleriems metams po išryškėjusios plaučių ligos. Pastaraisiais metais išskirtas atskiras nozologinis vienetas – intersticinė pneumonija su autoimunیتeto požymiais (IPAP), kuriai būdinga IPL radiologiniai požymiai, klinikiniai ir (ar) serologiniai autoimunیتeto požymiai, tačiau nepakanka kriterijų konkrečiai JAL diagnozuoti.

Todėl įtarus, kad IPL susijusi su JAL, vaskulitu ar ligonis serga IPAP, rekomenduojama atlikti atrankinius tyrimus dėl JAL ir vaskulito, tirti antinuklearinių (ANA) ir antineutrofilinių (ANCA) antikūnų titrą, antikūnus prieš inkstų glomerulų pamatinę membraną, reumatoidinį faktorių, kreatino kinazę.

Plaučių funkcijų tyrimas. Plaučių funkcijų tyrimas svarbus ligonio būklei, gydymo veiksmingumui bei prognozei vertinti. Tačiau jo vertė IPL diferencinei diagnostikai nedidelė. Labai svarbu, kad ligoniui, kuriam įtariama IPL ar jau sergančiam IPL, būtų atliktas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas (spirometrija, plaučių talpų ir dujų difuzijos). Dujų difuzinės gebos rodiklis turi būti koreguotas pagal tiriamojo hemoglobino koncentraciją (būtina nurodyti skiriant dujų difuzijos tyrimą).

Restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas ir pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose būdinga daugumai IPL. Visgi izoliuotas dujų difuzijos sumažėjimas (be plaučių talpų sumažėjimo, t. y. be restrikcijos) yra nespecifinis požymis. Jis gali būti dėl plaučių kraujagyslių pokyčių (pvz., sergant plautinė hipertenzija). Svarbu prisiminti, kad neproporcingai IPL sunkumui sumažėjusi dujų difuzija gali būti nulemta emfizemos, plautinės hipertenzijos, plaučių arterijos trombinės embolijos.

Kita vertus, neproporcingai (dujų difuzijos sumažėjimui) sunki restrikcija sergant IPL dažniausiai būna dėl kvėpavimo raumenų silpnumo (pvz., sergant JAL) ar sumažėjusio krūtinės ląstos judumo.

Atkreipiame dėmesį, kad net esant restrikcijai ir sunkiam dujų difuzijos sutrikimui spirometrijos duomenys dažnai yra normalūs. Todėl visais atvejais, kai ligonis serga IPL ar tiriamas dėl jos, plaučių funkcijų tyrimas turi būti išsamus (t. y. apimti viso kūno pletizmografijos ir dujų difuzijos tyrimą).

3.3 Krūtinės ląstos radiologiniai tyrimai

Įprastinė krūtinės ląstos rentgenografija gali padėti įtarti konkrečią IPL (žr. 3.3–1 lentelę) ir pradėti diagnostikos veiksmus. Labai svarbu esamas rentgenogramas palyginti su ankstesnėmis. Tai leistų vertinti ligos pobūdį (ūminė ar lėtinė). Plaučių pokyčių nebuvimas krūtinės ląstos rentgenogramose nepaneigia IPL. Krūtinės ląstos KT daug pranašesnis metodas, palyginti su krūtinės ląstos rentgenografija, todėl įtarus IPL (pagal kliniskus požymius, plaučių funkcijos tyrimo duomenis) būtina atlikti KT.

Reikėtų prisiminti, kad vertingos informacijos gali suteikti ir kiti radiologiniai tyrimai, pavyzdžiui, pilvo (nes įprastai apima ir apatinės plaučių dalis) bei stuburo KT. Magnetinio rezonanso tomografija nėra pasirinkimo metodas IPL radiologinei diagnostikai. IPL atveju kompiuterinė tomografija yra svarbiausias plaučių vaizdinis tyrimas. Mažiausia plaučių anatomicinė dalis, kuri gali būti matoma tiriant kompiuteriniu tomogra-

fu, yra antrinė skiltelė (toliau – skiltelė), kurios įprastas dydis yra 1–2,5 cm. Normalaus plaučio KT vaizduose tarpuskiltelinės pertvaros (jos yra maždaug 0,1 mm storio) yra nematomos. Didelės skiriamosios gebos KT vaizduose matomos didesnės kaip 0,2–0,3 mm dydžio struktūros. Skiltelinė arteriolė yra apie 1 mm skersmens, jos intraskiltelinės šakos – 0,5 mm skersmens. Skiltelinės venulės ir limfagyslės (jos yra greta viena kitos) bendras skersmuo – apie 0,5 mm. Skiltelės bronchiolės skersmuo taip pat yra apie 1,0 mm, tačiau jos sienelė dažniausiai būna per plona (apie 0,15 mm storio), kad bronchiolę būtų galima matyti (skirtingai nuo arteriolės, jos spindis tuščias, jame – oras).

Įtarus intersticinę plaučių ligą visada būtina atlikti krūtinės ląstos KT. Rekomenduojamas tyrimas be intraveninio kontrastavimo (išskyrus tuos atvejus, kai rentgenogramos leidžia įtarti padidėjusius plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgius) plonu rekonstrukcijų sluoksniu (0,625–1,25 mm) ir aukštos skiriamosios gebos rekonstrukcijų (*sharp*) algoritmu, vertinti pokyčius plaučių lange.

Svarbiausi kompiuterinėse tomogramose aptinkami patologiniai pokyčiai nurodomi 3.3–2 lentelėje. Svarbu žinoti, kad dauguma IPL gali pasireikšti keliais radiologiniais požymiais ar jų deriniais. Radiologiniai požymiai sutampa arba iš dalies sutampa – skirtingoms ligoms gali būti būdingi panašūs pokyčiai. Siunčiant ligojį radiologinio tyrimo, labai svarbu pateikti radiologui turimus anamnezės, klinikinius ir kitus duomenis, nes tai gali lemti tikslesnę pastebėtų pokyčių interpretaciją.

3.3–1 lentelė. Dažniausi rentgeniniai intersticinių plaučių ligų požymiai

Rentgeninis požymis*	Galima liga
Nestruktūrinės, policiklinių kontūrų plaučių šaknys	Sarkoidozė (simetriški pakitimai abiejų plaučių šaknyse), limfoma, vėžio metastazės Retai pasitaikančios priežastys: tuberkuliozė, silikozė, amiloidozė, beriliozė Labai retai pasitaikančios priežastys: su IgG4 susijusi liga
Pagausėjęs plaučių piešinys apatinėse plaučių dalyse	IPF, NIP, IPAP, JAL sukelta plaučių fibrozė, asbestozė, karcinozinis limfangitas
Pagausėjęs plaučių piešinys viršutinėse ir vidurinėse plaučių dalyse	Sarkoidozė, silikozė, HP, karcinozė su limfangitu, miliarinė tuberkuliozė
Plaučių piešinio korėtumas	IPF, IPAP, fibrozinė NIP, lėtinis HP, su JAL susijusi plaučių fibrozė, asbestozė
Dauginiai židiniai	Sarkoidozė, HP, pneumokoniozė, metastazės, infekcija
Dauginiai pritemimai	Organizuojanti pneumonija, eozinofilinė pneumonija, IPAP
Židiniai (ar pritemimai) su irimu	Granulomatozė su poliangu, tuberkuliozė, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga

Pastaba. *Radiologiniai požymiai (terminai) apibūdinti 1.2 poskyrio skirsnyje „Radiologiniai terminai“. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IgG4 – G4 poklasio imunoglobulinas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija.

3.3–2 lentelė. Svarbiausi intersticinių plaučių ligų požymiai, aptinkami kompiuterine tomografija

Požymis*	Galima liga
Padidėję plaučių šaknų limfmazgiai	Sarkoidozė (simetriškai padidėję), silikozė, neoplazija
Sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvaros	IPF, NIP, plaučių stazė, edema, karcinozė su limfangitu, limfoidinė intersticinė pneumonija, IPAP, sarkoidozė, silikozė, su JAL susijusi plaučių fibrozė, lėtinis HP
Sustorėjusios intraskiltelinės pertvaros	IPF, NIP, IPAP, su JAL susijusi plaučių fibrozė, lėtinis HP
Korėtumas**	IPF, IPAP, su JAL susijusi plaučių fibrozė, lėtinis HP (vėlyvoji stadija)
Paryškėjęs skiltelės bronchovaskulinis pluoštelis	Sarkoidozė, intersticinė plaučių edema, plaučių karcinozė
Židiniai	Sarkoidozė (II ir III rentgeninės stadijos), tuberkuliozė, karcinozė, silikozė, PLLH (kartu būna cistinių darinių), metastazės, infekcija
Smulkūs židiniai (perilimfinis ir subpleurinis išsidėstymas)	Sarkoidozė, silikozė, karcinozė su limfangitu, limfoidinė intersticinė pneumonija
Smulkūs židiniai (centrilobulinis išsidėstymas)	HP (židiniai neaiškių ribų), bronchiolitas (židiniai aiškių ribų), limfoidinė intersticinė pneumonija
Smulkūs židiniai (atsitiktinis išsidėstymas)	Metastazės, miliarinė tuberkuliozė, grybelinė infekcija, silikozė
Šakelės su pumpurėliais vaizdas	Bronchiolitas (kai smulkiuosiuose bronchuose yra turinio), bronchektazės
Cistos	PLLH (vėlyvoji stadija), limfangiolejomiomatozė, limfoidinė intersticinė pneumonija, bronchektazės, emfizema, Sjogreno sindromas
Tempimo bronchektazės	IPF, kitos kilmės plaučių fibrozė
Dauginiai sutankėjusios plaučių parenchimos (nuo matinio stiklo iki konsolidacijos vaizdo) plotai	<i>Ūminis sutankėjimas</i> – infekcija, alveolinės kraujosruvos <i>Poūmis ir lėtinis sutankėjimas</i> – organizuojanti pneumonija, amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, lėtinė eozinofilinė pneumonija, plaučių adenokarcinoma, limfoma
Židiniai (ar sutankėjusios plaučių parenchimos plotai) su irimu	Granulomatozė su poliangu, tuberkuliozė, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga
Matinio stiklo vaizdas	<i>Difuzinis abiejų plaučių pažeidimas:</i> Ūminis – HP, plaučių stazė, kardialinė edema (dažniausiai centrinėse plaučių dalyse), pneumocistinė pneumonija (dažniausiai centrinėse plaučių dalyse), alveolinės kraujosruvos, ūminis respiracinio distreso sindromas Lėtinis – PAP, plaučių adenokarcinoma <i>Abiejų plaučių, bet ne difuzinis pažeidimas:</i> Lėtinis – NIP (Matinio stiklo vaizdo pokyčiai, esantys greta retikulinių pokyčių ar tempimo bronchektazių, dažniausiai yra fibrozinės kilmės)

Netvarkingo grindinio vaizdas	PAP, sarkoidozė (retai), NIP, organizuojanti pneumonija (retai), infekcija, įvairios kilmės alveolinės kraujosruvos, plaučių adenokarcinoma, plaučių edema, ūminio respiracinio distreso sindromas
Mozaikinė perfuzija	Plautinė hipertenzija, lėtinė PATE, bronchiolitas, įgimta kraujagyslių displazija.
Ekspiracinio oro spąstų vaizdas	Bronchiolitas***, LOPL, bronchinė astma, bronchektazės, PLLH, limfangiolejomiomatozė, HP (retai), sarkoidozė (retai), lėtinė PATE

Pastaba. *Radiologiniai požymiai (terminai) apibūdinti 1.2 poskyrio skirsnyje „Radiologiniai terminai“. **Korėtumui, skirtingai nuo emfizemos, būdinga daugiau negu viena eilė cistų storomis sienomis. ***Gali būti vienintelis rentgeninis simptomas. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. PAP – plaučių alveolinė proteinozė. PATE – plaučių arterijos trombinė embolija. JAL – jungiamojo audinio liga.

3.4 Bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimas

Bronchoalveolinis lavažas (BAL) – smulkiųjų bronchų ir alveolių plovimas. Bronchai ir alveolės plaunami steriliu izotoniniu natrio chlorido tirpalu, fibrobronchoskopo galu užkimšus subsegmentinį arba segmentinį bronchą. Tokiu būdu atliekamas plaučių dalies plovimas.

Bronchoalveoliniam lavažui pasirenkama labiausiai pažeista plaučio sritis (išskyrus cistinius bei fibrozinus pokyčius), esant difuziniam pažeidimui – dešiniojo plaučio vidurinė skiltis arba kairiojo plaučio liežuvėliniai segmentai. Aspiruotas skystis vadinamas BAL skysčiu. Supilama 100–300 ml natrio chlorido tirpalo ir aspiruojama porcijomis po 20–60 ml. Paprastai aspiruojama nuo 50 proc. iki 80 proc. supilto tirpalo kiekio. Likusi dalis greitai rezorbuojasi.

Priklausomai nuo klinikinės situacijos dažniausiai atliekamas citologinis, mikrobiologinis, imunologinis bei molekulinis BAL skysčio ištyrimas.

Normali BAL skysčio ląstelių procentinė sudėtis: makrofagų >80 proc., limfocitų <20 proc. (iš jų CD4 limfocitų 36–70 proc., CD8 limfocitų 15–40 proc., CD4/CD8 1,1–3,5), neutrofilų <5 proc., eozinofilų <1 proc.

BAL skysčio radiniai. Ištyrus BAL skystį, pagal padidėjusį atitinkamų ląstelių kiekį sužinomas alveolito tipas (limfocitinis – CD4 ląstelių, CD8 ląstelių ar mišrus, neutrofilinis, eozinofilinis). Jame gali būti randamas padidėjęs kiekis įvairių ląstelių, kurių paprastai būna nedaug (pvz., CD1a – Langerhanso ląstelių, sergant PLLH), aptinkama makrofagų ir limfocitų rožečių (sergant sarkoidoze, HP), navikinių ląstelių, fagocituočių (viduląstelių) ir užląstelių neorganinių (asbesto, silicio, anglies, hemosiderino ir kt.) bei organinių (būdinga PAP) medžiagų, riebalų (lipoidinė pneumonija), tuberkuliozės mikobakterijų, kitų viduląstelių ir užląstelių mikroorganizmų (bakterijų, pneumocistų, grybelių, citomegalijos viruso), putotųjų makrofagų (esant amiodarono sukeltam plaučių pažeidimui, HP).

Eozinofilinis alveolito tipas būdingas eozinofilinei pneumonijai, eozinofilinei granulomatozei su poliangu; neutrofilinis – infekcijai, IPF, bronchiolitui; limfocitinis CD4

ląstelių – sarkoidozei; limfocitinis CD8 ląstelių – HP. Kraujingas BAL skystis, ypač iš paskutinės („alveolių“) porcijos, būdingas difuziniam kraujavimui į alveoles (difuziniam alveolių pažeidimui).

BAL skysčio tyrimo diagnostinė vertė. BAL skysčio tyrimo vertė įvairių IPL diagnostikai yra skirtinga. Didelė – tuberkuliozės mikobakterijoms ir pneumocistoms aptikti, PAP, eozinofilinei pneumonijai, poūmiam (t. y. ne fibroziniam) HP, difuziniam kraujavimui į alveoles, PLLH, plaučių aspergiliozei (aptikus pačių aspergijų ar esant teigiamam galaktomanano tyrimui), lipoidinei pneumonijai patvirtinti.

BAL vertė plaučių sarkoidozės diagnostikai priklauso nuo klinikinės ligos stadijos: esant ūminei – didelė, esant poūmei ir lėtinei – vidutinė. Neoplazinių IPL diagnostikai šio tyrimo vertė priklauso nuo ligos histologinės formos, tačiau apskritai ji yra nedidelė. Amiodarono sukeltam plaučių pažeidimui (kai aptinkama putotųjų makrofagų), pneumokoniozėms (išskyrus silikozę), bronchiolitui diagnozuoti – vidutinė, nes priklauso nuo ligos stadijos.

BAL skysčio tyrimo diagnostinė vertė nedidelė (tik kitoms ligoms paneigti) organizuojančios pneumonijos, IPF, limfangiolejomiomatozės, su JAL ir vaskulitu susijusio plaučių pažeidimo (išskyrus difuzinį kraujavimą į alveoles), silikozės diferencinei diagnostikai. Bet tyrimas gali būti svarbus infekcijos sukėlėjui aptikti.

Būdingos ligos anamnezės, objektyvių simptomų, laboratorinių tyrimų, tipišku KT ir BAL skysčio radinių dažniausiai pakanka sarkoidozei, poūmiam HP, asbestozei, eozinofilinei pneumonijai, PLLH, PAP, vaskulito sukeltam difuziniam plaučių pažeidimui (kraujavimui į alveoles) diagnozuoti.

Nors BAL diagnostinė vertė yra skirtinga, daugumai dėl IPL tiriamų ligonių šis tyrimas turi būti atliktas. Tik kai yra IPF, limfangiolejomiomatozei ar organizuojančiai pneumonijai būdingų KT požymių, bet ligoniui nėra neįprastos (pvz., mikobakterinės ar grybelinės) infekcijos įtarimo, BAL atlikti nebūtina.

Bronchoalveolinis lavažas yra saugiausias invazinis plaučių tyrimo metodas. Komplikacijų (trumpalaikis karščiavimas, kosulys, dusulys) pasitaiko tik iki 3 proc. atvejų.

3.5 Bronchoskopiniai biopsijos metodai

Svarbiausi IPL diagnostikos biopsijos metodai yra bronchoskopinė plaučių kriobiopsija ir pleištinė chirurginė plaučių biopsija. Kiti metodai yra žnyplinė bronchų gleivinės biopsija, transbronchinė (transtrachėjinė) adatinė aspiracinė tarpuplaučio limfmazgių biopsija ir bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija.

Žnyplinė bronchų gleivinės biopsija. Žnyplinė bronchų gleivinės biopsija atliekama ją tiesiogiai stebint videofibrobronchoskopo ekrane arba per fibrobronchoskopo okuliarą. Apskritai žnyplinės bronchų gleivinės biopsijos vertė IPL diagnostikai nedidelė, nes bronchų gleivinės pokyčiais šios ligos pasireiškia retai. Gleivinės pokyčių dažniausiai būna sergant sarkoidoze (apie 5 proc. ligonių), karcinoze, granulomatoze su poliangitu, tuberkulioze, aspergilioze, limfoma. Žnyplinės bronchų gleivinės biopsijos būdu gautos medžiagos gali pakakti šioms ligoms patvirtinti, todėl esant gleivinės pokyčių biopsija turėtų būti atlikta.

Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija (kai kurių autorių vadinama transbronchine plaučių biopsija). Bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija (BPŽB) leidžia gau-

ti plaučių fragmentų, tačiau šie fragmentai neparodo skiltelės struktūros, todėl bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija dažniausiai yra vertingesnė kaip diferencinė diagnostikos būdas, leidžiantis paneigti tam tikras ligas.

BPŽB atliekama ją kontroliuojant rentgenu ir tyrimo eigą (rentgeninį plaučių vaizdą ir biopsinių žnyplių padėtį) stebint rentgeno ekrane. Medžiagos gaunama histologiniam tyrimui. Vieną bioptatą paprastai sudaro peribronchinis (peribronchiolinis) audinys, kuriame yra bronchiolių, arteriolių ir 10–20 alveolių. Atsižvelgiant į įtariamą IPL, pataloginių pokyčių pobūdį bei išplitimą, ištyrimui dažniausiai paimama nuo 6 iki 20 gabalėlių plaučių audinio.

BPŽB vertė įvairioms IPL diagnozuoti yra skirtinga (žr. 3.5–1 lentelę). Šis metodas turėtų būti pirmiausia pasirenkamas invazinis tyrimas įtarus organizuojančią pneumoniją, silikozę, sarkoidozę (esant III stadijai, kai BAL skysčio tyrimo duomenys nepatvirtina diagnozės).

BPŽB yra palyginti saugus tyrimas: pneumotoraksas pasitaiko 3–5 proc. atvejų, kraujavimas iš plaučių – 4–6 proc., mirties tikimybė – 0,1–0,7 proc.

3.5–1 lentelė. Bronchoskopinės plaučių žnyplinės biopsijos diagnostinė vertė

Diagnostinė vertė	Liga
Didelė	Plaučių karcinozė, tuberkuliozė, aspergiliozė, sarkoidozė (granulomų radimas), organizuojanti pneumonija
Vidutinė	Poūmis HP (granulomų radimas), eozinofilinė pneumonija, PAP, silikozė
Maža	PLLH, limfangiolejomiomatozė, amiloidozė, plaučių vaskulitas, bronchiolitas
Specifinė diagnostika neįmanoma	IPF (IIP būdingų požymių radimas), plaučių pažeidimas, susijęs su JAL (IIP ar NIP būdingų požymių radimas)

Pastaba. HP – hipersensitivityvūs pneumonitas. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. IIP – įprastinė intersticinė pneumonija. JAL – jungiamojo audinio liga. PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. PAP – plaučių alveolinė proteinozė.

Bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. Pastaraisiais metais klinikinėje praktikoje vis plačiau naudojama bronchoskopinė plaučių kriobiopsija (BPKB). Atliekant šią procedūrą, skirtingai nuo žnyplinės biopsijos, plaučių bioptatai gaunami specialiu kriozondu, įstuntu į plaučius per fibrobronchoskopo biopsinį kanalą. Kriozondu užšaldomas nedidelis plaučio fragmentas ir jis ištraukiamas, nes būna prišalęs prie kriozondo distalinio galo. BPKB privalumas, palyginti su įprastine žnypline bronchoskopine plaučių biopsija, yra tas, kad gaunami daug didesni bioptatai (6–60 mm dydžio, t. y. didžiausio skersmens, gabalėliai, palyginti su 1–3 mm dydžio gabalėliais, gaunamais BPŽB metodu). Tokio dydžio bioptatų vertė IPL diagnostikai daug didesnė negu gaunamų BPŽB metodu.

Palyginti su BPŽB, BPKB sukelia daugiau komplikacijų. Pneumotoraksas po BPKB pasitaiko 10–20 proc. atvejų, kraujavimas iš plaučių – 4–6 proc., mirties tikimybė – 0,1–0,4 proc.

Diagnostinė BPKB pagal vertę nusileidžia chirurginei plaučių biopsijai, nes neatspindi visos skiltelės struktūrinių pakitimų, tačiau, palyginti su chirurgine plaučių biopsija,

BPKB ligoniui sukelia daug mažesnę jatrogeninę traumą. Ši procedūra yra daug saugesnė, kelis kartus pigesnė, dėl jos ligonį reikia hospitalizuoti trumpiau.

BPKB gautos medžiagos pakanka daugumai IPL diagnozuoti (derinant su kitų tyrimų duomenimis). Ji turėtų būti pirmojo pasirinkimo plaučių biopsijos metodas, kai būtina (neaiškiais atvejais) diagnozuoti (diferencijuoti) intersticinę pneumoniją.

Transbronchinė (transtrachėjinė) adatinė aspiracinė biopsija. Transbronchinė (transtrachėjinė) adatinė aspiracinė biopsija dabar atliekama endobronchinio ultragarsinio tyrimo (EBUS – angl. *endobronchial ultrasound*) metu. Tyrimas vertingas sarkoidozės ir limfomų diagnostikai. Transbronchinė (transtrachėjinė) adatinė aspiracinė biopsija atliekant EBUS yra pasirinkimo metodas, kai yra (įtariama) pirma rentgeninė sarkoidozės stadija, o BAL skysčio ar žnyplinės bronchų gleivinės biopsijos (jei buvo atlikta) pokyčiai nėra būdingi sarkoidozei. Diagnostinė transbronchinės (transtrachėjinės) adatinės aspiracinės biopsijos vertė (granulomų radimas) esant pirmai ar antrai rentgeninei sarkoidozės stadijai yra 80–90 proc.

Transbronchinė (transtrachėjinė) adatinė aspiracinė biopsija yra palyginti saugus tyrimas. Pneumotoraksas pasitaiko 0,03–0,2 proc. atvejų, kraujavimas iš plaučių – 0,2–0,7 proc., mirties tikimybė – 0,01–0,08 proc.

3.6 Chirurginė plaučių biopsija

Chirurginės (iš jų ir videotorakoskopinės) plaučių biopsijos vertė IPL diagnostikai yra didžiausia ir siekia 95–98 proc. Tačiau dėl tobulėjančių kompiuterinės tomografijos ir bronchoskopinių biopsijos metodų bei santykinai didelio komplikacijų skaičiaus klinikinėje praktikoje naudojama retai. Įvairių autorių duomenimis, mirties tikimybė dėl chirurginės plaučių biopsijos (per 30 dienų laikotarpį po jos) IPL sergantiems ligoniams yra 2–20 proc. (po videotorakoskopinės biopsijos – mažesnė). Didžiausia mirties rizika – IPF sergantiems asmenims. Manoma, kad plaučių biopsija (tiek chirurginė, tiek bronchoskopinė) yra savarankiškas IPF paūmėjimo rizikos (ir kartu mirties rizikos) veiksnys.

3.7 Biopsinės ir operacinės medžiagos histologinis tyrimas

Plaučiuose gali būti alveolito, ūminio alveolių pažeidimo (sinonimas – difuzinis alveolių pažeidimas), granulomų, alveolių prisipildymo (uždegimo ląstelių, eksudato, fibrino, kolageno, granuliacinio audinio ar kt.), židinių pokyčių ar pneumofibrozės požymių. Dažnai vienu metu plaučių pažeidimas yra įvairių tipų.

Vien histologinio tyrimo pakanka tik kai kurioms ligoms (dažniausiai neoplazinėms ir infekcinėms) diagnozuoti. Be klinikinių duomenų plaučių histologinio tyrimo duomenys leidžia tik išskirti plaučių pažeidimo tipą ir (ar) paneigti kai kurias ligas.

Alveolitas. Alveolitas – uždegimo ląstelių infiltracija į plaučių intersticinį audinį ir alveolių prisipildymas uždegiminio infiltrato. Pagal vyraujančias uždegimo ląsteles alveolitas gali būti skirstomas į limfocitinį, neutrofilinį, eozinofilinį, makrofagų, histiocitų, mišrų (*pastaba*: termino alveolitas, kaip uždegiminės alveolių infiltracijos, nepainioti su ligos pavadinimu – hipersensitivityvusis pneumonitas). *CD4 ląstelių* (T limfocitų pagalbininkų induktorių) alveolitas būdingas pradinei sarkoidozės stadijai, taip pat gali būti

esant granulomatozės su poliangitu remisijai; *CD8 ląstelių* (T citotoksinių supresinių limfocitų) alveolitas – esant HP. *Mišrus* (CD4, CD8) *limfocitinis* alveolitas būdingas vėlesnei sarkoidozės stadijai, tuberkuliozei, JAL, kai pažeisti plaučiai (ankstyvosioms stadijoms), idiopatinei limfoidinei intersticinei pneumonijai. *Neutrofilinis* alveolitas būdingas IPF, HP (1–2-ą parą), bakterinei infekcijai, JAL, kai pažeidžiami plaučiai (vėlyvosioms stadijoms), vaskulitams, *eozinofilinis* alveolitas – eozinofilinei pneumonijai, eozinofilinei granulomatozei su poliangitu, *mišrus* alveolitas – vėlyvosioms sarkoidozės stadijoms, kai vyrauja fibrozė, taip pat sergant vaistų sukeltu alveolitu. Alveolitą galima įvertinti tiesiogiai pagal bronchoskopinės ar chirurginės plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo duomenis, netiesiogiai – pagal BAL skysčio ląstelių sudėtį.

Difuzinis alveolių pažeidimas. Ūminiam difuziniam alveolių pažeidimui būdingos difuziškai išsiplėtusios alveolių pertvaros, skystis (edema) ar fibrinas bronchiolių ir alveolių spindžiuose, reakciniai alveoles gaubiančių ląstelių pokyčiai. Atsižvelgiant į pažeidimo stadiją, alveolėse gali būti randama hialininių membranų, eritrocitų, neutrofilų, eozinofilų ar siderofagų. Ūminį plaučių pažeidimą gali sukelti infekcija, vaskulitas, sunki ūminė eozinofilinė pneumonija, sunkus IPF paūmėjimas, vaistai (pvz., amiodaronas).

Ūminį difuzinį alveolių pažeidimą galima patvirtinti atlikus histologinį bronchoskopinės ar chirurginės plaučių biopsinės medžiagos tyrimą.

Epitelioidinė granuloma. Granulomas sudaro epitelioidinės ląstelės, daugiabranduolės gigantinės ląstelės, alveoliniai makrofagai, limfocitai (daugiausia T limfocitai). Epitelioidinės granulomos gali būti be nekrozės arba su nekroze.

Kartais, sergant ta pačia liga, biopsinėje medžiagoje gali būti aptinkama ir granulomų be nekrozės, ir granulomų su nekroze. Pavyzdžiui, granulomos su nekroze būdingos tuberkuliozei, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeliamai plaučių ligai, tačiau atliekant bronchoskopiją paimtoje bronchų ar plaučių biopsinėje medžiagoje gali būti randama tik granulomų be nekrozės. Plaučių granulomos be nekrozės dažniausiai aptinkamos, kai sergama sarkoidoze, HP, vaistų (talko, metotreksato ir kt.) ir neorganinių medžiagų (berilio, aliuminio, stiklo ir kt.) sukeltu alveolitu. Atkreipiame dėmesį, kad, sergant karcinoma, limfoma, leukemija, plaučių karcinoze ir kitais piktybiniais navikais, kartais gali būti vadinamoji sarkoidinė reakcija (susidaro epitelioidinių granulomų), nors šioms ligoms granulominis uždegimas nebūdingas. Vis dėlto, sergant tuberkulioze, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukeliama plaučių liga, sarkoidoze, mikožėmis (histoplazmoze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, sporotrichoze, alergine bronchopulmonine aspergilioze ir kt.), sifiliu, reumatoidiniu artritu, granulomatoze su poliangitu, eozinofiline granulomatoze su poliangitu ir kai kuriomis kitomis ligomis, plaučių biopsinėje medžiagoje gali būti aptinkama epitelioidinių ląstelių granulomų su nekroze ir be nekrozės.

Įvairių ligų atvejais granulomų struktūra šiek tiek skiriasi, tačiau kartais tie skirtumai gali būti nepakankamai specifiški. Sergant sarkoidoze granulomos yra kompaktiškos, gerai susiformavusios, įvairaus amžiaus, jose gali būti hialinizacijos ir fibrozės požymių, nedaug CD4 limfocitų. Granulomos būna išsidėsčiusios viena šalia kitos (grindinio vaizdas).

Granulomose dėl HP yra CD8 limfocitų, jos yra nekompaktiškos. Vaskulitas, plaučių parenchimos nekrozė, alveolių hemoragijos ir neutrofilai granulomose būdingi granulomatozei su poliangitu.

Epitelioidinė granuloma palyginti nesunkiai aptinkama bronchoskopijos būdu gautuose biopstatuose.

Pneumofibrozę. Plaučių fibrozei būdingas padidėjęs jungiamojo audinio kiekis plaučių audinyje. Plaučių parenchimos fibrozė aptinkama sergant IPF ir kitomis idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis, nespecifine plaučių fibroze dėl ilgalaikės sąveikos su profesinėmis medžiagomis (kvarcu, metalo dulkėmis ir kt.), sergant JAL (sunkiausi pokyčiai – esant sistemei sklerozei), sergant IPAP, bronhektazėmis, rūkymo sukeltomis ligomis (lėtiniu bronchitu, lėtine obstrukcine plaučių liga), po persirgtos tuberkuliozės, pneumonijos, taip pat esant vėlyvajai sarkoidozės stadijai.

Idiopatinei plaučių fibrozei būdingi saviti histologiniai pokyčiai, vadinami įprastine intersticine pneumonija, o nespecifinei intersticinei pneumonijai – kitokie. Apie šias ligas plačiau rašoma skyriuose „Idiopatinė plaučių fibrozė“ ir „Nespecifinė intersticinė pneumonija“.

Fibrozinų pokyčių heterogeniškumas būdingesnis IPF; difuziniai, santykinai nedideli fibroziniai pokyčiai – NIP; mikroskopinis korėtumas – IPF, bet gali būti ir esant vėlyvosioms kitų plaučių fibrozę sukeliančių ligų stadijoms. IIP ir NIP būdingi pokyčiai gali būti matomi plaučių biopstatuose, gautuose atlikus BPKB arba chirurginę plaučių biopsiją, tik išimtiniais atvejais – BPŽB.

Organizuojanti pneumonija. Plaučių alveolės prisipildžiusios mezenchiminių proliferatų – Masono (*Masson*) kūnelių. Plaučių struktūra (beveik) nepažeista. Aptinkama sergant kriptogenine ar žinomos kilmės (sergant JAL, dėl infekcijos, kai kurių vaistų vartojimo) organizuojančia pneumonija, rečiau – IPAP.

Kiti radiniai. Plaučių alveolės gali būti prisipildžiusios eksudato, baltyminės medžiagos, fibrino, ląstelių. Alveolės yra prisipildžiusios makrofagų sergant rūkymo sukeltoms plaučių ligomis (kartu gali būti ir židinių pokyčių); neutrofilų – dėl infekcijos; transudato – dėl plaučių stazės; baltymo – sergant PAP; fibrino – esant infekcijai, kraujuojant; eritrocitų – sergant JAL. Šie pokyčiai nesunkiai aptinkami bronchoskopijos metu gautuose biopstatuose.

Minimalūs nespecifiniai histologiniai plaučių pokyčiai. Minimaliais pokyčiais vadinami nedideli nespecifiniai plaučių pokyčiai, kurių nepakanka plaučių pažeidimo tipui atpažinti.

Skiriamieji histologiniai dažniausiai diagnozuojamų IIP požymiai nurodomi 3.7–1 lentelėje.

Kiti tyrimai, galintys padėti IPL diferencinei diagnostikai, ligos sistemiškumui, ligonio būklei ir gydymo poveikiui įvertinti yra elektrokardiografija, transtorakalinė echokardiografija, arterinio kraujo dujų tyrimas, 6 min. ėjimo mėginys. Taip pat yra pagalbos akių ligų gydytojo, reumatologo, nefrologo, kardiologo ir (ar) kitų specialybių gydytojų konsultacijos.

3.7–1 lentelė. Skiriamieji histologiniai idiopatinių intersticinių pneumonijų požymiai

Požymis	IPF	NIP	OP	DIP	ŪIP	LIP
Pažeidimo pobūdis	Nehomogeninis	Homogeninis	Homogeninis	Homogeninis	Homogeninis	Homogeninis
Intersticinis uždegimas	Nedidelio laipsnio	Akivaizdus	Nedidelio laipsnio	Nedidelio laipsnio	Nedidelio laipsnio	Akivaizdus
Intersticinė fibrozė (kolagenas)	Nehomogeninė	Kintanti, difuzinė, įvairaus laipsnio	Nebūdinga	Kintanti, difuzinė	Nebūdinga	Retai
Intersticinė fibrozė (fibroblastai)	Pavieniai fibroblastų židiniai	Retai, difuzinė	Nebūdinga	Nebūdinga	Difuzinė	Nebūdinga
Fibroblastų židiniai	Akivaizdūs	Retai, pavieniai	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga
Korėtumas	Akivaizdus	Retai, nedidelio laipsnio	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Retai
Organizuojanti pneumonija	Retai, židininė	Retai, židininė	Akivaizdi	Nebūdinga	Retai, židininė	Nebūdinga
Intraalveoliniai makrofagai	Retai, pavieniai	Retai, pavieniai	Nebūdinga	Akivaizdūs	Nebūdinga	Retai, pavieniai
Hialininės membranos	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Akivaizdžios	Nebūdinga
Granulomos	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Nebūdinga	Pavienės, nekompaktiškos

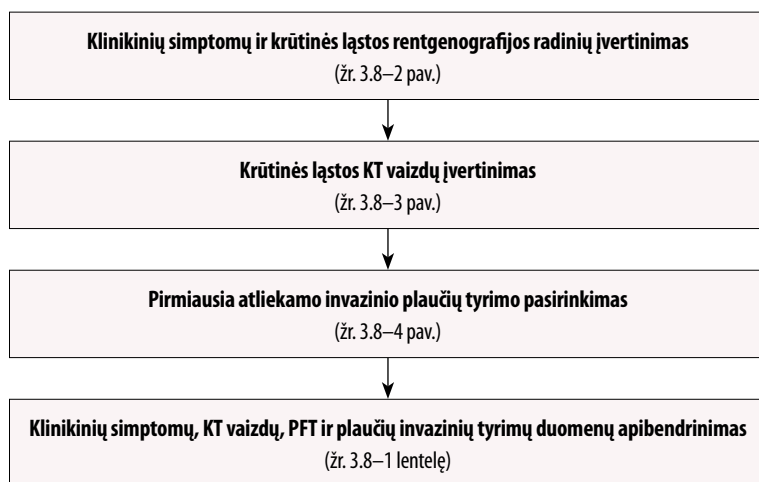
Pastaba. DIP – deskvamacinė intersticinė pneumonija. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. LIP – limfoidinė intersticinė pneumonija. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. OP – organizuojanti pneumonija. ŪIP – ūminė intersticinė pneumonija.

3.8 Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos algoritmas

IPL diagnostikos kriterijai skirtingi. Kai kurioms ligoms diagnozuoti pakanka tipišku klinikinių simptomų bei KT vaizdų (IPF, NIP); kitoms – būdingų klinikinių simptomų, KT vaizdų ir BAL skysčio radinių (eozinofilinė pneumonija, sarkoidozė, poūmis HP); organizuojančiai pneumonijai – būdingų radinių plaučių biopsinėje medžiagoje.

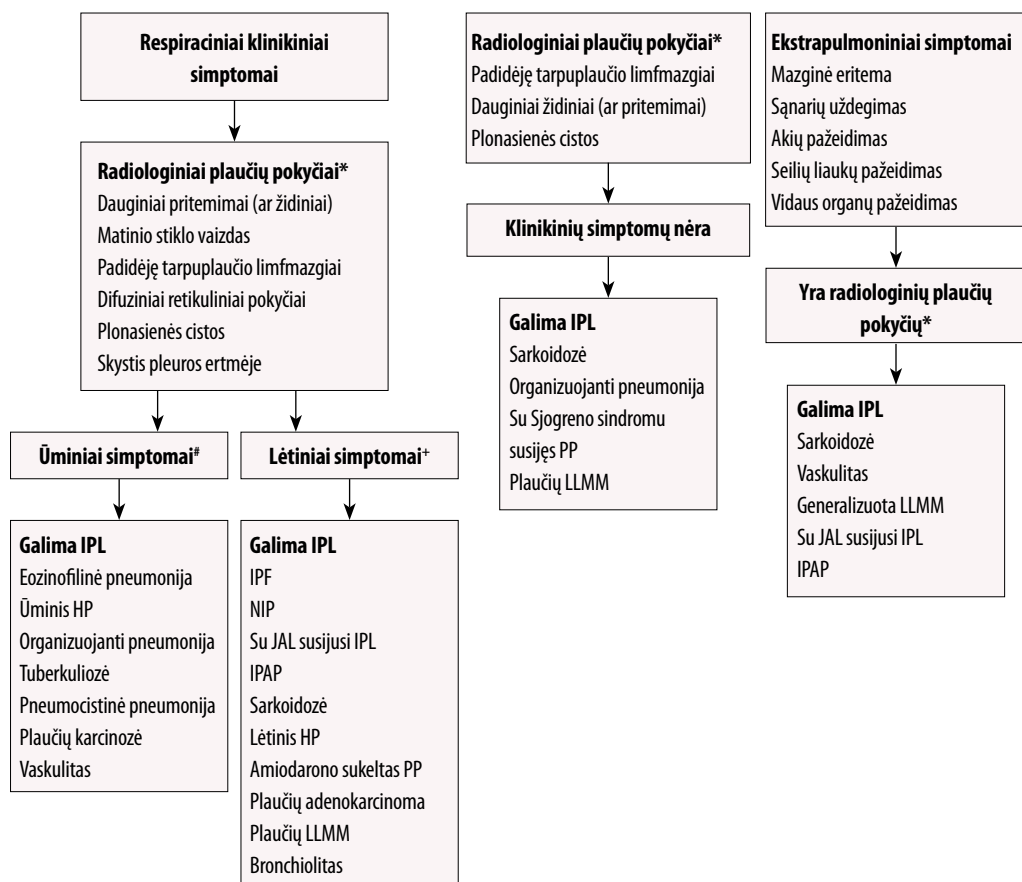
Dalis IPL gali būti patvirtinta skirtingų tyrimų deriniais. Sarkoidozė gali būti patvirtinta 1) būdingais radiologinio tyrimo vaizdais ir BAL skysčio tyrimo radiniais arba 2) būdingais radiologinio tyrimo vaizdais ir bronchų gleivinės, plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių biopsinės medžiagos radiniais. Eozinofilinė pneumonija ir HP gali būti patvirtinta 1) būdingais radiologinio tyrimo vaizdais ir BAL skysčio tyrimo radiniais arba 2) būdingais radiologinio tyrimo vaizdais ir plaučių biopsinės medžiagos radiniais.

Dažniausiai IPL diagnozuojamos etapais (žr. 3.8–1 pav.). Klinikinėje praktikoje gali pasitaikyti trys situacijos: 1) ligoniui yra klinikinių plaučių pažeidimo požymių (kosulys, dusulys, karščiavimas, krūtinės skausmas, skrepliavimas ir (ar) kraujo iškosėjimas); 2) profilaktinio patikrinimo metu ar dėl kitos priežasties atlikus radiologinį plaučių tyrimą rasta IPL būdingų požymių, tačiau klinikinių ligos simptomų nėra; 3) yra IPL būdingų ekstrapulmoninių simptomų. Pagal klinikinius simptomus ar jų nebuvimą bei radiologinio tyrimo vaizdus galima išskirti kelias galimas IPL (žr. 3.8–2 pav.).



3.8–1 pav. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapai. KT – kompiuterinė tomografija. PFT – plaučių funkcijų tyrimas

Toliau, jei nebuvo prieš tai atlikta, būtina atlikti krūtinės ląstos KT (taip pat ir didelės skiriamosios gebos būdu), kraujo dujų ir išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų ir dujų difuzijos plaučiuose) tyrimus. Vertinant plaučių KT vaizdus, būtina išsamiai juos aprašyti. Esant dauginiams smulkiems židiniams, privalu nurodyti jų išsidėstymą antrinėje plaučių skiltelėje ir kitų plaučių struktūrų atžvilgiu, įvertinant pačios

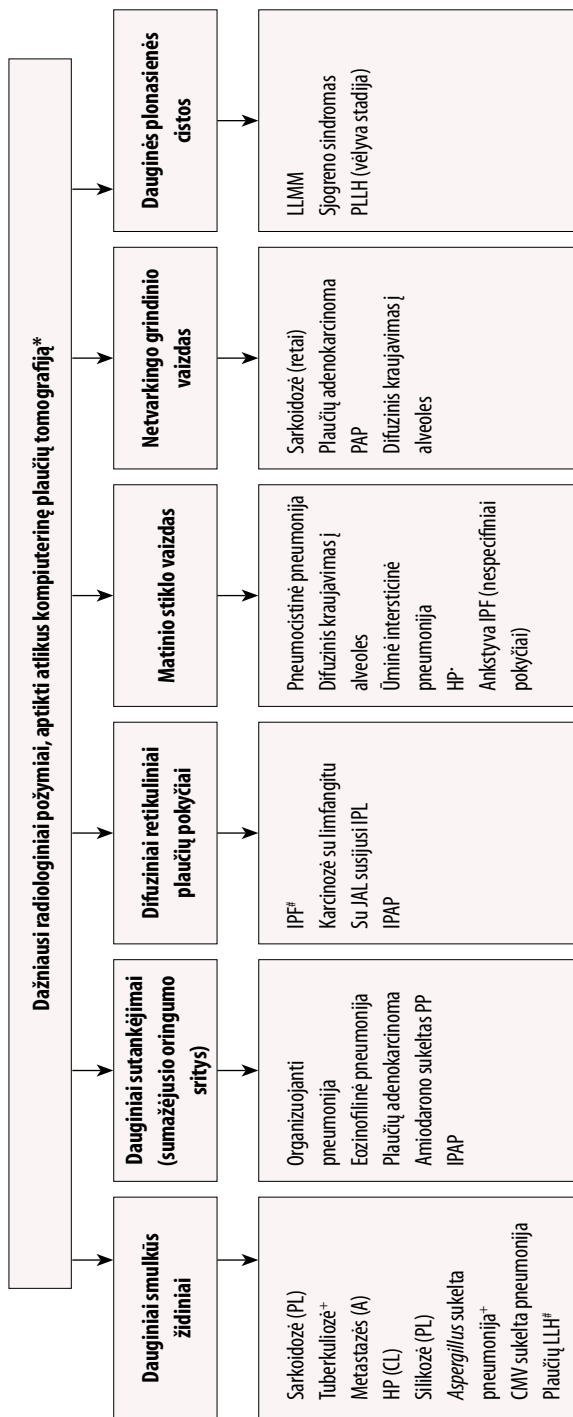


3.8–2 pav. Pirmasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas – klinikinių simptomų ir radiologinių pokyčių įvertinimas. *Matomi krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose. # Dažniausiai iki 2 savaičių, bet gali trukti ilgiau. + Dažniausiai nuo kelių iki keliolikos mėnesių. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuneto požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. IPL – intersticinė plaučių liga. JAL – jungiamojo audinio liga. LLMM – limfangiolejomiomatozė. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. PP – plaučių pažeidimas.

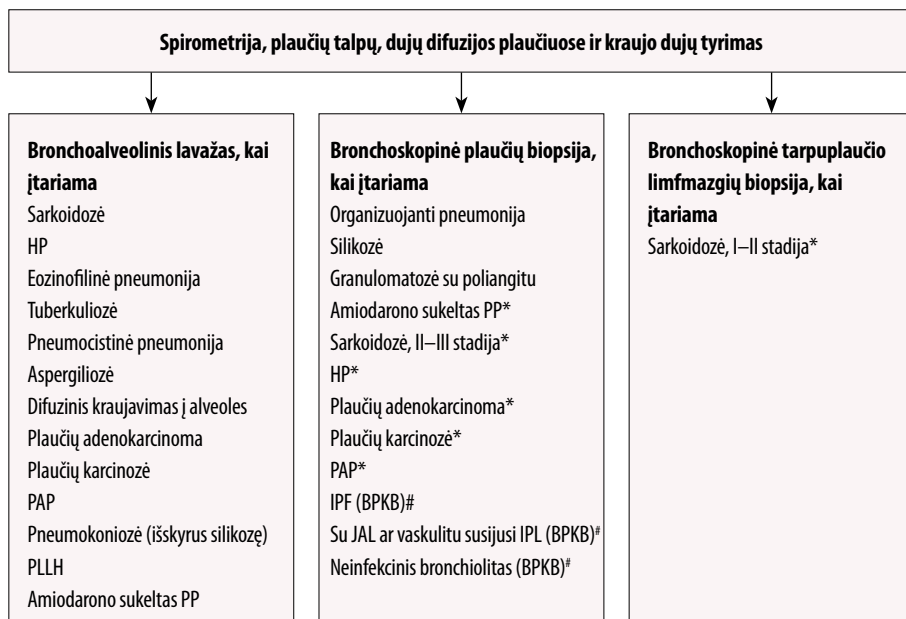
antrinės plaučių skiltelės struktūrą. Pagal vyraujančią pažeidimo pobūdį KT vaizduose išskiriamos labiausiai tikėtinos IPL (žr. 3.8–3 pav.).

Toliau pagal esamų tyrimų visumą DDGK sprendžiama, ar tiriamajam tikslinga atlikti invazinį plaučių tyrimą, ir jei taip – tai kurį (žr. 3.8–4 pav.).

Diagnozė pagrindžiama būdingiausių požymių deriniu (3.8–1 lentelė), tačiau ligonius būtina stebėti ir prireikus pakartotinai tirti. Vis dėlto apie 10–15 proc. visų IPL (jos vadinamos neklasifikuojamomis ligomis) diagnozės patikslinti nepavyksta net ir atlikus visus būtinus tyrimus. Dažniausių IPL diagnostikos kriterijai pateikti atitinkamuose šių rekomendacijų skyriuose.



3.8–3 pav. Antrasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas – kompiuterinės tomografijos vaizdų įvertinimas. *Pagal vyraujančių radiologinių požymių. ⁺Dažniausiai su pavieniais ar dauginiais plaučių pritemimais. [#]Dažniausiai su cistiniais plaučių pokyčiais (korio vaizdu). ^{*}Dažniausiai su dauginiais židiniais. A – atsitiktinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje. CL – centriobulvinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje. CMV – citomegalijos virusas. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimunitetu požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga. LLMM – limfangioleiomatozė. PAP – plaučių alveolių proteinozė. PL – plaučių alveolių proteinozė. PP – perlimfmis ir subpleurinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje. PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. PP – plaučių pažeidimas. Bronchiolitui būdingas mozaikinis pažeidimo pobūdis ir radiologiniai oro spąstų požymiai.



3.8–4 pav. Trečiasis intersticinių plaučių ligų diagnostikos etapas – plaučių invazinio tyrimo parinkimas.

*Kai bronchoalveolinio lavažo skysčio tyrimo duomenys nebūdingi ar neinformatyvūs. #Išimtiniais atvejais, kai kitų tyrimų duomenys nepakankamai informatyvūs diagnozei patvirtinti ir būtinas histologinis plaučių tyrimas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga. PAP – plaučių alveolinė proteinozė. PLLH – plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. PP – plaučių pažeidimas.

3.8–1 lentelė. Būdingiausi dažniausiai intersticinių plaučių ligų požymiai*

	Sarkoidozė	Idiopatinė plaučių fibrozė	Nespecifinė intersticinė pneumonija	Organizuojanti pneumonija	Eozinofilinė pneumonija	Hipersensityvusis pneumonitas
Trumpas apibūdinimas	1) Akivaizdūs rentgeniniai pokyčiai, bet klinikinių simptomų nėra 2) Mazginė eritema, ūminis stambųjų šunarių uždegimas ir karščiavimas (Lefgrenno sindromas); uveitas	Neaiškios kilmės lėtai progresuojantis dusulys Difuziniai plaučių piešinio pokyčiai Pneumosklerozinė krepitacija	Neaiškios kilmės poūmės eigos dusulys Įvairaus intensyvumo plaučių pitemimai	Netipiška pneumonijos eiga; lėta pneumonijos rezorbcija	1) Netipiška, recidyvinė pneumonijos eiga, bronchų obstrukcija, kraujo eozinofilija (lėtinė eozinofilinė pneumonija) 2) Ūminis, sunkus abiejų plaučių uždegimas (retai)	1) Ūminis, sunkus abiejų plaučių uždegimas (ūminis bei poūmis HP) 2) Pamažu progresuojantis dusulys (lėtinis HP)
Klinikiniai simptomai	Nėra simptomų; Lefgrenno sindromas	Lėtai progresuojantis dusulys Krepitacija plaučiuose	Poūmės eigos dusulys	Respiracinės infekcijos požymiai Nėra simptomų (retai)	Respiracinės infekcijos požymiai Bronchų obstrukcija	Respiracinės infekcijos požymiai Bronchų obstrukcija (retai)
KT radiiniai	1) Padidėję plaučių ir tarpuplaučio limfmazgiai (dažnai) 2) Smulkūs židiniai plaučiuose, išsidėstę šalia limfagyslių 3) Įvairaus laipsnio intersticinio audinio sustorėjimas, galimasoringumo sumažėjimas (retai)	Retikuliniai abiejų plaučių pokyčiai, ypač periferinėse plaučių dalyse; smulkios cistos (korio vaizdas); tempimo bronchektazės Nedideli matinio stiklo vaizdo ploteliai; nedaug (iki 15 mm) padidėję plaučių limfmazgiai (dažnai)	Įvairaus intensyvumo (nuo matinio stiklo iki konsolidacijos vaizdo) pitemimai abiejuose plaučiuose, daugiausia apatinėse dalyse Nedidelio intensyvumo retikuliniai pokyčiai abiejuose plaučiuose	Vienas ar daugiau aiškių ribų sutankėjimai su orinėmis bronchogramomis juose Ligos metu infiltrato periferinėse dalyse gali atsirasti fibrozinės drūžės, fibrozinė intersticinio audinio deformacija	Vienas ar daugiau gerai riboti sutankėjimai su orinėmis bronchogramomis juose	Difuzinis matinio stiklo vaizdas (ūminis bei poūmis HP) Dauginiai švelnūs židiniai centrilobulinėse antrinėse plaučių skilvelėse (ūminis bei poūmis HP) Retikuliniai plaučių pokyčiai, smulkios cistos; tempimo bronchektazės (lėtinis HP)

	Sarkoidozė	Idiopatinė plaučių fibrozė	Nespecifinė intersticinė pneumonija	Organizuojanti pneumonija	Eozinofilinė pneumonija	Hipersensityvusis pneumonitas
PFT rezultatai	Nesunkus dujų difuzijos sutrikimas	Plaučių restrikcija, dujų difuzijos sutrikimas (progresuojantys)	Plaučių restrikcija, dujų difuzijos sutrikimas (tikėtinaai grįžtami)	Įvairūs	Kvėpavimo takų obstrukcija (dažnai)	Dujų difuzijos sutrikimas, bronchų obstrukcija (retai)
BAL skyščių tyrimo duomenys	Padidėjęs limfocitų kiekis; padidėjęs CD4/CD8 santykis; makrofagų ir limfocitų rozetės	Įvairūs, būdingiausia – padidėjęs makrofagų, neutrofilų (nedaug) kiekis	Įvairūs, būdingiausia – padidėjęs makrofagų, neutrofilų ir limfocitų kiekis	Įvairūs	Padidėjęs eozinofilų kiekis	Labai padidėjęs limfocitų kiekis; sumažėjęs CD4/CD8 santykis; makrofagų ir limfocitų rozetės; putotieji makrofagai
Biopsinės medžiagos histologinio tyrimo duomenys	Epitelioidinių ląstelių granulomos be nekrozės (dažnai) arba su negausia nekroze (labai retai)	Nehomogeninių fibrozinių pokyčių suardyta plaučių struktūra, greita esant nepažeistam plaučių audiniui (t. y. pažeidimo heterogeniškumas); smulkios cistos, fibroblastų židiniai, seni ir nauji pažeidimai (BPKB ar ChPB)	Įvairaus laipsnio homogeniška fibrozė	Mezenchiminiai proliferatai (Masono kūneliai) bronchiolių ir (ar) alveolių spinduose	Padidėjęs eozinofilų kiekis plaučių audinyje	Epitelioidinių ląstelių granulomos be nekrozės; organizuojanti pneumonija (poūmis HP); plaučių fibrozė (lėtinis HP)

Pastaba. *Nebūtina turi būti visi. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. ChPB – chirurginė plaučių biopsija. CD4 – T limfocitai pagalbininkai. CD8 – T citotoksiniai limfocitai. HP – hipersensityvusis pneumonitas. KT – kompiuterinė plaučių tomografija. PFT – plaučių funkcijų tyrimas.

Literatūra

1. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Rossi SE, Suster S. Imaging of small airways disease. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 285–298.
2. Ali Y. Rheumatologic tests: a primer for family physicians. *Am Fam Physician* 2018; 98: 164–170.
3. Aljohaney AA. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with mediastinal and hilar lymphadenopathy: Western region experience. *Ann Thorac Med* 2018; 13: 92–100.
4. Babiaka A, Hetzel J, Krishna G et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203–208.
5. Biglia C, Ghaye B, Reyckler G et al. Multidisciplinary management of interstitial lung diseases: A real-life study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 108–115.
6. Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J* 2006; 82: 494–499.
7. Casoni GL, Cordeiro Jr. CR, Tomassetti S et al. The role of transbronchial biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Pro. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 57–60.
8. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial lung disease: update on the role of computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43: 898–905.
9. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: the INTENSITY survey. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 9.
10. Cottin V. Lung biopsy in interstitial lung disease: balancing the risk of surgery and diagnostic uncertainty. *Eur Respir J* 2016; 48: 1274–1277.
11. Danila E. Intersticinių plaučių ligų diferencinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2008; 10: 203–211.
12. Danila E, Aleksionienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė VV, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klinikiniai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. *Sveikatos mokslai* 2009; 19: 2162–2166.
13. Danila E, Characiejūtė V, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Meškienė D, Ostanevičiūtė E, Zablockis R. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė diseminacijos ir intersticinių plaučių ligų diagnostikai ir diferencinei diagnostikai. *Laboratorinė medicina* 2008; 10: 89–94.
14. Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticinių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. *Sveikatos mokslai* 2009; 19: 2166–2172.
15. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Avižienienė M, Šatkauskas B. Sveikų asmenų bronchoalveolinio lavažo skysčio įvertinimas. *Medicina* 1998; 34: 59–64.
16. Danila E, Šileikienė V, Nargėla R, Žurauskas E, Loskutovienė G. Different courses of silicosis in four brothers of one family. *Int J Occup Med Environ Health* 2009; 22: 51–57.
17. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E ir kt. *Klinikinė pulmonologija. Ketvirtasis, papildytas leidimas.* Vilnius: Vaistų žinios, 2015.
18. Danila E, Žurauskas E, Loskutovienė G, Zablockis R, Nargėla R, Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53: 11–16.
19. Danila E, Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
20. Demirci NY, Öztürk C. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in elderly patients. *Tuber Toraks* 2018; 66: 115–121.
21. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
22. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
23. Fisher JH, Shapera S, To T et al. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801164.
24. Flaherty KR, Andrei A-C, King TE et al. Idiopathic interstitial pneumonia. Do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1054–1060.
25. Flaherty KR, King TE, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904–910.

26. Ganganah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21: 834–841.
27. Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 120–127.
28. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2016; 10: 589–595.
29. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J et al. Transbronchial cryobiopsy in fibrosing interstitial lung disease: modifications of the procedure lead to risk reduction. *Thorax* 2019; 74: 711–714.
30. Hansen KC, Jensen-Fangel S, Hønge BL. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Reports CP* 2019; 12: e230652.
31. Haroon A, Higa F, Haranaga S et al. Differential diagnosis of non-segmental consolidations. *J Pulmon Resp Med* 2013; S8: 001.
32. Huang SK, Myers JL, Flaherty KR. Diagnosing idiopathic interstitial pneumonias: utility of surgical lung biopsy. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 24–35.
33. Hutchinson J, Hubbard R, Raghu G. Surgical lung biopsy for interstitial lung disease: when considered necessary, should these be done in larger and experienced centres only? *Eur Respir J* 2019; 53: 1900023.
34. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J* 2016; 48: 1453–1461.
35. Yoo J-W, Song JW, Jang SJ et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology* 2011; 50: 932–938.
36. Jain P, Hadique S, Mehta AC. Transbronchial lung biopsy. In: Mehta AC, Jain P, eds. *Interventional Bronchoscopy: A clinical guide*. Springer Science+Business Media New York, 2013; pp.15–44.
37. James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J* 2000; 76: 457–465.
38. Jo HE, Corte TJ, Wort SJ, Eves ND, Piper A, Wainwright C. Year in review 2015: Interstitial lung disease, pulmonary vascular disease, pulmonary function, sleep and ventilation, cystic fibrosis and paediatric lung disease. *Respirology* 2016; 21: 556–566.
39. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014; 6: 210–220.
40. Kalchiem-Dekel O, Galvin JR, Burke AP et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: a practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *J Clin Med* 2018; 7: 476.
41. Kiess AP, Wang H, Travis WD, Yahalom J. Sarcoid in cancer patients: clinical characteristics and associated disease status. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 200–207.
42. Kishino T, Okano K, Ando Y et al. Esophageal cancer associated with a sarcoid-like reaction and systemic sarcoidosis in lymph nodes: supportive findings of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography during neoadjuvant therapy. *Surg Case Rep* 2018; 4: 62.
43. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017; 4: 1274099.
44. Leong P, Deshpande S, Irving LB et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration by experienced pulmonologists: a cusum analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701102.
45. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009; 62: 387–401.
46. Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 657–703.
47. Luppi F, Faverio P, Wuyts WA. Multidisciplinary approach to systemic diseases: benefits for diagnosis and management of complex disorders. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 1–13.
48. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315–321.
49. McCarthy A, Mohan S, Saeed A, Kumaran M. Mediastinal lymphadenopathy, a review of nodal anatomy, pathology and sampling techniques. *Imaging* 2014; 23: 1–7.

3. INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS IR PRIEŽIŪROS PRINCIPAI

50. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP et al. An official American Thoracic society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004–1014.
51. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Translational Respir Med* 2014; 2: 4.
52. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K et al. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *RadioGraphics* 2007; 27: 595–615.
53. Munden RF, Carter BW, Chiles C et al. Managing incidental findings on thoracic CT: mediastinal and cardiovascular findings. A White paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2018; 15: 1087–1096.
54. Nazarullah A, Nilson R, Maselli DJ, Jagirdar J. Incidence and aetiologies of pulmonary granulomatous inflammation: a decade of experience. *Respirology* 2015; 20: 115–121.
55. Nin CS, de Souza VVS, do Amaral RH et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med* 2016; 112: 10–17.
56. Oh SS, Wallace WD, Shaikh F, Lynch III JP. Transbronchial cryobiopsies. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 637–648.
57. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U et al. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170012.
58. Olgun Yildizeli Ş, Tufan A, Bozkurtlar E et al. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in elderly patients: safety and performance outcomes EBUS-TBNA in elderly. *Aging Male* 2018; 1–6.
59. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109–115.
60. Park CM, Goo JM, Lee HJ et al. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histologic correlation and evaluation of change at follow-up. *RadioGraphics* 2007; 27: 391–408.
61. Pastre J, Plantier L, Planeset C et al. Different KCO and VA combinations exist for the same DLCO value in patients with diffuse parenchymal lung diseases. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 100.
62. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C et al. Lung cryobiopsies: A paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014; 19: 645–654.
63. Poletti V, Ravaglia C, Gurioli C et al. Invasive diagnostic techniques in idiopathic interstitial pneumonias. *Respirology* 2016; 21: 44–50.
64. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
65. Quinn C, Wisse A, Manns ST. Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2019; 14: 35 (1–9).
66. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I et al. Pictorial essay: multinodular disease. A high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest* 2006; 129: 805–815.
67. Raparia K, Aisner DL, Allen TC et al. Transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis. A perspective from members of the Pulmonary Pathology society. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 1281–1284.
68. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage and other methods to define the human respiratory tract milieu in health and disease. *Lung* 2011; 189: 87–99.
69. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarc Vasc Diff Lung Dis* 2015; 32: 251–258.
70. Sgalla G, Larici AR, Re A et al. Impact of chest imaging quality on the diagnosis of the usual interstitial pneumonia pattern: a hub and spoke study. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900084.
71. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *J Clin Tubercul Other Mycobac Dis* 2016; 3: 13–27.
72. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A systematic review and cost analysis. *QJM: An Intern J Med* 2016; 1–8.
73. Sindhvani G, Shirazi N, Sodhi R et al. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without ‘idiopathic pulmonary fibrosis pattern’ on HRCT scan – experience from a tertiary care center of North India. *Lung India* 2015; 32: 453–456.

74. Souza CA, Müller NL, Lee KS et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR* 2006; 186: 995–999.
75. Spagnolo P, Richeldi L, Raghu G. The role of bronchoalveolar lavage cellular analysis in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 36–46.
76. Sugino K, Otsuka H, Matsumoto Y et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 148–156.
77. Tyan C-C, Machuca T, Czarnecka K et al. Performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Respiration* 2017; 94: 457–464.
78. Valenzuela C, Wells AU. Pulmonary function tests in multisystem disorders: prejudices and pitfalls. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P, et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 14–26.
79. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 322–329.
80. Walker CM, Abbott GF, Greene RE et al. Imaging pulmonary infection: classic signs and patterns. *AJR* 2014; 202: 479–492.
81. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image. The 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006; 239: 322–338.
82. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 237–241.
83. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 2015–2024.
84. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R et al. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases: Recommendations of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580–600.
85. Zibrak JD, Price D. Interstitial lung disease: raising the index of suspicion in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 140–154.
86. Žemaitis M, Musteikienė G, Miliauskas S et al. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytological smears and cell blocks: a single-institution experience. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: 19.

4. SARKOIDOZĖ

Apibrėžimas. Sarkoidozė – tai lėtinė nežinomos etiologijos granulominė liga, pažeidžianti daugelį organų. Jai būdinga T limfocitų ir mononuklearinių fagocitinių ląstelių kaupimasis plaučiuose bei kituose organuose, epitelioidinių granulomų susidarymas ir audinių pažeidimas.

Ligos paplitimas. Sarkoidozė yra dažniausiai diagnozuojama intersticinė plaučių liga, tačiau tikslus jos paplitimas nežinomas, nes daugumai sarkoidoze sergančių asmenų jokių ligos simptomų nebūna. Baltaodžių asmenų sergamumas sarkoidoze įvairiose šalyse sudaro maždaug 10–20 atvejų iš 100 000 gyventojų, o paplitimas (nauji ir anksčiau diagnozuoti atvejai) – maždaug 120–200 atvejų iš 100 000 gyventojų.

Rizikos veiksniai. Sarkoidozės etiologija nežinoma. Manoma, kad ja suserga žmonės, turintys genetinę predispoziciją, po sąlyčio su infekcinės ar neinfekcinės kilmės antigenais. Nežinoma, ar šis antigenas (ar antigenai) yra specifiniai individui, ar gali lemti ligą daugeliui asmenų. Tikėtina, kad nuo įvairių antigenų ir žmogaus individualių savybių priklauso skirtinga sarkoidozės klinikinė išraiška ir eiga.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Po sąlyčio su antigenais (antigenais), veikiant įvairių imunokompetentinių ląstelių išskiriamoms medžiagoms, plaučiuose kaupiasi iš kraujo migravę limfocitai. Ankstyvajai sarkoidozės stadijai būdingas CD4 limfocitų alveolitas (neinfekcinis uždegimas).

Vėliau į plaučius migruoja ir CD8 limfocitai. CD4/CD8 limfocitų santykis susinormina. Plaučiuose taip pat kaupiasi monocitai (makrofagai). CD4 limfocitai aktyvina mononuklearinių ląstelių transformaciją į epitelioidines ląsteles ir daugiabranduoles gigantines ląsteles. Formuojasi epitelioidinių ląstelių granulomos su gigantinėmis ląstelėmis. Granulomos būna aiškiai susiformavusios, jų centrinėje dalyje yra makrofagų, daugiabranduolių gigantinių ir epitelioidinių ląstelių, periferinėje srityje – limfocitų, monocitų, fibroblastų. Gigantinių ląstelių citoplazmoje gali būti aptinkama vadinamųjų Šaumano (*Schaumann*) kūnelių (kalcio ir baltymų sankaupos), asteroidinių kūnelių (jų sudėtis tiksliai nežinoma), mėlynųjų kalcio oksalato kūnelių. Nors šie radiniai būdingi sarkoidozei, visgi jie nėra patognomoniniai šiai ligai. Retais atvejais granulomos centre būna fibrinoidinė nekrozė. Tačiau nekrozė yra nebūdingas sarkoidozei radinys. Daliai ligonių, ligai progresuojant, aplink granulomas formuojasi fibrozinis audinys.

Daugiau apie granulomas rašoma 1 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų samprata ir terminai“ bei 3 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos principai“.

Granulomos gali susidaryti plaučių parenchimoje, bronchų ir kraujagyslių sienelėse, intratorakaliniuose limfmazgiuose. Jų taip pat gali būti kituose organuose (nurodoma dažnio mažėjimo tvarka): kepenyse, blužnyje, seilių liaukose, periferiniuose limfmazgiuose, odoje, širdyje, nervų sistemos ir kituose organuose. Limfmazgiuose granulomos paprastai būna labai gausios, išsidėsčiusios kompaktiškai viena šalia kitos, formuodamos grindinio vaizdą.

Per 2–3 mėnesius granulomos gali rezorbuotis be jokių liekamųjų pokyčių arba jų vietoje ima formuotis fibrozė. Rečiau pasitaiko, kad granulomos išlieka ilgai. Granulomų rezorbcijos ir uždegimo baigties be liekamųjų reiškinų mechanizmas tiksliai nežinomas.

Nedidelei daliai ligonių uždegimas tampa lėtinis, atsiranda ir progresuoja fibrozė. Neaišku, kodėl sarkoidozė tampa lėtine liga – dėl antigeno ypatumų ar pakitusio imuninio atsako. Progresuojant fibrozei, susidaro cistinių parenchimos pokyčių, bronhektazių. Granulominio uždegimo apimtų organų pažeidimas gali būti kliniškai ir funkciškai reikšmingas arba besimptomis. Plaučių pažeidimas pasireiškia įvairaus sunkumo dujų difuzijos sutrikimu, rečiau – įvairaus laipsnio restrikcija, labai retai – bronchų obstrukcija ir lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu.

Kada įtarti sarkoidozę. Sarkoidozę reikia įtarti klinikinių simptomų neturinčiam asmeniui, kuriam dėl įvairių priežasčių atlikus krūtinės ląstos rentgenografiją ar kompiuterinę tomografiją (KT) aptinkama padidėjusių plaučių šaknų ar tarpuplaučio limfmazgių ir (ar) difuzinių židinių ar pritemimų (sumažėjusio oringumo sričių) plaučiuose. Taip pat šią ligą reikėtų įtarti asmenims, kuriems yra mazginė eritema, čiuornos sąnarių uždegimas.

Klinikiniai sarkoidozės požymiai. Sarkoidoze dažniausiai serga jauni ir vidutinio amžiaus (20–30 metų) nerūkantys žmonės, nors gali susirgti ir vyresni kaip 50 metų amžiaus asmenys. Pastebėta, kad sarkoidozė dažniausiai pasireiškia pavasarį ar vasarą, moterims – netrukus po gimdymo.

Daugelis sarkoidoze sergančių ligonių niekuo nesiskundžia. Jiems objektyvių ligos požymių dažniausiai nebūna. Maždaug 40 proc. asmenų liga pasireiškia ūminės sarkoidozės simptomais (Lefgreno (*Löfgren*) sindromu) – stambiųjų (dažniausiai čiuornos) sąnarių skausmu, mazgine eritema ir (ar) karščiavimu. Lefgreno sindromu laikytini ir tie sarkoidozės atvejai (esant jai būdingų rentgeninių požymių), kai yra tik mazginė eritema arba tik stambiųjų sąnarių uždegimas. Mazginė eritema (*erythema nodosum*) yra riebalinio odos bei poodžio audinio uždegimas, pasireiškiantis 0,5–2,0 cm skersmens šviesiai raudonos spalvos poodiniais mazgais. Ji dažniausiai išryškėja abiejų kojų priekiniuose paviršiuose. Lefgreno sindromas itin būdingas sarkoidozei.

Sarkoidoze sergantys asmenys rečiau sausai kosi, jaučia dusulį. Daugelį ligonių epizodiškai ar nuolatos kamuoja nuovargis ir silpnumas. Kai pažeidžiami kiti organai, gali būti uveitas, padidėję periferiniai limfmazgiai, seilių liaukos ir kepenys. Galimas ir odos pažeidimas, širdies aritmija ar kardiomiopatija, centrinės ir periferinės nervų sistemos pažeidimas ir kt. Retai (rečiau kaip 0,5 proc. atvejų) sarkoidozė pasireiškia vadinamuoju Herfoto (*Heerfordt*, sinonimai – *Heerfordt-Mylius*, *Heerfordt-Waldens-*

tröm, Waldenström uveoparotitas) sindromu, kuriam būdingas uveitas, parotitas, ilgalaikis karščiavimas, veido nervų parėzė (nebūtinai turi būti visi požymiai). Daugiau apie kitų organų sarkoidozės pasireiškimą rašoma skirsnyje „Ištyrimas ir stebėjimas dėl kitų organų pažeidimo“.

Jei ligos simptomai trunka ilgiau kaip dvejus metus, sarkoidozė yra lėtinė. Lėtinė plaučių sarkoidozė pasireiškia nuolatiniiais ar progresuojančiais ligos simptomais, kuriuos lemia progresuojanti pneumofibrozę ir normalios plaučių struktūros suardymas.

Radiologiniai sarkoidozės požymiai. Krūtinės ląstos rentgenogramose patologinių pokyčių būna maždaug 90 proc. sarkoidozės atvejų. Tipiniai rentgeniniai simptomai labai padeda diagnozuoti sarkoidozę, tačiau normali krūtinės ląstos rentgenograma jos nepaneigia. Todėl mes rekomenduojame krūtinės ląstos KT atlikti visais atvejais, kai tik įtariama plaučių sarkoidozė.

Sarkoidozės klasifikacija grindžiama radiologiniais plaučių ir intratorakalinių limfmazgių pokyčiais (žr. 4–1 lentelę). Naujai diagnozuota sarkoidozė gali pasireikšti bet kuria rentgenine stadija: I, II, III, IV (nurodoma mažėjančio dažnio eile).

4–1 lentelė. Rentgeninė sarkoidozės klasifikacija

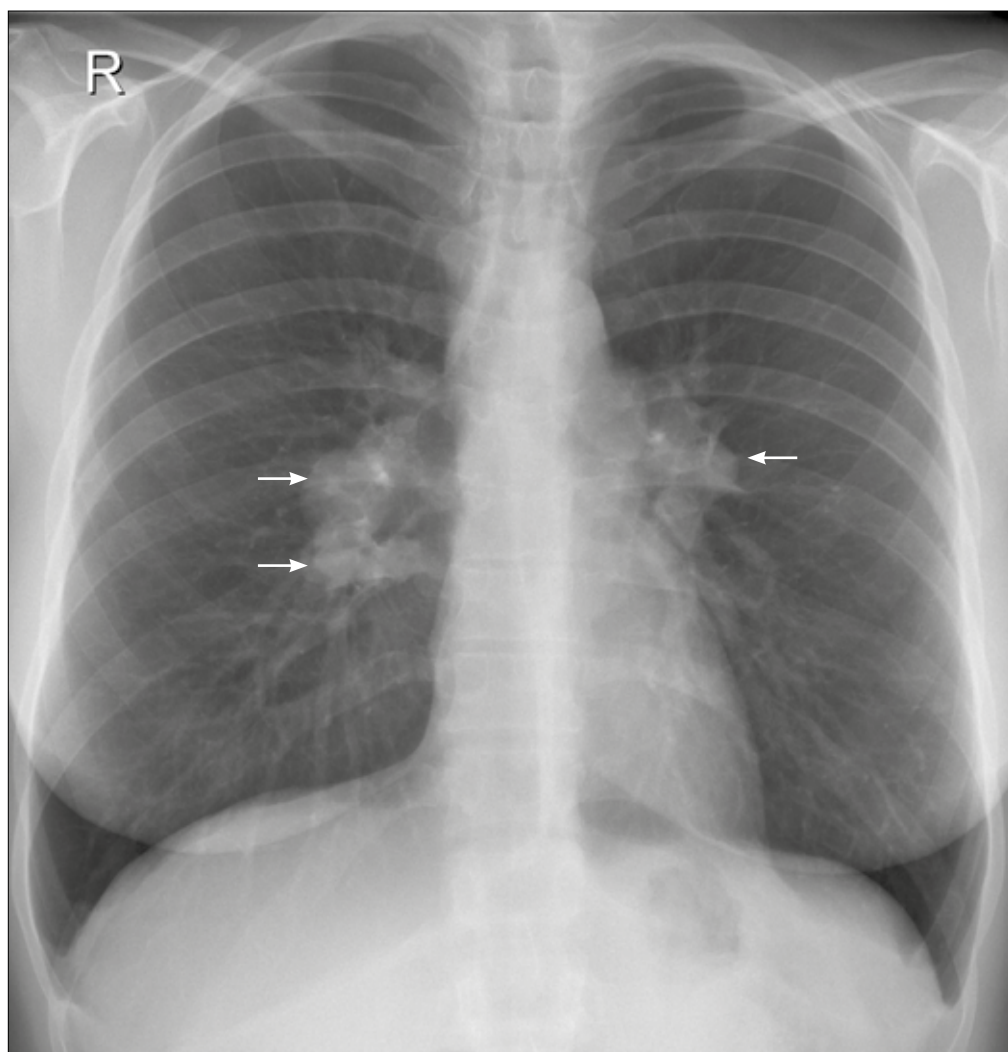
Stadija	Apibūdinimas
0	Patologinių pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramose* neaptinkama
I	Padidėję plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgiai
II	Padidėję plaučių šaknų ir (ar) tarpuplaučio limfmazgiai ir plaučių židiniai (ar pritemimai)
III	Plaučių židiniai (ar pritemimai)
IV	Plaučių fibrozės požymiai

Pastaba. *Originali radiologinė sarkoidozės klasifikacija buvo pasiūlyta iki sukuriant kompiuterinį tomografą, todėl buvo grindžiama krūtinės ląstos rentgenografiniu tyrimu. Dabar, kai yra galimybė atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, sarkoidozė klasifikuojama pagal kompiuterinės tomografijos duomenis.

Rentgenogramose sarkoidozei būdingas (beveik) simetriškas limfmazgių padidėjimas abiejų plaučių šaknyse. Neretai būna šiek tiek padidėję ir dešinieji paratrachėjiniai limfmazgiai. Plaučių židinių kiekis ir (ar) pritemimų forma bei dydis (dažniausiai 2–5 mm) įvairūs. Esant IV rentgeninei sarkoidozės stadijai, retkarčiais būna emfizema su cistiniais pokyčiais (žr. 4–1 pav., 4–4 pav., 4–7 pav., 4–9 pav.).

KT vaizduose sarkoidozei būdinga (tipiniai požymiai): 1) (beveik) simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai bei (gali būti) nedaug padidėję ir dešinieji paratrachėjiniai limfmazgiai (I ir II rentgeninė stadija); 2) lygus ar židininis skiltelės bronchovaskulinio pluoštelio sustorėjimas dėl šalia išsidėsčiusių židinių (t. y. vadinamasis perilimfinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje). Jų dažniausiai būna ir subpleurinėse bei tarpuskiltelinėse srityse. Židiniai paprastai yra aiškių ribų (II ir III rentgeninė stadija). Stipriausiai pažeidžiamos viršutinės ir vidurinės plaučių dalys; 3) pritemimai abiejų plaučių šaknų srityse (I ir II rentgeninė stadija). Sarkoidozei būdingi KT vaizdai pateikiami 4–2 pav., 4–3 pav., 4–5 pav., 4–6 pav., 4–8 pav. ir 4–10 pav.

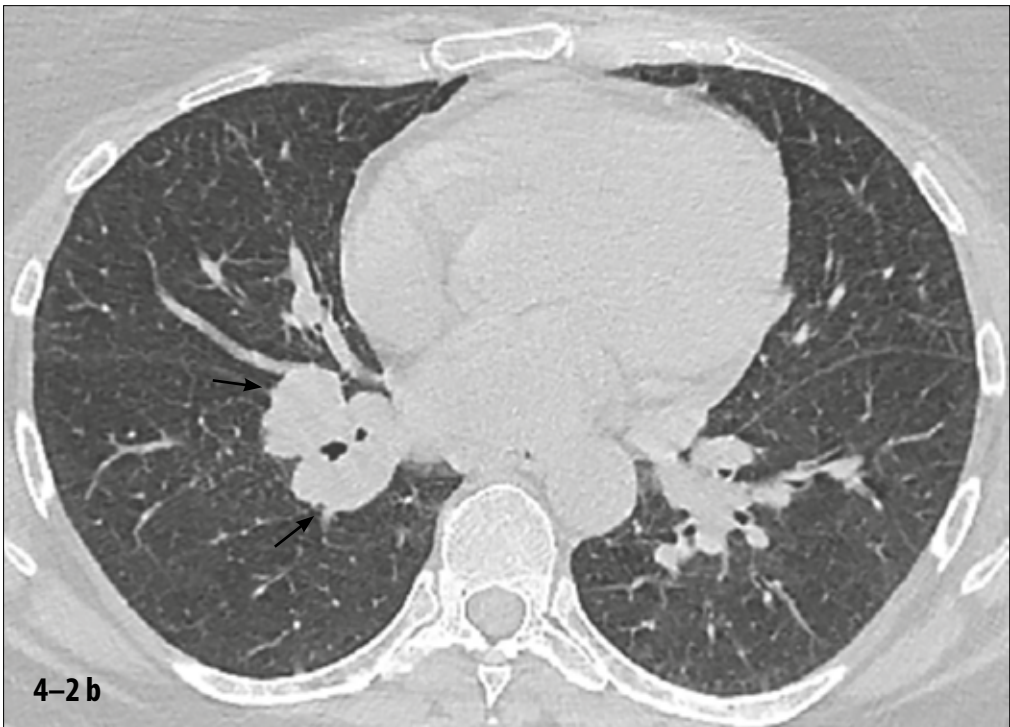
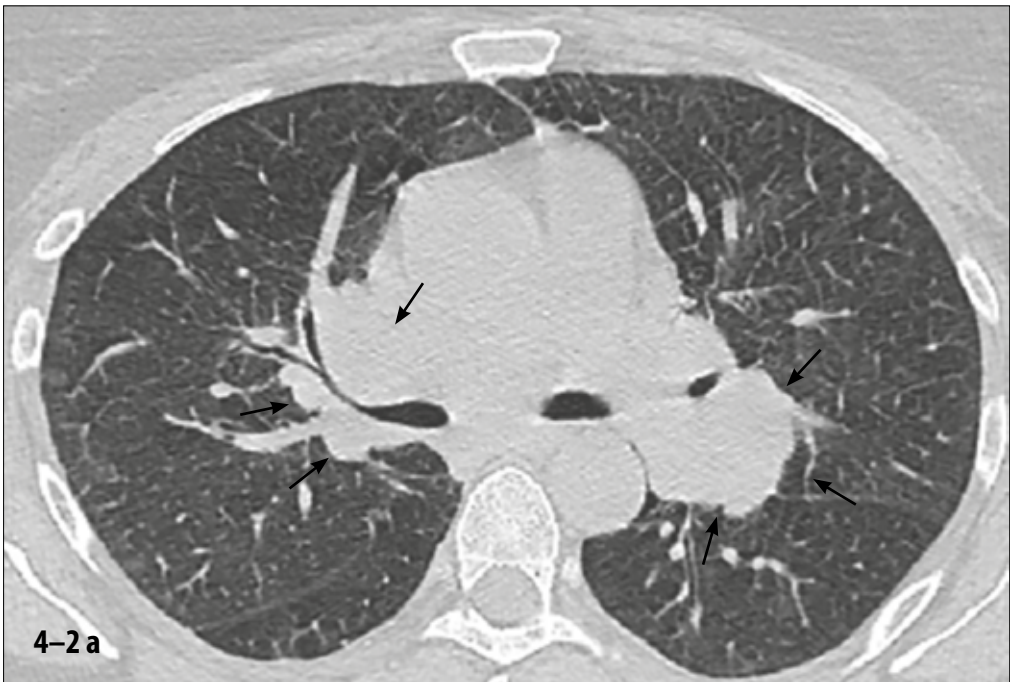
Sarkoidozė taip pat gali pasireikšti nebūdingais radiologiniais pokyčiais (netipiniais požymiais): 1) padidėjusiais vieno plaučio šaknies limfmazgiais, pavieniais padidėjusiais



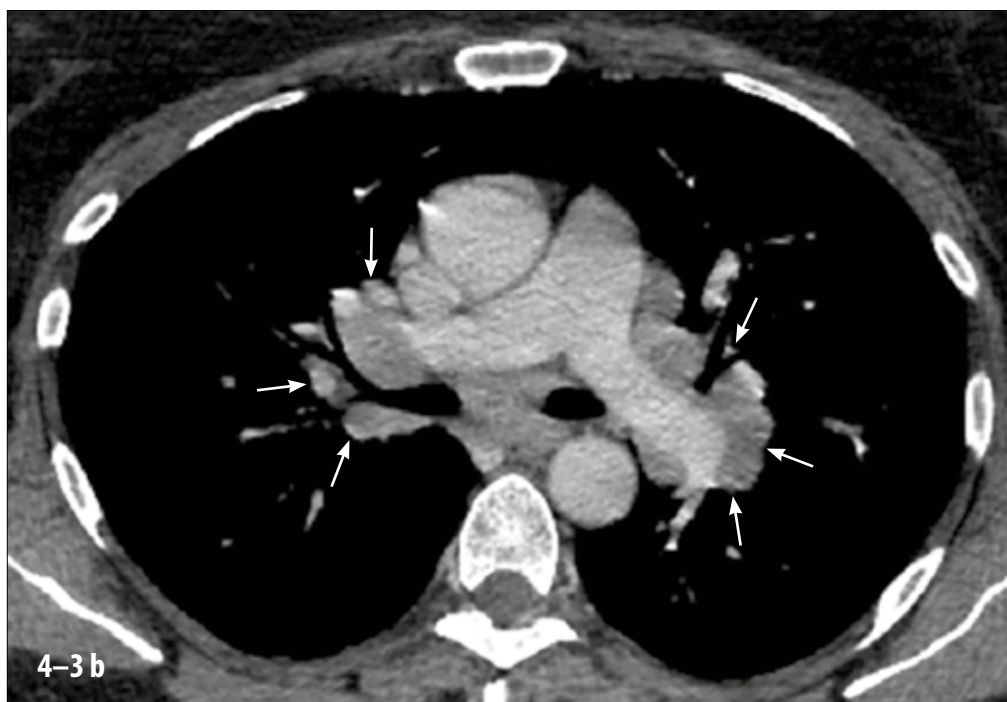
4–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Sarkoidozė, I stadija. Plaučių šaknys plačios, policikliškais kontūrais – padidėję limfmazgiai (parodyta rodyklėmis).

priekinio ar užpakalinio tarpuplaučio limfmazgiais (I rentgeninė stadija); 2) dauginais plaučių pritemimais, konglomeratais, matinio stiklo vaizdo ploteliais, vadinamuoju netvarkingo grindinio vaizdu (III rentgeninė stadija); 3) plaučių korėtumu, cistomis, tempimo bronhektazėmis, fibrozės konglomeratais ir kiaušinio lukšto (būdingiausia) ar kitos formos apkalkėjimais plaučių šaknų srityse (IV rentgeninė stadija); 4) skysčiu pleuros ertmėje, pleuros sustorėjimu ir apkalkėjimu (labai retai).

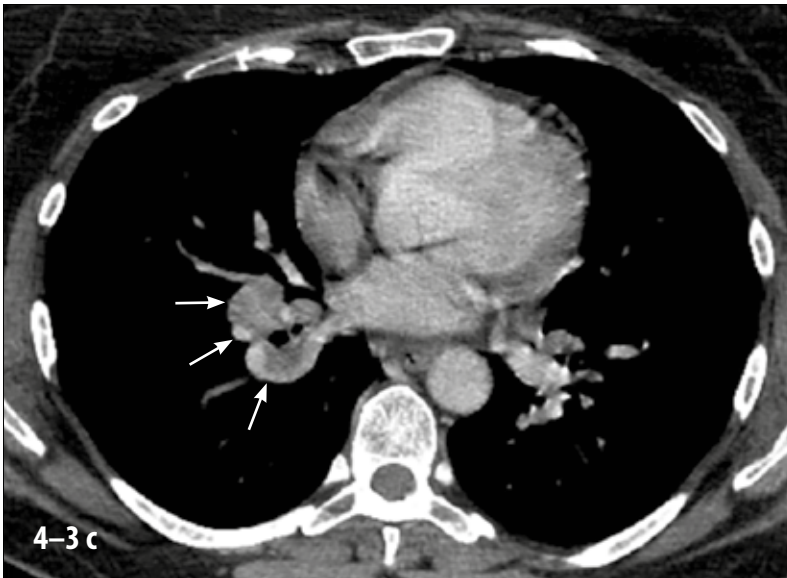
Sarkoidozės diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligoniui, kuriam įtariama sarkoidozė, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT, bronchoskopiją ir bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį, imuninį bei mikrobiologinį tyrimus.



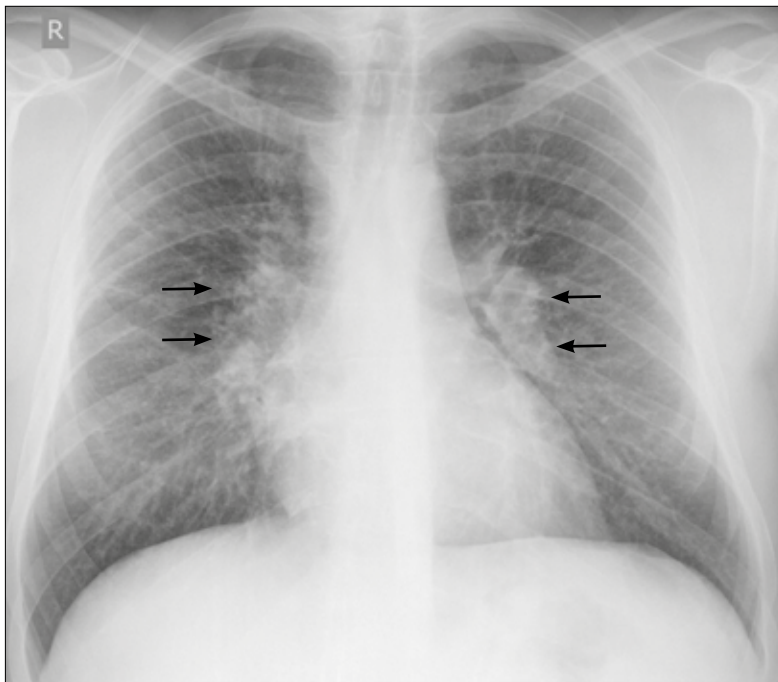
4-2 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, I stadija. Įprastinis plaučių parenchimos vaizdas, prasiplėtusios plaučių šaknys (parodyta rodyklėmis).



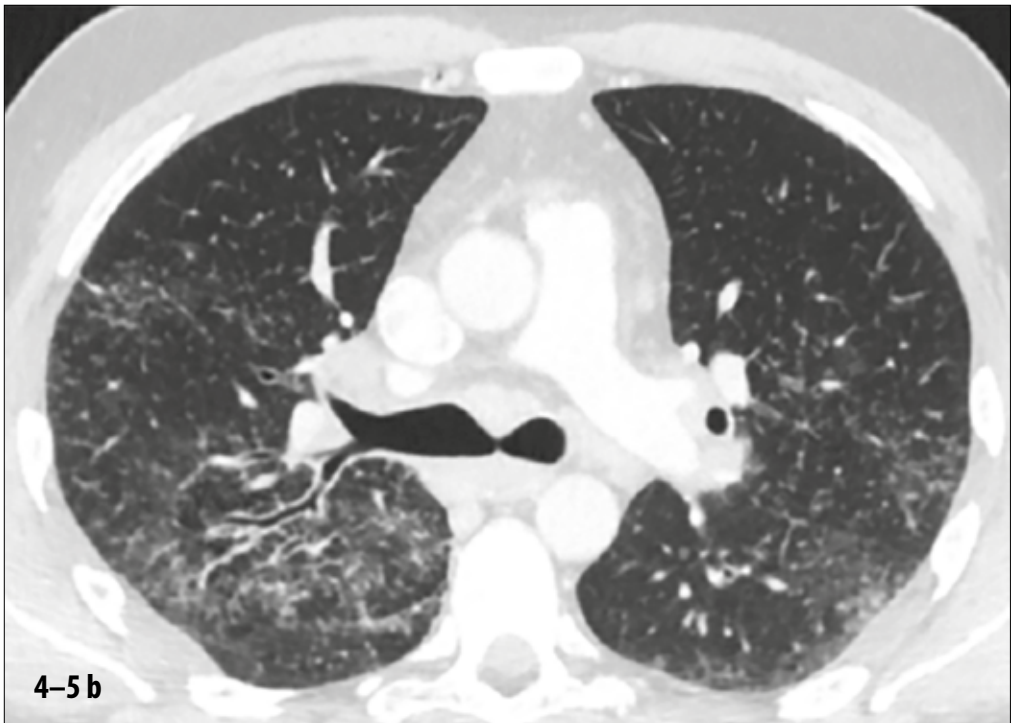
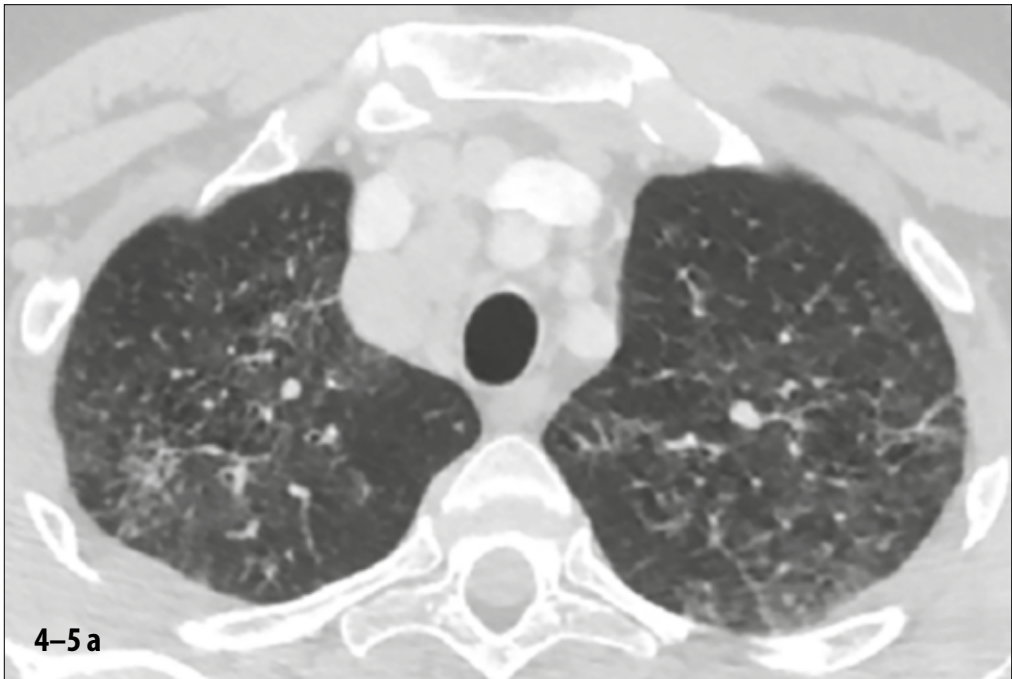
4–3 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma su intraveniniu kontrastavimu. Tarpuplaučio langas. Sarkoidozė, I stadija. Padidėję paratrachėjiniai, paraaortiniai ir plaučių šaknų limfmazgiai (parodyta rodyklėmis).



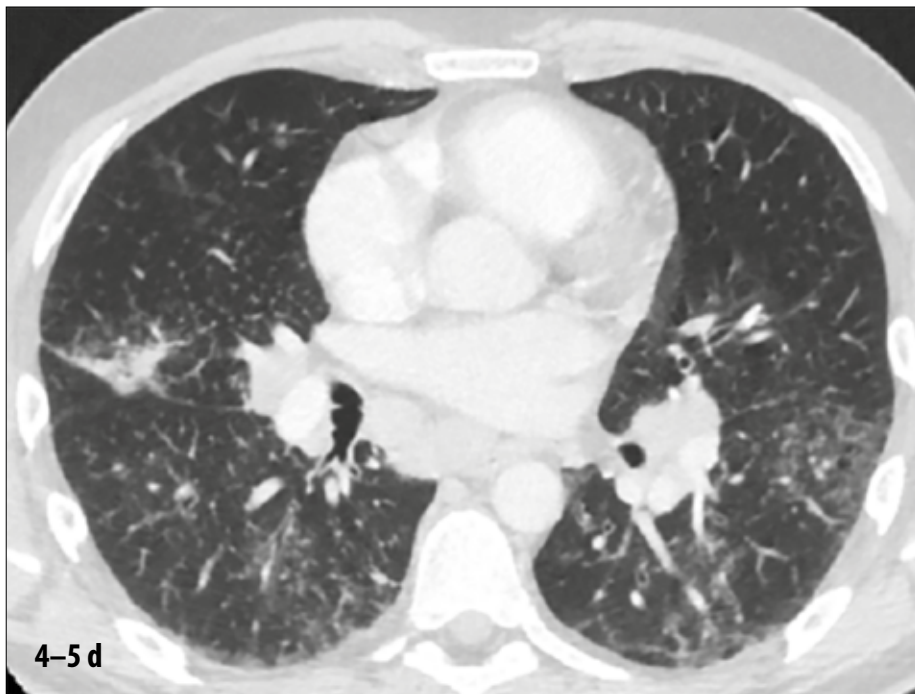
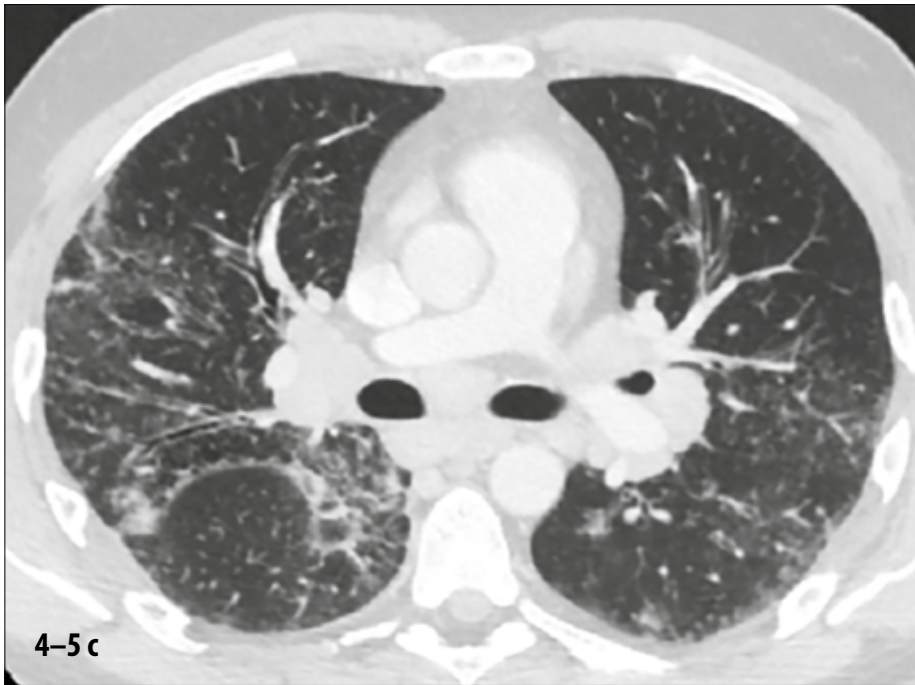
4-3 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma su intraveniniu kontrastavimu. Tarpuplaučio langas. Sarkoidozė, I stadija. Padidėję paratrachėjiniai, paraortiniai ir plaučių šaknų limfmazgiai (parodyta rodyklėmis).



4-4 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Sarkoidozė, II stadija. Plaučių šaknys plačios, išgaubtais kontūrais, nevisiškai struktūriškos (parodyta rodyklėmis). Paryškėjęs plaučių intersticinis audinys, smulkūs židiniai centrinėse ir vidurinėse plaučių dalyse.



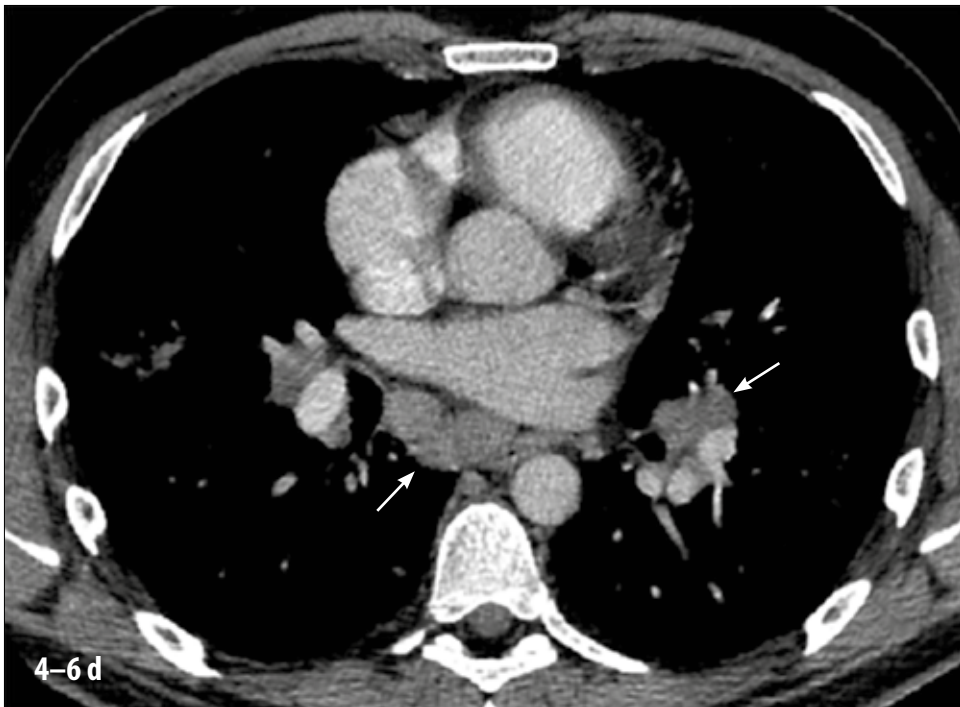
4-5 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, II stadija. Padidėję tarpuplaučio ir šaknų limfmazgiai, paryškėjęs intersticinis audinys. Dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose (perilymfinis išsidėstymas).



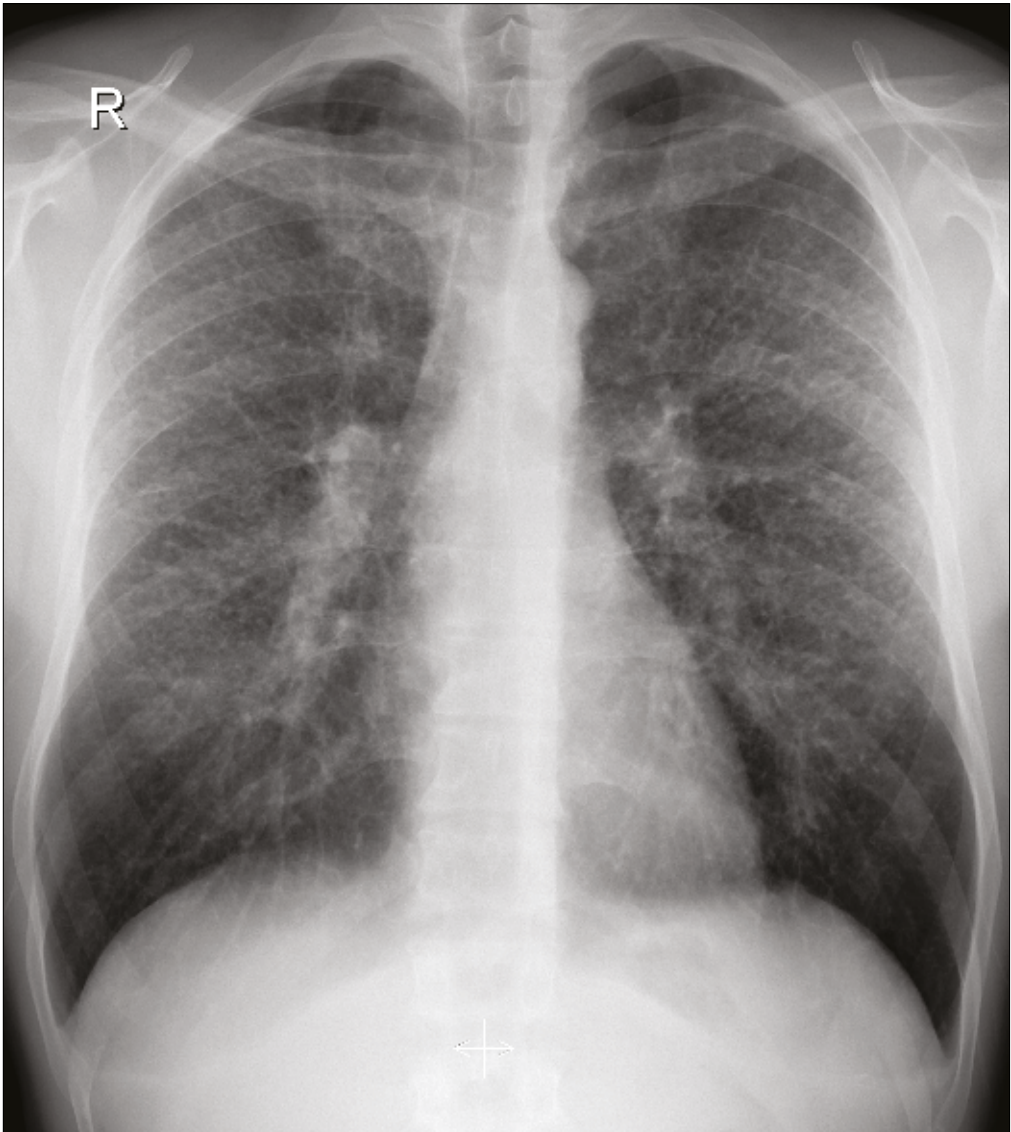
4-5 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, II stadija. Padidėję tarpuplaučio ir šaknų limfmazgiai, paryškėjęs intersticinis audinys. Dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose (perilimfinis išsidėstymas).



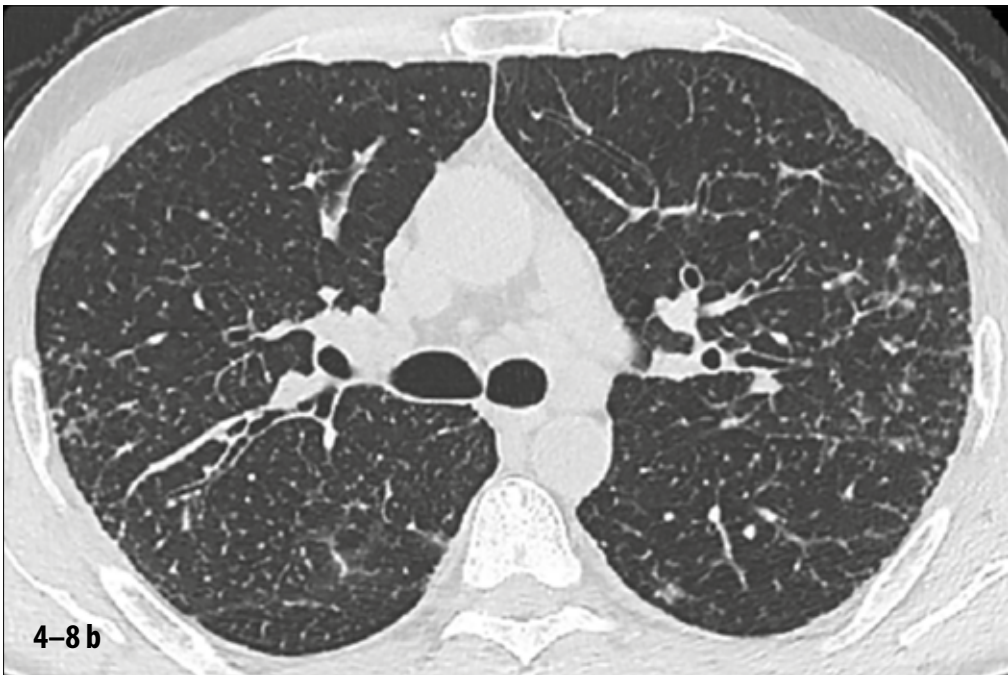
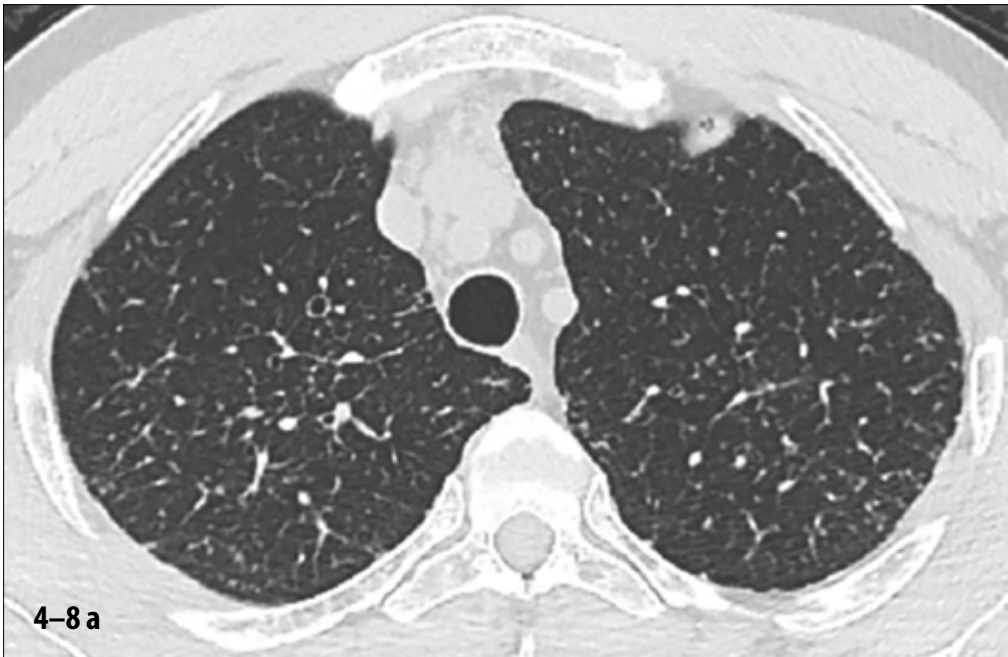
4-6 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma su intraveniniu kontrastavimu. Tarpuplaučio langas. Sarkoidozė, II stadija. Padidėję tarpuplaučio, bifurkaciniai ir plaučių šaknų limfmazgiai (parodyta rodyklėmis).



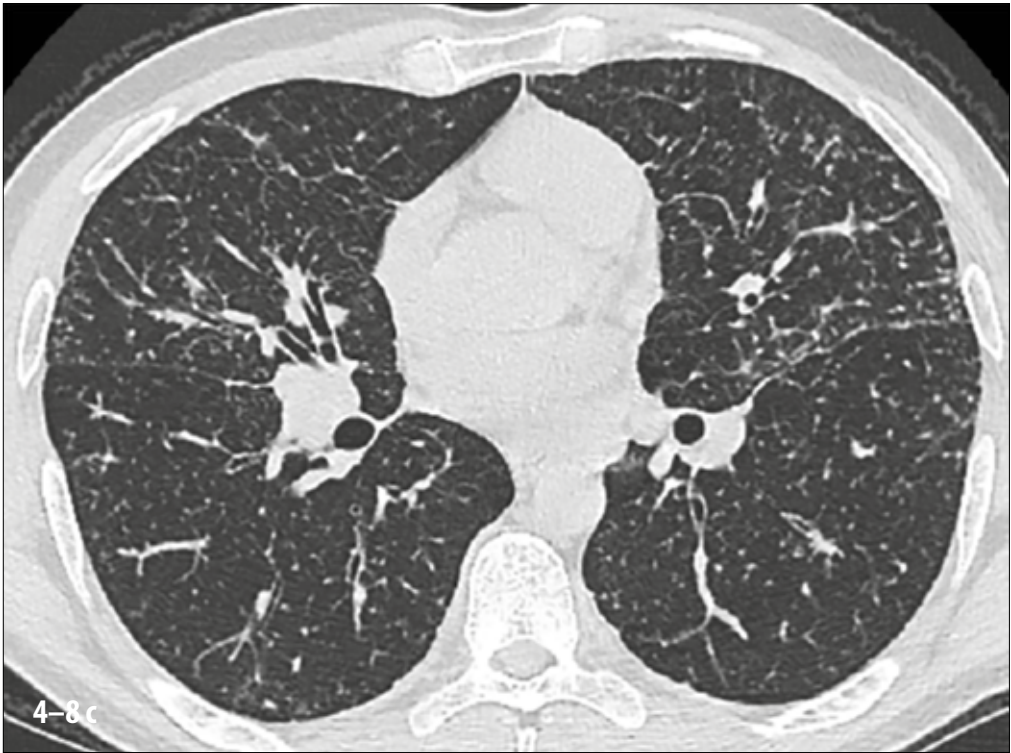
4–6 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma su intraveniniu kontrastavimu. Tarpuplaučio langas. Sarkoidozė, II stadija. Padidėję tarpuplaučio, bifurkaciniai ir plaučių šaknų limfmazgiai (parodyta rodyklėmis).



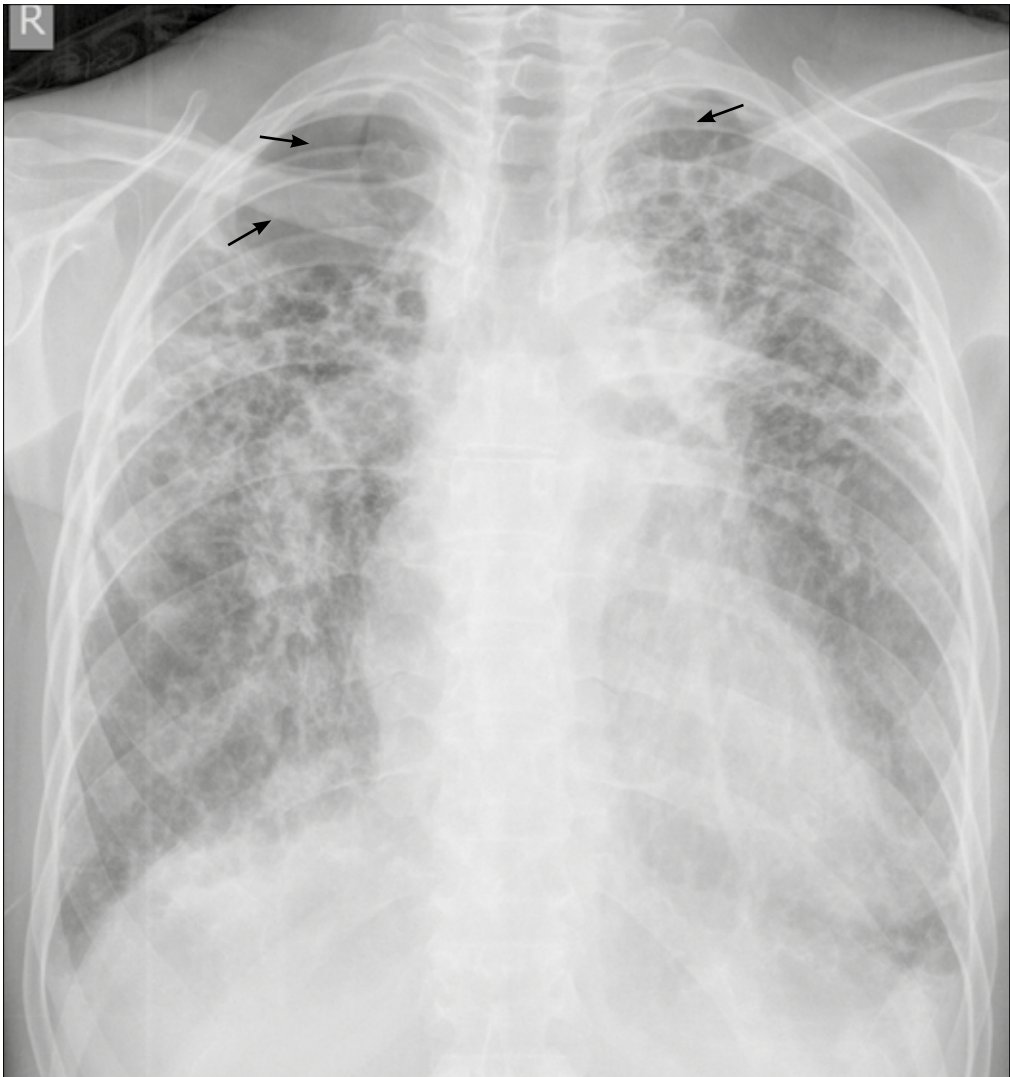
4–7 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Sarkoidozė, III stadija. Plaučių šaknys įprastinės. Abiejuose plaučiuose matoma dauginių smulkių židinių.



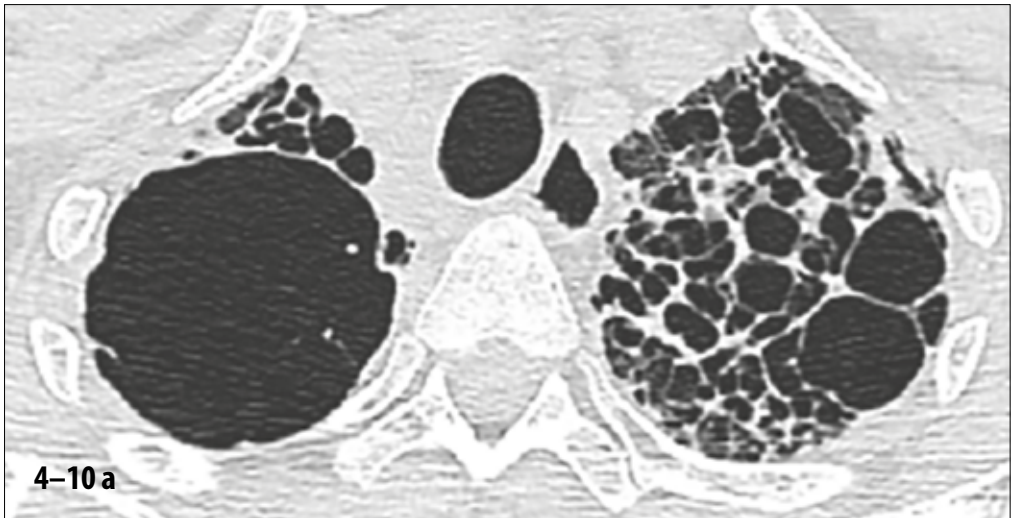
4-8 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, III stadija. Dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose (perilimfnis išsidėstymas).



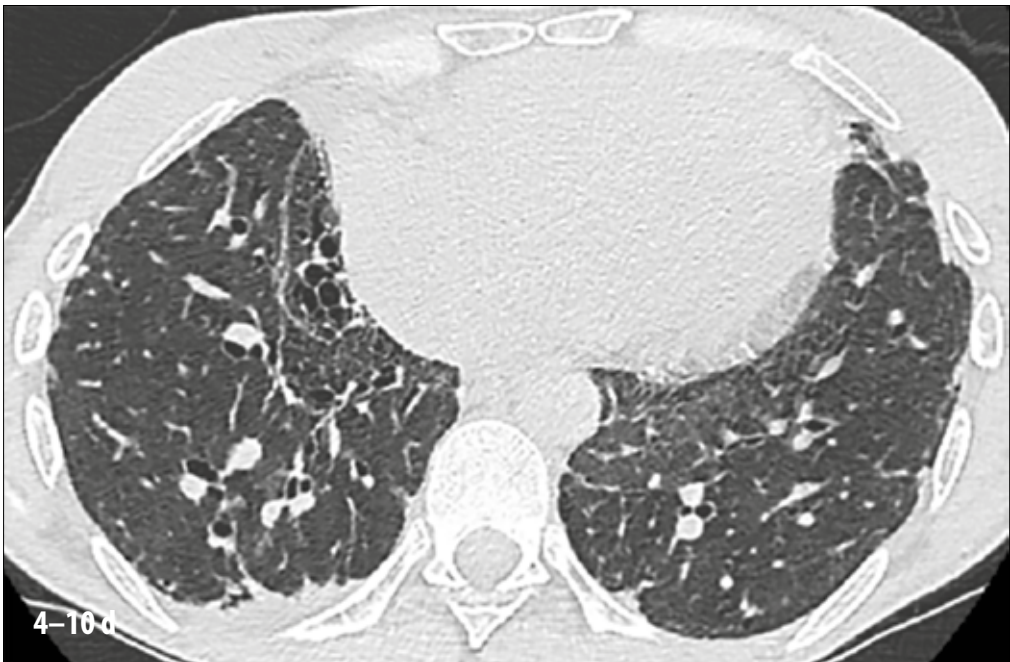
4–8 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, III stadija. Dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose (perilimfinis išsidėstymas).



4–9 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Sarkoidozė, IV stadija. Plaučių piešinys paryškėjęs, intersticinis audinys sustorėjęs, deformavęsis. Abiejų plaučių viršūnėse emfizeminės pūslės (parodyta rodyklėmis).



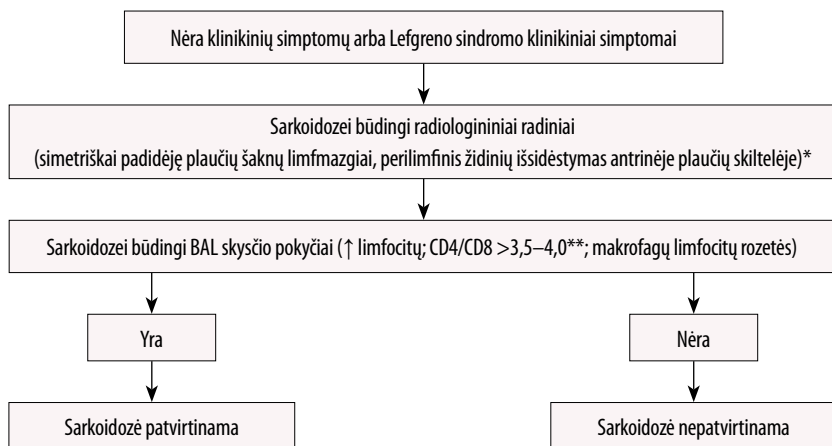
4–10 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, IV stadija. Abiejuose plaučiuose sustorėjęs deformavęsis intersticinis piešinys, korio vaizdas, daugiau viršutinėse srityse. Viršūnėse – emfizeminės pūslės, apatinėse srityse – ir konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



4–10 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Sarkoidozė, IV stadija. Abiejuose plaučiuose sustorėjęs deformavęsis intersticinis piešinys, korio vaizdas, daugiau viršutinėse srityse. Viršūnėse – emfizeminės pūslės, apatinėse srityse – ir konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).

Jei bronchoskopuojant matoma gleivinės pokyčių (sarkoidozei būdingų mazgelių ar kitų radinių), atliktina žnyplinė gleivinės biopsija. Sarkoidozei būdingų gleivinės mazgelių bronchoskopuojant aptinkama maždaug 5 proc. ligonių. Paskui sprendžiama, ar yra indikacijų atlikti tolesnį invazinį tyrimą (žr. 4–11 pav. ir 4–12 pav.).

Patognomoninių sarkoidozės diagnostikos kriterijų nėra. Nei plaučių, tarpuplaučio limfmazgių, odos ar kepenų biopsinėje medžiagoje aptikta epitelioidinių ir gigantinių ląstelių granuloma (mažiausiai specifiška – kepenų, kaklo limfmazgių), nei padidėjęs BAL skysčio CD4 limfocitų skaičius, nei mazginė eritema, nei kiti klinikiniai, radiologiniai ir laboratoriniai simptomai nėra būdingi vien tik sarkoidozei.



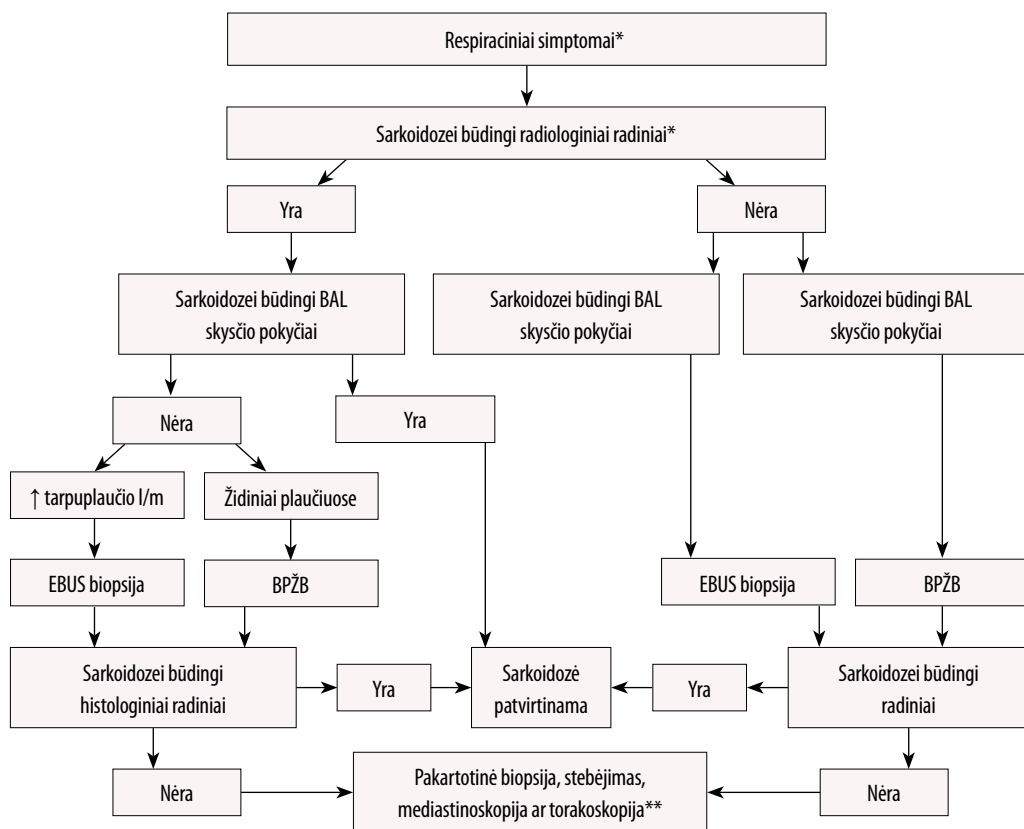
4–11 pav. Asmens, kuriam nėra klinikinių simptomų ar yra Lefgreno sindromo simptomų, rekomenduojamas plaučių sarkoidozės diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. *Jei radiologiniai pokyčiai ar BAL skysčio tyrimo radiniai nebūdingi sarkoidozei, toliau reikia tirti kaip asmenį, kuriam yra respiracinių simptomų. **CD4/CD8 >4,0 nerūkantiems asmenims, CD4/CD8 >3,5 rūkantiems asmenims.

Mazginė eritema gali būti ne tik sergant sarkoidoze, bet ir streptokokine infekcija, tuberkuloze, jersinioze, JAL ir uždegiminėmis žarnų ligomis, Bechčeto (*Behcet*) liga ir kt.

Granulomos be nekrozės gali būti aptinkamos ne tik sergant sarkoidoze, bet ir tuberkuloze, ne tuberkuliozės mikobakterijų sukelta plaučių liga, HP, vartojant metotreksatą, esant kontaktui su berilio, aliuminio, stiklo dulkėmis. Taip pat gali būti sarkoidinė reakcija į karcinomą, limfomą, leukemiją. Todėl sarkoidozei diagnozuoti būtinas kelių požymių (simptomų) derinys ir ilgalaikis jų kaitos vertinimas, o ligonį, kuriam diagnozuota sarkoidozė, svarbu stebėti ilgą laiką. Taip galima įsitikinti diagnozės tikslumu ir įvertinti ligos eigą.

Tyrimai ir analitiniai modeliai rodo, kad, nesant ligos simptomų ar esant Lefgreno sindromui ir I radiologinės stadijos požymių, sarkoidozės tikimybė yra didesnė negu 99,95 proc. Tačiau mes rekomenduojame net ir esant Lefgreno sindromui atlikti bronchoalveolinį lavažą ir BAL skysčio tyrimą, o prireikus – ir kitus tyrimus.

Įvairių autorių duomenimis, CD4/CD8 santykio 3,5–4,0 specifiskumas sarkoidozei yra 90–96 proc., jautrumas – 52–86 proc. Jautrumas mažėja (nes BAL skysčio CD4/CD8



4–12 pav. Asmens, kuriam yra respiracinių simptomų, rekomenduojamas plaučių sarkoidozės diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. EBUS – endobronchinis ultragarsinis tyrimas. l/m – limfmazgiai. *Visais atvejais, kai yra sarkoidozei nebūdingų klinikinių ir (ar) radiologinių požymių ar radinių, rekomenduojama atlikti biopsiją (ir BAL). **Pasirenkama pagal klinikinę situaciją.

santykis dažnai būna mažesnis) didėjant sarkoidozės rentgeninei stadijai, rūkaliams ar gliukokortikoidais gydomiems ligoniams.

Kai CD4/CD8 santykis yra 5 ar daugiau, sarkoidozės tikimybė siekia 96 proc. ir daugiau. Normalūs BAL skysčio duomenys praktiškai paneigia aktyvią sarkoidozę. Kai BAL skysčio tyrimas atliekamas gliukokortikoidais gydomam ligoniui, tipišku ląstelių sudėties pokyčių gali ir nebūti. Jei nerūkančiam ir nesergančiam hipersensitivityviuoju pneumonitu žmogui CD4/CD8 santykis yra mažesnis kaip 1, visuomet reikia įtarti plaučių neoplaziją. Progresuojant plaučių fibrozei, BAL skystyje padaugėja neutrofilų ir eozinofilų.

Epitelioidinių ir gigantinių daugiabranduolių ląstelių granulomos specifiskumas sarkoidozei yra 57–89 proc. Specifiskumas yra mažesnis, jei šalies gyventojų sergamumas tuberkulioze yra didelis. Tyrimai rodo, kad granulomų be nekrozės pasitaiko maždaug 94 proc., o granulomų su nekroze – apie 6 proc. asmenų, sergančių sarkoidoze (nekrozės plotai būna labai smulkūs). Sergančių tuberkulioze asmenų bronchoskopijos

būdu gautoje medžiagoje apie 76 proc. aptinkamų granulomų yra su nekroze, o apie 24 proc. – be nekrozės.

Kartais sarkoidozės III stadijos ir hipersensityviojo pneumonito diferencinė diagnostika yra sudėtinga. *Sarkoidozei* būdingas (nors būna ne visais atvejais) plaučių šaknų limfmazgių padidėjimas, perilimfinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje KT vaizduose, ligos sistemiškumas (daugiau negu vieno organo pažeidimo požymiai), kompaktiškos, gerai susiformavusios epitelioidinės granulomos, biopsinėje medžiagoje imunokompetentinių ląstelių nedidelio laipsnio infiltracija į plaučių audinį, normą viršijantis CD4/CD8 santykis ir palyginti nedaug padidėjęs limfocitų kiekis BAL skysčiuose. *Hipersensityviajam pneumonitui* būdingas centrilobulinis židinių išsidėstymas antrinėje plaučių skiltelėje KT vaizduose, sisteminio pažeidimo požymių nebuvimas, blogai susiformavusios epitelioidinės granulomos ir gausi uždegiminė plaučių infiltracija, mažiau kaip 1,0 sudarantis CD4/CD8 santykis ir palyginti didelis limfocitų kiekis BAL skysčiuose, išorinis (įkvepiamas) ligą provokuojantis veiksnys.

Svarbu prisiminti, kad patologinių BAL skysčio ir plaučių biopsijų pokyčių būna ir nesant rentgeninių plaučių pažeidimo (židinių ar infiltracijos) požymių (t. y. kai ligonis serga I rentgeninės stadijos sarkoidoze).

Sarkoidozės diagnostikos kriterijai. Plaučių sarkoidozė gali būti diagnozuota remiantis būdingais klinikiniais požymiais (simptomų nebuvimu arba Lefgreno sindromu), tipišku plaučių rentgeniniu vaizdu ir būdingais BAL skysčio pokyčiais (CD4/CD8 >3,5–4,0).

Ši liga taip pat gali būti diagnozuota remiantis klinikiniais simptomais, plaučių rentgeniniu vaizdu ir epitelioidinių ląstelių granulomomis, aptiktomis plaučių, bronchų gleivinės ar tarpuplaučio limfmazgių biopsinėje medžiagoje.

Ligonio, kuriam nėra klinikinių simptomų ar yra Lefgreno sindromo simptomų, rekomenduojamas diagnostikos algoritmas pateikiamas 4–11 paveiksle, o ligonio, kuriam yra respiracinių simptomų, – 4–12 paveiksle.

Turint omenyje, kad sergamumas tuberkulioze Lietuvoje yra palyginti didelis, ligoniams, kurie tiriami dėl sarkoidozės, ypač kai yra pokyčių, būdingų II ar III radiologinei sarkoidozės stadijai, BAL skystis turi būti tiriamas ieškant tuberkuliozės sukėlėjų.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Plaučių sarkoidozė, I stadija (Sarcoidosis pulmonum, stadium I). D86.0.

Plaučių sarkoidozė, I stadija. Lefgreno sindromas (Sarcoidosis pulmonum, stadium I. Syndromum Löfgren). D86.0.

Plaučių sarkoidozė, II stadija (Sarcoidosis pulmonum, stadium II). D86.0.

Plaučių sarkoidozė, III stadija (Sarcoidosis pulmonum, stadium III). D86.0.

Plaučių sarkoidozė, IV stadija. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (Sarcoidosis pulmonum, stadium IV. Insufficiencia pulmonalis chronica). D86.0.

Generalizuota sarkoidozė: plaučių, odos, akių, seilių liaukų (Sarcoidosis generalisata: pulmonum, cutis, oculorum, glandularum salivarium). D86.8.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus plaučių sarkoidozę, būtina iširti plaučių funkciją, įvertinti, ar yra akivaizdžių kitų organų (odos, akių, širdies ir nervų sistemos)

pažeidimo požymių, jei būtina – rekomenduoti tolesnių tyrimų bei kitų specialistų konsultacijų planą.

Plaučių funkcijų tyrimo duomenys dažniausiai yra normalūs (beveik normalūs) net ir tada, kai yra akivaizdus plaučių parenchimos pažeidimas. Nors spirometrijos rodikliai paprastai yra normalūs, tačiau daugeliui ligonių būna nedidelio laipsnio dujų difuzijos plaučiuose sutrikimas. Sumažėjusi dujų difuzija yra vienas ankstyviausių ir jautriausių plaučių funkcijų sutrikimo rodiklių sergant sarkoidoze. Gerokai rečiau gali pasireikšti ir bronchų obstrukcijos simptomų, kuriuos lemia bronchų stenozė esant specifiniam gleivinės pažeidimui, padidėjęs limfmazgių spaudimas į bronchus, fibroziniai smulkiųjų bronchų pokyčiai.

Jei reikia įvertinti sisteminį sarkoidozės pasireiškimą (aktyvumą) ar paskyrus gydymą būtina atskirti sarkoidozės sukeltą raumenų silpnumą nuo gliukokortikoidų sukeltos miopatijos, tikslinga atlikti pozitronų emisijos tomografiją su kompiuterine tomografija (PET-KT).

Gydymas. Sarkoidozės gydymas nėra standartizuotas. Trūksta aukštos kokybės kliniškinių vaistų tyrimų. Nepakanka net ir gliukokortikoidų (svarbiausių sarkoidozei gydyti skiriamų vaistų) ilgalaikio veiksmingumo vertinimų. Iš dalies tai galima paaiškinti tuo, kad nėra visuotinai priimtų sarkoidozės gydymo efektyvumo vertinimo kriterijų. Į svarbiausių klausimą, ar gydymas gliukokortikoidais pakeičia natūralią sarkoidozės eigą, kol kas neatsakyta. Yra darbų, rodančių, kad gliukokortikoidais gydytiems ligoniams liga atsinaujina dažniau.

Nors gydymo efektyvumui vertinti paprastai naudojami plaučių funkcijų tyrimo rodikliai (FVC, DLCO) ir radiologinių tyrimų radiniai, jų interpretacija nėra vienoda. Pavyzdžiui, iki šiol nėra žinomos minimalios plaučių funkcijų rodiklių pokyčių reikšmės, kurios yra kliniškai reikšmingos.

Radiologinių, ypač kompiuterinės tomografijos, radinių vertinimas nestandartizuotas, nėra geros koreliacijos tarp plaučių funkcijų rodiklių bei radiologinių pokyčių.

Siūloma gydyti tik aktyvia (progresuojančia) sarkoidoze sergančius ligonius, kuriems gydymo poveikis yra teigiamas. 70–80 proc. sarkoidoze sergančių ligonių gydyti nereikia. Nusprendus gydyti sarkoidoze sergantį ligonį, reikia ryžtis ilgalaikiam gydymui. Tyrimai rodo, kad gydymą prednizolonu nutraukus po 3 mėn., liga atsinaujina maždaug 80 proc. atvejų, po 6 mėn. – 50 proc. atvejų, po 12 mėn. – 30 proc. atvejų, po 2 metų – 25 proc. atvejų. Todėl svarstant gydymo indikacijas konkrečiam ligoniui visuomet reikia prisiminti, kad gydymas truks bent 1–1,5 metų, bus reali nepageidaujama gliukokortikoidų poveikių (osteoporozės, arterinės hipertenzijos, cukrinio diabeto, kataraktos, nutukimo, odos suplonėjimo, raumenų silpnumo, alergijos, psichozės, manijos, depresijos, hipokalemijos, opaligės, infekcijos ir kt.) rizika.

Ilgalaikis gydymas. Kaip minėta, sarkoidozės gydymas nėra standartizuotas, todėl indikacijos gydyti gliukokortikoidais yra orientacinės. Kiekvienu atveju sprendimas turi būti individualus, atsižvelgiant ne tik į sarkoidozės stadiją bei plaučių funkcijos rodiklius, bet ir į ligonio amžių, gretutines ligas, nepageidaujamą poveikį, kurį sukelia skiriami vaistai. Gydymo tikslas, priklausomai nuo klinikinės situacijos – pasiekti ligos regresiją (kliniškinių, radiologinių ir funkcinų rodiklių susinorminimą), ligos remisiją ar stabilizaciją.

Gydymas gliukokortikoidais nerekomenduojamas, kai nėra ligos simptomų, sarkoidozės simptomai minimalūs ir toleruojami, plaučių funkcija nesutrikusi ar nedaug sutrikusi (neatsižvelgiant į plaučių rentgeninių pokyčių dydį) ir neblogėja; yra Lefgreno sindromas (ar jo komponentas); I rentgeninė stadija (nėra plaučių parenchimos pokyčių – t. y. prielaidų fibrozei rastis).

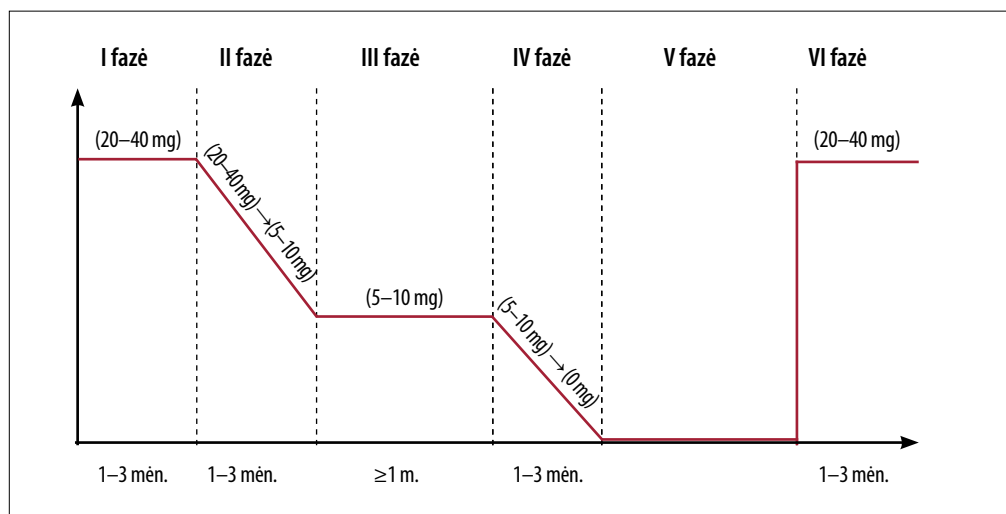
Kai yra Lefgreno sindromas (ar jo komponentas), gali būti skiriama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Gliukokortikoidų rekomenduojama skirti, kai plaučių funkcija labai sutrikusi (DLCO <50 proc.; DLCO 50–65 proc. ir yra klinikinių simptomų); sarkoidozė yra lėtinė ar progresuojanti (FVC rodmuo mažėja >15 proc., ar TLC >15 proc., ar DLCO rodmuo mažėja >20 proc.); esant sunkiai hiperkalcemijai (kalcio kiekis kraujyje >3,0 mmol/l), hiperkalciurijai (>250 mg kalcio per parą moterims, >275 mg kalcio per parą vyrams) bei pažeistiems kitiems organams (akims, kepenims, nervų sistemai, širdžiai ar kt.).

Gliukokortikoidų gali būti skiriama ir tais atvejais, kai plaučių funkcija (dar) nesutrikusi, bet (jau) matomas blogėjimas (židinių daugėjimas, atsiradę ar didėjantys plaučių sustandėjimo plotai KT vaizduose).

Rekomenduojama, kad sprendimą dėl ilgalaikio sarkoidozės gydymo priimtų gydytojas pulmonologas, turintis intersticinių plaučių ligų gydymo patirties.

Gliukokortikoidai skiriami pagal šešių fazių schemą (žr. 4–13 pav.): I fazė – pradinio gydymo (dažniausiai – 1 mėn., ilgiausiai – iki 3 mėn.), II fazė – vaisto dozės mažinimo iki palaikomojo gydymo pradžios, III fazė – palaikomojo gydymo, IV fazė – vaisto dozės mažinimo iki gydymo nutraukimo, V fazė – kai negydoma, VI fazė – ligos recidyvo pradinio gydymo. Prednizolono (arba kito gliukokortikoido) paprastai skiriama kiekvieną dieną, retai – kas antrą. Rekomenduojama ilgalaikę prednizolono dozė <10 mg (idealiu atveju <7,5 mg) per dieną. Jei reikia ilgam skirti didesnę dozę, rekomenduojama geriau kartu su prednizolonu skirti antrą vaistą (žr. skirsnį „Gliukokortikoidams atsparios sarkoidozės gydymas“) negu vien tik prednizolono didesnę dozę.



4–13 pav. Plaučių sarkoidozės ilgalaikio gydymo gliukokortikoidu schema. Schemoje nurodytos geriamojo prednizolono dozės. Vietoje jo galima skirti kito gliukokortikoido ekvivalentinėmis dozėmis.

Gliukokortikoidams atsparios sarkoidozės gydymas. Duomenų apie kitų vaistų reikšmę gydant sarkoidozę vis dar nepakanka, nors retais atvejais gali būti skiriama ir jų. Jei gydymas adekvačiomis gliukokortikoido dozėmis yra neveiksmingas (nepasiekiamas remisijos, plaučių funkcija blogėja, kartojasi ligos recidyvai) ar jo sukeltas nepageidaujamas poveikis yra sunkus, gali būti skiriama antrojo pasirinkimo vaistų (metotreksato arba azatioprino).

Dažniausiai rekomenduojama nedidelė *per os* skiriamo gliukokortikoido dozė (mažesnė kaip 10 mg per dieną prednizolono arba kito gliukokortikoido ekvivalentinė dozė) ir metotreksato arba azatioprino. Tyrimai rodo, kad metotreksato ir azatioprino veiksmingumas panašus, bet mažesnis negu gliukokortikoidų, o nepageidaujamas poveikis – stipresnis. Pirmenybė teikiama metotreksatui, nes gydant azatioprinu pasitaiko daug daugiau infekcinių komplikacijų. Svarbu prisiminti ir tai, kad plaučių fibrozės vystymąsi gali lemti pats metotreksatas. Jei gydymas (gliukokortikoidu ir kitu vaistu) gerai toleruojamas, jis skiriamas apie 2 metus.

Rekomenduojama geriamojo metotreksato dozė – 5–15 mg per savaitę. Kartu su metotreksatu būtina skirti folio rūgšties (mažiausiai po 5 mg per savaitę arba po 1 mg kiekvieną dieną). Prieš skiriant metotreksato turi būti paneigta infekcija (ŽIV, virusinis hepatitas, mikobakterinė infekcija), ištirti kepenų (ALT, AST, bilirubinas) ir inkstų veiklos rodikliai, atliktas bendras kraujo tyrimas. Skiriant metotreksato reguliariai (pirmuosius mėnesius kas 1–3 mėn., paskui – bent kas 6 mėn.) pakartotinai atliekamas bendras kraujo tyrimas, tiriami kepenų bei inkstų veiklos rodikliai (ALT, AST, kreatininas). Gydymo efektas dažniausiai pasireiškia per 6 mėn.

Jei pasirenkamas gydymas azatioprinu (pvz., esant kontraindikacijų metotreksatui dėl sunkaus kepenų ar inkstų nepakankamumo, sunkaus kvėpavimo nepakankamumo, plaučių fibrozės; ligoniams, norintiems susilaukti vaikų; nėščiosioms; kai yra nepakankamas metotreksato efektas ar jo nepageidaujamas poveikis), jo skiriama 50–200 mg per dieną. Duomenys apie naviko nekrozės faktorius inhibitorių (pvz., infliksimabo, adalimumabo) veiksmingumą yra prieštaringi. Jie yra ketvirtojo pasirinkimo vaistai plaučių sarkoidozei gydyti ir galėtų būti skiriami esant sisteminei (ir plaučių) sarkoidozei.

Daugiau apie sarkoidozei skiriamų vaistų nepageidaujamą poveikį ir jo stebėjimo principus rašoma 18 skyriaus „Intersticinės plaučių ligos, susijusios su jungiamojo audinio liga“ 18–4 lentelėje, 19 skyriaus „Plaučių vaskulitai“ 19–1 lentelėje, skirsnyje „Pneumocistinės pneumonijos profilaktika“ bei skirsnyje „Kitas gydymas“.

Kitos gydymo rekomendacijos. Bronchų obstrukcija ar bronchoskopuojant matomi akivaizdūs sarkoidozei būdingi gleivinės pokyčiai gali būti indikacija skirti inhaliuojamųjų gliukokortikoidų.

Sergant sarkoidoze svarbu vartoti pakankamai skysčių. Jei kalcio kiekis yra padidėjęs kraujyje ir (ar) šlapime, rekomenduojama riboti kalcio turinčio maisto vartojimą. Susilpnėjus raumenims, rekomenduojami fiziniai pratimai.

Ilgai vartojant gliukokortikoidus (ir metotreksatą) gali išsivystyti osteoporozė. Tačiau, kaip jau buvo minėta, sergant sarkoidoze gali būti padidėjęs kalcio kiekis kraujyje ir (ar) šlapime. Todėl sprendimas dėl osteoporozės prevencinio gydymo priimamas individualiai, atsižvelgus į vartojamo gliukokortikoido dozę ir trukmę, ligonio amžių. Didžiausia rizika yra moterims po menopauzės ir vyresniems negu 50 metų vyrams, vartojantiems prednizolono daugiau negu 7,5 mg per dieną arba ekvivalentinę kito gliukokortikoido dozę.

Retai, kai sarkoidozė yra sunki ir progresuojanti, indikuojama plaučių transplantacija, jei ligonis atitinka recipiento kriterijus.

Plaučių sarkoidozės paūmėjimas, recidyvas ir progresavimas. Nėra visuotinai priimtų sarkoidozės paūmėjimo, recidyvo ir progresavimo apibūdinimų. Santykinai tiksliausiai (konkrečiausiai) yra apibūdinamas plaučių sarkoidozės paūmėjimas, kuris dažniausiai apibrėžiamas kaip: 1) klinikinių simptomų (kosulio, dusulio ir (ar) švokštimo) atsiradimas ar sustiprėjimas, kai jų negalima paaiškinti kitomis priežastimis, trunkantis mažiausiai 1 mėnesį, ir 2) plaučių funkcijų rodiklių pablogėjimas (FVC ≥ 10 proc. ar DLCO ≥ 15 proc.), palyginti su prieš tai buvusiomis reikšmėmis.

Plaučių sarkoidozės paūmėjimui diagnozuoti BAL ar biopsijos daryti nebūtina. Nors paūmėjus plaučių sarkoidozei krūtinės ląstos rentgenogramose naujų pokyčių dažniausiai nebūna, šis tyrimas svarbus kitoms pablogėjimo priežastims paneigti.

Plaučių sarkoidozės recidyvas ir progresavimas apibūdinami kaip kliniškai reikšmingas dusulio sustiprėjimas, plaučių funkcijų pablogėjimas ar radiologinio plaučių vaizdo pablogėjimas (pvz., židinių plaučiuose atsiradimas ar pagausėjimas, tarpuplaučio limfmazgių padidėjimas, plaučių konsolidacijos plotų susidarymas) (žr. 4–14 pav. ir 4–15 pav.), poreikis skirti (stiprinti) sisteminį sarkoidozės gydymą. Manome, kad ligos progresavimas yra nuoseklus, laipsniškas simptomų ar ligos požymių blogėjimas, o recidyvas – pablogėjimas, įvykęs po anksčiau buvusio simptomų (požymių) sumažėjimo ar išnykimo (dažniausiai po to, kai buvo nutrauktas gydymas).

Tais atvejais, kai sarkoidozė paūmėjo, recidyvavo ar progresavo, rekomenduojami dažnesni stebimieji vizitai, o jei reikia – ligonis papildomai ar pakartotinai tiriamas (pvz., atliekama PET-KT).

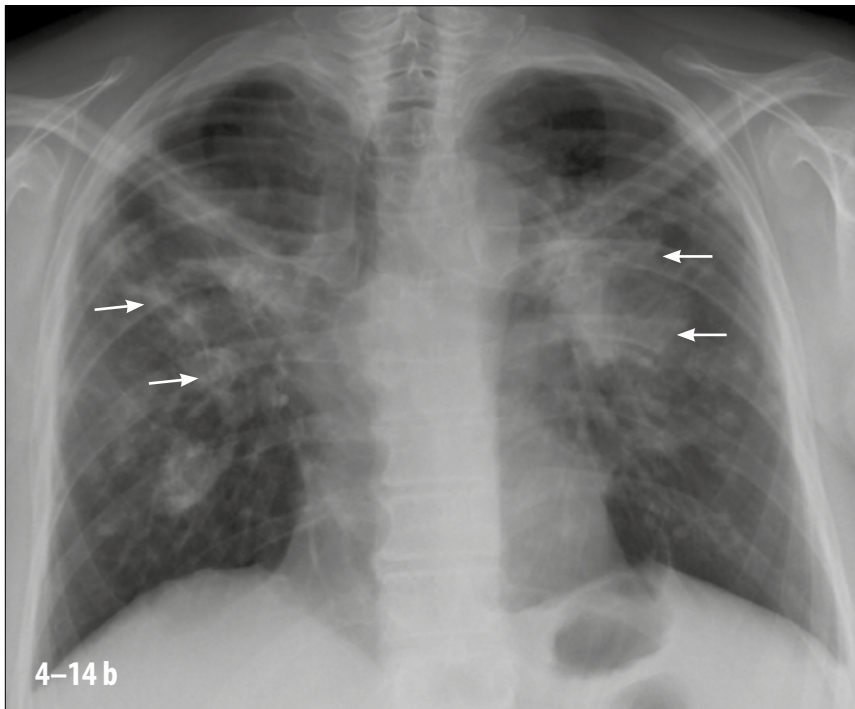
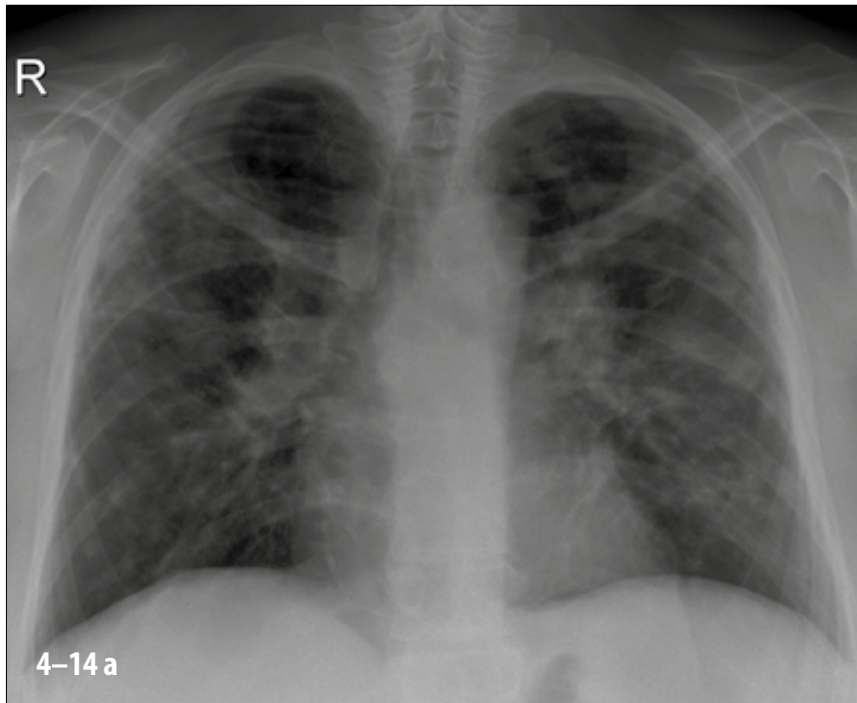
Paūmėjimo gydymas. Esant nesunkiam paūmėjimui, gliukokortikoidais negydytam ligoniui skiriama apie 20 mg prednizolono (arba ekvivalentinė kito gliukokortikoido dozė) per parą kelias (pvz., tris) savaites.

Ligos eiga ir prognozė. Sarkoidozės prognozė įvairi. Daugumai sarkoidoze sergančių asmenų klinikiniai ir rentgeniniai ligos požymiai savaime išnyksta per kelis mėnesius ar 1–3 metus: esant pirmajai rentgeninei ligos formai – 70–90 proc. atvejų, antrajai – 50–60 proc., trečiajai – 50–60 proc. atvejų. Apie 85 proc. sarkoidoze sergančių ligonių per dvejus metus įvyksta savaiminė remisija. Iš tų ligonių, kuriems įvyko savaiminė remisija ar ligos stabilizacija, tik 2–8 proc. pasireiškia recidyvu. Liga retai (10–15 proc. atvejų) pereina iš vienos stadijos į kitą, tačiau ir tokiu atveju dažniausiai įvyksta savaiminė remisija. Jei savaiminės remisijos neįvyko per 5 metus, labai mažai tikėtina, kad ji įvyks (savaime).

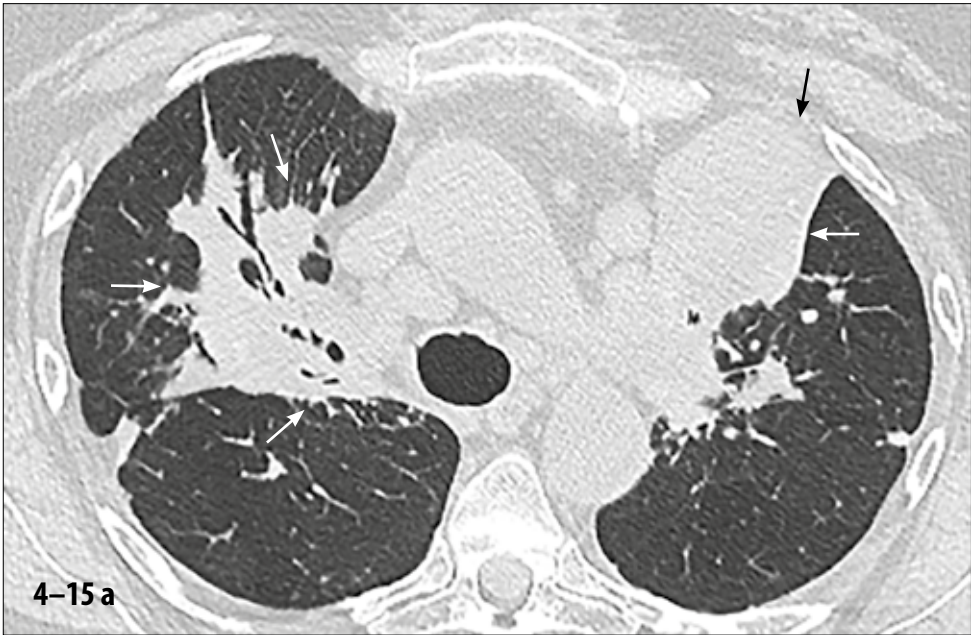
Ypač palanki ligonių, kuriems yra (buvo) Lefgreno sindromas, prognozė. Mazginė eritema dažniausiai be liekamųjų reiškinių išnyksta per 3–5 savaites. Sąnarių uždegimas taip pat praeina be liekamųjų reiškinių.

Plaučių pritemimai, lėtiniai odos pažeidimai (*lupus pernio* ir kt.), splenomegalija, limfopenija, akių bei kaulų pažeidimas ir vyresnis kaip 40 metų amžius yra blogos prognozės (lėtinės sarkoidozės) rodikliai.

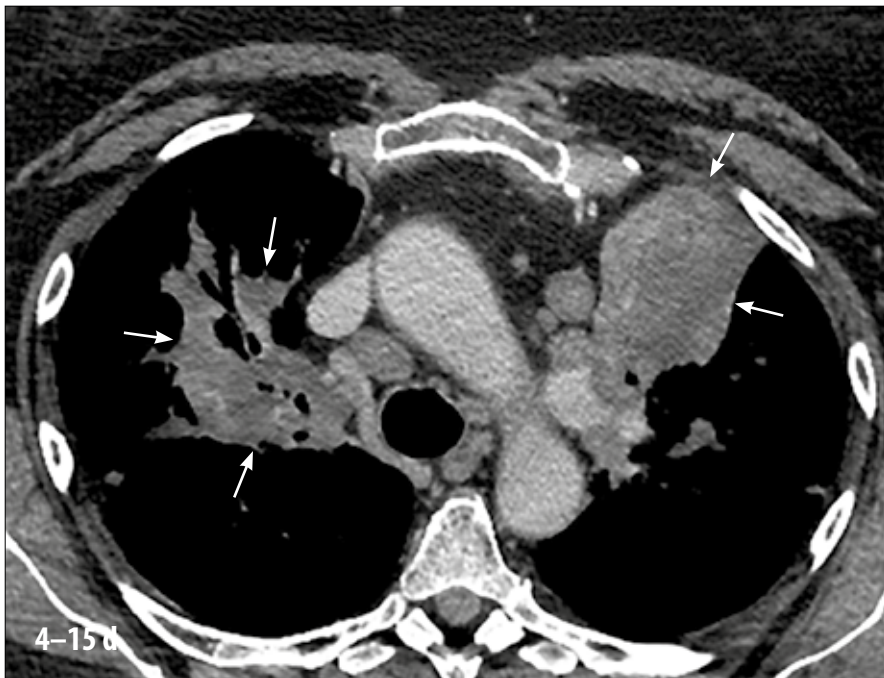
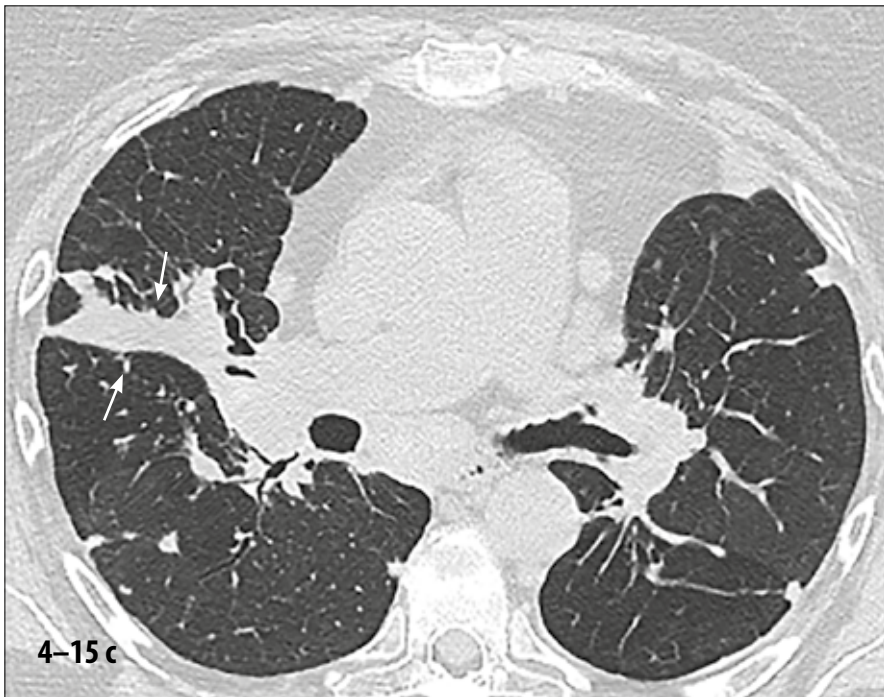
Manoma, kad rentgenogramose ir KT vaizduose matomi židiniai, plaučių parenchimos konsolidacija, matinio stiklo vaizdo plotai, tarpuskiltelių pertvarų sustorėjimas



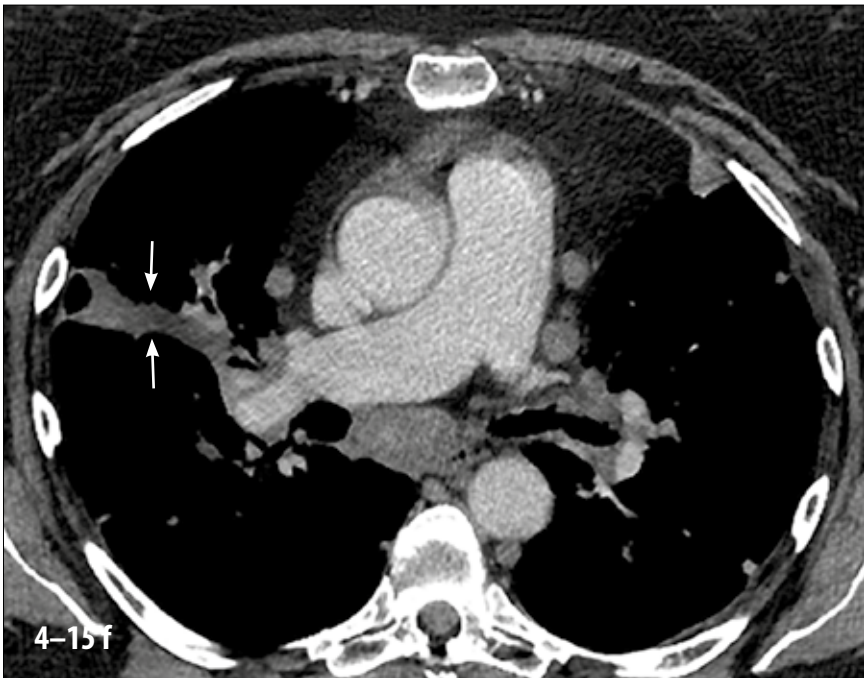
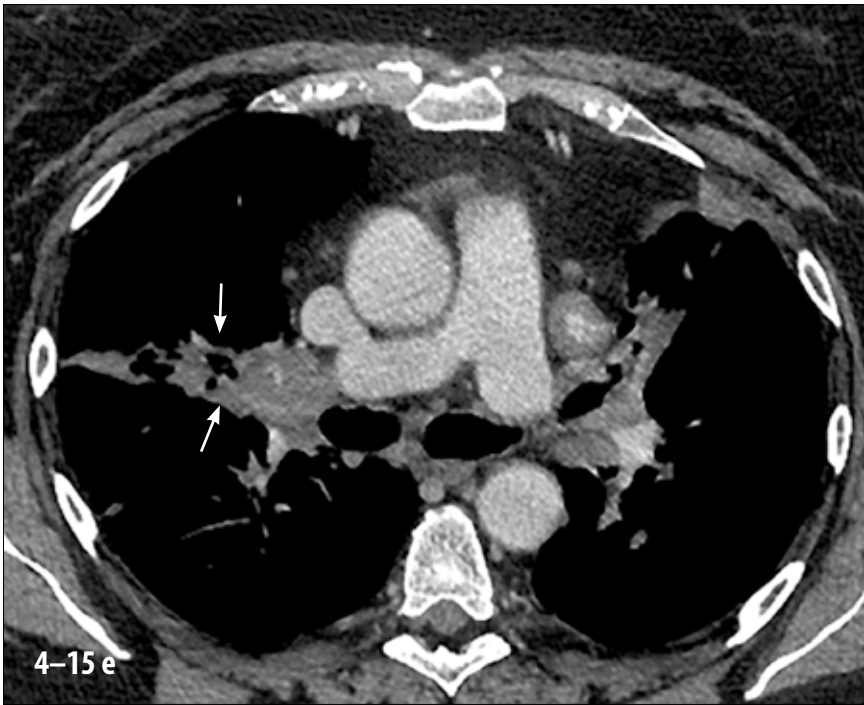
4–14 a, b pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. a – vaizdas iki recidyvo. b – recidyvas. Abiejuose plaučiuose atsirado plaučių konsolidacijos vaizdo plotų (parodyta rodyklėmis).



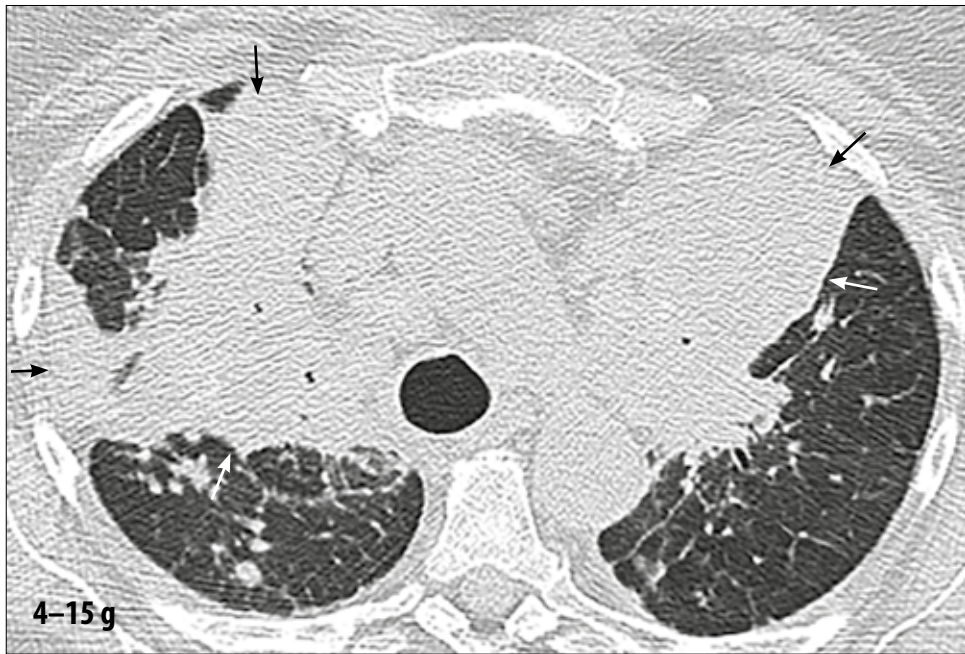
4–15 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. a, b, c – plaučių langas, vaizdas iki recidyvo. d, e, f – tarpplaučio langas, iki recidyvo. Abiejuose plaučiuose konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



4-15 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. a, b, c – plaučių langas, vaizdas iki recidyvo. d, e, f – tarpplaučio langas, iki recidyvo. Abiejuose plaučiuose konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



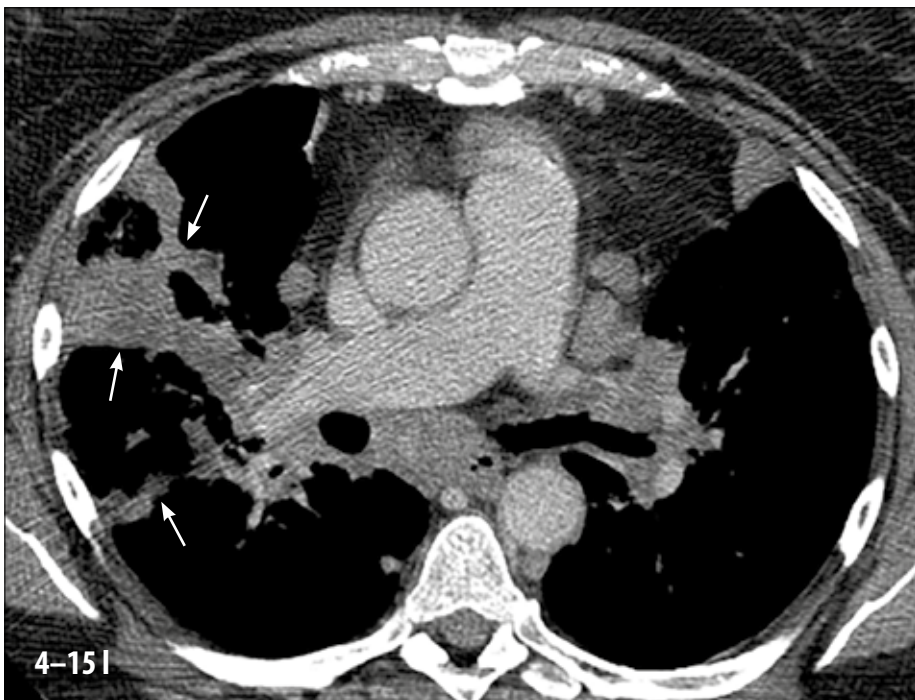
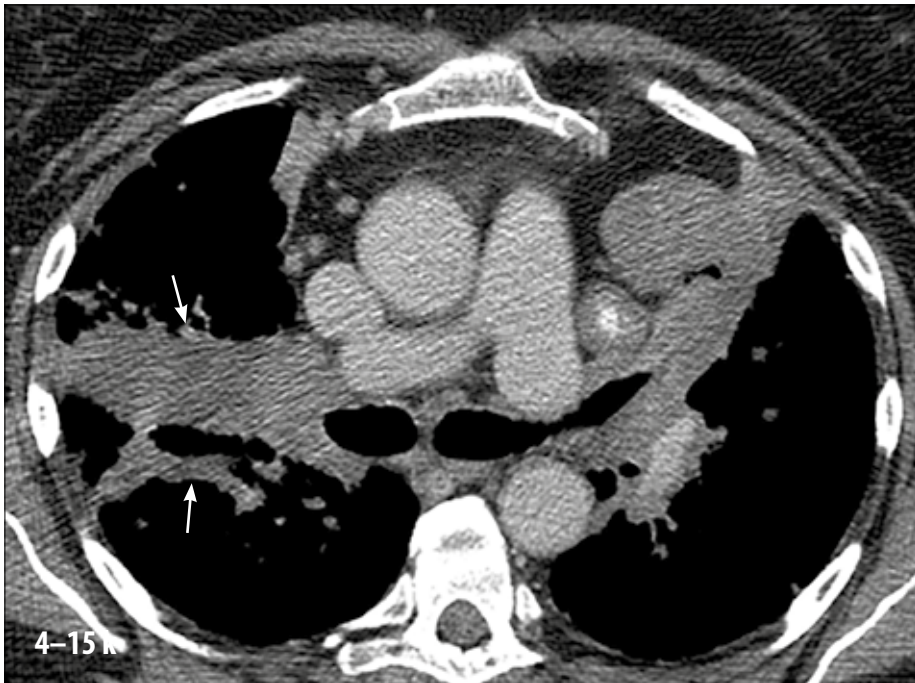
4–15 e, f pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. a, b, c – plaučių langas, vaizdas iki recidyvo. d, e, f – tarpplaučio langas, iki recidyvo. Abiejuose plaučiuose konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



4–15 g, h pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. g, h, i – plaučių langas, recidyvas. j, k, l – tarpplaučio langas, recidyvas. Abiejuose plaučiuose padidėjo konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



4-15 i, j pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. g, h, i – plaučių langas, recidyvas. j, k, l – tarpuplaučio langas, recidyvas. Abiejuose plaučiuose padidėjo konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).



4–15 k, l pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Sarkoidozė, II stadija. Recidyvas. g, h, i – plaučių langas, recidyvas. j, k, l – tarpplaučio langas, recidyvas. Abiejuose plaučiuose padidėjo konsolidacijos plotai (parodyta rodyklėmis).

ir intraskilteliniai pokyčiai yra tikėtinaai grįžtami, o cistos, emfizema, tempimo bronchektazės, plaučio apimties sumažėjimas, struktūriniai parenchimos ir plaučių šaknų pokyčiai – negrįžtami.

10–20 proc. atvejų liga progresuoja. Ligoniams būna plaučių fibrozės nulemtų, nuolatinių, galinčių sustiprėti ligos simptomų. Ligai progresuojant mažėja gyvybinė ir bendroji plaučių talpa, stiprėja dujų difuzijos sutrikimas, gali išsivystyti plautinė hipertenzija (specifinio gydymo sarkoidozės sukeltai plautinei hipertenzijai kol kas nėra), lėtinė plautinė širdis. Maždaug 6 proc. sarkoidoze sergančių žmonių liga komplikuojasi lėtine plaučių aspergilioze. Priklausomai nuo klinikinės situacijos, aspergiliozė gydoma itra-konazoliu, vorikonazoliu, kaspofunginu. Jei įmanoma, atliekamas chirurginis pažeistos plaučių dalies šalinimas. Apie 1 proc. baltaodžių rasės ligonių, sergančių sarkoidoze, miršta nuo sarkoidozės sukulto lėtinio kvėpavimo (dažniausiai), širdies nepakankamumo, lėtinės plaučių aspergiliozės, kraujavimo iš plaučių.

Stebėjimas. Ligonius, kuriems diagnozuota sarkoidozė, būtina stebėti nepriklausomai nuo to, ar jiems skiriamas gydymas nuo sarkoidozės, ar neskiriamas. Dėl plaučių būklės ligonį stebi pulmonologas. Stebėjimo trukmė, periodiškumas ir tyrimai (rentgeninis, plaučių funkcijų ir kt.) parenkami individualiai. Tačiau sarkoidoze sergantį žmogų reikėtų stebėti mažiausiai penkerius metus po to, kai įvyko remisija ir plaučių funkcija susinormino. Pirmaisiais metais siūlome kas 3–6 mėn. kartoti krūtinės ląstos rentgeninį ir plaučių funkcijos (būtinai ir dujų difuzijos) tyrimus, vėliau juos kartoti mažiausiai kartą per metus.

Sergantiems ūmine ar I rentgeninės stadijos sarkoidoze ligoniams, taip pat asmenims, kuriems plaučių funkcija yra normali ar tik nedaug pažeista, stebimieji vizitai turėtų būti skiriami bent kas 6–12 mėn., o sergantiems II ar III rentgeninės stadijos sarkoidoze, taip pat ligoniams, kurių plaučių funkcijos pažeidimas yra vidutinio sunkumo ar sunkus, – bent kas 3–6 mėn.

Ištyrimas ir stebėjimas dėl kitų organų pažeidimo. Plaučių sarkoidoze sergančiam ligoniui gali būti pažeisti ir kiti organai. Dažniausiai kliniškai reikšmingai pažeidžiami organai (be plaučių) yra oda, akys, širdis, nervų sistema, inkstai, seilių liaukos. Todėl gydytojas pulmonologas per kiekvieną stebimąjį vizitą turėtų įvertinti, ar yra požymių, kurie galėtų rodyti sarkoidozės sukeltą kitų organų pažeidimą. Esant įtarimui ligonis turi būti siunčiamas konsultuoti atitinkamos srities gydytojui specialistui. Neaiškiais atvejais, kai būtina įvertinti sisteminės sarkoidozės aktyvumą įvairiuose organuose, gali būti skiriama PET-KT. Šio tyrimo radiniai gali būti svarbūs numatant gydymo trukmę. Tačiau būtina prisiminti, kad ligonio apšvita atliekant PET-KT yra daug didesnė, palyginti su KT tyrimu.

Širdies sarkoidozė. Kliniškai simptominis širdies pažeidimas pasitaiko maždaug 5 proc. ligonių, sergančių plaučių ar sisteme sarkoidoze. Jis gali pasireikšti širdies ritmo ir laidumo sutrikimais, širdies nepakankamumu, staigia mirtimi. Manoma, kad dar apie 25 proc. atvejų širdies sarkoidozė yra besimptomė. Kol kas nėra visuotinai priimtų rekomendacijų, kokius atrankos tyrimus paskirti plaučių ar sisteme sarkoidoze sergantiems asmenims įtarus širdies pažeidimą. Sarkoidinis širdies pažeidimas ligoniams, kuriems yra būdingų simptomų bei radinių, gali būti patvirtintas širdies biopsija ir (ar) vaizdiniais tyrimo metodais (magnetinio rezonanso tomografija ar PET-KT).

Manome, kad sarkoidoze sergantis ligonis turėtų būti papildomai tiriamas dėl galimos širdies sarkoidozės ir (ar) siunčiamas gydytojui kardiologui konsultuoti, jei yra (buvo) klinikinių širdies pažeidimo simptomų, patologinių radinių elektrokardiogramoje ar echokardiogramoje.

Inkštų pažeidimas. Manoma, kad sergant plaučių ar sistetine sarkoidoze inkstai pažeidžiami iki 2 proc. ligonių. Liga gali pasireikšti granulominiu intersticiniu nefritu, hiperkalcemija, hiperkalciurija (kelis kartus dažniau negu hiperkalcemija) ir kt. Aiškių rekomendacijų dėl inkstų sarkoidozės atrankos kriterijų bei tyrimų ir diagnostikos kriterijų nėra.

Manome, kad plaučių sarkoidoze sergančiam ligoniui bent kartą per metus turėtų būti atlikti bendras šlapimo, kalcio koncentracijos kraujyje ir paros šlapime tyrimai, šlapalo ir kreatinino tyrimas. Ligoniiui, sergančiam aktyvia sistetine sarkoidoze, šie tyrimai turėtų būti atliekami bent 2 kartus per metus.

Akių pažeidimas. Pasitaiko iki 30 proc. ligonių. Akių pažeidimas gali pasireikšti uveitu, konjunktyvitu ir kt. Galimi ligos simptomai – akių paraudimas, ašarojimas, padidėjęs jautrumas šviesai, akių skausmas, pablogėjusi rega. Rekomenduojame ligonį, kuriam yra akių simptomų, iš karto siųsti gydytojui oftalmologui konsultuoti. Asmuo, kuriam tokių simptomų nėra, turėtų kreiptis konsultacijos per pirmuosius metus, kai jam buvo diagnozuota plaučių ar sisteminė sarkoidozė.

Nervų sistemos sarkoidozė. Nervų sistemos pažeidimas pasitaiko maždaug 5 proc. ligonių. Jis gali pasireikšti galvinių nervų (dažniausiai – veidinio, regos bei prieangio ir sraigės) pažeidimu, periferine neuropatija, miopatija ir kitais simptomais.

Odos pažeidimas. Pasitaiko iki 30 proc. ligonių. Odos pažeidimas gali būti ūminis ar lėtinis, pasireikšti mazgine eritema, makuliniu, makulopapuliniu bėrimu, vadinamuoju *lupus pernio* (raudonai violetinės spalvos infiltruotos odos plokštelės) ir kitokiu bėrimu. Ligonį, kuriam yra odos pažeidimas, išskyrus mazginę eritemą (kuri yra geros prognozės požymis, rezorbuojasi savaime), rekomenduojame siųsti gydytojui dermatologui konsultuoti.

Seilių liaukų sarkoidozė. Sergant sarkoidoze, seilių liaukos pažeidžiamos iki 4 proc. ligonių. Seilių liaukų pažeidimas gali pasireikšti vienos ar abiejų veido pusių poausinių, požandinių ir (ar) poliežuvininių liaukų padidėjimu, skausmu, burnos sausumu. Jei yra šių simptomų, rekomenduojama gydytojo odontologo konsultacija.

Blužnies sarkoidozė. Nors blužnies sarkoidozė pasitaiko iki 10 proc. atvejų, kliniškai reikšmingas pažeidimas yra labai retas. Sarkoidozei būdingi požymiai blužnyje (dauginiai židiniai parenchimoje, kurių dydis apie 1,0 cm, nors pažeidimas gali būti ir kitoks) ar padidėjusi blužnis dažniausiai aptinkama atsitiktinai atlikus vaizdinį tyrimą. Labai retai pasitaiko pilvo skausmas, hipersplenizmo požymiai – anemija, leukopenija, trombocitopenija.

Nėra aiškių rekomendacijų, kokius tyrimus būtina atlikti plaučių ar sistetine sarkoidoze sergančiam ligoniui, aptikus dauginių židinių blužnyje. Kai kurie autoriai rekomenduoja blužnies biopsiją, kiti – paneigti galimą pirminį kito organo (pvz., skrandžio ir kiaušidžių) vėžį arba ligonį stebėti. Nesant pakankamai mokslinių duomenų šiuo klausimu, rekomenduojama dėl tyrimų poreikio spręsti kiekvienu individualiu atveju. Ligoniių, kuriems yra patvirtinta ekstrapulmoninė sarkoidozė, tyrimus, gydymą, stebėjimo trukmę ir periodiškumą parenka atitinkamos srities gydytojas.

Literatūra

1. Aleksonienė R, Zeleckienė I, Matačiūnas M, Puronaitė R, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Strumilienė E, Gruslys V, Zablockis R, Danila E. Relationship between radiologic patterns, pulmonary function values and BALF cells in newly diagnosed sarcoidosis. *J Thorac Dis* 2017; 9: 88–95.
2. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8: 111–132.
3. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48: 1690–1699.
4. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573–581.
5. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017; 34: 280–282.
6. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J* 2014; 43: 337–339.
7. Baughman RP, Lower EE. Features of sarcoidosis associated with chronic disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 275–281.
8. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1424–1438.
9. Bickett AN, Lower EE, Baughman RP. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 2018; 154: 1052–1060.
10. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1304–1323.
11. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 946–954.
12. Cozier YC. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur Respir J* 2016; 48: 1545–1548.
13. Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World association of sarcoidosis and other granulomatous disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 545–561.
14. Criado E, Sánchez M, Ramírez J et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high resolution CT with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2010; 30: 1567–1586.
15. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Anziulis A, Balbieris A, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Kvėpavimo funkcijos pokyčiai pacientams, sergantiems naujai diagnozuota plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7: 2584–2588.
16. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo reikšmė sarkoidozės diagnostikai. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2002; 5: 1812–1816.
17. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Alveolito intensyvumo nustatymas sergant plaučių sarkoidoze. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2004; 7: 2468–2474.
18. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R, Nargėla R, Zablockis R, Avižienienė M, Aleksonienė R, Šatkauskas B. Bronchoalveolinio lavažo skysčio ląstelių pokyčiai priklausomai nuo plaučių sarkoidozės stadijos. *Laboratorinė medicina* 2004; 3: 8–11.
19. Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.
20. Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 26–31.
21. Danila E, Norkūnienė J, Jurgauskienė L, Malickaitė R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009; 3: 214–221.
22. Danila E, Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.

23. Danila E. Bronchoalveolar lavage and sampling in pulmonary sarcoidosis. In: Motamedi HMK, ed. *Sarcoidosis Diagnosis and Management*. InTech, 2011; pp. 101–122.
24. Darlington P, Gabrielsen A, Cederlund K et al. Diagnostic approach for cardiac involvement in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 11–17.
25. Dubrey S, Sharma AR, Underwood BR et al. Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clin Med* 2016; 6: 34–41.
26. Dutra LA, Braga-Neto P, Oliveira RA et al. Neurosarcoidosis: guidance for the general neurologist. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 293–299.
27. Eklund A, du Bois RM. Approaches to the treatment of some of the troublesome manifestations of sarcoidosis. *J Int Med* 2014; 275: 335–349.
28. Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *Eur Heart J* 2019; 40: 3121–3128.
29. Fang C, Zhang Q, Wang N et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 217–227.
30. Greco FG, Spagnolo P, Muri M, Paladini I et al. The value of chest radiograph and computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 108–116.
31. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 45.
32. Hansen KC, Jensen-Fangel S, Hønge BL. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Reports CP* 2019; 12: e230652.
33. Hilderson I, Laecke SV, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1841–1847.
34. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755.
35. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 677–687.
36. Jamilloux Y, Maucort-Boulch D, Kerever S et al. Sarcoidosis-related mortality in France: a multiple-cause-of-death analysis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1700–1709.
37. Jeny F, Bouvry D, Freynet O et al. Management of sarcoidosis in clinical practice. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 141–150.
38. Jose A, Delio J, Gwizdala J et al. Predictive value of pulmonary function testing in the evaluation of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35: 308–316.
39. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115: 1158–1165.
40. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 49: 63–78.
41. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis: attempting to apply rigor to arbitrary and circular reasoning. *Chest* 2018; 154: 1006–1007.
42. Jurgauskienė L, Malickaitė R, Danila E, Tamošiūnas V. Ligonijų, sergančių plaučių sarkoidoze, limfocitų fenotipas bronchoalveolinio lavažo skystyje. *Laboratorinė medicina* 2001; 2: 17–22.
43. Kambouchner M, Pirić D, Uhl J-F et al. Lymphatic and blood microvasculature organisation in pulmonary sarcoid granulomas. *Eur Respir J* 2011; 37: 835–840.
44. Karakaya B, Kaiser Y, van Moersel CHM, Grunewald J. Löfgren's syndrome: diagnosis, management, and disease pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 463–476.
45. Keijsers RGM, van den Heuvel DAF, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 743–751.
46. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweissa NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 516–523.
47. Llabres M, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Sellares J. Synthetic pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1397–1404.
48. Martineau P, Pelletier-Galarneau M, Juneau D et al. Molecular imaging of cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2018; 11: 6.

49. Muthu V, Gupta N, Dhooria S et al. Role of cytomorphology in differentiating sarcoidosis and tuberculosis in subjects undergoing endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 209–216.
50. Nagaraja P, Davies MR. Granulomatous interstitial nephritis causing acute renal failure: a rare presenting feature of sarcoidosis. *Q J Med* 2014; 107: 467–469.
51. Panselinas E, Judson MA. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. *Chest* 2012; 142: 827–836.
52. Panselinas E, Judson MA. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. In: Judson MA, ed. *Pulmonary Sarcoidosis: A guide for the practicing clinician*. Respiratory Medicine. Springer Science+Business Media New York, 2014; pp. 65–78.
53. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 277–297.
54. Reich JM. Treatment indications for pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 98–99.
55. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700991.
56. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 389–402.
57. Sweiss NJ. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 133: 265–272.
58. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 46–54.
59. Trisolini R, Baughman RP, Spagnolo P, Culver DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: Beyond the diagnostic yield. *Respirology* 2019; 24: 531–542.
60. Ungprasert P, Crowson CS, Carmona EM, Matteson EL. Outcome of pulmonary sarcoidosis: a population-based study 1976–2013. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35: 123–128.
61. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–1167.
62. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M et al. Complementary value of cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the assessment of cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e007030.
63. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis. The GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2457–2464.
64. Voortman M, Hendriks CMR, Elfferich MDP et al. the burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung* 2019; 197: 155–161.
65. Wessendorf TE, Bonella F, Costabel U. Diagnosis of sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 54–62.
66. West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 243–248.
67. Worselaars ADM, Crommelin HA, Deneer VHM et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 175–185.
68. Yserbyt J, Wells AU. Sarcoidosis: pulmonary manifestations and management. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 404–418.
69. Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ et al. Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 130–138.

5. IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ

Apibrėžimas. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra lėtinė nežinomos etiologijos liga, kuriai būdinga progresuojanti plaučių fibrozė, pasireiškianti fibroblastų ir kolageno kaupimusi ir progresuojančiais struktūriniais plaučių pokyčiais.

Ligos paplitimas. Tikslus sergamumas IPF nežinomas. Įvairūs kitose šalyse atlikti tyrimai rodo, kad sergamumas yra 3–9 atvejai iš 100 000 gyventojų, o paplitimas – 18–20 atvejų iš 100 000 gyventojų.

Rizikos veiksniai. Idiopatinės plaučių fibrozės etiologija nežinoma. Tikėtina, kad su serga genetinę predispoziciją turintys asmenys po kontakto su provokuojančiu veiksniumi. Potencialiais provokuojančiais veiksniais įvardijami įvairūs virusai, aplinkos (profesinės, namų) dulkės, gastroezofaginis refluksas. Taip pat yra manančių, kad IPF išsivysto dėl vadinamojo ankstyvo plaučių senėjimo.

Manoma, kad fibrogenėzė prasideda nuo pirminių dauginių nedidelių plaučių epitelio pažeidimų. Kartotiniai pažeidimai sukelia epitelio ląstelių žūtį, sutrikdo epitelio ląstelių ir fibroblastų sąveiką. Skatinama fibroblastų proliferacija, mažėja I tipo alveolocitų ir daugėja II tipo alveolocitų. Visa tai nulemia nenormalią regeneraciją, kuri ilgainiui baigiasi plaučių fibroze. Fibrogenėzės pabaigoje plaučiuose kaupiasi tarpląstelinė medžiaga, formuojasi randai, suardoma plaučių struktūra.

Tačiau vis dar neaišku, ar visais atvejais ligos patogenezės pradžioje būna uždegimas, ar fibrozė gali rasti ir be uždegimo (t. y. būti pirminė).

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Idiopatinei plaučių fibrozei būdingi įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) histologiniai požymiai. Plaučių pažeidimas yra nehomogeninis (nevienalytis) dėl pažeidimo vietos ir „senumo“ heterogeniškumo. Anksčiausiai ir labiausiai pažeidžiamos subpleurinės ir paraseptalinės plaučių sritys. Svarbiausi histologiniai požymiai yra fibrozė, prasidedanti nuo plaučių skiltelės periferijos; fibroblastų ir miofibroblastų židiniai alveolių sienoje (neplintantys į spindį), tarpuskiltelinėse pertvarose ir bronchiolėse; fibrozinė plaučių audinio „destrukcija“ ir cistos (plaučių audinio korėtumas), kurių siena fibrozinė, antrinėje plaučių skiltelėje; uždegimo nebuvimas fibroblastų židinių srityje; granulomų ir kitokio intersticinio uždegimo nebuvimas.

Nors IPF būdingas histologinis požymis yra IIP, kartais kartu su jai būdingais pokyčiais galima aptikti ir difuzinio alveolių pažeidimo, bronchiolito, organizuojančios pneumonijos požymius.

Ligai paūmėjus, plaučius infiltruoja uždegimo (imunokompetentinės) ląstelės.

Rekomenduojama, kad histologinį vertinimą dėl IIP atliktų tik intersticinių plaučių pažeidimų srityje patirties turintis patologas.

Kada įtarti idiopatinę plaučių fibrozę. Idiopatinę plaučių fibrozę reikia įtarti, kai yra neaiškios kilmės pamažu progresuojantis dusulys ir kosulys, auskultuojant plaučius nuolat girdima krepitacija, krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose matoma plaučių piešinio pokyčių, sumažėjusi FVC (forsuota gyvybinė plaučių talpa, angl. *forced vital capacity*) rodiklio reikšmė spirogramoje. Dažniausiai serga vyresnio amžiaus (≥ 60 m.) asmenys, nors gali sirgti ir jaunesni.

Klinikiniai idiopatinės plaučių fibrozės požymiai. IPF pasireiškia pamažu progresuojančiu dusuliu, fizinio pajėgumo mažėjimu, sausu kosuliu. Tyrimai ir klinikinė praktika rodo, kad IPF būdingi klinikiniai simptomai pasireiškia vienerius–penkerius metus iki patvirtinant diagnozę.

Daugumai ligonių būna būgno lazdelių formos pirštai. Auskultuojant plaučius girdima pneumosklerozinė krepitacija, kurios ligai progresuojant girdima vis daugiau. Taip pat gali būti girdimi cyptelėjimai įkvepiant (auskultuojant plaučius iš priekio) ir iškvepiant (auskultuojant apatines plaučių dalis iš nugaros), kurie yra blogesnės plaučių funkcijos ir ligos prognozės požymis. Kai ligos stadija vėlyvoji, atsiranda kvėpavimo nepakankamumas, plautinės hipertenzijos ir lėtinės plautinės širdies požymių. Beveik visiems ligoniams būna gastroezofaginis refluksas. IPF nebūdingas karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas.

Įtarus IPF visuomet būtina atlikti krūtinės ląstos KT ir išsamų plaučių funkcijų tyrimą. Svarbiausi plaučių funkcijų tyrimo radiniai – restrikcinis plaučių ventiliacinės funkcijos pažeidimas ir sutrikusi dujų difuzija plaučiuose. Svarbu prisiminti, kad spirometrijos rodikliai gali būti normalūs arba beveik normalūs net ir esant sunkiam dujų difuzijos sutrikimui (žr. 5–1 pav.).

Radiologiniai idiopatinės plaučių fibrozės požymiai. Atliekant krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą ligai esant ankstyvosios stadijos, patologinių pokyčių dažniausiai pamatyti neįmanoma. Jų aptinkama tik atlikus KT. Esant vėlyvajai IPF stadijai matomas pagausėjęs, kilpėtas, korėtas plaučių piešinys, fibrozė apatinėse ir vidurinėse plaučių dalyse. Ligai progresuojant patologinių pokyčių būna visuose plaučiuose (žr. 5–2 pav.).

Krūtinės ląstos KT yra vienas svarbiausių IPF diagnostikos metodų. Tačiau svarbu prisiminti, kad IPF nėra radiologinė diagnozė (tai klinikinė diagnozė). Radiologiniai pokyčiai, būdingi IPF, yra įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai atitikmenys. Deja, kol kas nepakanka duomenų apie IPF radiologinį pasireiškimą esant ankstyvajai ligos stadijai. Gerai apibūdinti tik vėlyvieji plaučių pokyčiai. Kai kurie autoriai mano, kad ligos pradžioje būna matinio stiklo vaizdas (tai nespecifiniai pokyčiai, galimi esant tiek bet kurios kilmės alveolitui, tiek pradinei fibrozei – kai retikulinių pokyčių plotas didesnis negu matinio stiklo vaizdo plotų).

Vėlyvajai stadijai būdinga retikuliniai, cistiniai plaučių pokyčiai, tempimo bronchektazės, korio vaizdas, sumažėjusi plaučių apimtis, nedideli matinio stiklo vaizdo plo-



VU SANTARIŠKIŲ KLINIŲ
Pulmonologijos ir alergologijos centras

Data: 04/28/16
Id:
Pavardė:
Gydytojas:
Medicinos technikas:

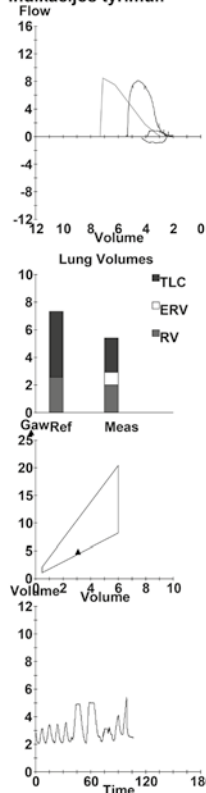
Amžius: 64
Svoris: 86.0

Ūgis: 180
Diagnozė:

Lytis: Male
Vartojami vaistai:

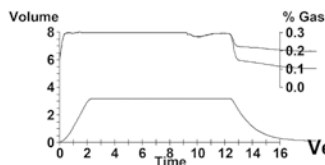
Temp: 19 PBar: 739

Indikacijos tyrimui:



PLAUČIŲ FUNKCIJŲ ĮVERTINIMAS

		Ref	Pre	% Ref
Spirometry				
FVC	Liters	4.36	(3.4 - 5.4)	3.30 76
FEV1	Liters	3.39	(2.6 - 4.2)	2.71 80
FEV1/FVC	%	76	(63.9 - 87.5)	82
FEV1/SVC	%			80
FEF25-75%	L/sec	3.44	(1.7 - 5.2)	3.44 100
IsoFEF25-75	L/sec			3.44
FEF25%	L/sec	7.50	(4.7 - 10.3)	7.83 104
FEF50%	L/sec	4.49	(2.3 - 6.7)	6.84 153
FEF75%	L/sec	1.69	(0.4 - 3.0)	0.98 58
PEF	L/sec	8.45	(6.5 - 10.4)	8.04 95
FET25-75%	Sec			0.48
FIVC	Liters	4.36	(3.4 - 5.4)	0.01 0
Vol Extrap	Liters			0.07
FVL ECode				000000
Lung Volumes				
TLC	Liters	7.30	(6.2 - 8.5)	5.37 74
VC	Liters	4.54	(3.6 - 5.5)	3.37 74
IC	Liters			2.45
FRC PL	Liters	3.70	(2.7 - 4.7)	2.92 79
ERV	Liters			0.92
RV	Liters	2.54	(1.9 - 3.2)	2.00 79
RV/TLC	%	39	(29.9 - 47.9)	37
Vtg	Liters			3.09
LVol ECode				000000
Diffusing Capacity (Hb 9.9)				
DLCO	mmol/kPa.min	9.7	(7.4 - 12.1)	4.2 43
DL Adj	mmol/kPa.min	9.7	(7.4 - 12.1)	4.0 41
DL/VA Adj	DLCO/L	1.33		0.94 71
TLC Sb	Liters	7.30	(6.2 - 8.5)	4.26 58
RV/TLC Sb	%	39	(29.9 - 47.9)	26
Resistance				
Raw	kPa/L/sec			0.208
Gaw	L/sec/kPa			4.80
Vtg (Raw)	Liters			3.09



Vertinta pagal žinyną: ERS1993 Update + Zapleta

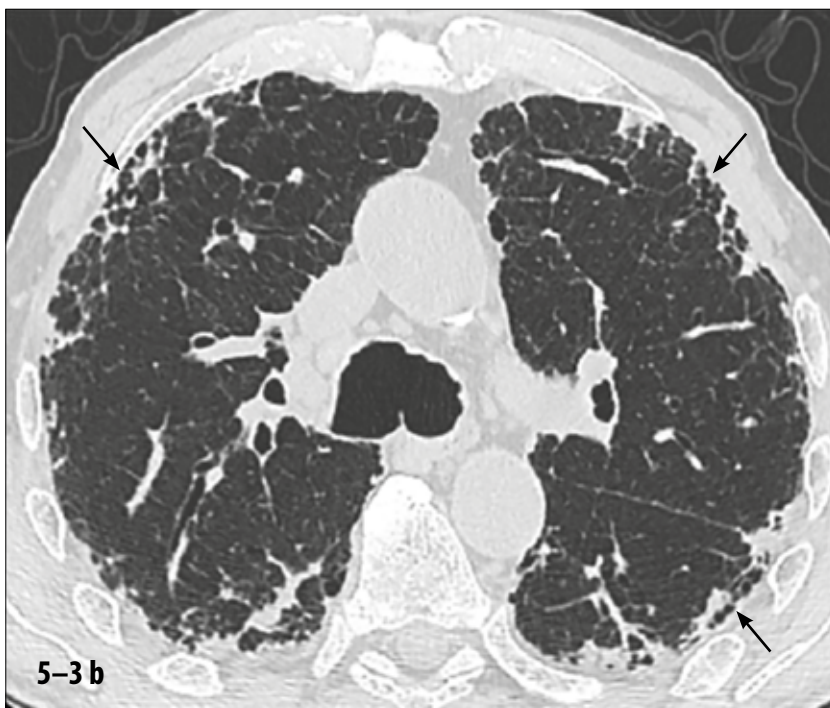
5-1 pav. Plaučių funkcijų tyrimo raportas. Bronchų obstrukcijos nėra. Lengvo laipsnio restrikcija ir vidutinio sunkumo dujų difuzijos sutrikimas.



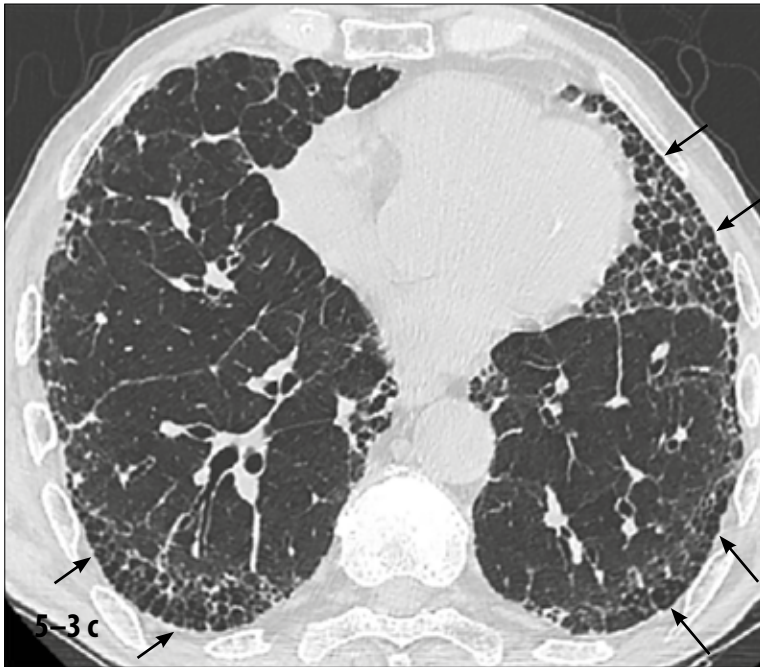
5–2 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Idiopatinė plaučių fibrozė. Abiejuose plaučiuose, ypač plaučių periferinėse ir apatinėse srityse, pagausėjęs, kilpėtas piešinys.

tai. Pokyčiai dažniausiai būna didesni apatinėse dalyse ir periferinėse plaučių srityse – vadinamasis apikobazinis gradientas (žr. 5–3 – 5–5 pav.). Tempimo bronchektazių ir korio vaizdo derinio specifiškumas įprastinei intersticinei pneumonijai (t. y. histologiniams plaučių pokyčiams) yra didesnis negu 80 proc., o teigiama predikcinė vertė – apie 85 proc. Rekomenduojama, kad radiologinį vertinimą dėl IPF (radiologinių IIP atitikmenų) atliktų tik intersticinių plaučių ligų srityje patirties turintis radiologas.

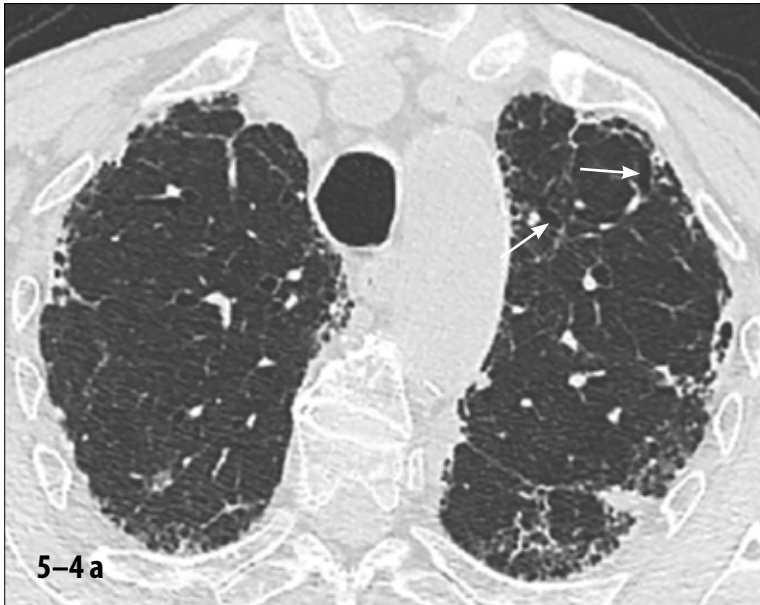
Pažeidimo sunkumas vertinamas pagal fibrozės išplitimą ir jos ryškumą. Išplitimas vertinamas pagal retikulinių pokyčių bei matinio stiklo vaizdo ploto dydį (kuo daugiau retikulinių pokyčių ir kuo mažiau matinio stiklo vaizdo plotų, tuo pažeidimas sun-



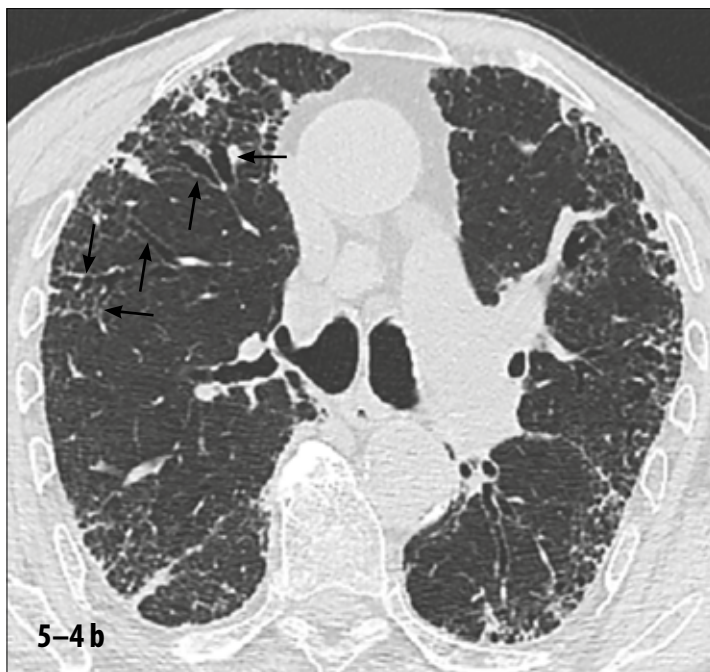
5-3 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, korio vaizdas (parodyta rodyklėmis).



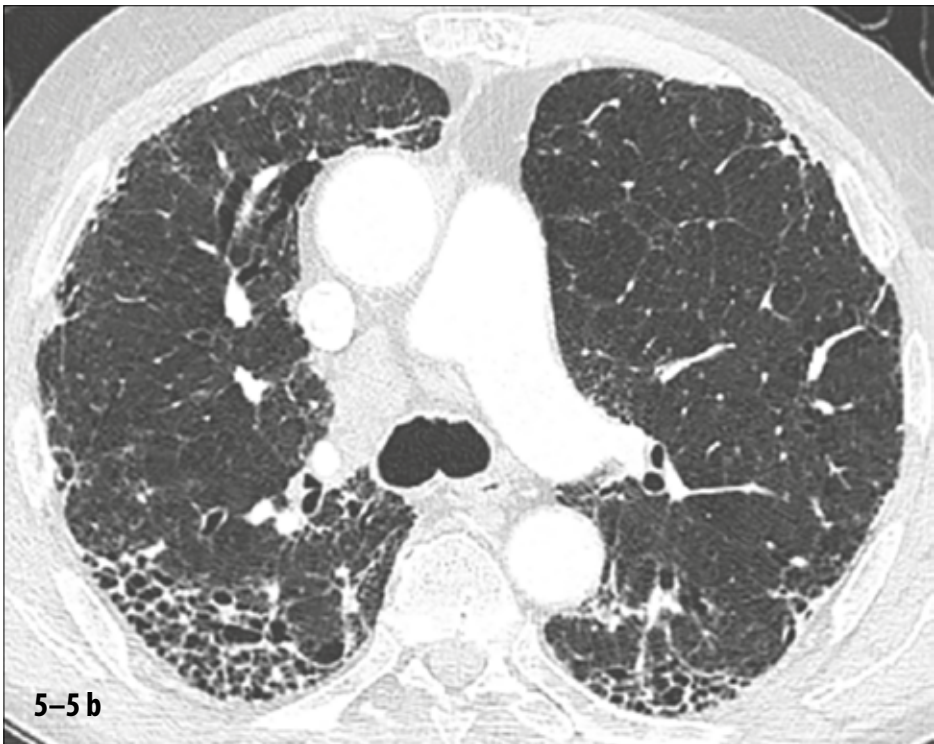
5-3 c pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, korio vaizdas (parodyta rodyklėmis).



5-4 a pav. Kito ligonio krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, tempimo bronchektazės (parodyta rodyklėmis), korio vaizdas.



5-4 b, c pav. Kito ligonio krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, tempimo bronhektazės (parodyta rodyklėmis), korio vaizdas.



5-5 a, b pav. Kito ligonio krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, tempimo bronhektazės, korio vaizdas.



5–5 c pav. Kito ligonio krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. Periferinėse ir apatinėse abiejų plaučių srityse vyraujantys fibroziniai pokyčiai: retikuliniai, cistiniai, tempimo bronchektazės, korio vaizdas.

kesnis). Fibrozės ryškumas vertinamas pagal retikulinių pokyčių raiškumą (nurodoma pokyčių sunkėjimo tvarka): neryški intralobulinė fibrozė, ryški intralobulinė fibrozė, tempimo bronchektazės, mikrocistinis korėtumas, makrocistinis korėtumas. Sergant IPF gana dažnai matomi nedaug padidėję tarpuplaučio limfmazgiai.

Ligonių, kuriems yra IPF ir plaučių emfizema, ypatumai. Daliai IPF sergančių ligonių gali būti IPF ir plaučių emfizemos derinys. Dažniausiai serga vyresnio amžiaus gausiai rūkantys (rūkę) vyrai. Nors gali būti, kad KT vaizduose matomos emfizemos stipriau pažeistos viršutinės plaučių skiltys, o fibrozės – apatinės (žr. 5–6 pav. ir 5–7 pav.), dažniausiai įprastinė intersticinė pneumonija ir emfizema apima visas plaučių skiltis. Tokiems ligoniams būdinga tai, kad santykinai ilgai būna normalūs (beveik normalūs) plaučių tūriai ir talpos; neproporcingai stipriai sumažėjusi dujų difuzija; hipoksemija, ypač fizinio krūvio metu; nebūdinga hiperkapnija; plautinė hipertenzija.

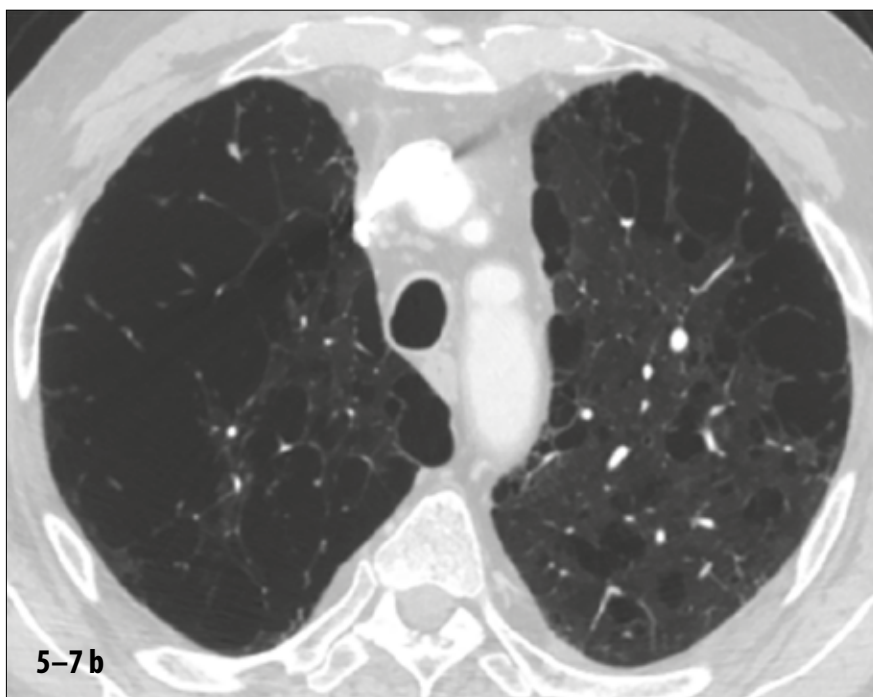
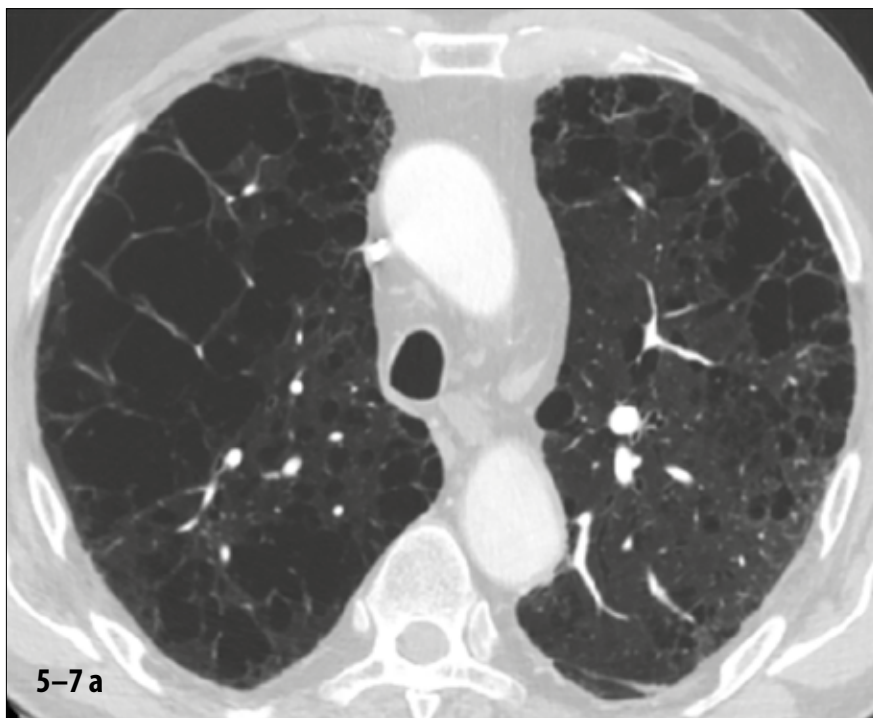


5–6 pav. Priekinė krūtinės ąšto rentgenograma. Idiopatinės plaučių fibrozės ir emfizemos derinys. Viršutinėse plaučių dalyse padidėjęs oringumas, apatinėse vyrauja pagausėjęs plaučių piešinys.

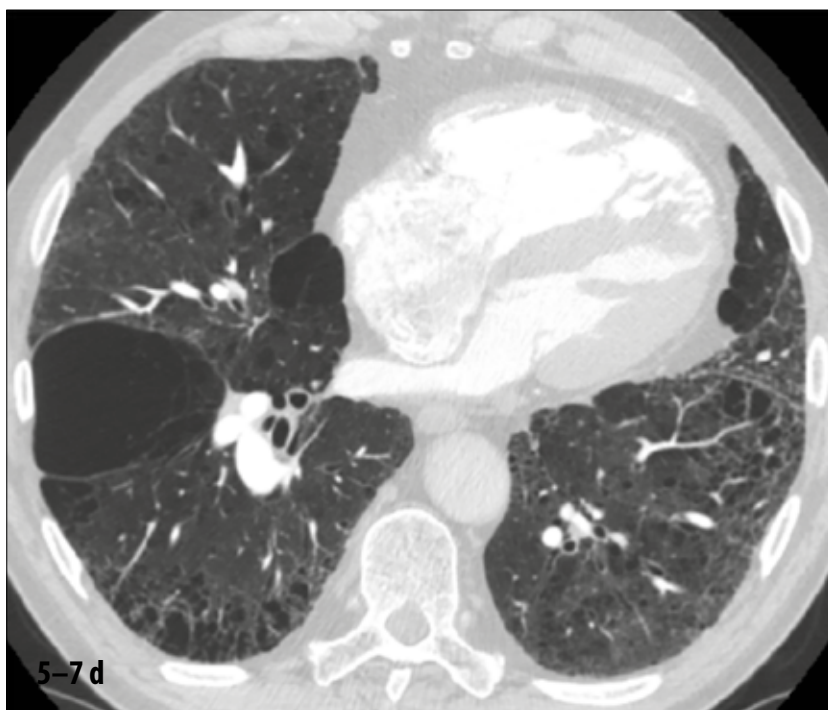
Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Klinikinėje praktikoje svarbiausias IPF diagnostikos tyrimas – krūtinės ąšto KT. IPF būdingiausi KT radiniai (nors patys savaime nėra patognomoniniai IPF) yra radiologiniai *įprastinės intersticinės pneumonijos* (IPF būdingų histologinių pokyčių) atitikmenys (žr. 5–1 lentelę).

Skirtingai nuo IPF, nespecifinei intersticinei pneumonijai būdingas vienodas (homogeninis) visų plaučių pažeidimas.

Įvairiose IPF rekomendacijose yra išskiriamos radiologinės ir histologinės sąvokos: „tipiška IIP“, „tikėtina IIP“, „neapibrėžta IIP“, „galima IIP“. Ekspertų nuomone, klinikinių bei stebimųjų tyrimų duomenys rodo, kad klinikiniu atžvilgiu (radiologinio bei histologinio tyrimų interpretacijos paklaidos, ligos eigos, gydymo poreikio ir efekto) „tipiška IIP“ ir „tikėtina IIP“ yra praktiškai lygiavertės, todėl klinikinėje praktikoje laikytinos



5-7 a, b pav. To paties ligonio krūtinės laštos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Viršutinėse plaučių dalyse emfizemos vaizdas (a, b), apatinėse – pneumofibrozę, korio vaizdas, tempimo bronhektazės (c, d).



5-7 c, d pav. To paties ligonio krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Viršutinėse plaučių dalyse emfizemos vaizdas (a, b), apatinėse – pneumofibrozės, korio vaizdas, tempimo bronhektazės (c, d).

identiškomis. IPF diagnostikos kriterijų skirsnys yra pateikiami abiejų – „tipiškos IIP“ ir „tikėtinos IIP“ požymiai kartu.

5–1 lentelė. Nepaūmėjusiai idiopatinei plaučių fibrozei (įprastinei intersticinei pneumonijai) būdingi ir nebūdingi požymiai, aptinkami kompiuterine tomografija

Būdingi požymiai	Nebūdingi požymiai
Pažeidimas nehomogeninis, didesnis periferinėse plaučių srityse ir apatinėse plaučių dalyse	Vyrauja viršutinių ir vidurinių plaučių sričių pažeidimas
Retikuliniai ir cistiniai plaučių pokyčiai, korio vaizdas*, tempimo bronchektazės (arba bronchiolektazės)	Vyrauja bronchovaskulinių pluoštelių sričių pažeidimas
Nėra arba nedaug matinio stiklo vaizdo plotelių	Matinio stiklo vaizdo plotas didesnis negu retikulinių pokyčių plotas
	Vyrauja plaučių audinio konsolidacija
	Vyrauja mozaikinis (oro spąstų) vaizdas plaučiuose
	Dauginiai židiniai ar cistos

Pastaba. *Korio vaizdas (korėtumas) – tai dažniausiai daugiau negu viena eile, paprastai subpleurinėse plaučių srityse išsidėsčiusios 3–5 mm dydžio, rečiau – didesnės cistos aiškiomis 1–3 mm storio sienomis. Korėtumu gali būti laikoma 2–3 cistų, esančių subpleurinėse plaučių srityse, eilė.

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos kriterijai. IPF diagnozuojama remiantis (būtinai visi trys kriterijai):

- tipiška klinikine eiga (progresuojantis dusulys), kai nėra kitai ligai būdingų požymių. Pneumosklerozinė krepitacija yra labai būdingas, bet neprivalomas kriterijus;
- būdingais KT duomenimis (vyrauja apatinių skilčių subpleuriniai retikuliniai, cistiniai pokyčiai (korio vaizdas), tempimo bronchektazės ar bronchiolektazės), kai nėra kitai ligai būdingų KT požymių. Korio vaizdas yra labai būdingas, bet neprivalomas kriterijus. *Arba* būdingais plaučių histologinio tyrimo duomenimis (ryški fibrozė, pažeidžianti plaučių struktūrą, ir korio vaizdas, židininis (nehomogeniškas) fibrozinių pokyčių pobūdis, pažeistos subpleurinės ir (ar) paraseptalinės plaučių sritys, fibroblastų židiniai randų kraštuose), kai nėra kitai ligai būdingų požymių;
- nėra kitų žinomų pneumofibrozės priežasčių (lėtinio hipersensityviojo pneumonito, JAL, buvusio sąlyčio su žalingais profesiniais veiksniais, kitos plaučių ligos, galinčios sukelti pneumofibrozę).

Atkreiptinas dėmesys, kad tiriant ligojį dėl galimos autoimuninės ligos, neretai aptinkamas izoliuotas radinys – antineutrofiliniai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA). Įvairių tyrimų duomenimis, ANCA aptinkama nuo 4 proc. iki 35 proc. plaučių fibrozės atvejų. Tačiau iš jų tik 7–23 proc. ilgainiui pasireiškia ANCA asocijuotas vaskulitas. Taigi, ANCA gali būti aptikta ir sergant IPF. Todėl nesant vaskulito požymių ANCA aptikimas nepaneigia IPF ir neužkerta galimybės (ir poreikio) skirti antifibrozinį gydymą.

Bronchoskopija su BAL galėtų būti indikuojama įtarus tuberkuliozę, grybelinę infekciją. Tačiau dažniausiai bronchoskopija ar kiti invaziniai plaučių tyrimo metodai nereikalingi. Svarbu prisiminti, kad nors ir nedažnai, bronchoskopinė plaučių biopsija

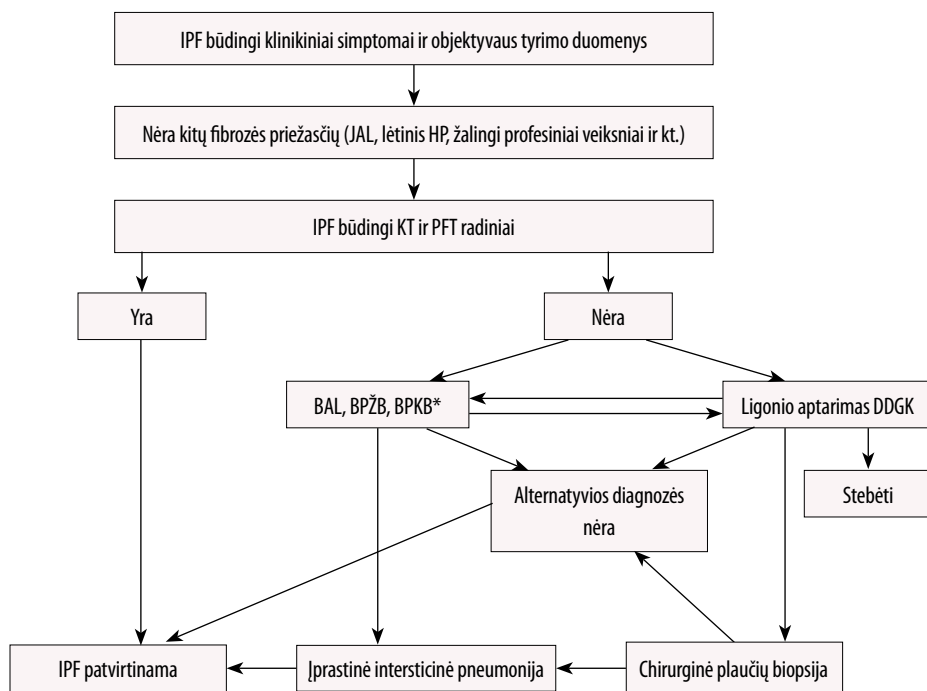
ir BAL gali pabloginti ligonio būklę, paskatinti IPF paūmėjimą. Daugiau apie plaučių biopsijos metodus rašoma skyriuje „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos principai“.

Chirurginė plaučių biopsija IPF diagnostikai turėtų būti atliekama tik išimtiniais atvejais, nes yra publikuota duomenų, kad chirurginė plaučių biopsija kai kuriems ligoniams, sergantiems IPF, pablogina ligos eigą ir pagreitina mirtį. Jei atliekama chirurginė plaučių biopsija (rekomenduojama neimti iš liežuvėlinių segmentų bei vidurinės skilties bei itin pažeistų plaučio sričių), diagnozė patvirtinama aptikus įprastinės intersticinės pneumonijos histologinių požymių.

IPF diagnozuoti (ir skirti gydymą) turėtų tik tokią patirtį turintys universiteto ligoninių pulmonologijos centruose dirbantys gydytojai ligonį aptarę DDGK. Asmens, kuriam įtariama IPF, rekomenduojamas diagnostikos algoritmas pateikiamas 5–8 paveiksle.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Idiopatinė plaučių fibrozė. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (Fibrosis pulmonum idiopathica. Insufficiencia pulmonalis chronica). J84.1.



5–8 pav. Įtariamos idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnylinė biopsija. HP – hipersensityvusis pneumonitas. IPF – idiopatinė plaučių fibrozė. JAL – jungiamojo audinio liga. KT – kompiuterinė tomografija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. PFT – plaučių funkcijos tyrimas. *Pasirenkama pagal klinikinę situaciją.

Idiopatinė plaučių fibrozė. Paūmėjimas. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (Fibrosis pulmonum idiopathica exacerbata. Insufficiencia pulmonalis chronica). J84.1.

Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su sistetine skleroze (Morbus pulmonum interstitialis (Pneumonia interstitialis usualis) associatus cum sclerosei systemica). J84.8. Rašoma, kai yra radiologinių ar histologinių įprastinės intersticinės pneumonijos požymių ligoniui, sergančiam JAL (pvz., sistetine skleroze).

Kodu J84.1 rekomenduojame koduoti tik IPF. Kitais plaučių fibrozės atvejais naudoti kitus kodus (pvz., J98.4 kitos plaučių ligos, J98.8 kitos patikslintos kvėpavimo ligos).

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus IPF diagnozę, būtina įvertinti, ar nėra sunkios kitų organų ligos (širdies ir kraujagyslių sistemos liga, sunkus gastroezofaginis reflüksas, osteoporozė ar kt.), jei būtina – rekomenduoti tolesnių tyrimų bei kitų specialistų konsultacijų planą. Ištirti arterinio kraujo dujas – įvertinti, ar yra kvėpavimo nepakankamumas ir indikacijos ilgalaikiai deguonies terapijai. Ištirti kraujo kepenų ir inkstų funkcijos rodiklius, atlikti šlapimo tyrimą.

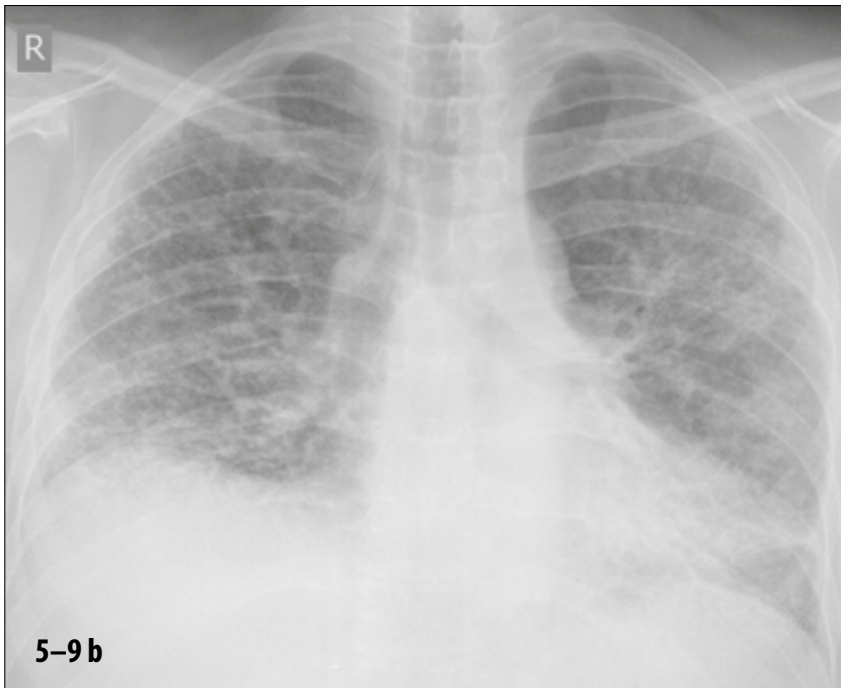
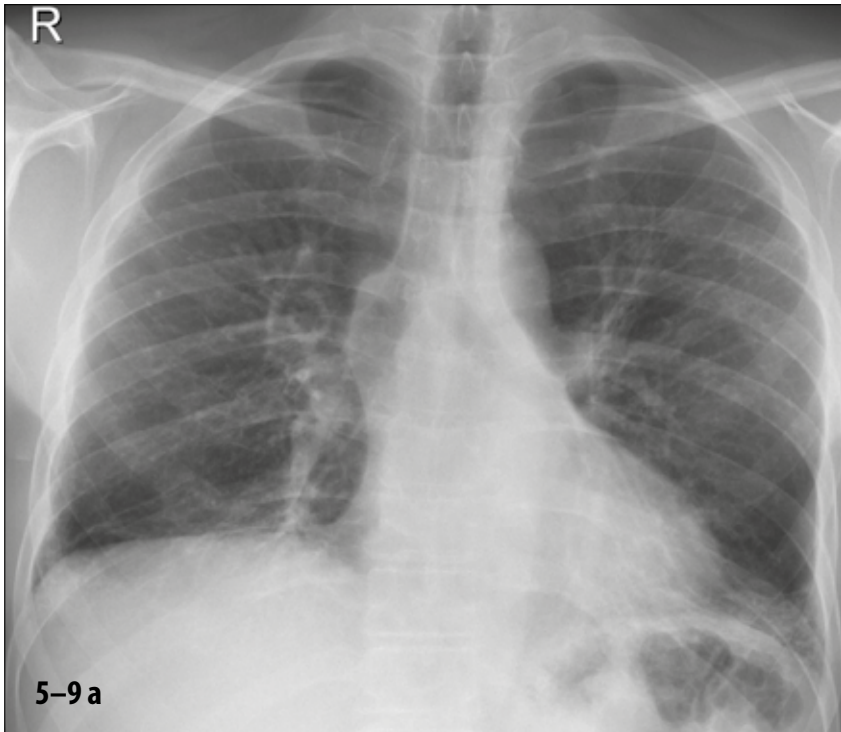
Nėra visuotinai pripažintų IPF sunkumo stadijų. Dažniausiai IPF skirstoma į: lengvą ir vidutinio sunkumo (kai FVC \geq 50–55 proc. būtiną dydžio, o DLCO \geq 35–40 proc. būtiną dydžio) ir sunkią (kai FVC $<$ 50–55 proc. būtiną dydžio, o DLCO $<$ 35–40 proc. būtiną dydžio)* stadijas (*pastaba*: *atitikus nors vieną kriterijų, priskiriama prie sunkios IPF).

IPF paūmėjimas. IPF paūmėjimas – tai kliniškai reikšmingas kvėpavimo būklės pablogėjimas, kai yra naujų išplitusių radiologinių plaučių pokyčių. IPF paūmėjimą gali sukelti endogeninė uždegimo reaktyvacija, infekcija, invaziniai plaučių tyrimai. Ligai paūmėjus sustiprėja dusulys, atsiranda ar padidėja matinio stiklo vaizdo plotai plaučių rentgenogramose ar KT vaizduose (žr. 5–9 pav. ir 5–10 pav.).

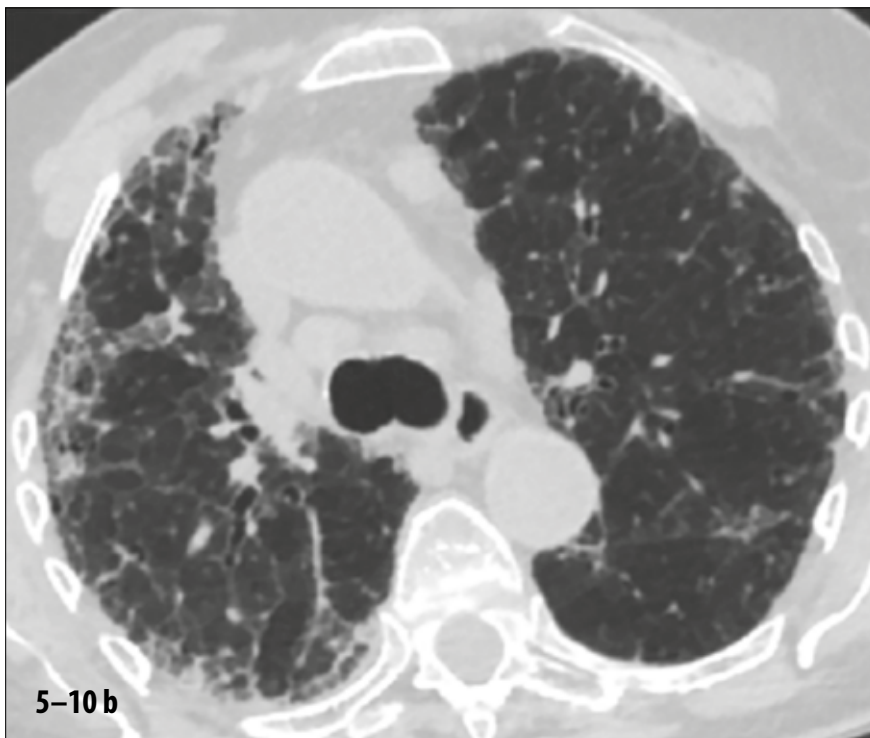
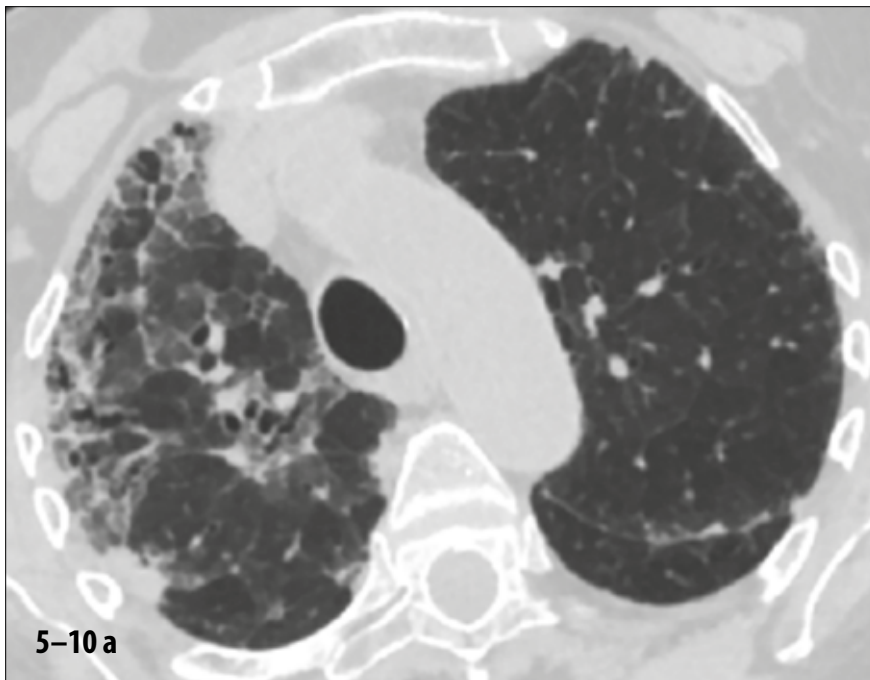
IPF paūmėjimo diagnostikos kriterijai. IPF paūmėjimas diagnozuojamas, kai priklausomai nuo priežasties ar akivaizdžios priežasties nebuvimo (būtinai visi kriterijai):

- ligonis serga jau anksčiau diagnozuota IPF ar yra neabejotinų radiologinių ir kliniškinių IPF požymių;
- naujai atsirado ar staiga sustiprėjo dusulys (dažniausiai prasidėjo ne vėliau kaip prieš 1 mėn.);
- krūtinės ląstos KT vaizduose atsirado ar padidėjo matinio stiklo vaizdo plotų plaučiuose (esant anksčiau diagnozuotai IPF) arba KT vaizduose matinio stiklo vaizdo plotai plaučiuose „užsikloję“ ant įprastinei intersticinei pneumonijai būdingų pokyčių (esant anksčiau diagnozuotai ir naujai diagnozuotai IPF);
- būklės pablogėjimo negalima paaiškinti širdies nepakankamumo požymiais ar skysčio organizme pertekliumi.

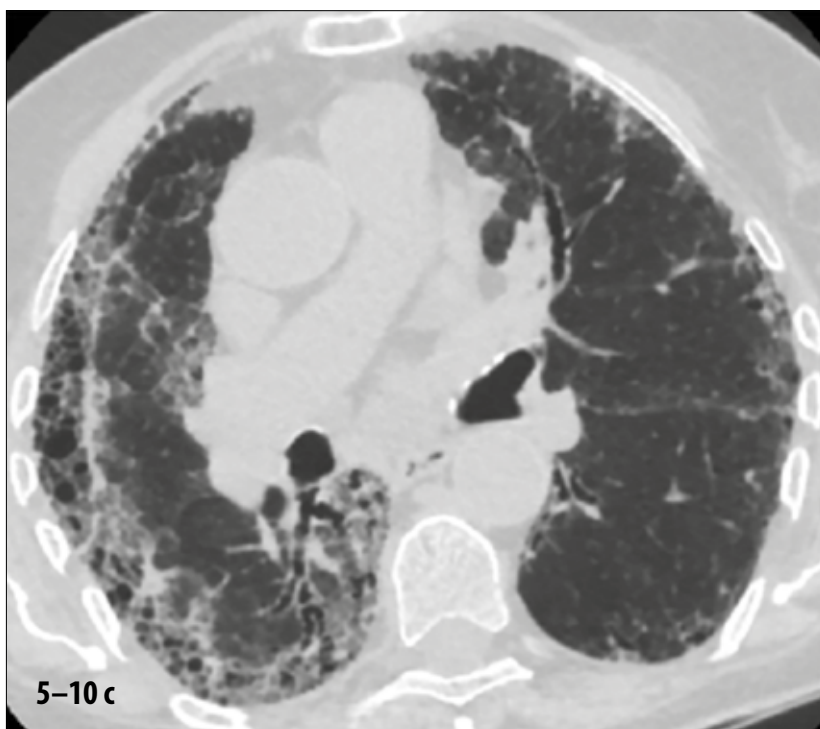
Gydymas. IPF gydymo tikslas yra sulėtinti ligos progresavimą. Pastaraisiais metais pirfenidonas ir nintedanibas (kaip antifibroziniai vaistai) patvirtinti IPF gydyti, nors tikslus jų veikimo mechanizmas nežinomas. Tyrimai rodo, kad nintedanibas ir pirfenidonas sulėtina plaučių funkcijų blogėjimą IPF sergantiems ligoniams, tačiau ligos simptomų nepalengvina ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės nepagerina. Įrodymų, kad jie mažintų mirštamumą, dar nedaug.



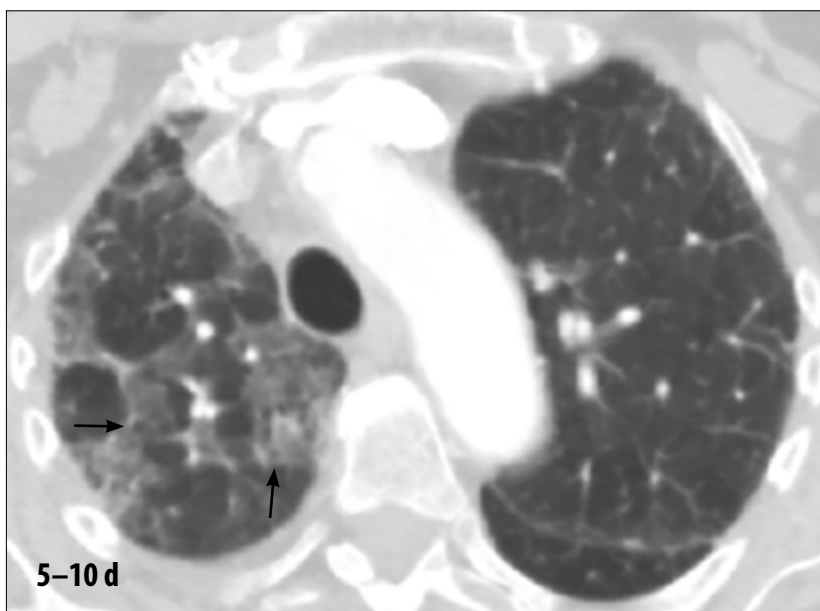
5-9 a, b pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Idiopatinė plaučių fibrozė. a – iki paūmėjimo. b – paūmėjimas. Abiejuose plaučiuose atsirado matinio stiklo vaizdo plotų.



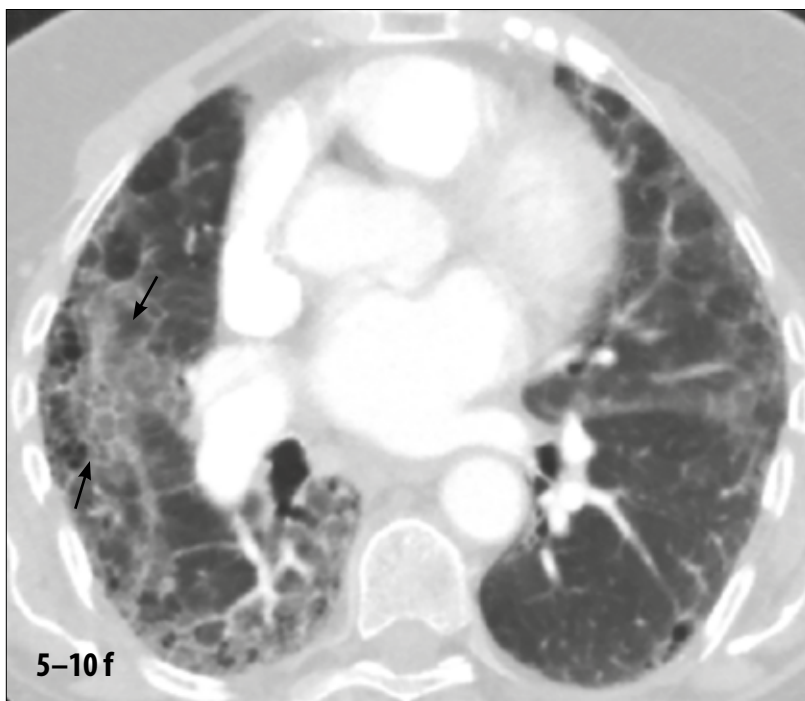
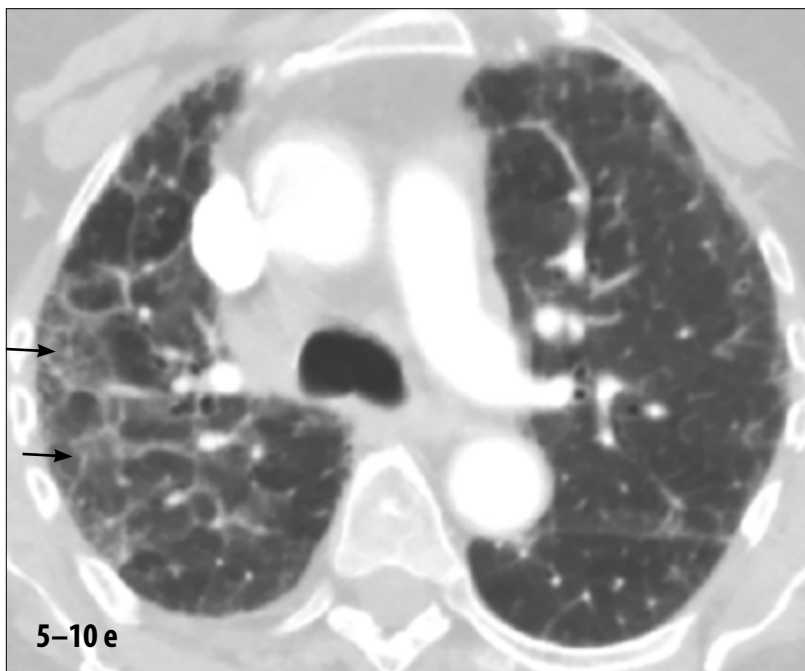
5-10 a, b pav. Krūtinės ąštos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. a, b, c – iki paūmėjimo.



5–10 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. a, b, c – iki paūmėjimo.



5–10 d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. a, b, c – iki paūmėjimo. d, e, f – paūmėjimas. Abiejuose plaučiuose atsirado matinio stiklo vaizdo plotų (parodyta rodyklėmis).



5-10 e, f pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Idiopatinė plaučių fibrozė. a, b, c – iki paūmėjimo. d, e, f – paūmėjimas. Abiejuose plaučiuose atsirado matinio stiklo vaizdo plotų (parodyta rodyklėmis).

Ilgalaikis gydymas. Ilgalaikiam IPF gydymui gali būti skiriamas pirfenidonas arba nintedanibas.

Gydymas pirfenidonu. Šiuo vaistu gali būti gydomi suaugusieji, sergantys lengva arba vidutinio sunkumo IPF. Pirfenidono skiriama po 1 plėvele dengtą tabletę (po 801 mg) 3 kartus per dieną valgant arba po 3 plėvele dengtas tabletes (po 267 mg vienoje tablete) 3 kartus per dieną valgant (iš viso 2403 mg per dieną).

Gydomoji dozė pasiekama per 2 savaites. Pirmą savaitę skiriama po vieną 267 mg tabletę 3 kartus per dieną; antrą savaitę – po dvi 267 mg tabletes 3 kartus per dieną; nuo trečios savaitės – po tris 267 mg tabletes (arba po vieną 801 mg tabletę) 3 kartus per dieną.

Jei gydymas pirfenidonu buvo nutrauktas 14-ai dienų ar ilgesniam laikotarpiui, jį iš naujo pradėti nuo pradinės dozės.

Dažniausios nepageidaujamos gydymo pirfenidonu reakcijos yra pykinimas, viduriavimas, dispepsija, anoreksija, nuovargis, galvos skausmas, odos bėrimas, jautrumas šviesai. Svarbu išpėti ligonį vengti ultravioletinių spindulių, nes gali pasitaikyti sunkių fototoksinių odos reakcijų.

Gydymas nintedanibu. Šis vaistas yra registruotas visų stadijų IPF sergantiems ligoniams gydyti. Gydymui skiriama po 150 mg 2 kartus per dieną. Ligoniams, kurie netoleruoja tokios dozės, nintedanibo gali būti skiriama po 100 mg 2 kartus per dieną.

Dažniausios nepageidaujamos gydymo nintedanibu reakcijos yra viduriavimas, pykinimas, vėmimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, padidėjusi kraujavimo ir miokardo infarkto rizika.

Atsargumo priemonės, vartojant pirfenidoną ir nintedanibą. Prieš skiriant gydymą ištirti kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį, po to juos reikia tirti pirmuosius 6 mėn. kas mėnesį, vėliau – kas 3 mėn. ar dažniau, jei kliniškai būtina.

Ar racionalu keisti vieną vaistą kitu, jei pirmojo skyrimas buvo sustabdytas dėl nepageidaujamo poveikio (pvz., virškinimo traktui), taip pat ar galima skirti pirfenidoną ir nintedanibą kartu, duomenų nepakanka.

Kitos gydymo rekomendacijos. IPF sergantiems ligoniams indikuojama pulmoninė reabilitacija, nes pagerina fizinį pajėgumą, sumažina dusulio pojūtį, pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Esant kvėpavimo nepakankamumui ir indikacijų, skiriama ilgalaikė deguonies terapija. Jei ligonis atitinka recipiento kriterijus, gali būti atliekama vieno ar abiejų plaučių transplantacija.

Nors IPF sergantiems ligoniams dažnai diagnozuojamas gastroezofaginis refluksas (GER), nėra aiškus priežasties ir pasekmės ryšys tarp IPF ir GER. Trūksta rūgštingumą slopinančių vaistų naudos IPF eigai įrodymų. Kol kas nėra aišku, kokiais atvejais, kiek ilgai ir kokiomis antacidinių vaistų dozėmis gydyti IPF sergančius ligonius, kuriems yra GER.

Paūmėjimo gydymas. Kaip gydyti IPF paūmėjimą, įrodymų trūksta. Nors IPF paūmėjimas tradiciškai gydomas sistemiškai veikiančiais gliukokortikoidais, nėra aiškių rekomendacijų dėl jų dozės bei skyrimo trukmės. Sunkus IPF paūmėjimas gali būti pradedamas gydyti metilprednizolono pulsine terapija (po 0,5–1,0 g į veną 3 dienas), paskui – geriamuoju gliukokortikoidu. Nesunkus IPF paūmėjimas dažniausiai gydomas geriamuoju prednizolonu (iš pradžių skiriant po 1 mg/kg kūno svorio, paskui

dozė mažinama). Gydoma kelias savaites. Vis dėlto yra tyrimų, kurie teigiamo gliukokortikoidų poveikio (palyginti su placebo) gydant IPF paūmėjimą neparodė. Daugėja tyrimų, kurie leidžia teigti, kad gliukokortikoidų poveikis gydant IPF paūmėjimą yra labiau neigiamas nei teigiamas. Dėl to rekomenduojame, jei tik įmanoma, vengti gliukokortikoidų esant IPF paūmėjimui.

Ciklofosfamido skyrimas kartu su gliukokortikoidu teigiamo efekto nesukelia, todėl nerekomenduojamas.

Jei yra infekcijos požymių (arba negalima jos paneigti), skiriama antibiotiko, esant hipoksemijai – deguonies. Klinikiniai tyrimai rodo, kad nei dirbtinė plaučių ventiliacija, nei neinvazinė plaučių ventiliacija nepagerina IPF ligonių būklės, kai yra sunkus kvėpavimo nepakankamumas, kurį lemia natūrali ligos eiga. Tačiau dirbtinė plaučių ventiliacija (pirmiausia pasirenkama neinvazinė) galėtų būti veiksminga kai kuriems ligoniams, kuriems yra staigus ligos paūmėjimas, jei iki jo plaučių funkcija nebuvo bloga.

Ligos eiga ir prognozė. Nors IPF eiga įvairi, ja sergančių ligonių prognozė yra bloga. Geresnė ligos prognozė jaunų ligonių, taip pat tų, kurių KT vaizduose yra santykinai daugiau plaučių matinio stiklo vaizdo plotų, plaučių biopsinėje medžiagoje yra didesnių uždegimo sukeltų pokyčių (uždegimo ląstelės gausiau infiltruoja audinį), BAL skystyje vyrauja limfocitai. Ligos prognozė yra blogesnė, kai KT vaizduose vyrauja retikuliniai ir cistiniai pokyčiai, plaučių biopsinėje medžiagoje – fibroziniai pokyčiai, BAL skystyje – neutrofilai ir eozinofilai, smarkiai sutrikusi dujų difuzija (<35–40 proc.), yra plautinė hipertenzija, ligonis rūko.

Pastaraisiais metais pasiūlyta IPF prognozinių skalių, pavyzdžiui, GAP (angl. *Gender, Age, and Physiologic variables*) skalė, kuri remiasi ligonio amžiumi (vyresniems negu 60 m., o ypač 70 m. asmenims mirties rizika didesnė), lytimi (vyrų mirties rizika didesnė), plaučių funkcijų būkle, jos blogėjimo greičiu, buvusiais paūmėjimais. Visgi tos skalės taip pat tėra orientacinės – įvairių autorių duomenimis, jos nepakankamai tiksliai prognozuoja ligos eigą, neturi tiesioginės reikšmės gydymo sprendimams.

Negydomų IPF sergančių ligonių gyvenimo trukmės mediana yra 2–5 metai nuo diagnozės patvirtinimo. Apie 80 proc. jų miršta per 4–5 metus. Maždaug 20 proc. ligonių IPF eiga yra santykinai lėta ir jų gyvenimo trukmė gali būti gerokai ilgesnė. Dažniausios mirties priežastys yra progresuojantis lėtinis kvėpavimo nepakankamumas ir IPF paūmėjimas. Ligonio išgyvenamumo mediana po IPF paūmėjimo yra 3–4 mėnesiai.

Stebėjimas. IPF sergantis asmuo, atsižvelgiant į ligos sunkumą, skiriamus vaistus bei kitus klinikinius veiksnius, turi būti stebimas gydytojo pulmonologo ne rečiau kaip kas 3–6 mėn. Reikia įvertinti ligonio funkcinę būklę, priklausomai nuo ligonio būklės atlikti plaučių funkcijų tyrimą, išsiaiškinti galimą nepalankų vaistų poveikį, infekcijos tikimybę ir kt.

Prireikus gali būti atliktas 6 min. ėjimo testas; kraujo įsotinimo deguonimi fizinio krūvio metu (atliekant 6 min. ėjimo testą) tyrimas; kardiopulmoninis fizinio krūvio tyrimas.

IPF sergantiems ligoniams plaučių vėžio rizika yra didesnė, palyginti su IPF nesergančiais asmenimis. Dėl to stebėjimo laikotarpiu ligoniams, kuriems dėl jų funkcinės

būklės būtų galimas specifinis plaučių vėžio gydymas, rekomenduojama bent kartą per metus atlikti krūtinės ląstos KT.

Ligonių, kuriems yra IPF ir plaučių emfizema, stebėjimo ypatumai. Ligoniams, kuriems yra IPF ir plaučių emfizemos derinys, ligai progresuojant FVC ir DLCO rodiklių reikšmės mažėja palyginiui lėtai, todėl tiksliai neatspindi blogėjančios būklės. Tiksliausiai tokių ligonių būklės prastėjimą parodo blogėjantis FEV₁ rodiklis. Ar šių ligonių prognozė yra skirtinga nei tų, kuriems IPF yra be plaučių emfizemos, kol kas tiksliai nežinoma.

Literatūra

1. Albera C, Costabel U, Fagan EA et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843–851.
2. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Siafakas NM. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: from the past to the future. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 281–291.
3. Arai T, Kagawa T, Sasaki Y et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology* 2016; 21: 1431–1437.
4. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Systemic glucocorticoids plus cyclophosphamide for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective nationwide study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 116–123.
5. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186–196.
6. Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 163–168.
7. Behr J. Guidelines or guidance for better idiopathic pulmonary fibrosis management? *BMC Medicine* 2016; 14: 24.
8. Bendstrup E, Hyldgaard C, Altraja A et al. Organisation of diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases in the Nordic countries. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 28348.
9. Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 465–470.
10. Chen L, Halai V, Leandru A, Wallis A. Interstitial lung disease: update on the role of computed tomography in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2019; 43: 898–905.
11. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275.
12. Cordeiro CR, Campos P, Carvalho L et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol* 2016; 22: 112–122.
13. Cordier J-F, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J* 2013; 42: 916–923.
14. Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 193–214.
15. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 58–64.
16. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 106–110.
17. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 153–157.
18. Dimitroulis IA. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2014; 59: 1450–1455.

19. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2017; 72: 610–619.
20. du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 141–146.
21. Farrand E, Vittinghoff E, Ley B et al. Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF. *Respirology* 2019; Epub ahead of print.
22. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
23. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
24. Fidler L, Doubelt I, Kandel S et al. Screening for myositis antibodies in idiopathic interstitial lung disease. *Lung* 2019; 197: 277–284.
25. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800230.
26. Funke-Chambour M, Guler SA, Geiser T et al. New radiological diagnostic criteria: impact on idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900905.
27. Ghebre YT. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: flip side of the story. *Inflamm Cell Signal* 2016; 3: e1397.
28. Gnanapandithan K, Popkin JH, Devadoss R, Martin K. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a longterm relationship. *Respir Med Case Reports* 2016; 17: 40–43.
29. Harari S, Caminati A, Confalonieri M et al. The prognostic role of Gender-Age-Physiology system in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone. *Clin Respir J* 2019; 13: 166–173.
30. Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 420–427.
31. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE et al. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 683–685.
32. JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: e0202360.
33. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222–231.
34. Jo HE, Glaspole I, Goh N et al. Implications of the diagnostic criteria of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: Analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Respirology* 2019; 24: 361–368.
35. Jones MG, Walsh SLF, Jones KD et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: securing a confident diagnosis for every patient. *Eur Respir J* 2016; 47: 1057–1059.
36. Kärkkäinen M, Kettunen H, Nurmi H et al. Comparison of disease progression subgroups in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 228.
37. Key AL, Holt K, Warburton CJ et al. Use of zonal distribution of lung crackles during inspiration and expiration to assess disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Postgrad Med J* 2018; 94: 381–385.
38. Keith MC, Dhruvang M. New treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pulm Med* 2016; 23: 241–251.
39. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015; 109: 661–670.
40. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092.
41. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H et al. Distribution of emphysema and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis with coexisting emphysema. *Histopathology* 2019; 74: 1103–1108.
42. Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340–346.
43. Kondoh Y, Cottin V, Brown KK. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170050.
44. Kreuter M, Raghu G. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: the heart burn in patients with IPF can no longer be silent. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800921.

45. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 842–847.
46. Lee SH, Park JS, Kim SY et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Scien Rep* 2018; 8: 4784.
47. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
48. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis* 2015; 7: 767–779.
49. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138–153.
50. Liu Y, Zhu M, Geng J et al. Incidence and radiologic-pathological features of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2018; 12: 1700–1705.
51. Mai C, Verleden SE, McDonough JE et al. Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis. *Radiology* 2017; 283: 252–263.
52. Mäkelä K, Hodgson U, Piilonen A et al. Analysis of the histologic features associated with interobserver variation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 672–678.
53. Molyneux PL, Cox MJ, Wells AU et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017; 18: 29.
54. Nakamura Y, Suda T. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and clinical manifestations. *Clin Med Insights: Circ Respir Pulmon Med* 2015; 9(s1): 163–171.
55. Quinn C, Wisse A, Manns ST. Clinical course and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 2019; 14: 35 (1–9).
56. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1395–1402.
57. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
58. Prasad J, Holland AE, Glaspole I et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an Australian perspective. *Int Med J* 2016; 663–668.
59. Rafii R, Juarez MM, Albertson TE et al. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* 2013; 5: 48–73.
60. Raghu G, Nicholson AG, Lynch D. The classification, natural history and radiological/histological appearance of idiopathic pulmonary fibrosis and the other idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Rev* 2008; 17: 108–115.
61. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.
62. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
63. Richeldi L, Wilson KC, Raghu G. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: bridging recommendations made by experts serving different societies. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801485.
64. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Medicine* 2016; 14: 18.
65. Rosas IO. Imaging and molecular biomarkers: a novel approach to screen populations at risk of pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2016; 48: 1271–1273.
66. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801699.
67. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology* 2016; 21: 427–437.
68. Shaikh ZG, Li C, Li Y. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): review of clinical, radiographic and high-resolution computed tomography (HRCT). *Adv Comp Tomogr* 2016; 5: 19–29.
69. Strieter RM. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia. The whole story or the last chapter of a long novel. *Chest* 2005; 128: 526S–532S.

70. Tao H, Onoda H, Okabe K, Matsumoto T. The impact of coexisting lung diseases on outcomes in patients with pathological stage I non-small-cell lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2018; 26: 1009–1015.
71. Tomassetti S, Piciucchi S, Tantalocco P et al. The multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a patient case-based review. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 69–77.
72. Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800376.
73. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
74. Troy LK, Chapman SA, Lake F et al. Current Australasian practice for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Where are we now? *Respirology* 2015; 20: 647–653.
75. Troy LK, Corte TJ. Therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from pooled data analyses. *Eur Respir J* 2016; 47: 27–30.
76. Tzilas V, Bouros D. Combined pulmonary fibrosis and emphysema, a clinical review. *COPD Research and Practice* 2016; 2: 2.
77. Tzilas V, Valeyre D, Tzouveleakis A, Bouros D. Taking a giant step in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 82–84.
78. Tzouveleakis A, Bonella F, Spagnolo P. Update on therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Man* 2015; 11 359–370.
79. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N et al. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016; 71: 45–51.
80. Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ et al. Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1146–1153.
81. Walsh SLF, Maher TM, Kolb M et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700936.
82. Wei D, Gao F, Wu B et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2019; 13: 376–383.
83. Wells AU, Costabel U, Poletti V et al. Challenges in IPF diagnosis, current management and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32 (Suppl 1): 28–35.
84. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 158–162.
85. Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2018; 23: 311–317.
86. Wuyts W, Cottin V. Idiopathic pulmonary fibrosis: time for greater expectations? *Eur Respir J* 2018; 52: 1801312.
87. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev* 2014; 23: 308–319.

6. NESPECIFINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA

Apibrėžimas. Nespecifinė intersticinė pneumonija (NIP) yra plaučių liga, pasireiškianti kvėpavimo funkcijos sutrikimu, įvairaus laipsnio abiejų plaučių neinfekciniu uždegimu bei fibroze.

NIP gali būti idiopatinė ir susijusi su kita liga (žr. 2 skyrių „Intersticinių plaučių ligų klasifikacija“ ir 2–3 lentelę). NIP yra ir klinikinė sąvoka (pvz., idiopatinė NIP yra klinikinė ligos diagnozė), ir plaučių pažeidimo histologinė išraiška (pvz., nespecifine intersticine pneumonija gali pasireikšti jungiamojo audinio liga).

Ligos paplitimas. Tikslūs sergamumo NIP rodikliai nėra žinomi. Manoma, kad idiopatinės NIP paplitimas yra 1–9 atvejai iš 100 000 gyventojų.

Rizikos veiksniai. Idiopatinės nespecifinės intersticinės pneumonijos etiologija ir tiksli patogenezė nežinoma. Žinotina, kad nespecifine intersticine pneumonija (kaip savita histologine plaučių pažeidimo forma) gali pasireikšti ir plaučių pažeidimas sergant intersticine pneumonija su autoimuniteto požymiais (IPAP), nediferencijuota JAL, reumatoidiniu artritu, sistetine skleroze, sistetine raudonąja vilklige, dermatomiozitu ir polimiozitu, Sjogreno sindromu, hipersensyviuoju pneumonitu (retai), respiracine infekcija (retai).

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Nespecifinei intersticinei pneumonijai būdinga nedidelio ar vidutinio laipsnio lėtinė limfocitų, plazminių ląstelių ir makrofagų infiltracija į intersticinį audinį, santykinai nedidelė difuzinė intersticinė fibrozė. Plaučių pokyčiai gana homogeniški. Nebūdinga – plaučių korėtumas (t. y. plaučių struktūra išlieka nesuardyta) ir fibroblastų sankaupos.

Pagal vyraujančią pažeidimo tipą išskiriamos dvi histologinės nespecifinės intersticinės pneumonijos formos: ląstelinė (uždegiminė, alveolito) ir fibrozinė.

Ląstelinei NIP formai būdinga negausi ar vidutinio gausumo lėtinė limfocitų, plazminių ląstelių, makrofagų, histiocitų infiltracija į intersticinį audinį, II tipo alveolocitų hiperplazija, plaučių struktūra nesuardyta. Fibrozinei NIP formai būdinga gana homogeniška intersticinė fibrozė, negausi ar vidutinio gausumo lėtinė limfocitų ir plazminių ląstelių infiltracija į intersticinį audinį, plaučių struktūra nesuardyta, be randų, nors gali būti matoma fibrozės sukulto padidėjusio oringumo sričių. Manoma, kad abi NIP fazės yra to paties proceso sudedamosios dalys.

Kada įtarti nespecifinę intersticinę pneumoniją. Nespecifinę intersticinę pneumoniją reikia įtarti 40–50 metų amžiaus asmeniui (nors gali susirgti jaunesni ir vyresni), kuriam palaipsniui stiprėja dusulys. Daugeliu atveju ligonis serga JAL.

Klinikiniai nespecifinės intersticinės pneumonijos požymiai. Kliniškai NIP pasireiškia palaipsniui (savaitėmis) progresuojančiu dusuliu, sumažėjusiu fiziniu pajėgumu, sausu kosuliu. Auskultuojant plaučius gali būti girdima krepitacija. Ligonii, kuriam yra klinikinių ar serologinių autoimuninių reakcijų požymių, tačiau JAL nepatvirtinta, būtina tirti dėl IPAP (žr. 15 skyriuje „Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais“). Sergant NIP būna restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas, pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai nespecifinės intersticinės pneumonijos požymiai. Krūtinės ląstos rentgenogramose ir kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose matomi santykinai homogeniški plaučių fibrozės požymiai (pagausėjęs, netaisyklingas plaučių piešinys, išryškėję retikuliniai pokyčiai) ir įvairaus išplitimo matinio stiklo vaizdo plotai abiejuose plaučiuose, gali būti nedaug padidėję pavieniai tarpuplaučio limfmazgiai (žr. 6–1 – 6–6 pav.). NIP nebūdinga cistos ir korio vaizdas. Tempimo bronchektazių būna sergant fibrozine NIP forma. Periferinės (peripleurinės) plaučių sritys gali būti mažai pažeistos ar net visiškai nepažeistos (skirtingai nuo IPF, kuriai esant peripleurinės sritys pažeidžiamos anksčiausiai).

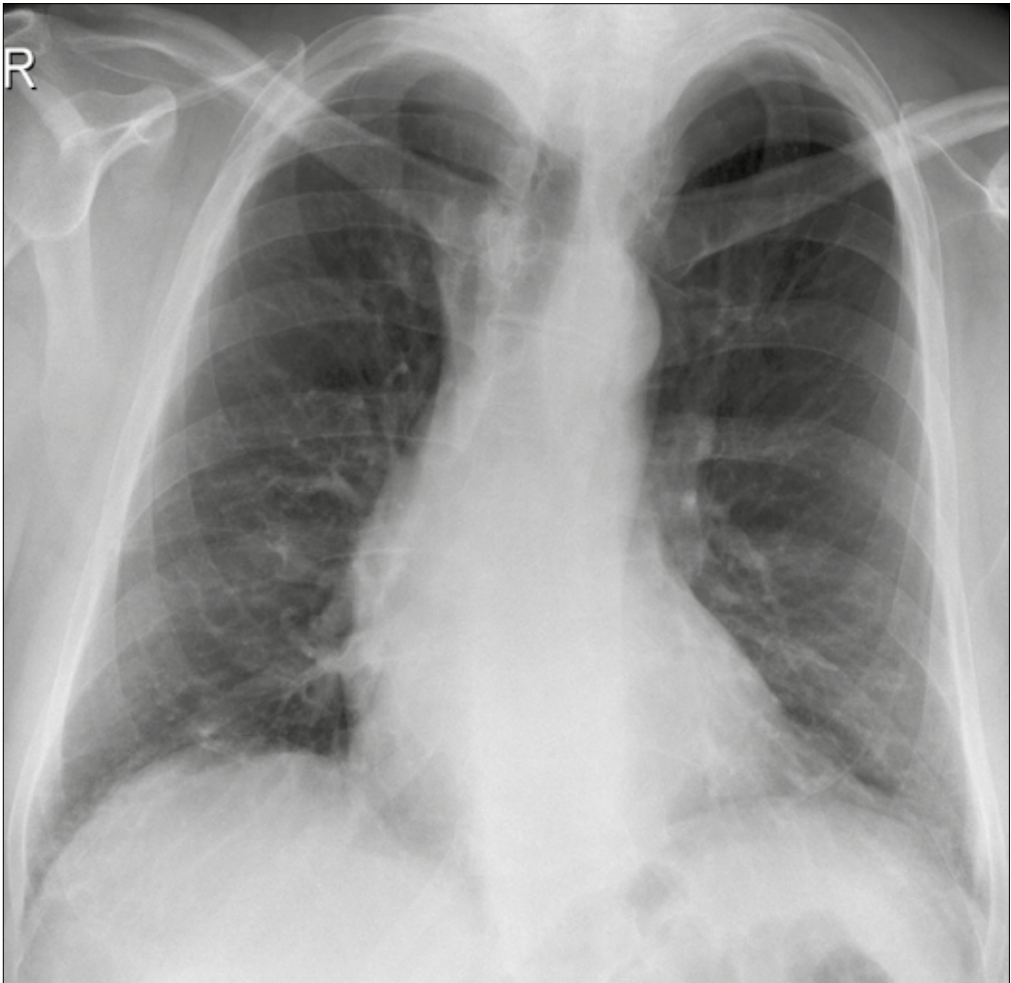
Nespecifinės intersticinės pneumonijos diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. NIP gali būti diagnozuojama, kai be aiškios priežasties pasireiškia progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas; KT vaizduose matomas abiejų plaučių įvairaus išplitimo oringumo sumažėjimas (dažniausiai matinio stiklo vaizdo intensyvumo) ir difuzinės, santykinai homogeniškos plaučių fibrozės vaizdas be cistų (išskyrus pavienes smulkias) ir korio vaizdo. Esant fibrozinei NIP formai gali būti tempimo bronchektazių. Prisimintina, kad kai kuriais atvejais radiologinė ląstelinė NIP, fibrozinė NIP ir įprastinė intersticinė pneumonija diferencinė diagnostika gali būti sunki, nes visais trimis atvejais gali būti aptinkami tie patys radiologiniai požymiai, tik skirtingos apimties ir skirtingu santykiu.

Aptikus NIP būdingus radiologinius pokyčius JAL sergančiam asmeniui, tolesnis plaučių tyrimas NIP diagnostikos tikslu dažniausiai nereikalingas. Būdingi plaučių funkcijų tyrimo ir plaučių biopsinės medžiagos radiniai (jei ligonio būklė leidžia šiuos tyrimus atlikti) yra papildomi diagnostikos kriterijai.

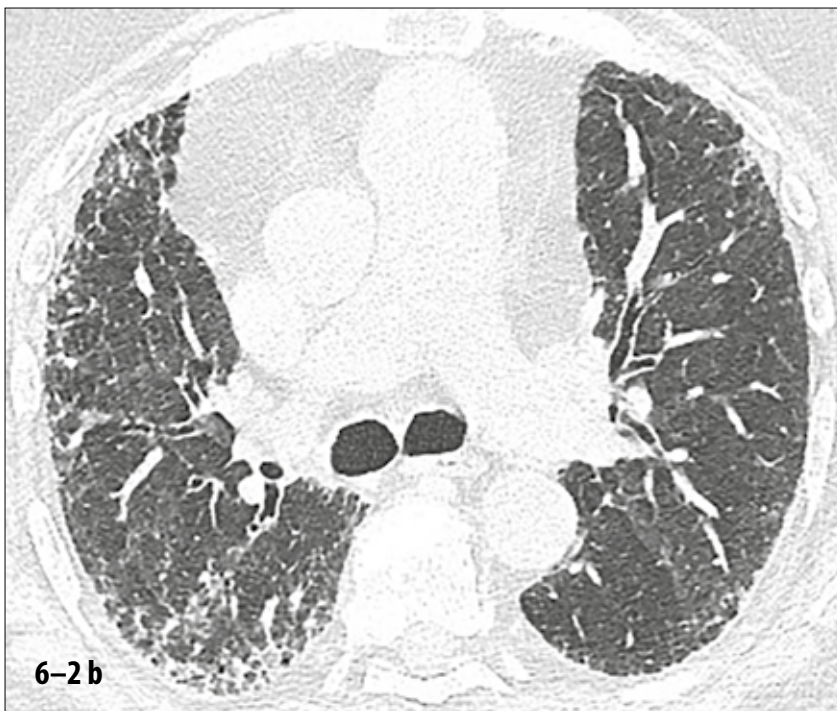
Prisimintina, kad tiriant ligoį dėl galimos autoimuninės ligos gali būti aptinkamas izoliuotas radinys – antineutrofiliniai antikūnai (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA). Tik mažumai ligojų ilgainiui pasireiškia ANCA asocijuotas vaskulitas. Nesant vaskulito požymių, ANCA aptikimas nepaneigia idiopatinės NIP.

Jei ligonis neserga JAL ar plaučių pokyčiai nėra būdingi NIP, rekomenduojama atlikti bronchoskopiją, bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį, imuninį ir mikrobiologinį tyrimus ir bronchoskopinę plaučių biopsiją (pirmojo pasirinkimo metodas – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija).

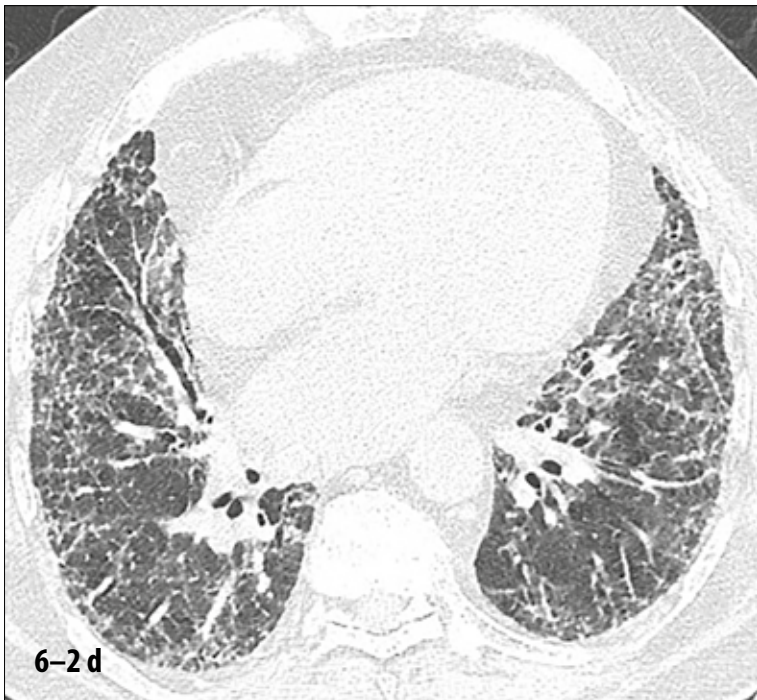
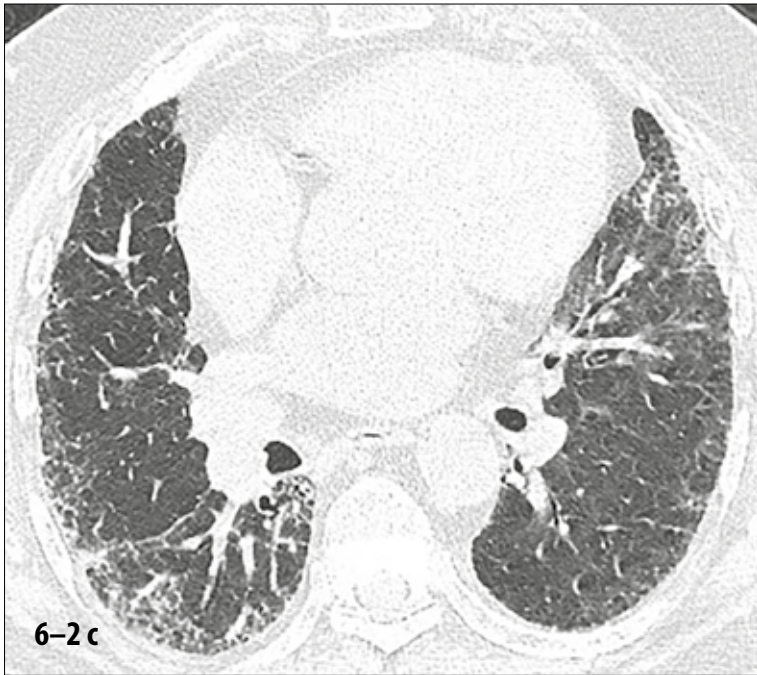
Idiopatinę NIP reikia atskirti nuo plaučių pažeidimo, atsirandančio sergant IPAP, JAL, hipersensitivityviuoju pneumonitu, plaučių infekciniu uždegimu. Svarbu prisiminti, kad JAL gali pasireikšti tik po keliolikos mėnesių nuo NIP diagnozės patvirtinimo.



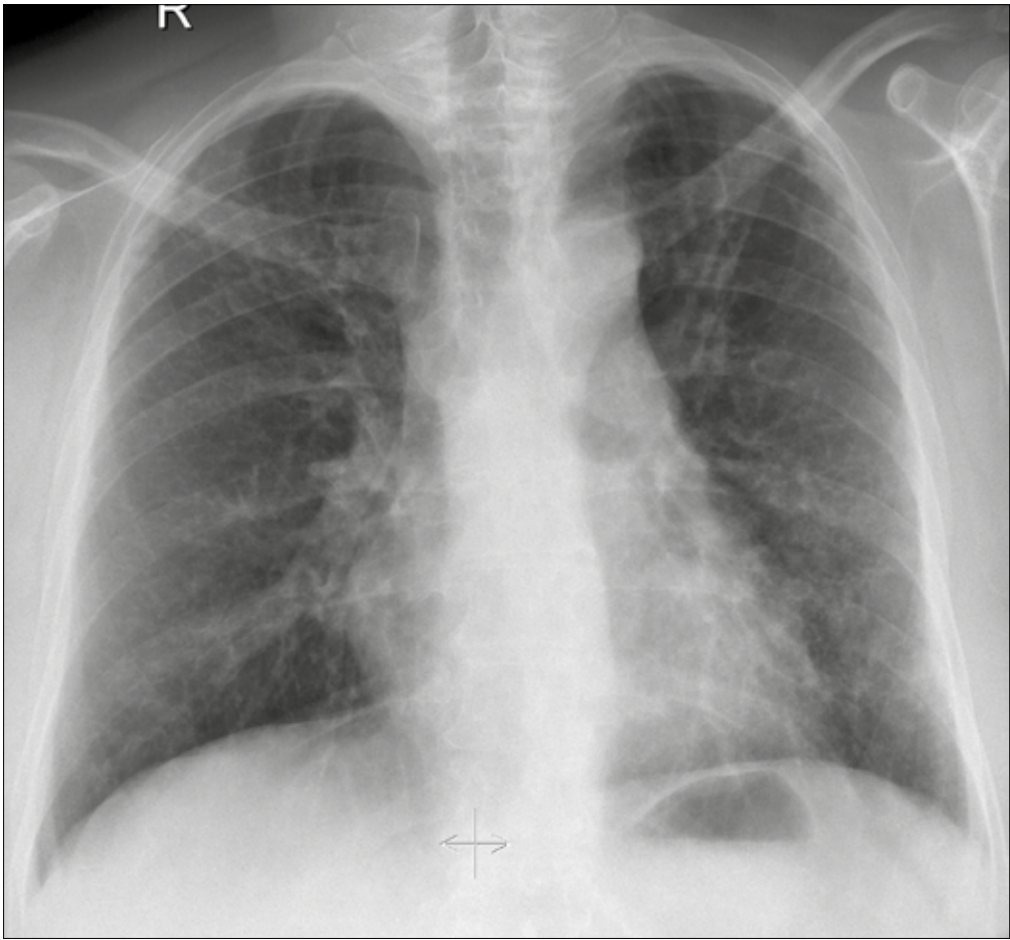
6–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose, ypač centrinėse ir apatinėse srityse, pagausėjęs ir paryškėjęs piešinys.



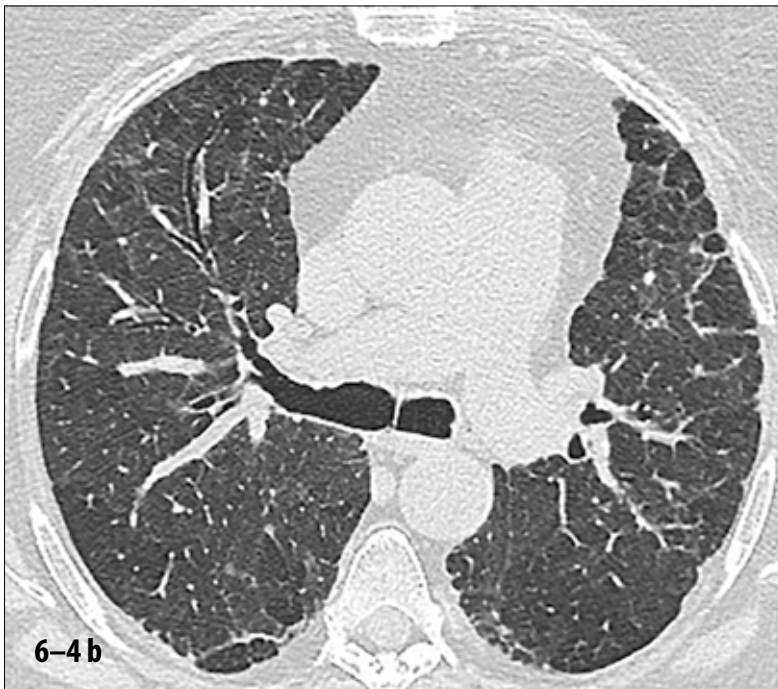
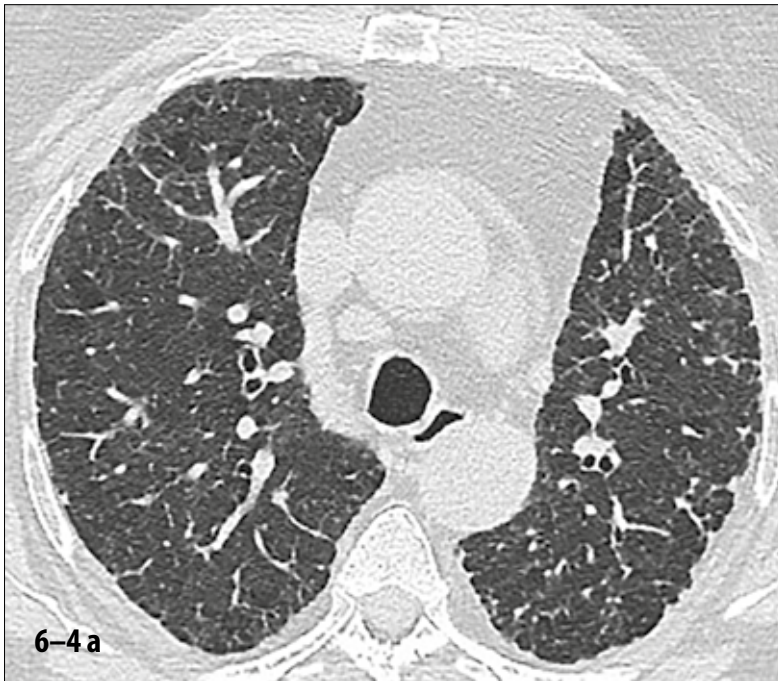
6-2 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose paryškėjęs ir sustorėjęs intersticinis piešinys – retikuliniai pokyčiai. Nedaug sumažėjęs oringumas. Bronchų spindžiai nepakitę.



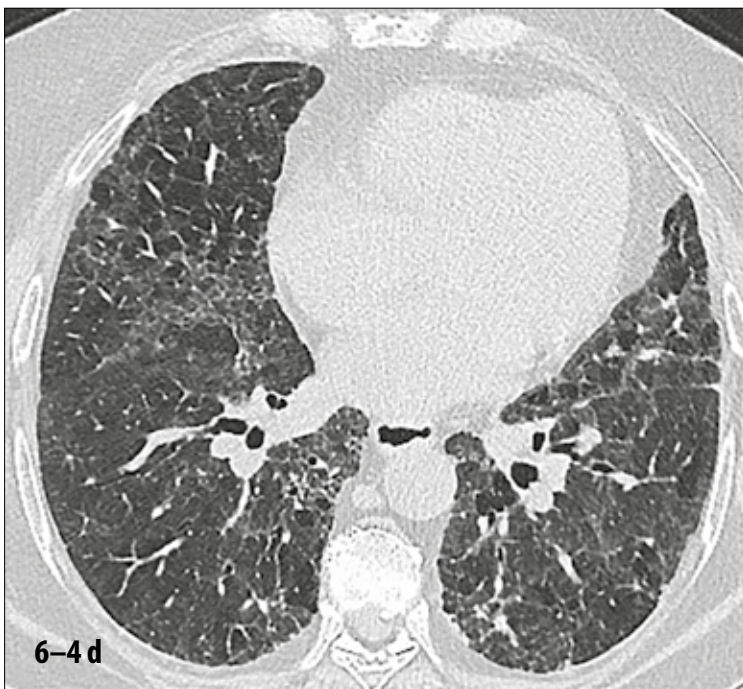
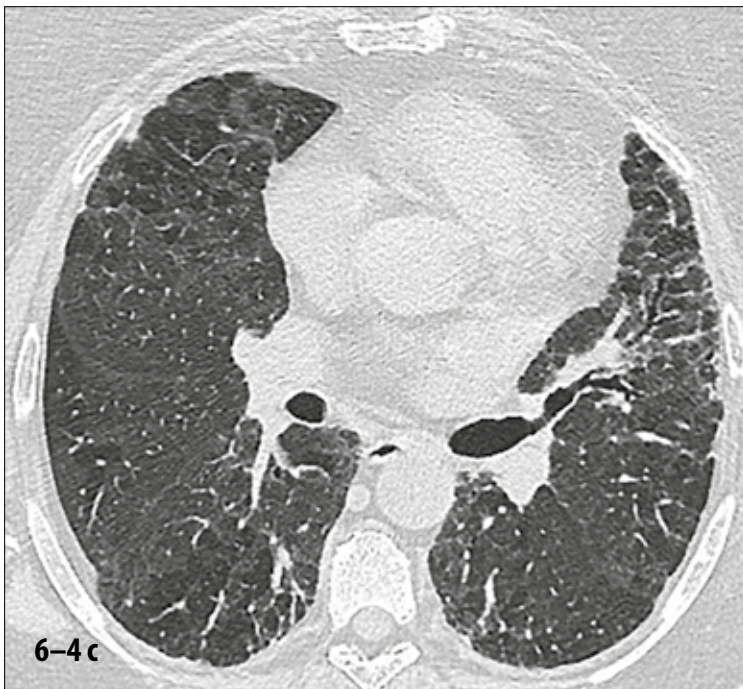
6–2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose paryškėjęs ir sustorėjęs intersticinis piešinys – retikuliniai pokyčiai. Nedaug sumažėjęs oringumas. Bronchų spindžiai nepakitę.



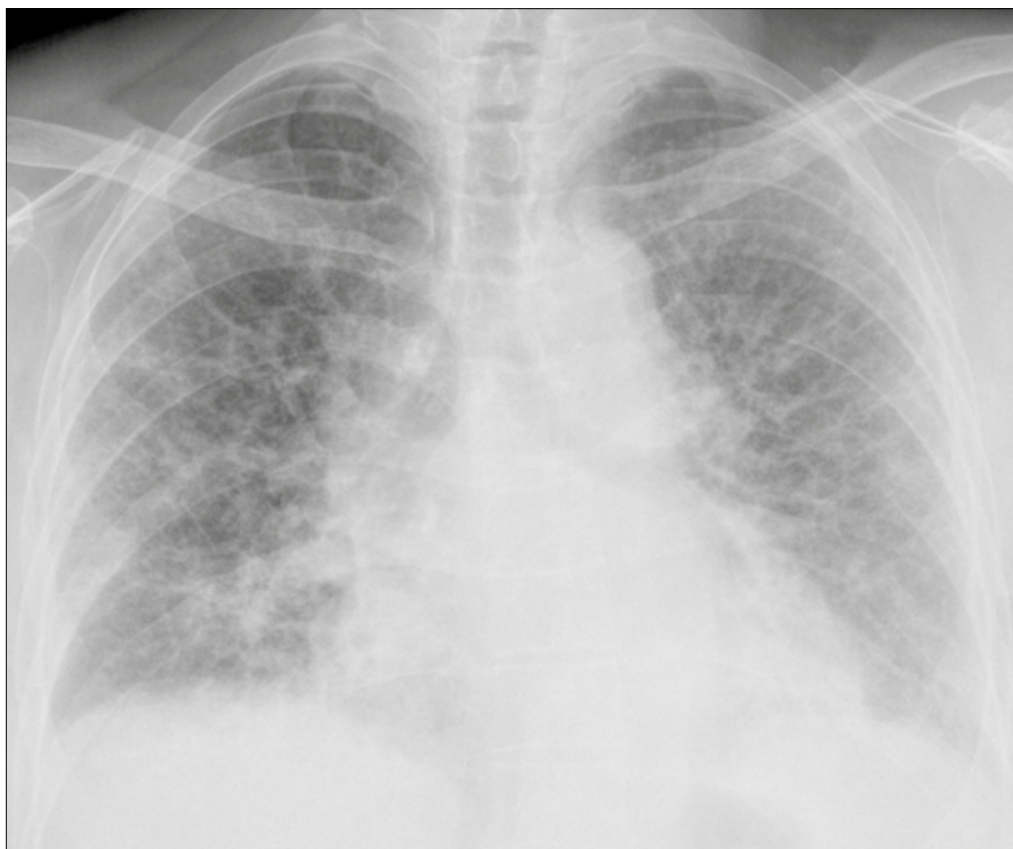
6–3 pav. Priekinė krūtinės ąstos rentgenograma. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose difuziškai pagausėjęs, paryškėjęs, sustorėjęs priešinis.



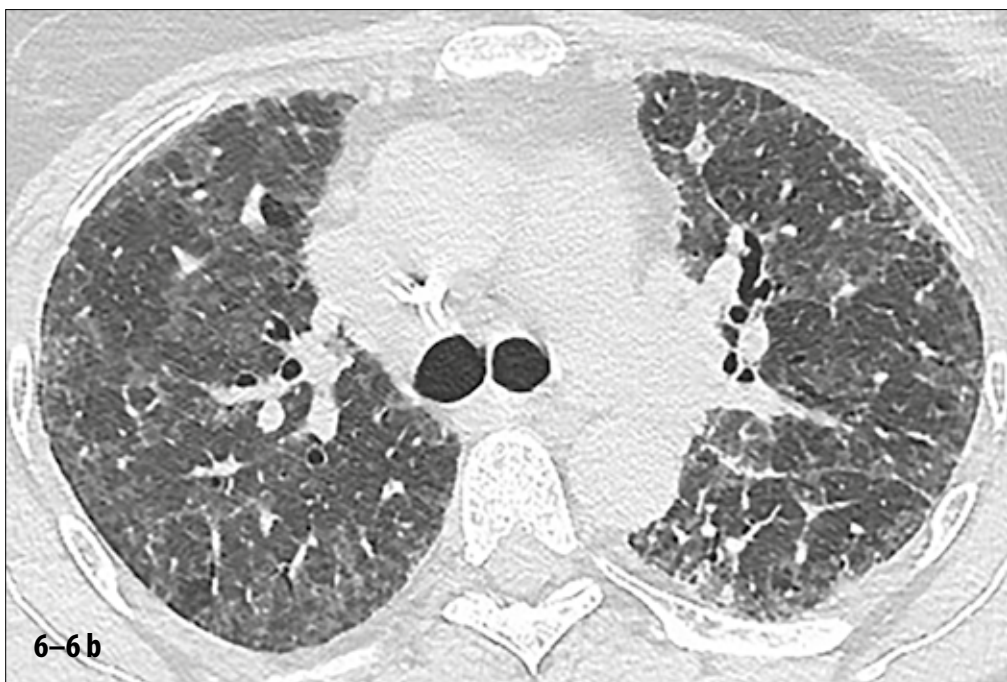
6-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose sustorėjęs netaisyklingas plaučių intersticinis piešinys. Dauginiai susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai.



6–4 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose sustorėjęs netaisyklingas plaučių intersticinis piešinys. Dauginiai susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai.



6–5 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose difuziškai paryškėjęs sustorėjęs intersticinis piešinys. Sumažėjęs plaučių oringumas.



6-6 a, b pav. Krūtinės lašto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Sustorėjęs netaisyklingas plaučių intersticinis piešinys. Įvairaus intensyvumo matinio stiklo vaizdas visame plaučių plote.

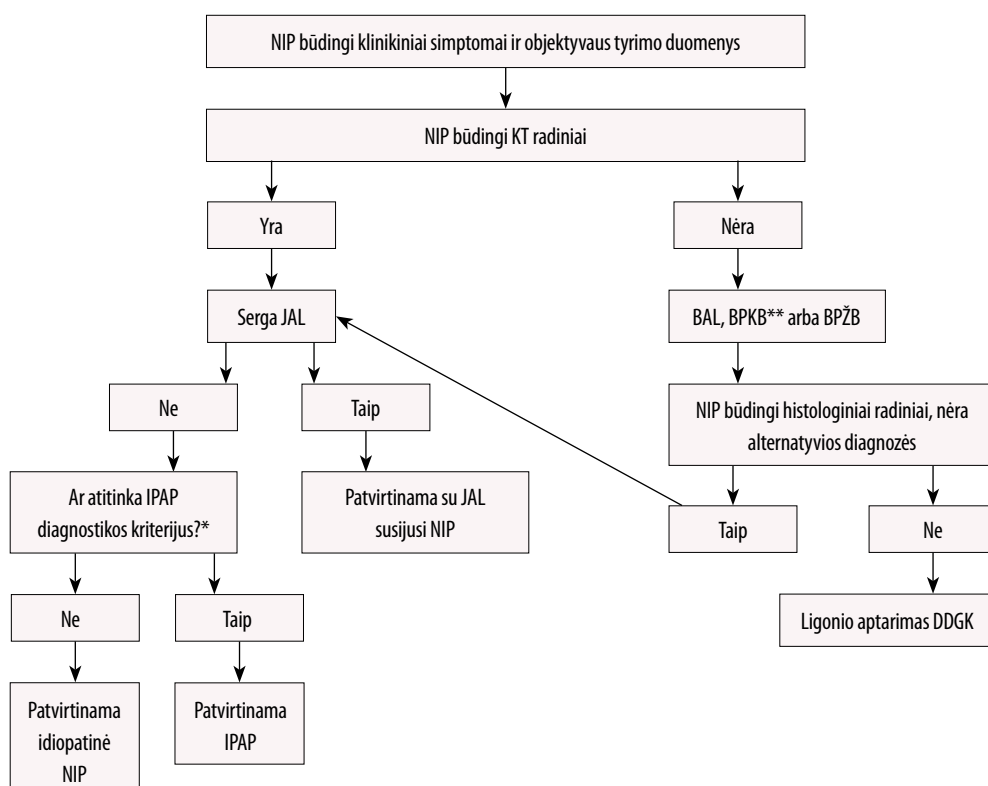


6-6 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Nespecifinė intersticinė pneumonija. Sustorėjęs netaisyklingas plaučių intersticinis piešinys. Įvairaus intensyvumo matinio stiklo vaizdas visame plaučių plote.

Jei atliekama plaučių biopsija ir tiriama biopsinė medžiaga, ląstelinę NIP formą reikia atskirti nuo limfoidinės intersticinės pneumonijos ir organizuojančios pneumonijos, o fibrozinę – nuo įprastinės intersticinės pneumonijos ir difuzinio alveolių pažeidimo esant organizacijos fazei.

Nespecifinės intersticinės pneumonijos diagnostikos kriterijai. NIP diagnozė turi būti grindžiama būdingais klinikiniais simptomais (palaipsniui stiprėjantis neaiškios kilmės dusulys) bei tipiškais KT vaizdais (difuzinė homogeniška plaučių fibrozė be korio vaizdo ir matinio stiklo vaizdo plotai, bet gali būti tempimo bronchektazių). Tipiškais atvejais ar tais atvejais, kai ligonio būklė sunki, plaučių biopsija neatliekama.

Jei ligonis serga JAL, patvirtinama su JAL susijusi NIP. Jei galimos priežasties nerandama, diagnozuojama idiopatinė NIP. Nespecifinės intersticinės pneumonijos rekomenduojamas diagnostikos algoritmas pateikiamas 6–7 paveiksle.



6–7 pav. Nespecifinės intersticinės pneumonijos diagnostikos algoritmas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. JAL – jungiamojo audinio liga. KT – kompiuterinė tomografija. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. *Dėl poreikio atlikti plaučių biopsiją sprendžiama individualiai. **Pirmojo pasirinkimo metodas.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (Pneumonia interstitialis non specifica idiopathica). J84.8.

Nespecifinė intersticinė pneumonija, susijusi su reumatoidiniu artritu (Pneumonia interstitialis non specifica associata cum arthritide rheumatoidea). J84.8. Rašoma, kai NIP susijusi su JAL (pvz., reumatoidiniu artritu ar kt.).

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus NIP diagnozę, būtina ligonį ištirti dėl galimos JAL (jei tai nebuvo atlikta anksčiau). Neaiškiais atvejais tyrimą dėl JAL kartoti po metų ar vėliau. Taip pat būtina įvertinti, ar ligonis serga sunkia kitų organų liga (širdies ir kraujagyslių sistemos liga, sunkus gastroezofaginis refluksas, osteoporozė ar kt.), jei būtina – rekomenduoti tolesnių tyrimų bei kitų specialistų konsultacijų planą. Jei nebuvo atlikta – išsamiai ištirti plaučių funkcijas (spirometrija, plaučių talpos, dujų difuzija). Ištirti arterinio kraujo dujas – įvertinti, ar yra lėtinis kvėpavimo nepakankumas, ar esama indikacijų skirti ilgalaikę deguonies terapiją.

Gydymas. Standartinio idiopatinės NIP gydymo nėra. Gydymo tikslas, priklausomai nuo klinikinės situacijos – pasiekti ligos regresiją (klinikinių, radiologinių ir funkcinių rodiklių susinorminimą), ligos remisiją ar stabilizaciją. Gydymas simptominis. Būtina pašalinti galimus ligą sukėlusius veiksnius (vaistus ar žalingus aplinkos veiksnius). Jei NIP sukėlė JAL – šią gydyti. Gali būti skiriama gliukokortikoidų, citostatikų. Duomenų apie indikacijas skirti gydymą, vaistų dozes, vaistų derinius, gydymo trukmę sergant NIP nepakanka. Jei ligonio būklė nesunki, jis gali būti stebimas.

Ilgalaikis gydymas. Nusprendus gydyti, dažniausiai skiriama geriamojo prednizolono arba metilprednizolono. Pradinė dozė 0,5–1,0 mg/kg prednizolono (arba kito gliukokortikoido ekvivalentinė dozė) skiriama 1 mėn. Paskui dozė mažinama. Vaistas vartojamas nuo kelių iki keliolikos mėnesių ar ilgiau.

Paūmėjimo gydymas. Ligai paūmėjus, sistemiskai veikiančio gliukokortikoido dozė didinama.

Ligos eiga ir prognozė. Nespecifinės pneumonijos prognozė įvairi, tačiau idiopatinės NIP prognozė yra blogesnė negu su JAL susijusios NIP.

Kai biopsinėje medžiagoje vyrauja alveolitas, 5 metų mirštamumas sergant idiopatine NIP yra mažesnis negu 10 proc., o gyvenimo trukmės mediana – didesnė kaip 10 metų. Kai vyrauja fibrozė, 5 metų mirštamumas yra apie 10 proc., o 10 metų mirštamumas – apie 65 proc. Gyvenimo trukmės mediana – 6–8 metai.

Stebėjimas. Ligonio, sergančio NIP, stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip 1 kartą per metus ligonį turi konsultuoti gydytojas pulmonologas. Kai diagnozuojama su kita liga (pvz., JAL) susijusi NIP, dėl jos (t. y. kitos ligos) ligonį stebi atitinkamos specialybės gydytojas.

Literatūra

1. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology* 2016; 21: 259–268.
2. Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 465–470.
3. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
4. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
5. Kinder BW, Collard HR, Koth L et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691–697.
6. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *RadioGraphics* 2009; 29: 73–87.
7. Lee JY, Jin S-M, Lee BJ et al. Treatment response and long term follow-up results of nonspecific interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 661–667.
8. Park IN, Jegal Y, Kim DS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68–76.
9. Shaikh ZG, Li C, Li Y. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): review of clinical, radiographic and high-resolution computed tomography (HRCT). *Adv Comp Tomogr* 2016; 5: 19–29.
10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
11. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239–244.
12. Xu WB, Xiao Y, Liu HR et al. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 175.

7. ORGANIZUOJANTI PNEUMONIJA

Apibrėžimas. Organizuojanti pneumonija – tai plaučių liga, kuriai būdingas mezenchiminių proliferatų (Masono kūnelių) susidarymas alveolėse. Kai mezenchiminių proliferatų susikaupia ir bronchiolių spindžiuose, liga vadinama obliteruojančiu bronchiolitu su organizuojančia pneumonija.

Pastaraisiais metais abiejų patologinių būklių atvejais vartojamas terminas *kriptogeninė organizuojanti pneumonija* arba su kita liga ar patologine būkle susijusi *organizuojanti pneumonija* (be termino *obliteruojantis bronchiolitas*).

Organizuojanti pneumonija (obliteruojantis bronchiolitas su organizuojančia pneumonija) gali būti nežinomos kilmės (kriptogeninė) arba žinomos kilmės – susijusi su kita liga ar patologine būkle. Kaip dažnai pasitaiko kriptogeninė organizuojanti pneumonija, tiksliai nežinoma. Mūsų ir kitų autorių duomenys rodo, kad kriptogeninė organizuojanti pneumonija sudaro 10–20 proc. visų organizuojančios pneumonijos atvejų.

Ligos paplitimas. Tikslus sergamumas organizuojančia pneumonija nežinomas.

Rizikos veiksniai. Organizuojanti pneumonija gali būti dėl infekcijos, jungiamojo audinio ligos (JAL), uždegiminių žarnų ligų, vaistų (pvz., amiodarono, bleomicino, karbamazepino) vartojimo, radiacijos, lėtinės aspiracijos, po organų transplantacijos, sergant kepenų ligomis, įvairių formų leukemija, limfoma, karcinoma, įkvėpus cheminių medžiagų (pvz., dažų aerozolio) ir kt. Organizuojanti pneumonija gali būti intersticinės pneumonijos su autoimuninio požymiais (IPAP) komponentas.

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Organizuojančiai pneumonijai būdinga, kad ribotoje plaučių dalyje ar keliuose atskirose vietose alveolių ir (ar) bronchiolių spindžiuose randama panašios formos ir struktūros mezenchiminių proliferatų – Masono kūnelių, kuriuos sudaro lygiagrečiai išsidėstę fibroblastai ir įvairus kiekis uždegimo ląstelių, esančių miksoidinėje stromoje. Tačiau plaučio struktūra dažniausiai lieka nesuardyta. Intersticinį plaučių audinį gali būti nedaug infiltravusios uždegimo ląstelės.

Koks patogenezinis procesas yra lemiamas – neįprasta plaučių reakcija į provokuojantį (pažeidžiantį) dirgiklį ar savita regeneracija – nežinoma. Skiriamos trys patogenezės stadijos. Pirmoji stadija – alveolių epitelio pažeidimas, kai vyksta alveolocitų nekrozė ir atsidalijimas. Pamatinė membrana būna beveik nepažeista. Uždegiminės ląstelės kaupiasi intersticiniame audinyje, aktyvinami fibroblastai. Alveolių spindžiuose kaupiasi

fibrinas ir uždegimo ląstelės (daugiausia limfocitai). Antroji stadija – fibrino fragmentacija, kai pradeda formuotis mezenchiminiai proliferatai. Mažėja uždegimo ląstelių, vyksta reepitelizacija. Trečioji stadija – galutinis mezenchiminių proliferatų susiformavimas. Fibrino ir uždegimo ląstelių nebėra.

Kada įtarti organizuojančią pneumoniją. Organizuojančią pneumoniją reikėtų įtarti esant ilgai nesirezorbuojančiam pritemimui (-ams) plaučiuose, kai klinikiniai simptomai yra santykinai lengvi, nors plaučių rentgeniniai pokyčiai apima palyginti dideles sritis. Krūtinės ląstos rentgenogramose arba kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose matomi aiškių ribų plaučių pritemimai (sutankėjimai) skirtinguose segmentuose ar skiltyse.

Klinikiniai organizuojančios pneumonijos požymiai. Klinikiniai simptomai nespecifiniai. Dažniausiai liga pasireiškia ūmiai subfebriliu karščiavimu, sausu kosuliu, nestipriu dusuliu, svorio mažėjimu.

Auskultuojant plaučius, dažniausiai karkalų negirdėti, rečiau būna pavienių smulkių drėgnų karkalų. Iki 20 proc. atvejų organizuojanti pneumonija nepasireiškia jokiais klinikiniais simptomais – ji aptinkama atsitiktinai, atlikus krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą.

Kriptogeninei organizuojančiai pneumonijai būdingas įvairaus sunkumo restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas. Rūkaliams gali būti ir bronchų obstrukcijos požymių. Kartais sutrinka ir dujų difuzija. Tačiau plaučių funkcija gali būti ir nesutrikusi.

Kraujyje dažniausiai būna nedidelė leukocitozė ir nedaug padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija. Gali būti hipoksemija.

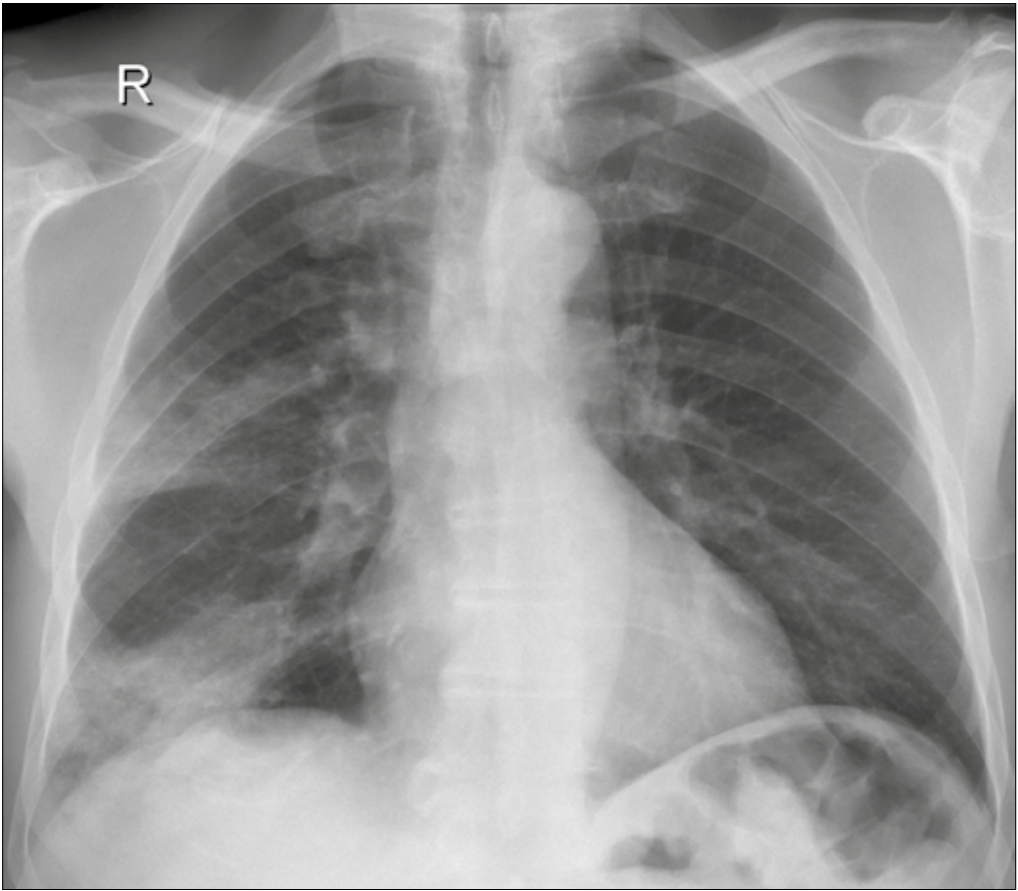
Ligonį, kuriam yra klinikinių ar serologinių autoimuninių reakcijų požymių, tačiau JAL nepatvirtinta, būtina tirti dėl IPAP (žr. 15 skyrių „Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais“).

Radiologiniai organizuojančios pneumonijos požymiai. Galimi įvairūs pokyčiai – dauginiai, aiškių ribų pritemimai (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) skirtinguose segmentuose ar skiltyse, vienas konsolidacijos plotas (pritemimas), dauginiai židiniai. Pritemimų dydis gali būti įvairus – nuo kelių centimetrų iki visos skilties (žr. 7–1 pav. ir 7–3 pav.).

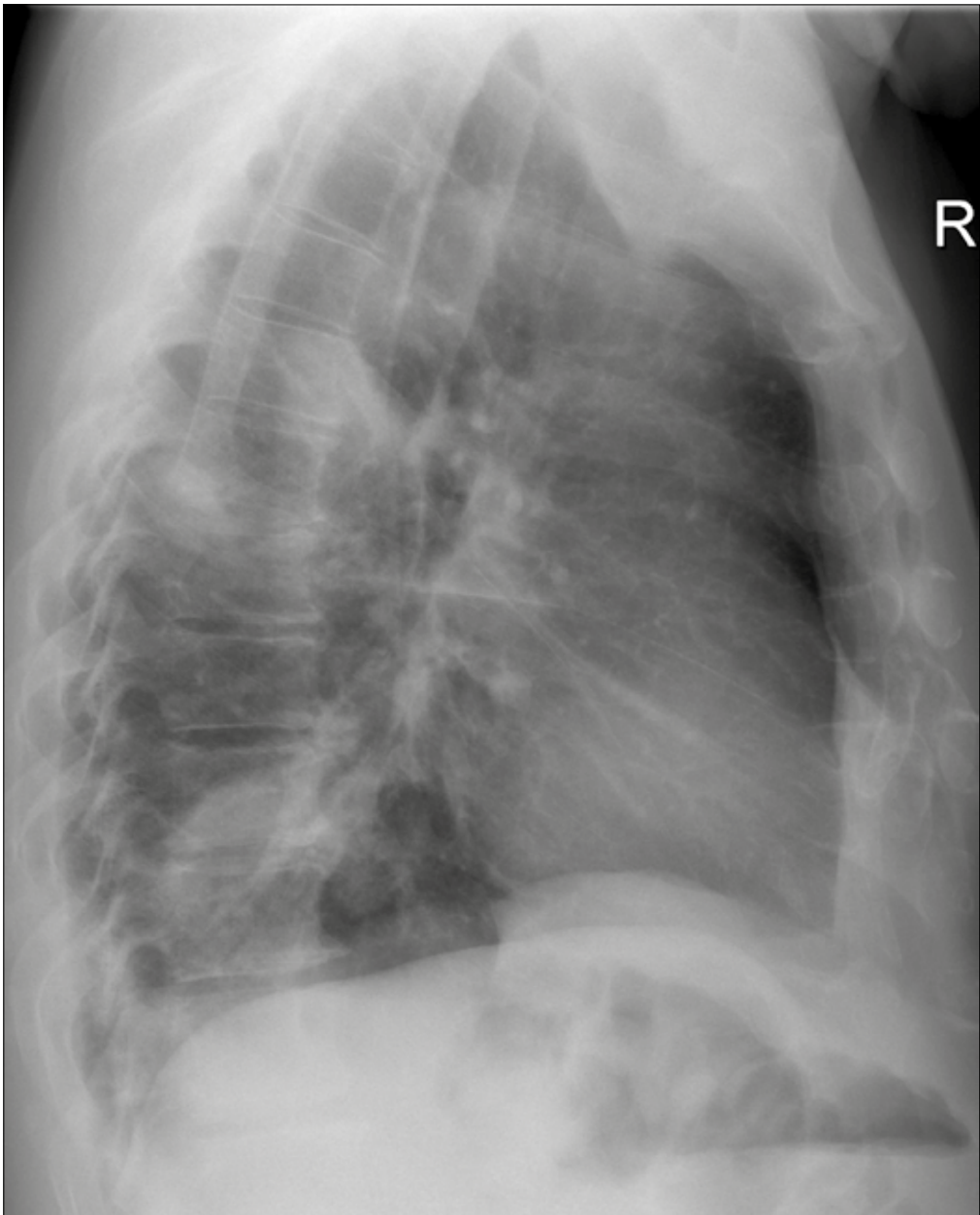
KT vaizduose organizuojanti pneumonija gali būti matoma kaip skirtingo intensyvumo sutankėjimas – nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos (žr. 7–2 pav. ir 7–4 pav.). Ligai labai būdingos orinės bronchogramos sutankėjimų viduje. Jų centre kartais matomas oringas broncho spindis (skersiniame pjūvyje), retais atvejais – atvirkštinis aureolės simptomas (matinio stiklo vaizdo sutankėjimai, kurių kontūras yra didesnio intensyvumo), perilobulinis pokyčių (sutankėjimų) išsidėstymas, subpleurinės „arkos“.

Organizuojančios pneumonijos diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika.

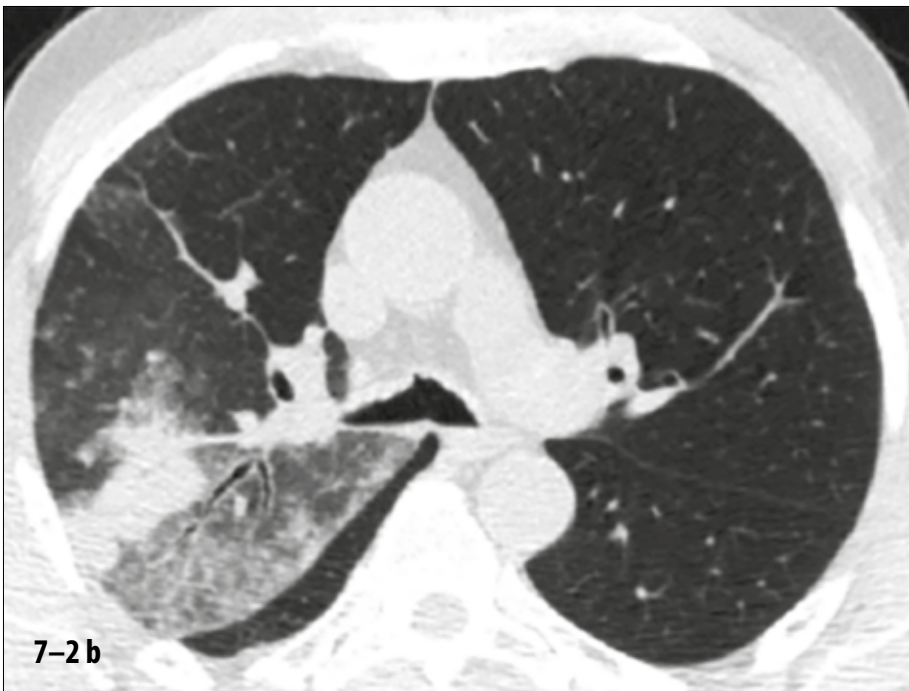
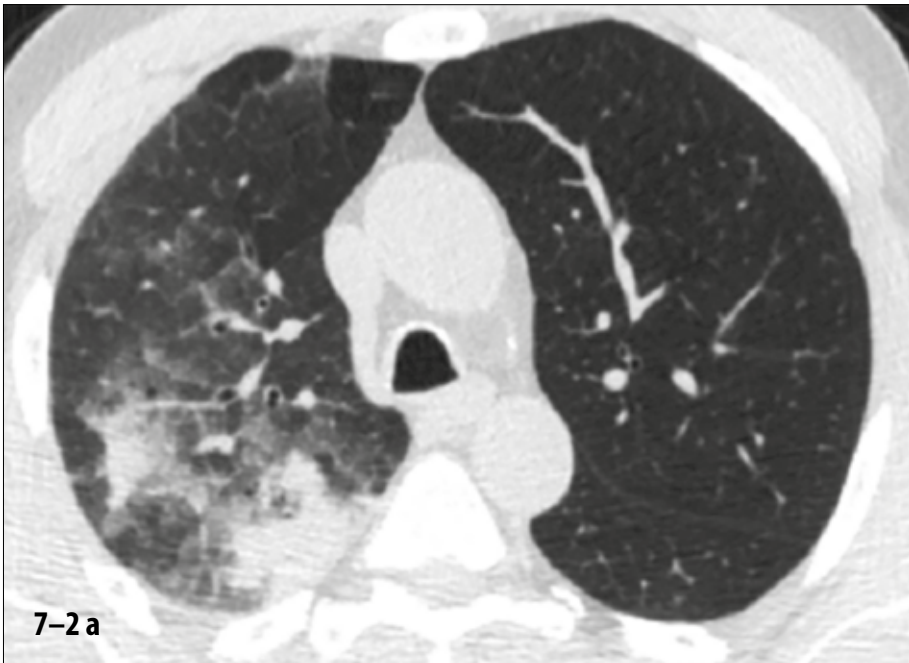
Kai įtariama kriptogeninė organizuojanti pneumonija, visuomet reikia atlikti bronchoskopiją, bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį, imunologinį bei mikrobiologinį ištyrimą ir bronchoskopinę plaučių biopsiją. BAL skystyje randamas padidėjęs limfocitų, neutrofilų ir eozinofilų kiekis. CD4/CD8 santykis dažniausiai yra



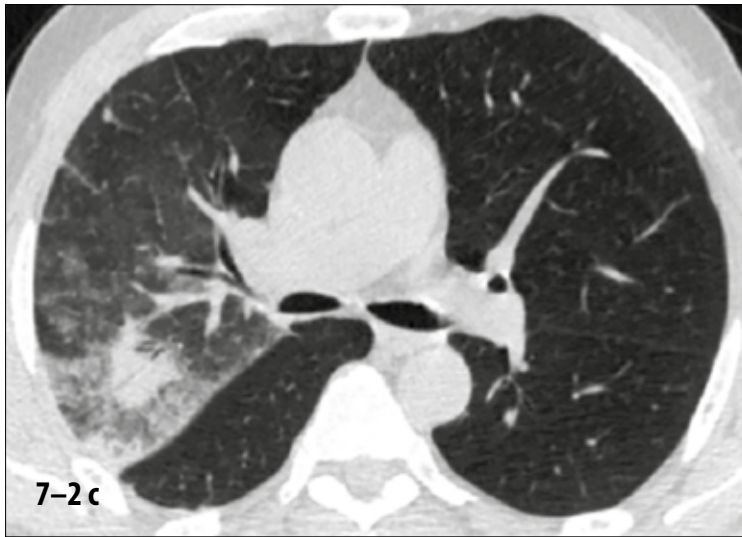
7–1 a pav. Priekinė (a) ir dešinioji šoninė (b) krūtinės ląstos rentgenogramos. Organizuojanti pneumonija. Dešiniojo plaučio viršutinėje ir apatinėje skiltyse konsolidacijos tipo segmentiniai pritemimai.



7–1 b pav. Priekinė (a) ir dešinioji šoninė (b) krūtinės ląštos rentgenogramos. Organizuojanti pneumonija. Dešiniojo plaučio viršutinėje ir apatinėje skiltyse konsolidacijos tipo segmentiniai pritemimai.



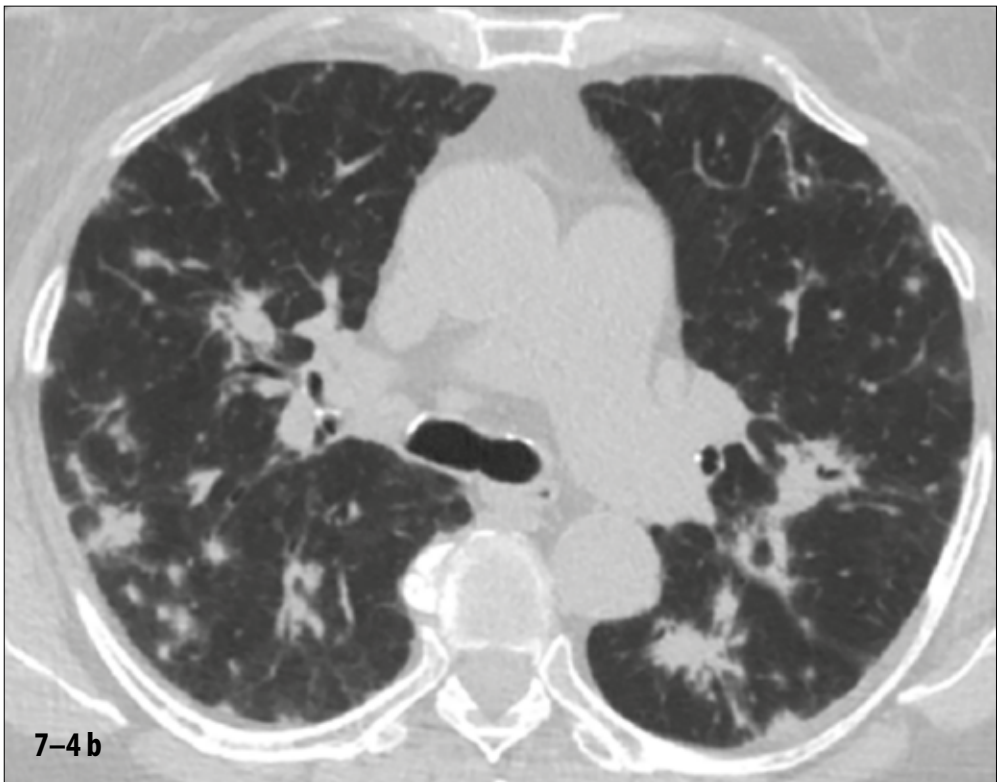
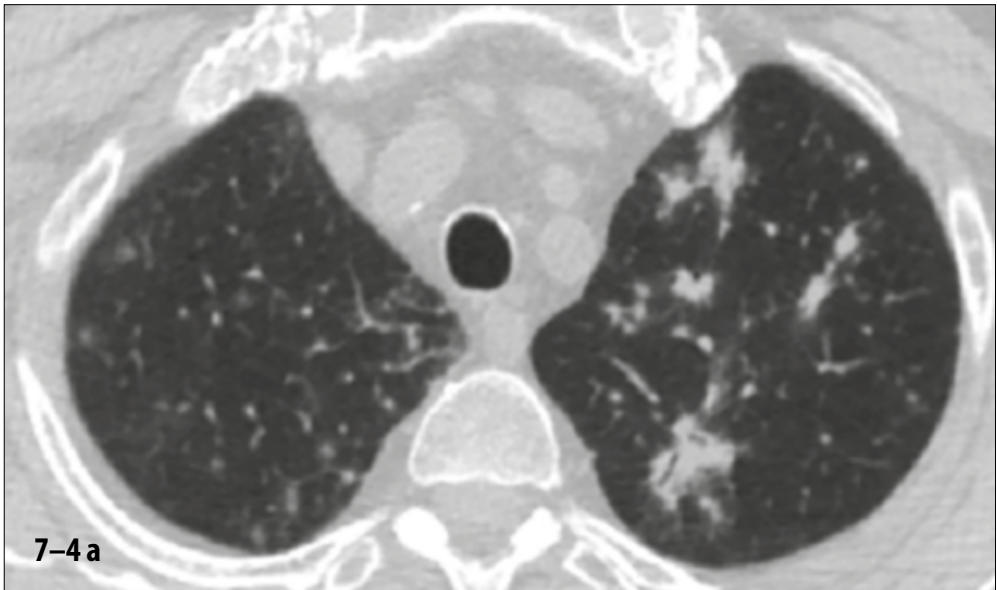
7-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Organizuojanti pneumonija. Dešiniojo plaučio viršutinėje skiltyje nehomogeniškas neryškių ribų sutankėjimas (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos), kuriame matomi oringi nedeformuoti bronchai (orinė bronchograma).



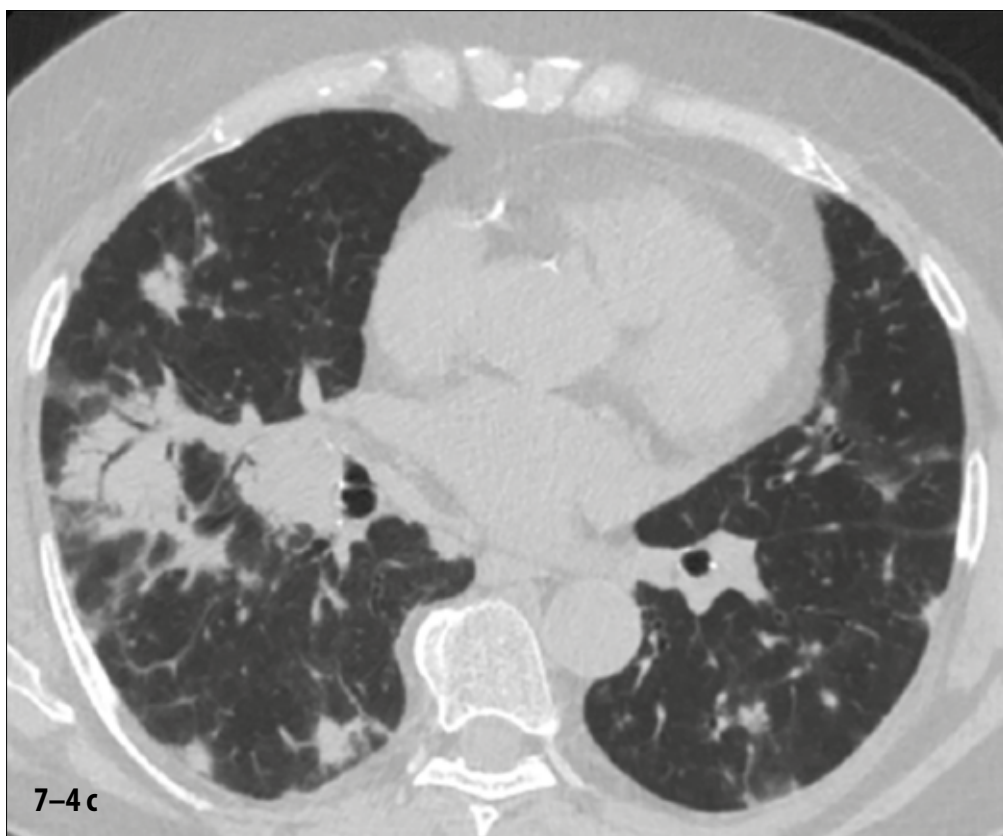
7-2 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Organizuojanti pneumonija. Dešiniojo plaučio viršutinėje skiltyje nehomogeniškas neryškių ribų sutankėjimas (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos), kuriame matomi oringi nedeformuoti bronchai (orinė bronchograma).



7-3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Organizuojanti pneumonija. Paryškėjęs plaučių piešinys. Abiejuose plaučiuose dauginiai įvairaus dydžio netaisyklingos formos židiniai. Kai kuriuose židiniuose matomi bronchų spindžiai.



7-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Organizuojanti pneumonija. Abiejuose plaučiuose dauginiai netaisyklingos formos konsolidacijos židiniai, kuriuose matomi oringi nedeformuoti bronchai. Nedideli fibroziniai plaučių pokyčiai – sustorėjęs intersticinis piešinys.

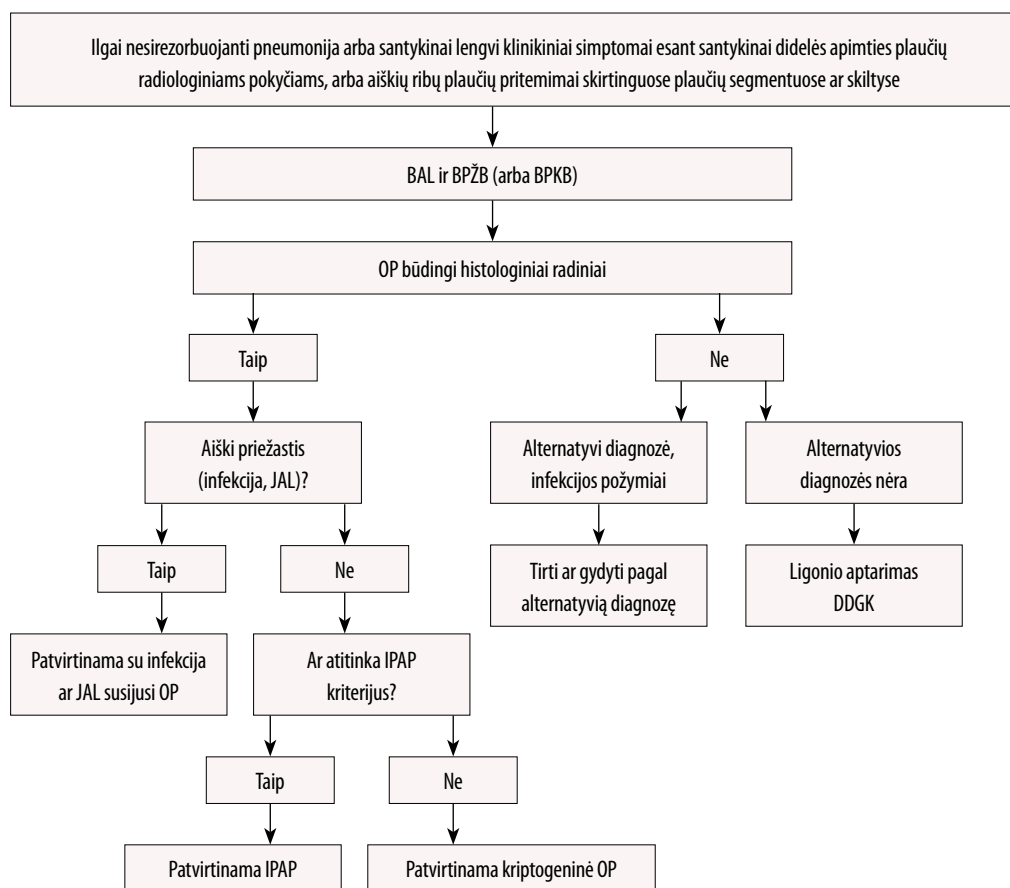


7-4 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Organizuojanti pneumonija. Abiejuose plaučiuose dauginiai netaisyklingos formos konsolidacijos židiniai, kuriose matomi oringi nedeformuoti bronchai. Nedideli fibroziniai plaučių pokyčiai – sustorėjęs intersticinis piešinys.

kiek sumažėjęs. Atlikus bronchoskopinę plaučių biopsiją, paprastai nesunkiai gaunama pakankamai medžiagos histologiniam tyrimui, kad būtų galima patvirtinti šią ligą.

Kriptogeninę organizuojančią pneumoniją būtina atskirti nuo žinomos kilmės (t. y. kitų ligų sukeltos) organizuojančios pneumonijos. Kartais, kai yra dauginių darinių plaučiuose, kriptogeninę organizuojančią pneumoniją reikia atskirti nuo kitų intersticinių plaučių ligų – lėtinės eozinofilinės pneumonijos ar kitos ligos. Antrinės (žinomos kilmės, dažniausiai po plaučių infekcijos) organizuojančios pneumonijos diagnozė gali būti pagrįsta būdingais plaučių pokyčiais KT vaizduose.

Organizuojančios pneumonijos diagnostikos kriterijai. Organizuojanti pneumonija diagnozuojama remiantis tipiškais plaučių biopsinės medžiagos tyrimo duomenimis, kriptogeninė organizuojanti pneumonija – neradus organizuojančios pneumonijos galimos priežasties. Organizuojančios pneumonijos rekomenduojamas diagnostikos algoritmas pateikiamas 7-5 paveiksle.



7–5 pav. Organizuojančios pneumonijos (OP) diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. IPAP – intersticinė pneumonija su autoimunیتeto požymiais. JAL – jungiamojo audinio liga.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Kriptogeninė organizuojanti pneumonija (Pneumonia organisans cryptogenes). J84.8.
Organizuojanti pneumonija, susijusi su reumatoidiniu artritu (Pneumonia organisans associata cum arthritide rheumatoidea). J84.8. Rašoma, kai organizuojanti pneumonija susijusi su JAL (pvz., reumatoidiniu artritu ar kt.) ar kita liga.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus organizuojančią pneumoniją, būtina ligonį ištirti dėl galimos JAL (jei tai nebuvo atlikta anksčiau). Taip pat privalu įvertinti, ar yra kita galima organizuojančios pneumonijos priežastis, jei būtina – rekomenduoti tolesnių tyrimų bei kitų specialistų konsultacijų planą. Jei nebuvo atliktas, padaryti išsamų

plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Organizuojančios pneumonijos gydymo tikslas – visiška ligos regresija (patsveikimas). Gydoma gliukokortikoidais (prednizolonu ar metilprednizolonu), nors pokyčiai gali visiškai rezorbuotis tik per kelis mėnesius. Jei klinikinių ligos simptomų nėra ar jie nesunkūs, radiologiniai plaučių pokyčiai nedideli, ligonio galima negydyti – pokyčiai rezorbuosis savaime.

Ilgalaikis gydymas. Vaisto dozė priklauso nuo ligos sunkumo. Pradinė paros dozė yra 0,75–1,5 mg/kg. Ji pamažu mažinama iki 20–30 mg per parą. Gydoma kelis mėnesius, kartais – ilgiau. Nors gali būti ligos recidyvų, kuriuos gali tekti vėl gydyti, tai nedidina ilgai trunkančio plaučių funkcijų sutrikimo ir mirties tikimybės. Todėl ligoniams, kuriems yra didelė gliukokortikoidų sukeliama nepalankaus poveikio (taip pat ir tuberkuliozės reaktyvacijos) tikimybė, vaisto dozė ir gydymo trukmė turėtų būti kuo mažesnės.

Paūmėjimo gydymas. Ligai paūmėjus skiriamas sistemiskai veikiantis gliukokortikoidas.

Ligos eiga ir prognozė. Organizuojančios pneumonijos prognozė gera. Dažniausiai liga (organizuojančios pneumonijos rezorbcija) trunka iki 3 mėnesių. Gydant gliukokortikoidais, o dažnai ir savaime, patologiniai pokyčiai beveik visuomet išnyksta be liekamųjų reiškinių. Jei neįvyksta visiška organizuojančios pneumonijos rezorbcija, reikėtų įtarti esant fibrozinę nespecifinę intersticinę pneumoniją.

Stebėjimas. Ligonio, sergančio organizuojančia pneumonija, stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai. Kai diagnozuojama su kita liga (pvz., JAL) susijusi organizuojanti pneumonija, gydytojas pulmonologas ligonį turi konsultuoti ne rečiau kaip 1 kartą per metus. Dėl kitos ligos ligonį stebi atitinkamos specialybės gydytojas.

Literatūra

1. Bots EMT, den Bakker MA, Wijsenbeek MS et al. “Tree in bud” attributable to organising pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 399–400.
2. Chung MP, Nam BD, Lee KS et al. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: evolutionary changes and prognostic determinants. *Respirology* 2018; 23: 325–330.
3. Danila E, Zablockis R, Norkūnienė J, Žurauskas E. Organizing pneumonia: manifestation peculiarities, causes and outcome. *Cent Eur J Med* 2011; 6: 356–362.
4. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 231–237.
5. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
6. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
7. Huo JP, Liu C, Jin BB et al. Cryptogenic organizing pneumonia masquerading as lung carcinoma: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med* 2018; 15: 39–46.
8. Liu J-R, Xu X-F, Zhou C-J et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2015; 135: e1510–e1513.

9. Lopez-Cuenca S, Morales-García S, Martín-Hita A et al. Severe acute respiratory failure secondary to acute fibrinous and organizing pneumonia requiring mechanical ventilation: a case report and literature review. *Respir Care* 2012; 57: 1337–1341.
10. Miao L, Wang Y, Li Y et al. Lesion with morphologic feature of organizing pneumonia (OP) in CT-guided lung biopsy samples for diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): a retrospective study of 134 cases in a single center. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1251–1260.
11. Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108: 271–277.
12. Schlesinger C, Koss MN. The organizing pneumonias: an update and review. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 422–430.
13. Shaikh ZG, Li C, Li Y. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): review of clinical, radiographic and high-resolution computed tomography (HRCT). *Adv Comp Tomogr* 2016; 5: 19–29.
14. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
15. Vieira AL, Vale A, Melo N et al. Organizing pneumonia revisited: insights and uncertainties from a series of 67 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35: 129–138.
16. Wu C-T, Chang Y-L, Chen W-C, Lee Y-C. Surgical treatment of organising pneumonia mimicking lung cancer: experience of 27 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 797–801.

8. HIPERSENSITYVUSIS PNEUMONITAS

Apibrėžimas. Hipersensitivityvusis pneumonitas (egzogeninis alerginis alveolitas, egzogeninis alveolitas, „fermerio plaučiai“, „sūrio gamintojo plaučiai“, „oro drėkintojo plaučiai“, „paukščių mėgėjo plaučiai“, „saunos mėgėjo plaučiai“) – ūminė, poūmė arba lėtinė uždegiminė intersticinė plaučių liga, kurią jautriems asmenims sukelia įkvėptos organinės dulkės.

Ligos paplitimas. Tikslus sergamumas hipersensitivityviuoju pneumonitu (HP) yra nežinomas. Manoma, kad HP serga 2–4 asmenys iš 10 000 kaimo gyventojų (1–19 proc. ūkininkų), 6–20 proc. balandžių augintojų.

Rizikos veiksniai. HP dažniausiai serga žmonės, dirbantys žemės ūkyje, t. y. ūkininkai, gyvulių ir paukščių augintojai, gyventojai, kurių namuose įrengtos oro kondicionavimo sistemos, yra buitinių drėkintuvų. Didensnę riziką susirgti šia liga taip pat turi restoratoriai, asmenys, namuose laikantys paukščių. Svarbu prisiminti, kad provokuojantis veiksnys gali būti susijęs ne tik su darbu, bet ir su pomėgiu ar poilsiu. HP paplitimas tarp tam tikros rizikos grupės asmenų yra nuo 0,25 proc. iki 5,3 proc. HP gali sukelti įkvėpti įvairių bakterijų (*Thermophilic actinomycetes*, *Saccharopolyspora*), grybų, gyvulių, paukščių, kitokių augalinių ir pramoninių baltymų, fermentų aerozoliai ar dulkės. Rečiau HP sukelia neorganinės mineralinės medžiagos (kobaltas, berilis).

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Patys pirmieji plaučių pokyčiai sergant HP įvyksta bronchiolių srityje (nes antigenas į plaučius patenka inhaliaciniu būdu, sukeldamas šių sričių uždegimą).

Sergant ūminiu HP, alveoles ir bronchioles infiltruoja limfocitai, neutrofilai, plazminės ląstelės. Poūmės eigos HP būdinga nevisiškai susiformavusios epitelioidinės granulomos be nekrozės, centrilobulinės (apie bronchioles išsidėsčiusios) limfocitų sankaupos, plazminės ląstelės, retkarčiais – nedideli organizuojančios pneumonijos ir bronchiolito židiniai. Kartais granulomos, skirtingai nuo sarkoidozės, gali būti sunkiai aptinkamos. Lėtiniam HP būdingi histologiniai radiniai geriausia apibūdinti sergant „paukščių mėgėjo plaučių“ liga. Ar tokie patys radiniai būdingi ir kitos kilmės lėtiniam HP, tiksliai nežinoma. Šie radiniai yra: 1) atskiri plaučių fibrozės židiniai apie bronchioles, 2) plaučių fibrozės židiniai apie bronchioles ir kitokio pasireišimo fibrozė („tiltinė“, panaši į įprastinę intersticinę pneumoniją, panaši į fibrozinę nespecifinę intersticinę pneumoniją). Lėtinis HP neturi patognomoninių histologinių diagnostikos kriterijų, todėl

biopsinėje medžiagoje aptikti ir poūmiam HP būdingi radiniai (ypač granulomos) leidžia patikimiau atskirti lėtinį HP nuo įprastinės intersticinės pneumonijos (idiopatinės plaučių fibrozės) bei fibrozinės nespecifinės intersticinės pneumonijos.

Nors ligos pavadinime yra žodžiai „hipersensitivityvusis“ ir „alerginis“, hipersensitivityvusis pneumonitas nėra atopinė liga ir jis nesusijęs su eozinofilija ir imunoglobulinu E. HP suserga tik nedaug žmonių, sąveikaujančių su antigeninių medžiagų dulkėmis, aerozoliais ar tirpalais. Per vieną kartą įkvėptą nedidelį antigeno kiekį paprastai pašalina neimuniniai gynybiniai plaučių mechanizmai. Jei antigeninių medžiagų į plaučius patenka kartotiniai ar įkvepiamas didelis kiekis antigeno, plaučiuose prasideda specifinės imuninės reakcijos. Svarbiausi HP raidos etapai yra šie: 1) antigeno įkvėpimas, 2) jautraus žmogaus sensibilizacija antigenui, 3) ūminė, lėtinė arba besimptomė ligos eiga, 4) savaiminis pasveikimas arba ligos progresavimas. Skiriamos trys HP patogenezės fazės: ūminė (ląstelinė, alveolito), granulomų susidarymo ir fibrozinųjų pokyčių. Esant ūminei ligos fazei (nuo 4 val. iki 72 val. po antigeno įkvėpimo), plaučių parenchimoje kaupiasi neutrofilai. Didėja plaučių kraujagyslių ir alveolių membranų pralaidumas. Nuo trečios ligos paros plaučių parenchimą ir intersticinį audinį infiltruoja CD8 (citotoksiniai supresiniai) T limfocitai. Po kelių savaičių plaučių parenchimoje daugėja CD4 (pagalbininkų induktorių) T limfocitų. Paskui formuojasi granulomos. Kai nebėra sąlyčio su antigenu, po 3–6 mėn. granulomos rezorbuojasi. Jei antigeno poveikis yra ilgalaikis, atsiranda plaučių fibrozė, cistiniai plaučių pokyčiai, gali išsivystyti plautinė hipertenzija.

Radiologiniai ar histologiniai fibrozės požymiai rodo buvus ilgesnį ar kartotinį sąlytį su antigenu. Lėtinio HP prognozė priklauso nuo histologinio pasireiškimo. Ligonų, kurių plaučių biopsinėje medžiagoje vyrauja uždegiminė (ląstelinė, alveolito) NIP ar epitelioidinės granulomos, prognozė geresnė nei plaučiuose vyraujant fibrozinei NIP, IIP ar apie bronchioles susiformavus fibrozei.

Kada įtarti hipersensitivityvųjį pneumonitą. HP reikėtų įtarti esant respiracinių simptomų ir plaučiuose aptikus difuzinių pokyčių, iš kurių būdingiausi – dauginiai švelnūs (mažo tankio, matinio stiklo vaizdo) centrilobuliniai židiniai ir matinio stiklo vaizdo plotai (geriausiai matomi krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose), ypač asmenims, turintiems rizikos veiksnių (sąlytį su organinėmis dulkėmis ar aerozoliais).

Klinikiniai hipersensitivityviojo pneumonito požymiai. Klinikinių simptomų atsiranda įkvėpus antigeno, tačiau dažniausiai – praėjus tam tikram latentiniam periodui. Ūminę ligos eigą lemia trumpalaikis santykinai didelio kiekio, o lėtinę – ilgalaikis santykinai nedidelio kiekio antigeninės medžiagos įkvėpimas. Simptomų raiška nepriklauso nuo įkvėpto antigeno rūšies. HP gali neturėti akivaizdžių požymių, tačiau vėliau tapti lėtinu.

Ūminio HP simptomai būna panašūs į gripo – karščiavimas, galvos skausmas, sausas kosulys, prakaitavimas, sunkiais atvejais – ūminio kvėpavimo nepakankamumo reiškiniai. Nebesąveikaujant su antigenu, po kelių dienų ligos simptomai pradeda nykti.

Poūmio HP simptomai panašūs į lėtinio bronchito – kosulys, skrepliavimas. Liga paūmėja po sąlyčio su antigenu. Ligonio būklė labai pagerėja kelias dienas nesąveikaujant su antigenu.

Lėtiniu HP sergantys ligoniai jaučia dusulį esant fiziniam krūviui. Auskultuojant plaučius gali būti girdima krepitacija.

HP nebūdingi ekstrapulmoniniai simptomai.

Sergant ūminiu HP kraujuje padaugėja leukocitų ir padidėja eritrocitų nusėdimo greitis, o sergant poūmiu ar lėtiniu HP kraujo tyrimo duomenys dažniausiai yra normalūs. Eozinofilija nebūdinga. Imunoglobulino E koncentracija paprastai yra normali.

HP būdingas restrikcinio arba mišraus (rečiau) pobūdžio ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija.

Radiologiniai hipersensitivityviojo pneumonito požymiai. Dažnai krūtinės ląstos rentgenogramose patologinių plaučių pokyčių nebūna, rečiau matoma dauginių smulkių švelnių (matinio stiklo intensyvumo) centrilobulinių židinių pokyčių (žr. 8–1 pav. ir 8–3 pav.). Vėlyvosioms stadijoms būdinga sumažėjusio plaučių oringumo plotai, retikuliniai pokyčiai.

KT vaizduose sergant ūminiu HP dažniausiai matoma difuziškai smulkių, neaiškių ribų, centrilobulinėse antrinės plaučių skiltelės dalyse išsidėsčiusių židinių ir matinio stiklo vaizdo plotų. Kai HP yra *poūmis*, kartu su židiniiais (žr. 8–2 pav. ir 8–4 pav.) plaučiuose gali atsirasti ir sumažėjusio oringumo plotų, retikulinių pokyčių.

Lėtiniam HP būdingi retikuliniai plaučių pokyčiai. Taip pat gali būti korėtų plaučių sričių, pavienių bronhektazių ir mozaikinių (margų) plaučių (dėl pažeistų smulkiųjų bronchų ir oro spąstų) vaizdo plotų (žr. 8–5 pav. ir 8–6 pav.). Skirtingai nuo idiopatinės plaučių fibrozės, sergant lėtiniu HP labiau būdingas viršutinių ir vidurinių plaučių dalių pažeidimas. Tačiau maždaug trečdaliui ligonių vyrauja apatinių plaučių dalių pažeidimas.

Esant poūmiui ar lėtiniam HP, gali pasitaikyti plaučių konsolidacijos sričių, atitinkančių histologinius organizuojančios pneumonijos pokyčius. Ligai paūmėjus, atsiranda matinio stiklo vaizdo plotų.

Hipersensitivityviojo pneumonito diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika.

Įtarus HP, reikia skubiai atlikti krūtinės ląstos KT (jeigu ji nebuvo atlikta) ir fibrobronchoskopiją su bronchoalveoliniu lavažu (BAL), BAL skysčio citologinį, imuninį ir mikrobiologinį tyrimus, o esant nebūdingiems radiniams – ir bronchoskopinę plaučių biopsiją.

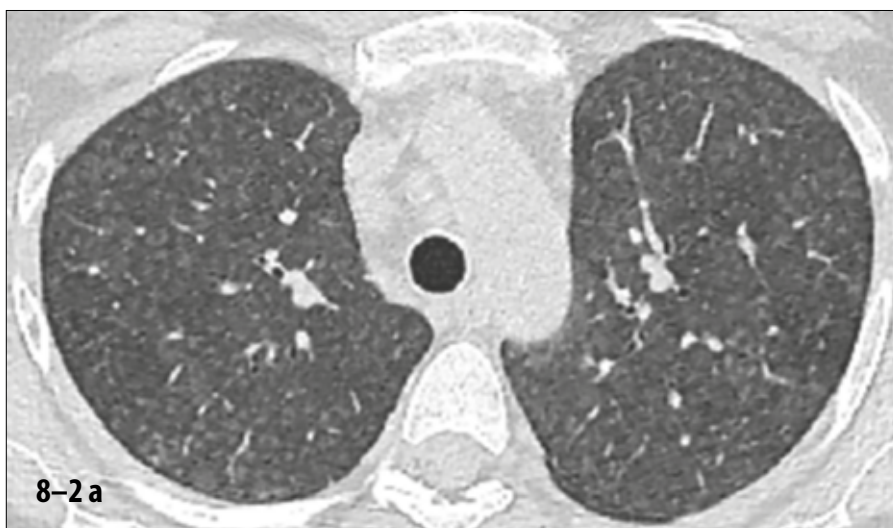
Bronchoskopuojant patologinių pokyčių dažniausiai nematoma. BAL skysčio ląstelių sudėtis priklauso nuo ligos trukmės. Pirmą–trečią ligos parą BAL skystyje būna padidėjęs neutrofilų kiekis. Vėliau šiame skystyje labai padidėja bendras ląstelių kiekis (citozė), atsiranda CD8 limfocitų alveolito požymių (labai padaugėja limfocitų, o CD4/CD8 santykis yra mažesnis kaip 1). Lėtinės ligos atveju limfocitų kiekis būna padidėjęs nedaug, CD4/CD8 santykis susinormina. Formuojantis fibrozei, gali šiek tiek padaugėti neutrofilų.

Bronchoskopinės plaučių biopsijos būdu gautoje medžiagoje aptinkama nevisiškai susiformavusių epitelioidinių granulomų be nekrozės su daugiabranduolėmis gigantinėmis ląstelėmis, limfocitų infiltratų plaučių parenchimoje.

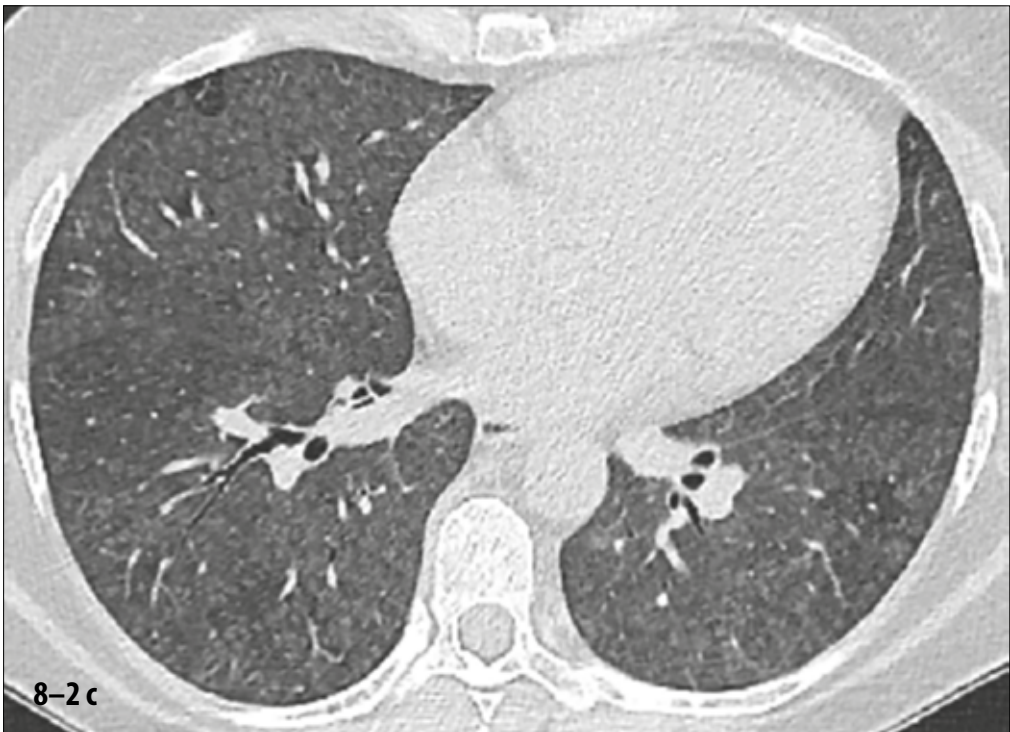
Kai kurie autoriai HP diagnostikai siūlo naudoti papildomus tyrimus – kraujo precipituojančių antikūnų ir inhaliacinę provokacinę mėginį su įtariamu antigenu. Visgi šių metodai vertė nėra vienareikšmiška (pvz., kraujo precipituojančių antikūnų aptin-



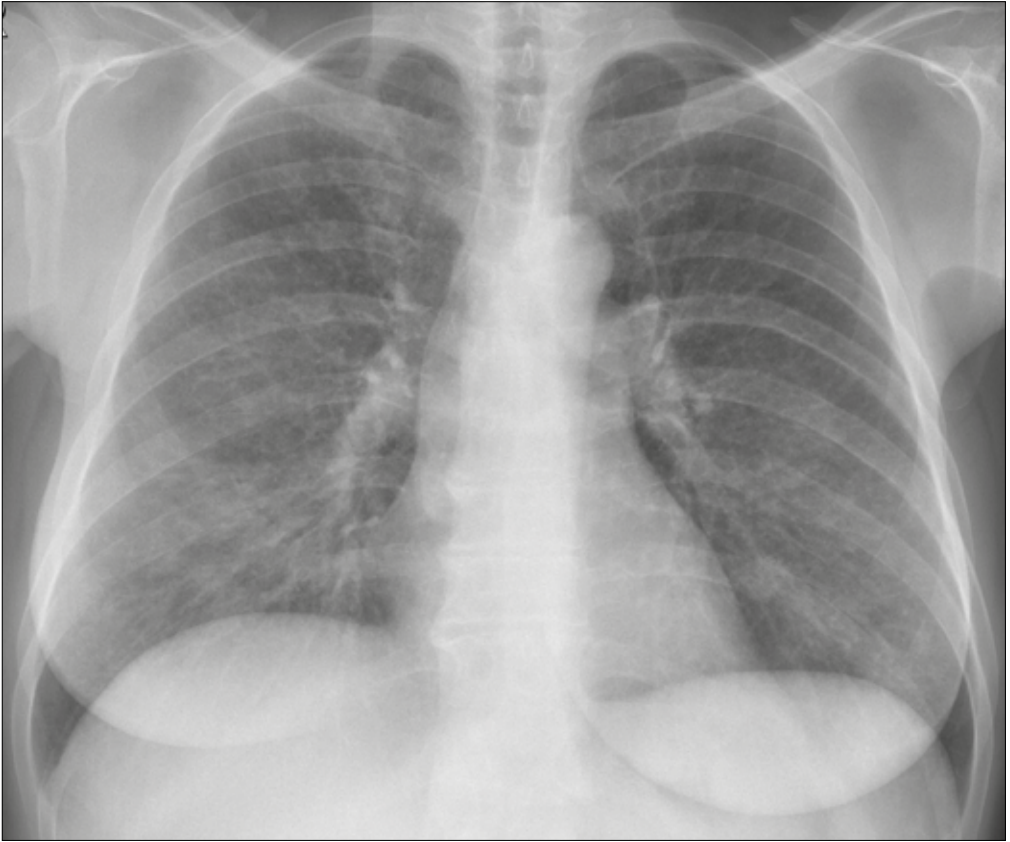
8–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Poūmis hipersensityvusis pneumonitas. Abiejų plaučių vidurinėse ir apatinėse dalyse matinio stiklo vaizdo difuzinis plaučio tankio padidėjimas.



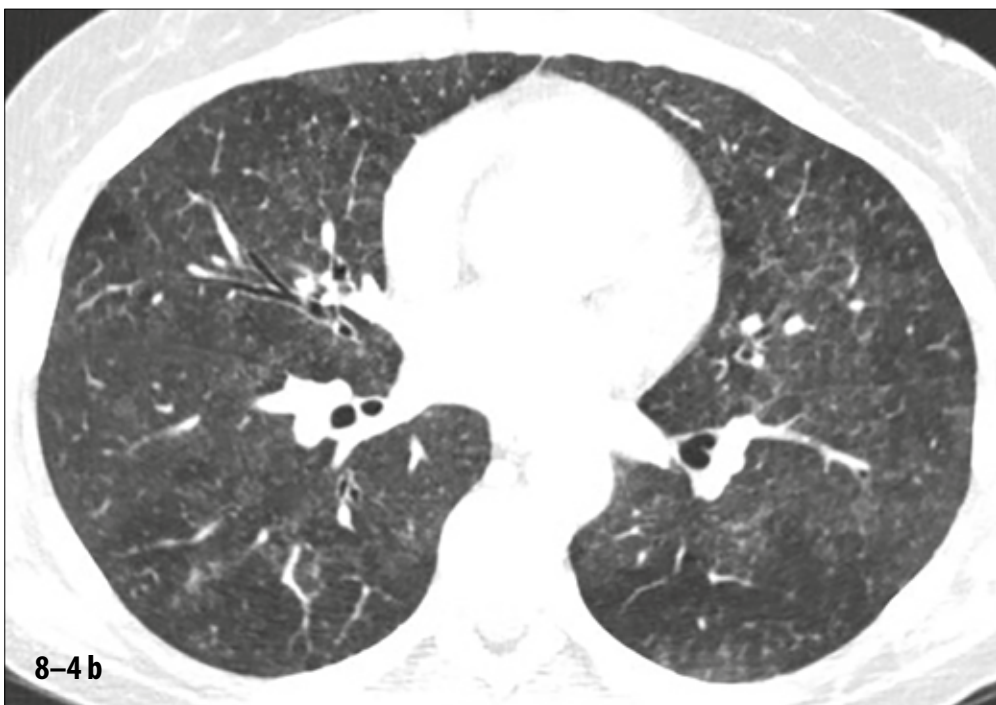
8–2 a pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Poūmis hipersensityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose difuzinis centrilobulinis matinio stiklo vaizdo plaučių tankio padidėjimas.



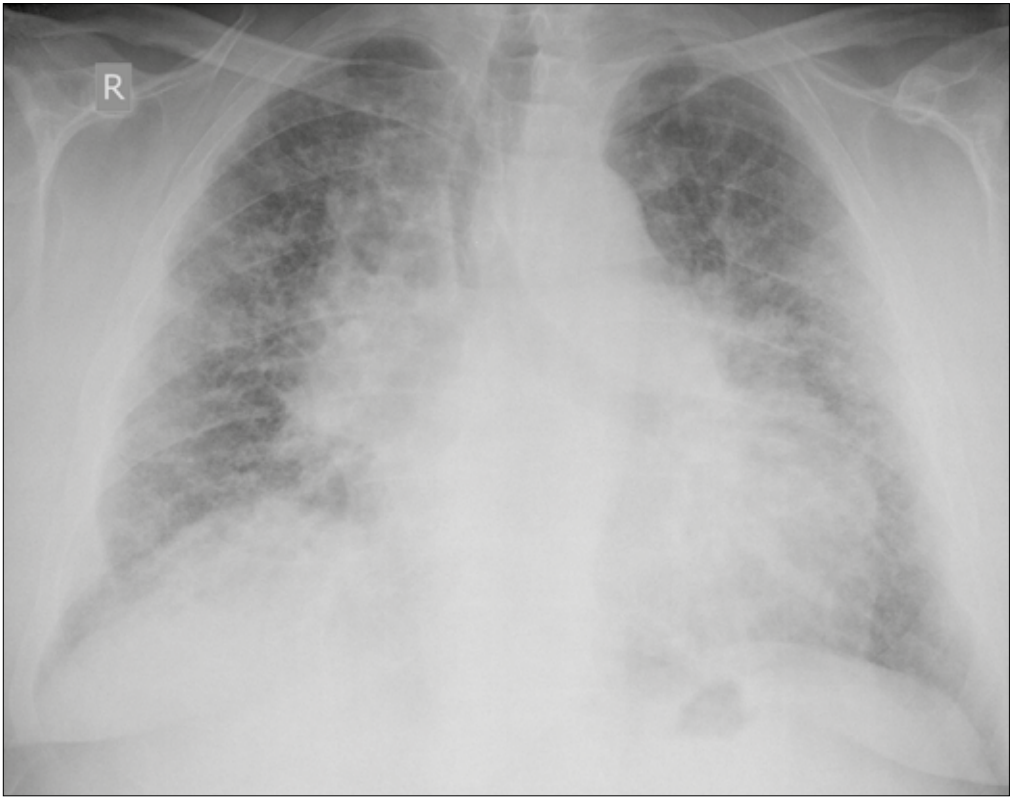
8-2 b, c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Poūmis hipersensitivityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose difuzinis centrilobulinis matinio stiklo vaizdo plaučių tankio padidėjimas.



8–3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Poūmis hipersensityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose dauginiai nedideli nedaug sumažėjusio tankio židiniai difuziškai sumažėjusio oringumo (matinio stiklo vaizdo) fone, aiškiau matomi centrinėse ir apatinėse plaučių dalyse.



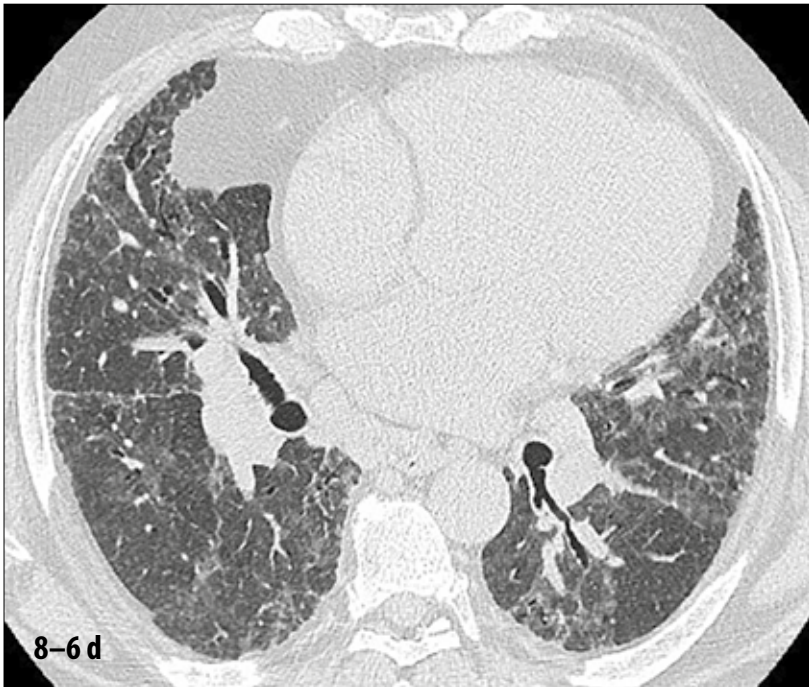
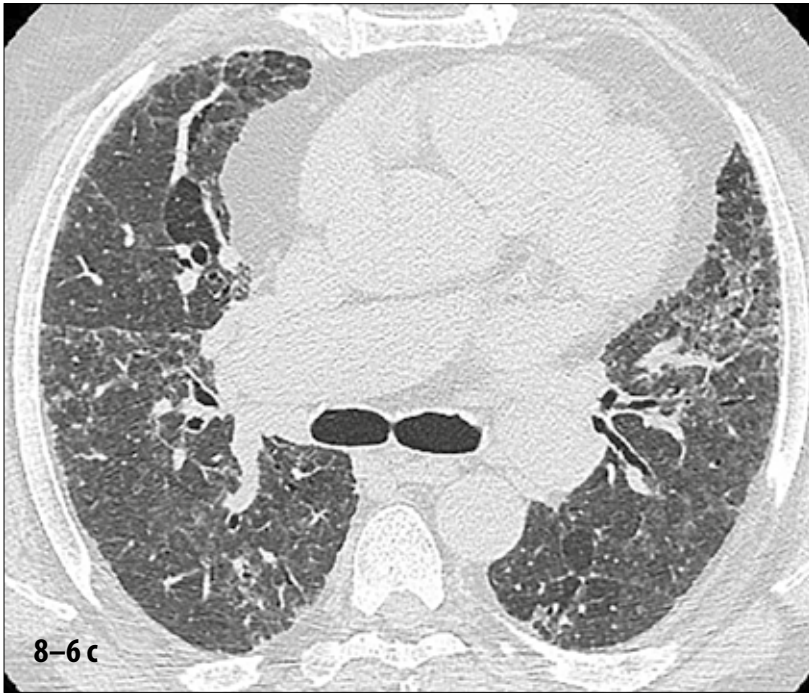
8-4 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Poūmis hipersensitivityvusis pneumonitas. Abiejų plaučių centrinėse dalyse difuziškai išsidėstę neryškūs centrilobuliniai židiniai matinio stiklo vaizdo pokyčių fone.



8–5 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Lėtinis hipersensityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose matomas paryškėjęs intersticinis plaučių piešinys – retikuliniai pokyčiai ir difuziškai sumažėjęs plaučių oringumas.



8-6 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinis hipersensitivityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose, daugiau viršutinėse plaučių dalyse, sustorėjęs intersticinis piešinys – retikulinis vaizdas. Įvairaus intensyvumo matinio stiklo, mozaikinis vaizdas.



8–6 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinis hipersensityvusis pneumonitas. Abiejuose plaučiuose, daugiau viršutinėse plaučių dalyse, sustorėjęs intersticinis piešinys – retikulinis vaizdas. Įvairaus intensyvumo matinio stiklo, mozaikinis vaizdas.

kama asmenims, nesergantiems HP, tačiau turintiems sąlytį su atitinkamu antigenu; teigiamas inhaliacinis provokacinis mėginys gali būti ne tik dėl specifinio atsako, bet ir dėl nespecifinio hiperreaktyvaus bronchų atsako), jie nestandartizuoti. Todėl kol kas jų naudoti klinikinėje praktikoje nerekomenduojame.

Poūmį, rečiau lėtinį HP būtina atskirti nuo kitų granulominių plaučių ligų. Daugiau apie granulomas rašoma 1 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų samprata ir terminai“ bei 3 skyriuje „Intersticinių plaučių ligų diferencinės diagnostikos ir priežiūros principai“. Lėtinį HP reikia atskirti nuo idiopatinės plaučių fibrozės, fibrozinės nespecifinės intersticinės pneumonijos, lėtinės mikroaspiracijos į plaučius, plaučių pažeidimo sergant jungiamojo audinio liga.

Ne mažiau kaip 50 proc. visų lėtinio HP atvejų liga pasireiškia plaučių fibroze. Siūloma lėtinį HP diagnozuoti tik tuo atveju, kai jau pasireiškė plaučių fibrozė. Kitais atvejais HP laikyti ūminiu ar poūmiu.

Kai kurie autoriai vietoje termino *lėtinis HP* siūlo vartoti terminą *fibrozinis HP*. Taip pat rekomenduojama išskirti tik dvi HP formas (tipus): ūminį (uždegiminį) HP ir lėtinį (fibrozinį) HP. Orientacinė laiko riba, skiriantis šiuos HP tipus – 6 mėn. Manoma, kad iki 6 mėn. pokyčiai (jei nebėra pakartotinio sąlyčio su antigenu) yra grįžtami, o vėliau – nebegrįžtami. Tačiau šis siūlymas dar nėra visuotinai priimtas, todėl kol kas rekomenduojame HP skirstyti į ūminį, poūmį ir lėtinį.

Hipersensitivityvijo pneumonito diagnostikos kriterijai. Visuotinai priimtų HP diagnostikos kriterijų nėra. Diagnozė grindžiama klinikinių simptomų ir tyrimų duomenų visuma. Nesant žinomo sąlyčio su įkvepiamu antigenu, net ir tais atvejais, kai histologiniai plaučių pokyčiai yra suderinami su HP, patikimai diagnozuoti šios ligos negalima. Taigi, kontaktas su įkvepiamu antigenu yra svarbiausias diagnostikos kriterijus. Todėl diagnozė turi būti pagrįsta: 1) buvusiu kontaktu su įkvepiamu antigenu, 2) tipiška klinikine ligos eiga, 3) būdingais KT radiniais (atitinkamai ūminiam, poūmiam ar lėtiniam HP), 4) jei limfocitų >30 proc. visų BAL skysčio imunokompetentinių ląstelių ir (ar) 5) plaučių biopsiatuose HP (atitinkamai ūminiam, poūmiam ar lėtiniam) būdingi radiniai.

HP rekomenduojamas diagnostikos algoritmas pateikiamas 8–7 paveiksle.

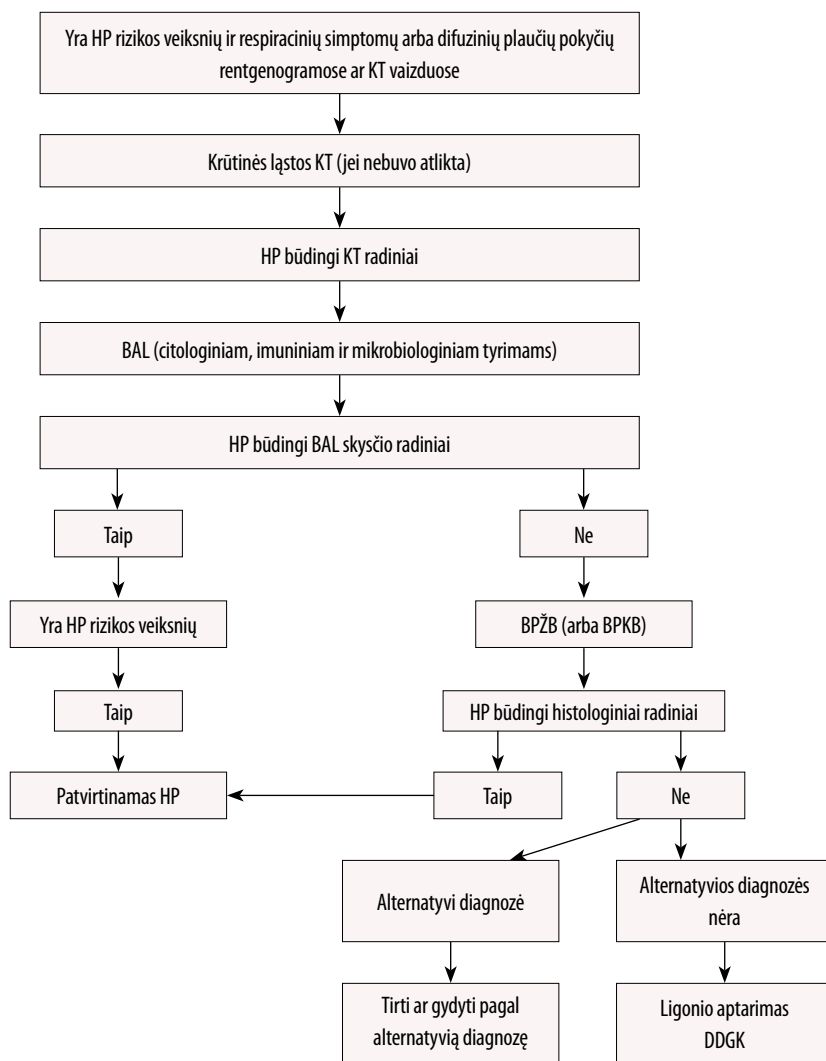
Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Hipersensitivityvuis pneumonitas (Pneumonitis hypersensitiva). J67.0 – fermerio plaučiai. Rašoma, kai diagnozuojama žemės ūkyje dirbančiam asmeniui.

Hipersensitivityvuis pneumonitas (Pneumonitis hypersensitiva). J67.2 – paukščių mėgėjo plaučiai. Rašoma, kai provokuojantis veiksnys – kontaktas su paukščiais.

Hipersensitivityvuis pneumonitas (Pneumonitis hypersensitiva). J67.7 – kondicionieriaus ar oro drėkintuvo pažeistas plautis. Rašoma, kai provokuojantis veiksnys – užteršto vandens aerozolis.

Hipersensitivityvuis pneumonitas (Pneumonitis hypersensitiva). J67.8 – alerginis pneumonitas, sukeltas kitų organinių dulkių. Rašoma, kai diagnozuojama asmeniui, kuriam yra akivaizdus konkretus provokuojantis veiksnys – sūrio valymas ir plovimas.



8–7 pav. Hipersensyviojo pneumonito diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. HP – hipersensyvisis pneumonitas. KT – kompiuterinė tomografija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas.

Hipersensyvisis pneumonitas (Pneumonitis hypersensitiva). J67.9 – alerginis pneumonitas, sukeltas nepatiksintų organinių dulkių. Rašoma, kai diagnozuojama asmeniui, kuriam konkretus provokuojantis veiksnys nėra akivaizdus.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus HP, padaryti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą – jei nebuvo atliktas. Esant kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Gydymo tikslas, priklausomai nuo klinikinės situacijos – pasiekti ligos regresiją (klinikinių, radiologinių ir funkcinų rodiklių susinorminimą), ligos remisiją ar stabilizaciją. HP gydymas nėra standartizuotas. Būtina nebesąveikauti su ligą sukėlusiu antigenu.

Ilgalaikis gydymas. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo simptomų, skiriama prednizolono 30–60 mg per parą. Paskui prednizolono (arba metilprednizolono) dozė ir vartojimo trukmė priklauso nuo plaučių pažeidimo ir kvėpavimo funkcijos sutrikimo laipsnio. Jei efektas nepakankamas (būtina ilgalaikė prednizolono dozė >7,5 mg per dieną), rekomenduojama kartu su prednizolonu skirti antrą vaistą (azatiopriną, miko-fenolato mofetilį, rituksimabą). Apie šių vaistų dozavimą, nepageidaujamą poveikį ir jo stebėjimo principus rašoma 18 skyriaus „Intersticinės plaučių ligos, susijusios su jungiamojo audinio liga“ 18–4 lentelėje ir 19 skyriaus „Plaučių vaskulitai“ 19–1 lentelėje. Dabar tiriamas fibrozę slopinančių vaistų (pirfenidono ir nintedanibo) poveikis lėtinio HP eigai.

Paūmėjimo gydymas. Ligai paūmėjus, skiriamas sistemiškai veikiantis gliukokortikoidas.

Ligos eiga ir prognozė. Ūminio HP prognozė dažniausiai gera. Mirštamumas sudaro 2 proc. Trečdaliui ligonių, kuriems ligos eiga yra lėtinė, lieka įvairaus laipsnio kvėpavimo funkcijos sutrikimų, kuriuos lemia plaučių fibrozė, emfizema arba bronchų obstrukcija. Fibrozė lemia blogesnę prognozė. Svarbu žinoti, kad HP gali progresuoti ir paūmėti ir be pakartotinės ekspozicijos su provokuojančiu veiksnium. Vėlyvosios stadijos HP nei pagal klinikinius simptomus, nei pagal radiologinius ir net histologinius požymius gali būti neatskiriamas nuo idiopatinės plaučių fibrozės (įprastinės intersticinės pneumonijos). FVC (angl. *forced vital capacity*, forsuoja gyvybinė plaučių talpa) reikšmės sumažėjimas daugiau kaip 10 proc. per 6 mėn. ir 12 mėn., palyginti su pradine, yra nepriklausomas blogesnės prognozės rodiklis.

Stebėjimas. Ligonio, sergančio HP, stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip vieną kartą per metus ligonį turi konsultuoti gydytojas pulmonologas.

Literatūra

1. Akashi T, Takemura T, Ando N. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 405–415.
2. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900531.
3. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 32): 81s–92s.
4. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol* 2017; 27: 5127–5135.
5. Chung JH, Zhan X, Cao M et al. Presence of air-trapping and mosaic attenuation on chest CT predicts survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1533–1538.
6. Churg A, Bilawich AM, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 109–119.

7. Churg A, Ryerson CJ. The many faces of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 458–460.
8. Cramer C, Schlünssen V, Bendstrup E et al. Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J* 2016; 48: 818–825.
9. Dias OM, Baldi BG, Pennati F et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 5–13.
10. Diego C, Cullinan P. Extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 112–125.
11. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73: 391–392.
12. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322–334.
13. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 133–138.
14. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 812–816.
15. Hirschmann JV, Pipavath SNJ, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *RadioGraphics* 2009; 29: 1921–1938.
16. Kouranos V, Jacob J, Nicholson A, Renzoni E. Fibrotic hypersensitivity pneumonitis: key issues in diagnosis and management. *J Clin Med* 2017; 6: 62.
17. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142: 208–217.
18. Miller R, Allen TC, Barrios RJ et al. Hypersensitivity pneumonitis. A perspective from members of the Pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 120–126.
19. Mitra S, Dhooira S, Agarwal R et al. Histopathological spectrum of hypersensitivity pneumonitis with clinico-radiologic correlation. *APMIS* 2019; 127: 616–626.
20. Morisset J, Johannson KA, Jones KD et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1036–1044.
21. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 844–850.
22. Riario Sforza GG, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy* 2017; 15: 6.
23. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800443.
24. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 534–553.
25. Selman M, Pardo A, King Jr. TE. Hypersensitivity pneumonitis insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 314–324.
26. Silva CIS, Muller NL, Lynch DA et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288–297.
27. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 237–250.
28. Suda T, Sato A, Ida M et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest* 1995; 107: 711–717.
29. Vasakova M, Morell F, Walsh S et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680–689.
30. Walsh SLF, Kolb M. Radiological diagnosis of interstitial lung disease: is it all about pattern recognition? *Eur Respir J* 2018; 52: 1801321.
31. Walsh SLF, Richeldi L. Demystifying fibrotic hypersensitivity pneumonitis diagnosis: it's all about shades of grey. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900906.
32. Wang P, Jones KD, Urisman A et al. Pathological findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 502–509.

9. EOZINOFILINĖ PNEUMONIJA

Apibrėžimas. Eozinofilinė pneumonija – tai patologinė būklė, kuriai būdinga eozinofilinė plaučių infiltracija, nepriklausanti nuo kraujo eozinofilijos.

Ligos paplitimas. Sergamumas eozinofiline pneumonija nežinomas.

Rizikos veiksniai. Eozinofilinės pneumonijos priežastys įvairios. Tai gali būti parazitų (askaridžių, toksokarų ir kt.) invazija, vartojami vaistai (pvz., penicilinas, acetilsalicilo rūgštis, sulfonamidai, metotreksatas, kromolinas, aukso druskos). Eozinofilinė pneumonija pasitaiko sergant uždegiminėmis žarnų ligomis, mielodisplazijos sindromu, esant kloninei eozinofilijai ir kt.

Jaunų žmonių ūminės eozinofilinės pneumonijos priežastis gali būti pirmieji tabako rūkymo epizodai arba rūkymas po ilgesnės pertraukos. Pirmą kartą surūkius tabako, gali atsirasti karščiavimas, leukocitozė ir eozinofilinė pneumonija. Vėliau pamažu išryškėja tolerancija tabako rūkymui. Eozinofilinės pneumonijos priežastis gali būti ir kaitinamųjų elektroninių cigarečių rūkymas.

Pagal etiologiją eozinofilinė pneumonija skirstoma į idiopatinę (ūminę ir lėtinę) ir žinomą kilmės (susijusią su kirmėlių invazija, dulkių įkvėpimu, vaistų vartojimu, bronchine astma, JAL ir kt.). Kartais eozinofilinę pneumoniją sukelia amiodaronas, nors šiam vaistui pažeidus plaučius eozinofilijos paprastai nebūna. Manoma, kad dažniausia ūminės eozinofilinės pneumonijos priežastis yra rūkymas. Vis dėlto eozinofilinės pneumonijos priežastis daugeliu atvejų lieka neaiški.

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Histologiškai ištyrus plaučius matoma, kad alveoles ir intersticinį audinį yra infiltravę eozinofilai, alveoliniai makrofagai, limfocitai, neutrofilai. Eozinofilai yra degranuliuoti, jų granulių aptinkama ties pamatine kvėpavimo takų epitelio membrana. Sunkiai ūminei eozinofilinei pneumonijai būdinga eozinofilinė infiltracija ir difuzinis alveolių pažeidimas. Lėtinės eozinofilinės pneumonijos atveju gali būti ne tik eozinofilinė infiltracija, bet ir nedidelių fibrozės bei organizuojančios pneumonijos plotų.

Manoma, kad eozinofilų kaupimąsi plaučiuose ir jų aktyvaciją skatina CD4 T limfocitai pagalbininkai ir jų išskiriami interleukinai (IL-5 ir kt.) bei kitos chemotakšį skatinančios medžiagos. Eozinofilų kaupimosi plaučių parenchimoje ir kvėpavimo takuose bei periferinio kraujo eozinofilijos mechanizmai yra skirtingi, nebūtinai susiję tarpusavyje. Eozinofilai pažeidžia plaučių parenchimą, kvėpavimo takų epitelį, skatina bronchų

reaktyvumą. Manoma, kad sergant lėtine eozinofiline pneumonija sulėtėja kraujo ir ypač – plaučiuose esančių eozinofilų apoptozė (savalaikė ląstelės žūtis).

Kada įtarti eozinofilinę pneumoniją. Eozinofilinę pneumoniją reikėtų įtarti, kai krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose yra plaučių pritemimas (-ai), kraujo eozinofilija ir (ar) bronchų obstrukcija (bronchinė astma), recidyvinė pneumonija bei lėta jos rezorbcija. Arba atvirksčiai – „per lengva“, „per greitas“ eigos pneumonija, labai švelnūs (matinio stiklo vaizdo) plaučių pritemimai krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose. Ūminę eozinofilinę pneumoniją reikėtų įtarti ligoniams, kuriems pasireiškia neaiškios kilmės ūminis kvėpavimo nepakankamumas ir neaiškios etiologijos diseminacija plaučiuose. Jiems nedelsiant reikia atlikti bronchoalveolinį lavažą, nes tai greitas ir palyginti saugus eozinofilinės pneumonijos diagnostikos metodas.

Klinikiniai eozinofilinės pneumonijos požymiai. Eozinofilinė pneumonija – liga, kurios klinikinė išraiška yra skirtinga. Pagal eigą eozinofilinė pneumonija skirstoma į paprastąją plaučių eozinofiliją (Leflerio (Löffler) sindromą), ūminę eozinofilinę pneumoniją ir lėtinę eozinofilinę pneumoniją.

Eozinofiline pneumonija gali sirgti įvairaus amžiaus žmonės. Ūminė eozinofiline pneumonija dažniausiai serga jauni (iki 30 m. amžiaus) asmenys. Lėtine eozinofiline pneumonija dažniausiai susergama penktame gyvenimo dešimtmetyje.

Klinikiniai simptomai yra nespecifiniai ir įvairaus intensyvumo. Paprastajai plaučių eozinofilijai (Leflerio sindromui) būdingi minimalūs simptomai – nestiprus kosulys, subfebrilus karščiavimas, prakaitavimas, rečiau – mialgija, krūtinės skausmas.

Ūminė eozinofilinė pneumonija gali pasireikšti dvejopai. Dažniausiai ji yra santykinai nesunkios eigos (karščiavimas, kosulys), iki 1–2 sav. trukmės, be kvėpavimo nepakankamumo. Retai ligos eiga būna ūminė sunki, kai vyrauja ūminio kvėpavimo nepakankamumo ir šoko simptomai. Manoma, kad ligos sunkumą lemia tai, kad plaučių parenchimą gausiai infiltruoja uždegimo ląstelės, ypač neutrofilai.

Sergant lėtine eozinofiline pneumonija, dažniausiai vargina kosulys, maždaug dviem trečdaliams asmenų būna karščiavimas, skrepliavimas, dusulys, prakaitavimas, mažėja kūno svoris. Krūtinės skausmas nebūdingas. Ligos simptomai paprastai trunka ilgiau kaip kelias savaites. Auskultuojant plaučius, galima girdėti smulkių drėgnų karkalų, o sergant lėtine eozinofiline pneumonija – ir sausų įvairaus tembro karkalų. Kartais karkalų negirdėti. Nors apie 50 proc. asmenų, susirgusių lėtine eozinofiline pneumonija, serga bronchine astma, daugumai jų atopijos požymių nebūna.

Kraujyje dažnai yra padidėjęs leukocitų ir eozinofilų kiekis. Eozinofilija diagnozuojama tuomet, kai absoliutus eozinofilų kiekis kraujyje yra didesnis kaip 250–500 eozinofilų viename μl , hipereozinofilija – kai eozinofilų daugiau kaip 1500 viename μl . Ne visais ūminės ir lėtinės eozinofilinės pneumonijos atvejais eozinofilų kiekis kraujyje yra padidėjęs. Eozinofilija būdinga apie 85 proc. sergančių lėtine eozinofiline pneumonija asmenų ir mažiau kaip 50 proc. – ūminė. Taip pat dažnai būna padidėjusi bendrojo IgE koncentracija kraujyje, nedaug padidėja C reaktyviojo baltymo koncentracija.

Sergant eozinofiline pneumonija, neretai pasireiškia obstrukcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas. Esant lėtinei eozinofilinei pneumonijai, sutrikimas gali būti ir restrikcinio pobūdžio. Gali būti sumažėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai eozinofilinės pneumonijos požymiai. Paprastajai plaučių eozinofilijai būdinga vienas ar keli neintensyvūs trumpalaikiai, migruojantys, savaime išnykstantys pritemimai ar paryškėjusio plaučių piešinio plotai krūtinės ląstos rentgenogramose. Retais atvejais būna nedaug skysčio pleuros ertmėse. KT vaizduose matomas vienas ar keli matinio stiklo vaizdo (rečiau – konsolidacijos) plotai, vienas ar keli matinio stiklo vaizdo židiniai (ypač vidurinėse ar apatinėse plaučių dalyse), retai – skysčio pleuros ertmėje.

Ūminei eozinofilinei pneumonijai būdingi abiejų plaučių pritemimai ar paryškėjusio plaučių piešinio plotai, matomi krūtinės ląstos rentgenogramose. KT vaizduose – sumažėjusio plaučių oringumo (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) plotai (žr. 9–1 pav.). Labai sunkiais atvejais plaučių pažeidimas būna difuzinis. Retai pasitaiko židinių ar skysčio pleuros ertmėje.

Lėtinei eozinofilinei pneumonijai būdingi periferinėse plaučių srityse esantys pritemimai (rentgenogramose), sumažėjusio plaučių oringumo (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) plotai (KT vaizduose) (žr. 9–2 – 9–5 pav.). Retai būna židinių, labai retai – skysčio pleuros ertmėje.

Eozinofilinės pneumonijos diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Įtarus eozinofilinę pneumoniją, būtina atlikti bronchoskopiją ir bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį ir mikrobiologinį tyrimus.

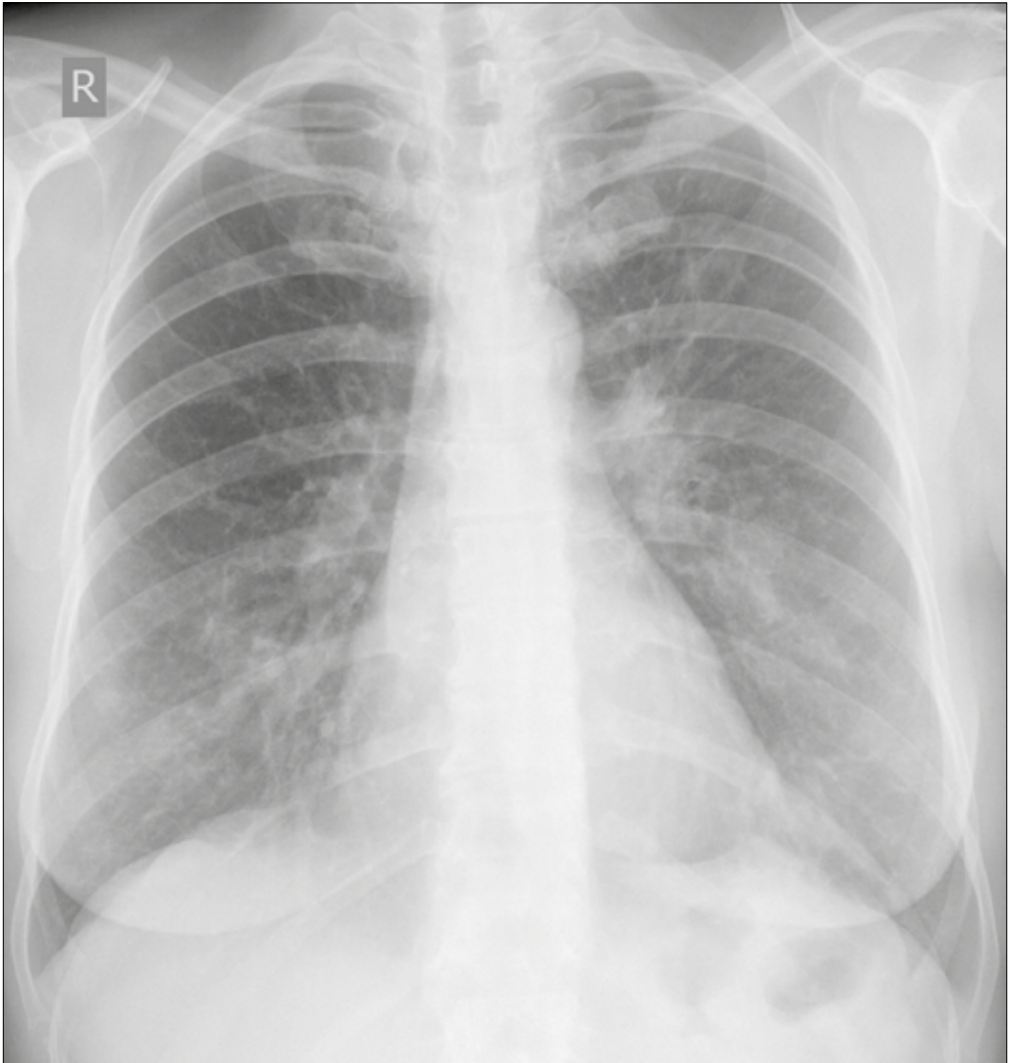
Bronchoskopuojant dažnai matomas bronchų gleivinės uždegimas, kartais bronchuose gali būti aptinkama labai tiršto, lipnaus sekreto sancaupų. Bronchų sekrete būna eozinofilų ir nusilupusio bronchų epitelio. Ligai užsitęsus, gali susidaryti kietų epitelio ir fibrino kamščių, užkemšančių bronchus.

BAL skysčio ląstelių tyrimas yra svarbiausias eozinofilinės pneumonijos diagnostikos metodas. Palyginti su sveikais asmenimis, eozinofiline pneumonija sergančių ligonių BAL skystyje padaugėja eozinofilų (daugiau kaip 5 proc.; norma – iki 0,5–1,0 proc.), neutrofilų, kartais ir limfocitų. Šie pokyčiai didesni sergant ūmine eozinofiline pneumonija, kai BAL skystyje labai padaugėja ir neutrofilų. BAL skystį taip pat tikslinga tirti dėl bakterinės ir grybelinės infekcijos.

Neaiškiais atvejais atliekama bronchoskopinė plaučių biopsija. Sergančio ūmine eozinofiline pneumonija ligonio biopsinės medžiagos tyrimas dažniausiai rodo, kad plaučių audinį yra infiltravę eozinofilai, neutrofilai, alveoliniai makrofagai, labai sunkios ligos atveju randamas difuzinis alveolių pažeidimas. Sergant lėtine eozinofiline pneumonija, plaučių biopsinėje medžiagoje gali būti aptinkama mikropūlinių, retai – epitelioidinių granulomų be nekrozės, eozinofilinio bronchiolito ir bronchiolių obliteracijos požymių.

Dėl nespecifinės išraiškos lėtine eozinofilinė pneumonija dažniausiai diagnozuojama pavėluotai. Ją reikia atskirti nuo organizuojančios pneumonijos, plaučių eozinofilijos, eozinofilinės granulomatozės su poliangitu, plaučių aspergiliozės, bronchocentrinės granulomatozės, hipereozinofilinio sindromo.

Terminas „plaučių eozinofilija“ vartojamas tuomet, kai yra plaučių infiltratų ir padidėjęs kraujo eozinofilų kiekis. Dažniausiai šiuo atveju yra eozinofilinė pneumonija, tačiau kraujo eozinofilija gali būti sergant pirminiu ir metastaziniu plaučių vėžiu, limfoma, tuberkulioze, JAL, bronchine astma, uždegiminėmis žarnų ligomis, mielodisplazijos



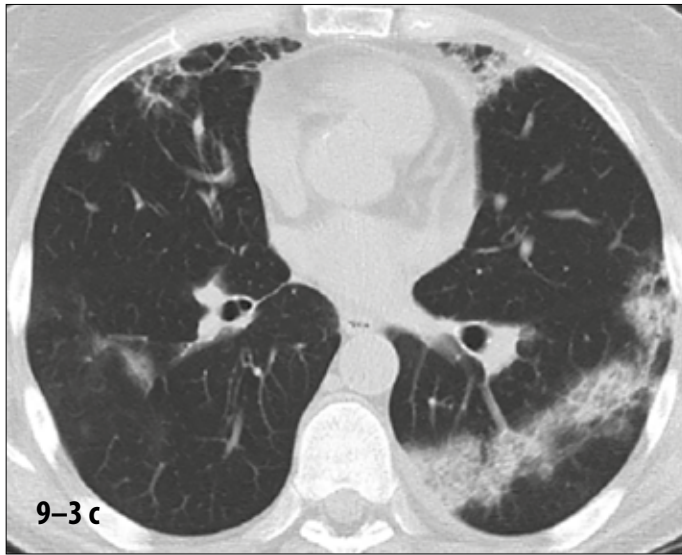
9–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Ūminė eozinofilinė pneumonija. Dešiniojo plaučio apatinėje ir kairiojo plaučio priešakinėje srityje matomi nedidelio intensyvumo neryškių ribų pritemimai.



9–2 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Plaučių piešinys paryškėjęs, deformavęsis. Dešiniojo plaučio viršutinėje skiltyje ir kairiojo plaučio abiejų skilčių subpleurinėse srityse padidėjusio tankio neaiškių ribų pritemimai.



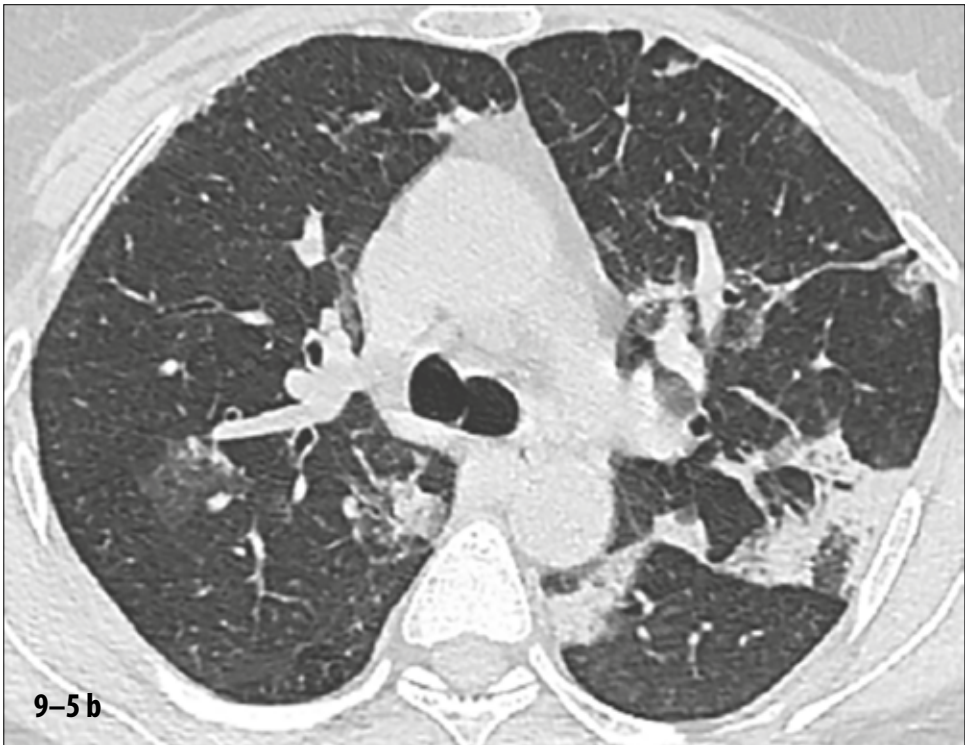
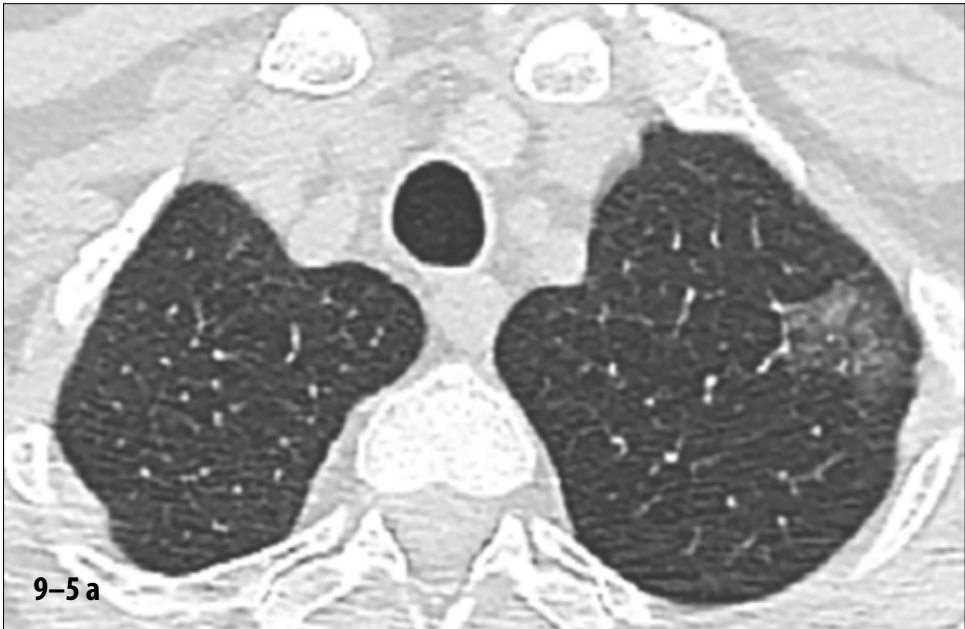
9-3 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Intensyvūs sutankėjimai abiejų plaučių periferinėse, subpleurinėse srityse.



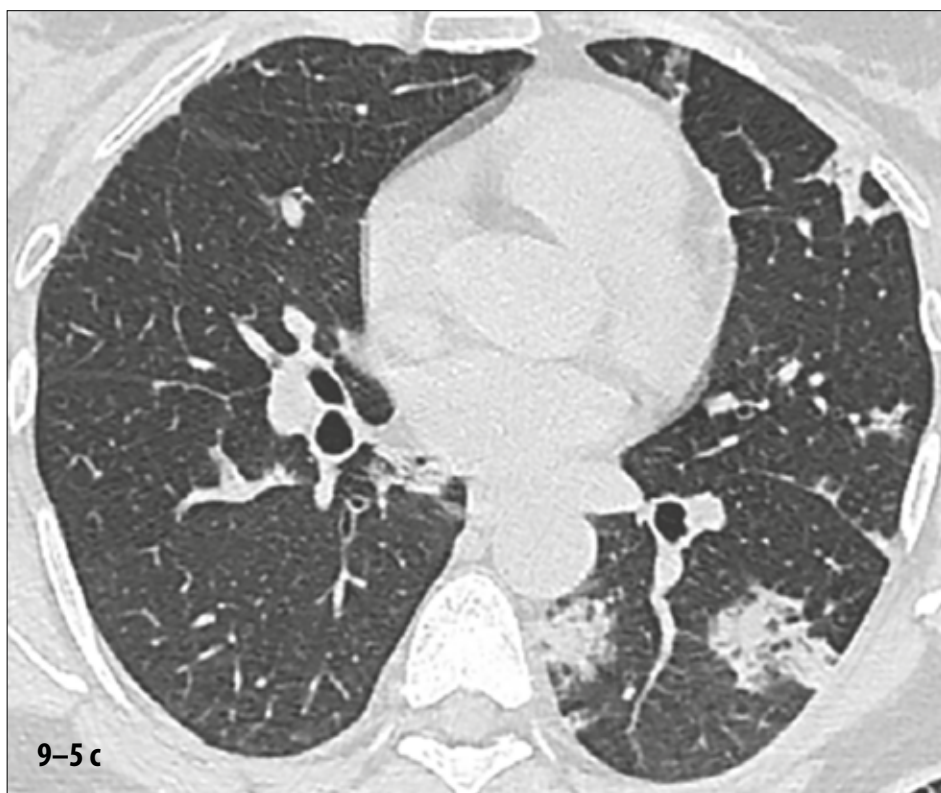
9-3 c pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Intensyvūs sutankėjimai abiejų plaučių periferinėse, subpleurinėse srityse.



9-4 pav. Priekinė krūtinės ąstos rentgenograma. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Dešiniajame plautyje matomi nedaug padidėjusio tankio, kairiajame – aiškūs padidėjusio tankio pritemimai.



9–5 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Įvairaus laipsnio plaučių audinio sutankėjimai: dešiniajame plautyje ir kairiojo plaučio viršūnėje matinio stiklo vaizdo plotai, kairiojo plaučio apatinėje skiltyje periferinėse, subpleurinėse srityse konsolidacijos plotai.

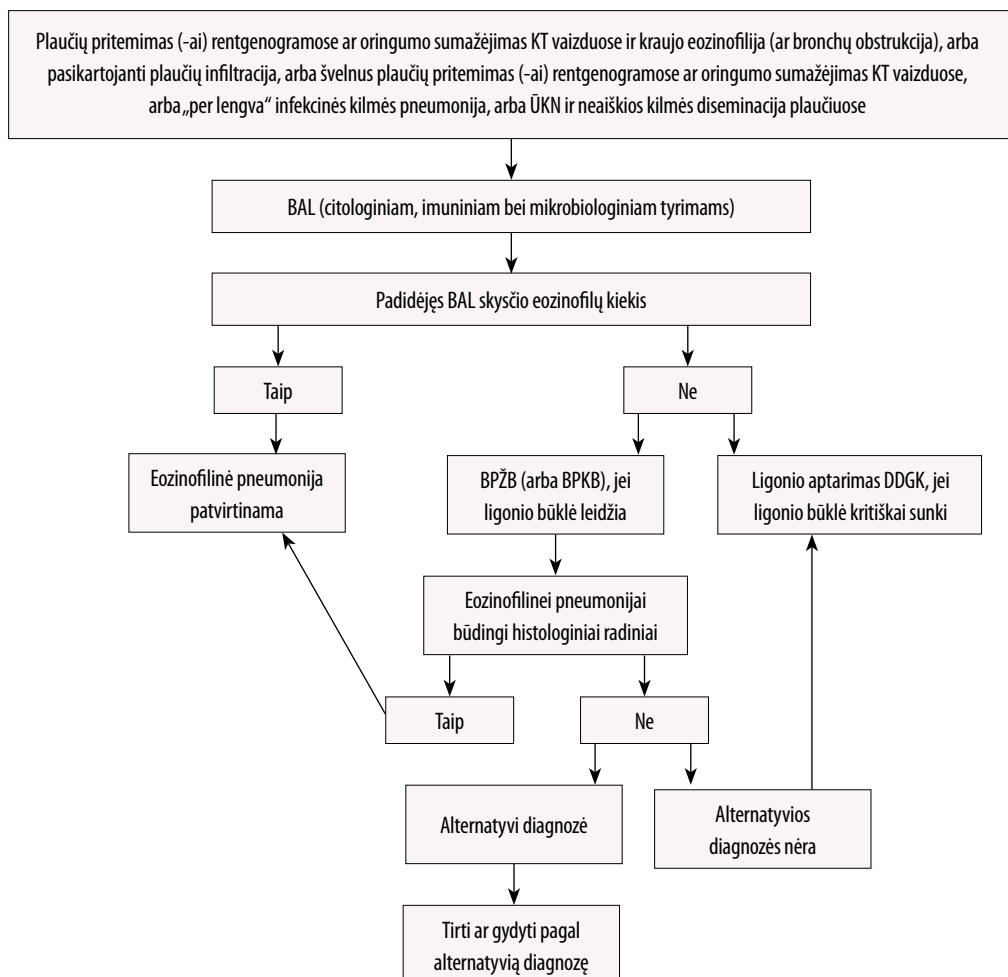


9–5 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Įvairaus laipsnio plaučių audinio sutankėjimai: dešiniajame plautyje ir kairiojo plaučio viršūnėje matinio stiklo vaizdo plotai, kairiojo plaučio apatinėje skiltyje periferinėse, subpleurinėse srityse konsolidacijos plotai.

sindromu, esant kloninei eozinofilijai, parazitų invazijai, nepageidaujamaam vaistų poveikiui, veikiant pramonės dulkėms, rūkant tabaką ir kt.

Eozinofilinės pneumonijos diagnostikos kriterijai. Eozinofilinė pneumonija diagnozuojama radus pritemimą (-ų) plaučiuose ir padidėjusį eozinofilų kiekį BAL skystyje arba eozinofilinei pneumonijai būdingų histologinių pokyčių plaučių biopsinėje medžiagoje. Eozinofilų kiekis kraujyje gali būti įvairus. Rekomenduojamas eozinofilinės pneumonijos diagnostikos algoritmas pateikiamas 9–6 paveiksle.

Paprastoji plaučių eozinofilija (Leflerio sindromas) gali būti diagnozuota (retrospektyviai) remiantis tuo, kad klinikiniai simptomai yra labai lengvi, plaučių pritemimai švelnūs, ligos eiga labai greita, o kraujo eozinofilų kiekis padidėjęs.



9–6 pav. Eozinofilinės pneumonijos diagnostikos algoritmas. BAL – bronchoalveolinis lavažas. BPKB – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija. BPŽB – bronchoskopinė plaučių žnyplinė biopsija. KT – kompiuterinė tomografija. DDGK – daugiadisciplinis gydytojų konsiliumas. ŪKN – ūminis kvėpavimo nepakankamumas.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Ūminė eozinofilinė pneumonija (*Pneumonia eosinophila acuta*). J82.

Ūminė eozinofilinė pneumonija. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas (*Pneumonia eosinophila acuta. Insufficiencia pulmonalis acuta*). J82.

Plaučių eozinofilija (*Leflerio sindromas*) (*Eosinophila pulmonum (Syndromum Löffler)*). J82.

Lėtinė eozinofilinė pneumonija. Recidyvas. Bronchų obstrukcijos sindromas (*Pneumonia eosinophila chronica recidiva. Syndromum obstructionis bronchialis*). J82.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus eozinofilinę pneumoniją, būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei tai dar nebuvo padaryta. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas. Ligonį, kuriam jau diagnozuota ar įtariama eozinofilinė pneumonija, rekomenduojama tirti dėl galimos kirmėlių invazijos, JAL, patikslinti, ar jis nevartoja kokių nors vaistų.

Gydymas. Gydymo tikslas, priklausomai nuo klinikinės situacijos – ūminės eozinofilinės pneumonijos atveju pasveikti, lėtinės eozinofilinės pneumonijos atveju pasiekti ligos remisiją.

Eozinofilinė pneumonija gydoma gliukokortikoidais. Tiksliai gydymo trukmė ir dozės nežinomos. Gliukokortikoido dozė, skyrimo būdas bei trukmė priklauso nuo ligonio būklės. Dažniausiai tikslinga skirti empirinį antihelmintinį gydymą.

Ilgalaikis gydymas. Dažniausiai skiriama prednizolono 0,5–1,0 mg/kg per parą. Paprastai gydymo poveikis būna greitas ir teigiamas. Nesunki ūminė eozinofilinė pneumonija gydoma 1–2 savaites geriamaisiais vaistais. Sunki ūminė eozinofilinė pneumonija gydoma metilprednizolonu į veną po 60–125 mg kas 6 valandas. Ligonio būklei pagerėjus, skiriama geriamojo prednizolono ar metilprednizolono po 40–60 mg per parą. Gydymo trukmė – nuo 2 iki 6 savaičių.

Lėtinę eozinofilinę pneumoniją kartais tenka gydyti iki vienerių metų.

Paūmėjimo gydymas. Ligai paūmėjus, skiriamas sistemiškai veikiantis gliukokortikoidas.

Ligos eiga ir prognozė. Paprastosios plaučių eozinofilijos (Leflerio sindromo) prognozė gera. Ūminės eozinofilinės pneumonijos recidyvo paprastai nebūna. Labai retai sunki ūminė eozinofilinė pneumonija gali baigtis mirtimi.

Apie 30 proc. ligonių, sergančių lėtine eozinofiline pneumonija, jei nutraukia gydymą, liga atsinaujina, o maždaug pusei ligonių atsiranda bronchų obstrukcijos sindromas. Jis gali būti ligos recidyvo požymis, nors rentgeninių recidyvo požymių gali ir nebūti. Manoma, kad BAL skysčio eozinofilų kiekis tiesiogiai susijęs su bronchų obstrukcijos sindromo tikimybe. Recidyvų ir bronchų obstrukcijos sindromo profilaktikai siūloma vartoti inhaliuojamųjų gliukokortikoidų. Ilgalaikė ligos prognozė paprastai yra gera.

Stebėjimas. Sergančio eozinofiline pneumonija ligonio stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per metus ligonį turi konsultuoti pulmonologas. Svarbu prisiminti, kad eozinofilinė pneumonija, kaip eozinofilinės granulomatozės su poliangitu dalis, gali pasireikšti prieš kelerius ar net keliolika metų iki kitų organizmo sistemų pažeidimo (t. y. sisteminio pažeidimo). Todėl ligonį, kuriam diagnozuota eozinofilinė pneumonija, būtina toliau stebėti ir reguliariai kartoti tyrimus dėl JAL ir (ar) vaskulito.

Literatūra

1. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microb Rev* 2012; 25: 649–660.
2. Allen J, Wert M. Eosinophilic pneumonias. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1455–1461.
3. Cottin V. Idiopathic eosinophilic pneumonias. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 118–139.
4. Crowe M, Robinson D, Sagar M et al. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 397–403.
5. Danila E, Norkūnienė J, Nargėla R, Žurauskas E, Šatkauskas B, Aleksionienė R. Manifestation peculiarities of idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Cent Eur J Med* 2010; 5: 75–82.
6. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia. Causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 728–736.
7. Giovannini-Chami L, Blanc S, Hadchouel A et al. Eosinophilic pneumonias in children: a review of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 203–216.
8. Jeong YJ, Kim K-I, Seo IJ et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *RadioGraphics* 2007; 27: 617–639.
9. Rhee CK, Min KH, Yim NY et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 41: 402–409.
10. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB et al. Acute eosinophilic pneumonia among US military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292: 2997–3005.
11. Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int* 2019; 68: 413–419.

10. DESKVAMACINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA

Apibrėžimas. Deskvamacinė intersticinė pneumonija (DIP) – tai plaučių liga, kuriai būdinga pigmentuotų makrofagų difuziškai prisipildžiusios alveolės, nedidelio laipsnio intersticinio audinio fibrozė, alveolių sienelių sustorėjimas.

Ligos apibrėžime esantis terminas „deskvamacinė“ yra netikslus, nes DIP nebūdinga alveolių deskvamacija (kaip buvo manoma pirmą kartą aprašant šią ligą).

DIP yra ir klinikinė sąvoka (t. y. DIP yra atskira liga), ir plaučių pažeidimo morfologinė išraiška (DIP gali pasireikšti ir kitos ligos).

Ligos paplitimas. Sergamumas DIP nežinomas.

Rizikos veiksniai. Svarbiausias DIP rizikos veiksnys, lemiantis apie 90 proc. šios ligos atvejų, yra rūkymas (aktyvus ir pasyvus). Kiti DIP rizikos veiksniai yra neorganinių (iš jų ir profesinių) medžiagų (medžio, tekstilės, berilio, kobalto, talko, marichuanos ir kt.) dulkių įkvėpimas, reumatoidinis artritas (retai), sisteminė raudonoji vilkligė (labai retai). Aprašyta atvejų, kai DIP sukėlė vartojami vaistai (makrolidai, sirolimas, nitrofurantoinas, sulfasalazinas ir kt.).

Histologiniai pokyčiai ir pataloginė fiziologija. DIP būdingas homogeninis pažeidimo tipas, pigmentuotų („rūkalių“) makrofagų sankaupos alveolėse, pavienės daugiabrandoalės gigantinės ląstelės, nedaug ar vidutiniškai sustorėjusios tarpalveolinės pertvaros, nedidelio laipsnio lėtinė limfocitinė, plazmocitinė intersticinio audinio infiltracija.

DIP histologiniai pokyčiai iš dalies sutampa su respiraciniam („rūkalių“) bronchiolitui būdingais pokyčiais, taip pat rūkalių nespecifinei intersticinei pneumonijai būdingais požymiais. Manoma, kad respiracinis bronchiolitas ir (ar) DIP yra skirtingas vienos ligos pasireiškimas jos raidoje (tas pats galioja ir radiologiniam šios ligos pasireiškimui).

Kada įtarti DIP. DIP reikėtų įtarti rūkančiam asmeniui, kuris skundžiasi kosuliu ir (ar) dusuliu, kai krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinėse tomogramose (KT) aptinkama difuzinių plaučių pokyčių.

Klinikiniai deskvamacinės intersticinės pneumonijos požymiai. Kliniškai idiopatinė DIP pasireiškia lėtai progresuojančiu kvėpavimo nepakankamumu, sausu kosuliu.

Auskultuojant plaučius gali būti girdima krepitacija. DIP būdinga restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas ir pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai deskvamacinės intersticinės pneumonijos požymiai. Radiologiniai DIP požymiai yra nespecifiniai. Krūtinės ląstos rentgenogramose gali nebūti jokių pokyčių, o KT vaizduose gali būti matomi matinio stiklo vaizdo intensyvumo židiniai, sunkesniais atvejais – matinio stiklo vaizdo plotai abiejuose plaučiuose. Ligai progresuojant, atsiranda plaučių fibrozės požymių, kartais – tempimo bronchektazių (žr. 10–1 pav. ir 10–2 pav.). Krūtinės ląstos KT vaizduose dažnai aptinkama ir kitų rūkymo nulemtų plaučių pokyčių, pavyzdžiui, emfizema.

DIP diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligonii, kuriam įtariama DIP, rekomenduojama atlikti bronchoskopinę plaučių biopsiją (pirmojo pasirinkimo tyrimas – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija).

DIP diagnozuojama, kai be aiškios priežasties pasireiškia progresuojantis kosulys ar dusulys, rentgenogramose ar KT matoma abiejų plaučių oringumo sumažėjimo plotų ar židinių (dažniausiai matinio stiklo vaizdo intensyvumo) ir plaučių biopsinėje medžiagoje randama tipiškų pokyčių.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Deskvamacinė intersticinė pneumonija (Pneumonia interstitialis desquamativa). J84.8.

Deskvamacinė intersticinė pneumonija, susijusi su reumatoidiniu artritu (Pneumonia interstitialis desquamativa associata cum arthritide rheumatoidea). J84.8. Rašoma, kai yra histologinių DIP požymių ligonii, sergančiam JAL (pvz., reumatoidiniu artritu).

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus DIP būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei tai dar nebuvo padaryta. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – iširti arterinio kraujo dujas.

Rekomenduojama patikslinti, ar ligonio aplinkoje nėra dulkių, ar jis nevartoja kokių nors vaistų, galinčių paskatinti DIP.

Gydymas. Gydomo tikslas, priklausomai nuo klinikinės situacijos (pvz., metimo rūkyti) – pasiekti ligos regresiją (klinikinių, radiologinių ir funkcinių rodiklių susinorminimą) ar stabilizaciją.

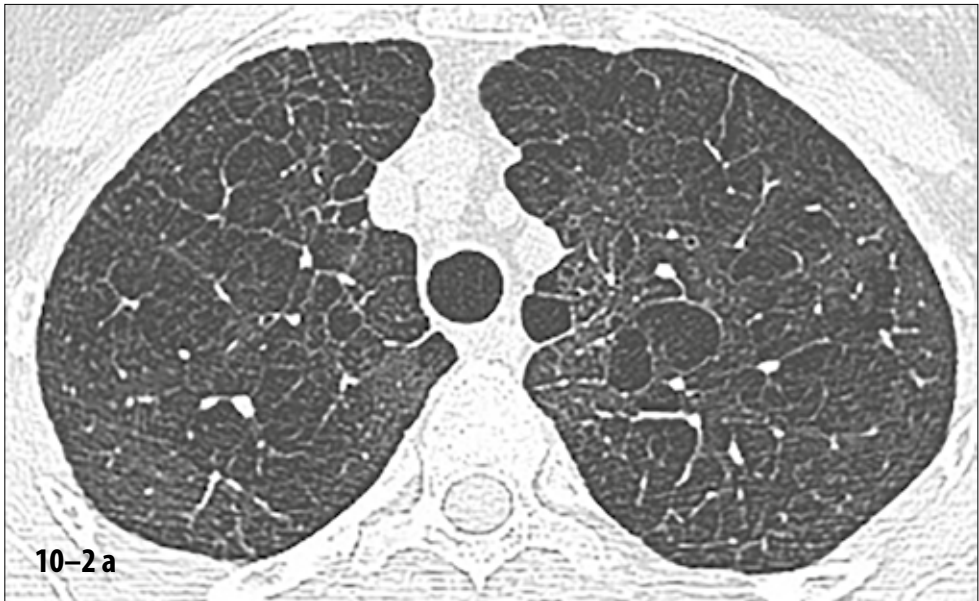
Būtina mesti rūkyti. Standartinio medikamentinio DIP gydymo nėra. Gydoma simptomiškai, prireikus skiriama sisteminei veikiančių gliukokortikoidų.

Ligos eiga ir prognozė. DIP eiga santykinai lėta. Dešimties metų mirštamumas yra apie 30 proc. Ypač palanki prognozė tų ligonių, kurie metė rūkyti.

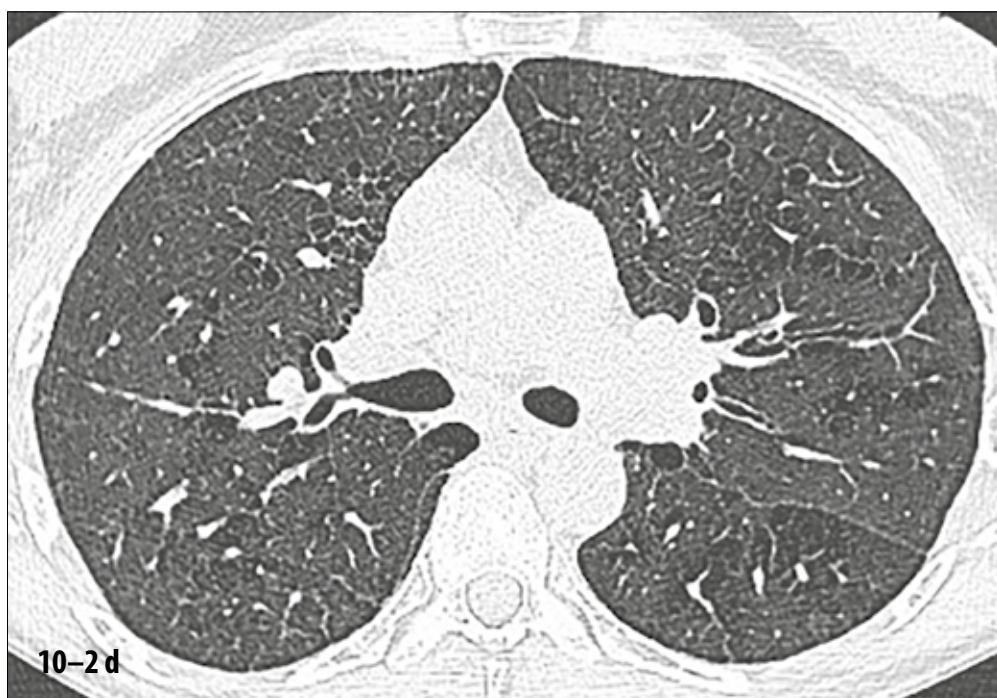
Stebėjimas. DIP stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per metus ligonį turi konsultuoti gydytojas pulmonologas. Svarbu prisiminti, kad retais atvejais DIP gali pasireikšti jungiamojo audinio liga (JAL). Todėl ligonį, kuriam diagnozuota DIP, būtina toliau stebėti ir prireikus tirti dėl JAL.



10–1 pav. Priekinė krūtinės ąstos rentgenograma. Deskvamacinė intersticinė pneumonija. Patologinių plaučių pokyčių nematyti.



10-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Respiracinis bronchiolitas ir dekvamacinė intersticinė pneumonija. Nedideli susilieję matinio stiklo vaizdo plotai ir dėl fibrozės paryškėjęs deformavęsis intersticinis piešinys.



10-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Respiracinis bronchiolitas ir dekvamacinė intersticinė pneumonija. Nedideli susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai ir dėl fibrozės paryškėjęs deformavęsis intersticinis piešinys.

Literatūra

1. Diken ÖE, Şengül A, Beyan AC et al. Desquamative interstitial pneumonia: risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis (Review). *Exp Ther Med* 2019; 17: 587–595.
2. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
3. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
4. Godbert B, Wissler M-P, Vignaud J-M. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 117–123.
5. Konopka KE, Myers JL. A Review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia. Overlapping histology and confusing terminology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1177–1181.
6. Kroll RR, Flood DA, Srigley J. Desquamative interstitial pneumonitis in a healthy non-smoker: A rare diagnosis. *Can Respir J* 2014; 21: 86–88.
7. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology* 2016; 21: 57–64.
8. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
9. Sakai F, Tominaga J, Kaga A et al. Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (combined pulmonary fibrosis and emphysema). *Pulm Med* 2012: 816541.
10. Shaikh ZG, Li C, Li Y. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): review of clinical, radiographic and high-resolution computed tomography (HRCT). *Adv Comp Tomogr* 2016; 5: 19–29.
11. Sousa C, Rodrigues M, Carvalho A et al. Diffuse smoking-related lung diseases: insights from a radiologic-pathologic correlation. *Insights Imaging* 2019; 10: 73.
12. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.

11. LIMFOIDINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA

Apibrėžimas. Limfoidinė intersticinė pneumonija (sinonimas – limfocitinė intersticinė pneumonija) – tai plaučių liga, kuriai būdinga difuzinė limfocitinė alveolių sienelių infiltracija. Nežinomos kilmės limfoidinė intersticinė pneumonija (LIP) vadinama idiopatine limfoidine intersticine pneumonija (ILIP) (žr. 2 skyrių „Intersticinių plaučių ligų klasifikacija“ ir 2–3 lentelę).

Svarbu prisiminti, kad LIP yra ir klinikinė sąvoka (idiopatinė LIP yra ligos diagnozė), ir plaučių pažeidimo morfologinė išraiška (limfoidine intersticine pneumonija gali pasireikšti ne tik ILIP, bet ir kitos ligos).

Ligos paplitimas. Sergamumas LIP nežinomas.

Rizikos veiksniai. LIP gali pasireikšti jungiamojo audinio liga (reumatoidinis artritas, Sjogreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė), ŽIV infekcija, imuniteto nepakankamumą sukeliančios ligos (limfoma, hipogamaglobulinemija), alogeninė kaulų čiulpų transplantacija ir kt. Manoma, kad LIP yra nespecifinio imuninės sistemos atsako į įvairius stimulus išraiška. Idiopatinės LIP rizikos veiksniai nežinomi. Daroma prielaida, kad ILIP yra autoimuninė liga.

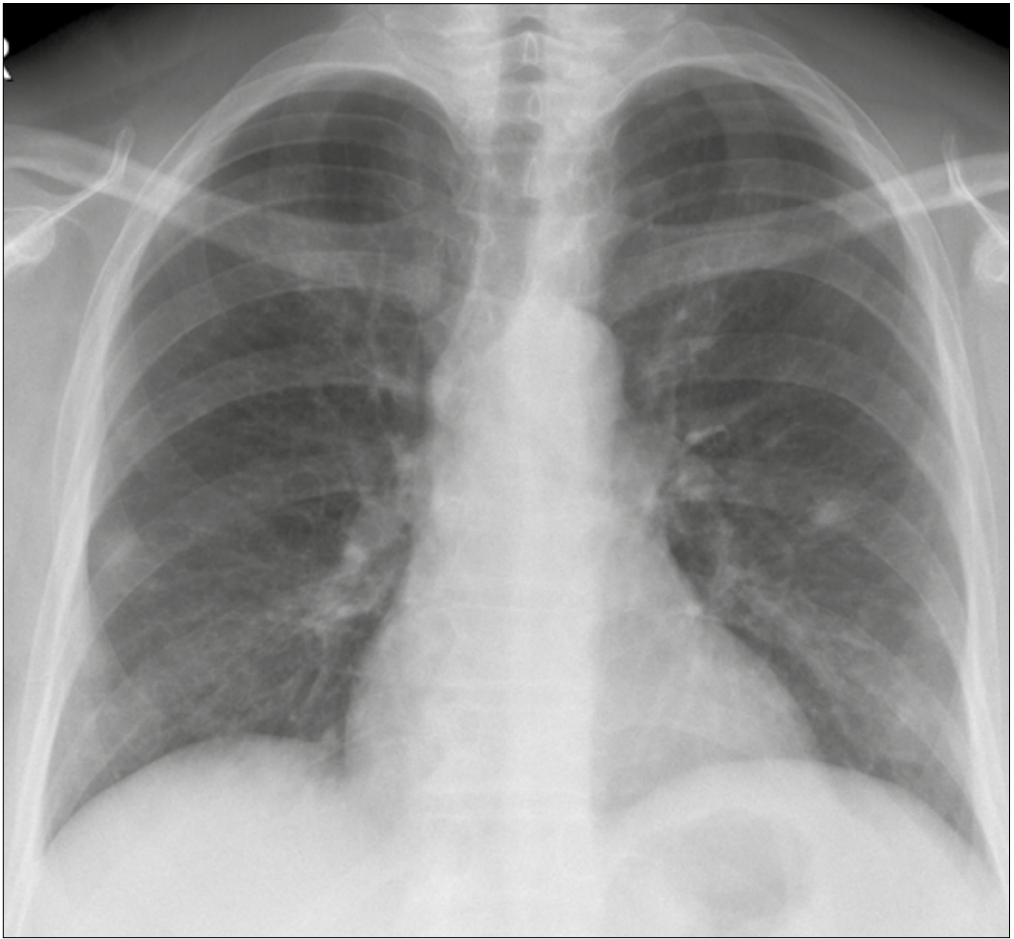
Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. LIP būdinga polimorfiškų limfocitų ir plazminių ląstelių intiltracija į alveolių sienes. Gali būti limfoidinių folikulų ir pavienių granulomų. Esant vėlyvajai stadijai gali būti židininė plaučių fibrozė, retai – patologinis plaučių korėtumas.

Kada įtarti LIP. LIP reikėtų įtarti asmeniui, kuris skundžiasi dusuliu, kai krūtinės ląstos kompiuterinės tomogramos (KT) vaizduose matoma difuzinių matinio stiklo vaizdo pokyčių ir smulkių židinių plaučiuose, ypač asmenims, sergantiems ŽIV infekcija, jungiamojo audinio liga, kraujo liga.

Klinikiniai limfoidinės intersticinės pneumonijos požymiai. Kliniškai LIP pasireiškia palyginti lėtai progresuojančiu dusuliu, sausu kosuliu. Gali būti karščiavimas, svorio kritimas, prakaitavimas, nuovargis, auskultuojant plaučius – krepitacija.

Gali būti restriktinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas ir pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai limfoidinės intersticinės pneumonijos požymiai. LIP radiologinis pasireiškimas yra nespecifiškas. Krūtinės ląstos rentgenogramose gali būti matoma pa-



11–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Abiejų plaučių apatinių dalių periferinėse srityse matomi mažo ir vidutinio intensyvumo ne visai ryškių ribų židiniai.

vienių židinių (žr. 11–1 pav.). Ligai progresuojant atsiranda abiejų plaučių difuzinių pritemimo plotų (žr. 11–3 pav.). Krūtinės ląstos KT vaizduose gali būti matomi įvairaus dydžio matinio stiklo vaizdo plotai abiejuose plaučiuose, dauginiai smulkūs židiniai (centrilobulinis ir subpleurinis išsidėstymas), pavienės cistos, rečiau – paryškėjusios intraskiltelinės pertvarėlės (žr. 11–2 pav. ir 11–4 pav.).

LIP diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligonii, kuriam įtariama LIP, rekomenduojama atlikti bronchoskopinę plaučių biopsiją (pirmojo pasirinkimo tyrimas – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija), bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį, imunologinį ir mikrobiologinį tyrimus.

Idiopatinė LIP diagnozuojama, kai be aiškios priežasties pasireiškia progresuojantis dusulys, KT vaizduose matomas abiejų plaučių difuzinis oringumo sumažėjimas (dažniausiai matinio stiklo vaizdo intensyvumo) ir yra tipišku plaučių biopsinės medžiagos radinių.

Nors BAL skystyje randama daug limfocitų, tai yra nespecifinis radinys ir jo nepakanka LIP patvirtinti. Tačiau BAL būtinas siekiant atskirti nuo infekcijos ir kitų ligų.

Idiopatinę LIP būtina diferencijuoti nuo plaučių pažeidimo sergant jungiamojo audinio liga (JAL), intersticinės pneumonijos su autoimunیتeto požymiais (IPAP), ŽIV infekcijos, leukemijos, limfomos, imunodeficito būklių.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija (Pneumonia interstitialis lymphoides idiopathica). J84.8.

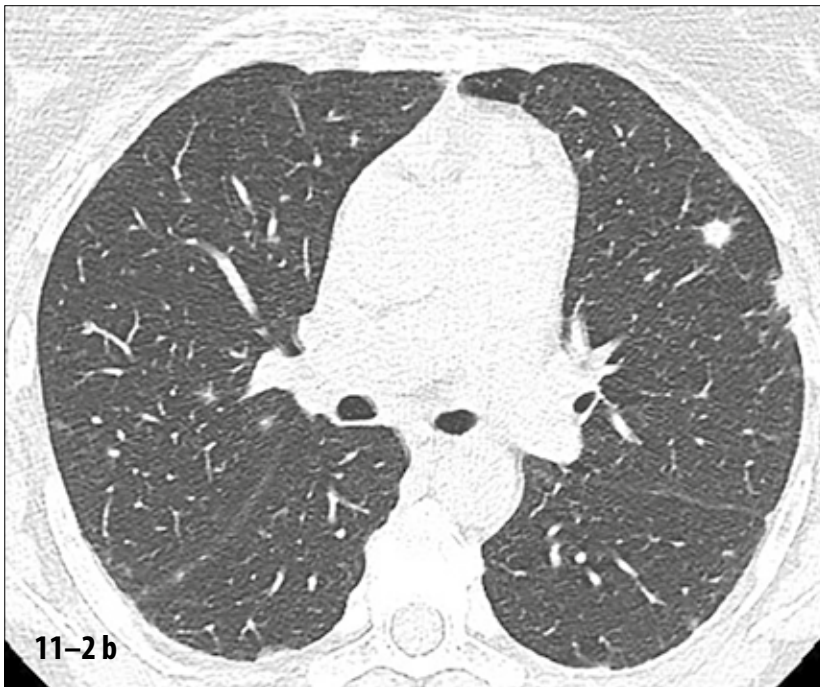
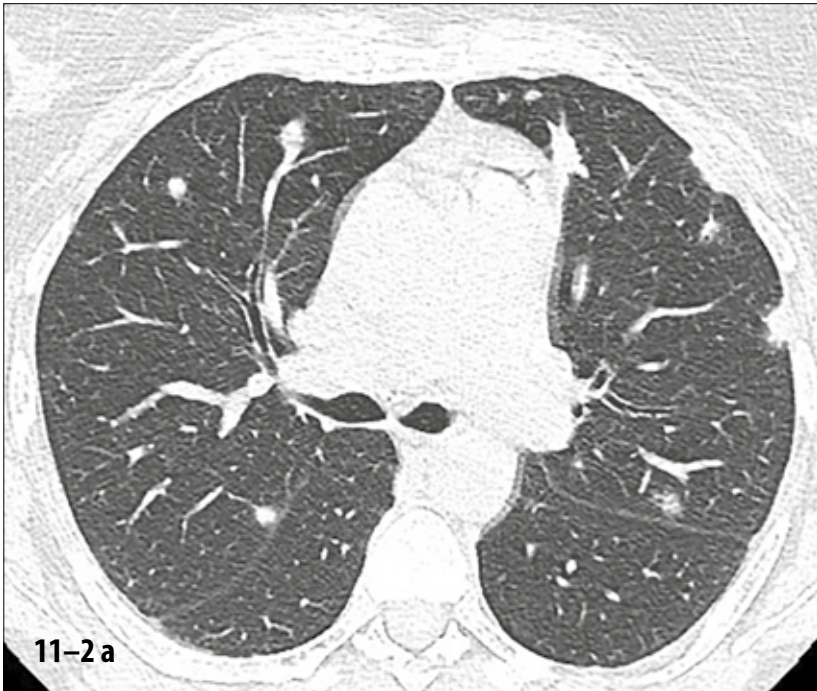
Limfoidinė intersticinė pneumonija, susijusi su ŽIV (Pneumonia interstitialis lymphoides associata cum viro immunodeficientiae hominis). J84.8. Rašoma, kai yra histologinių LIP požymių ligoniii, sergančiam kita liga (pvz., ŽIV).

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus LIP būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei to dar nepadaryta. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – iširti arterinio kraujo dujas.

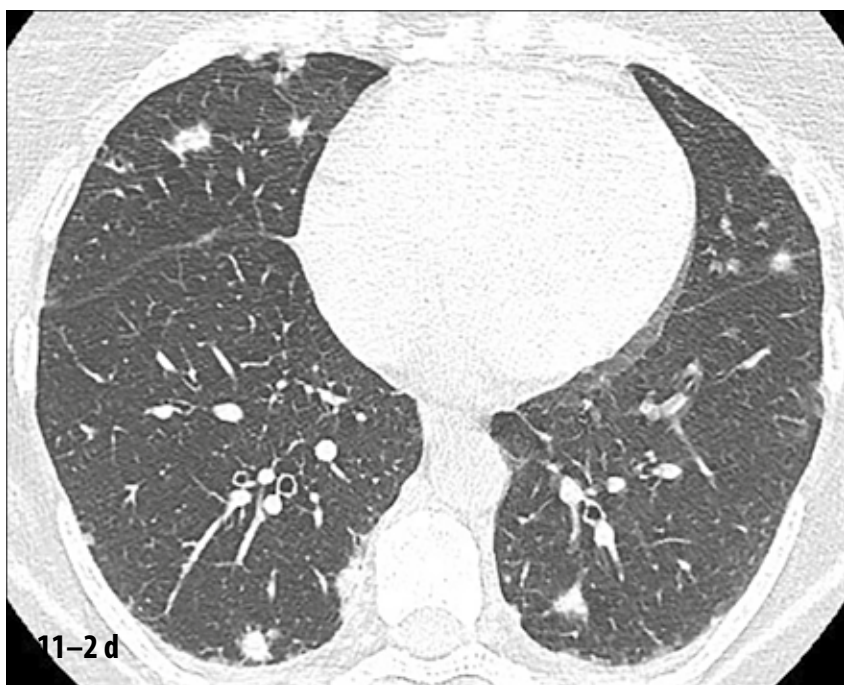
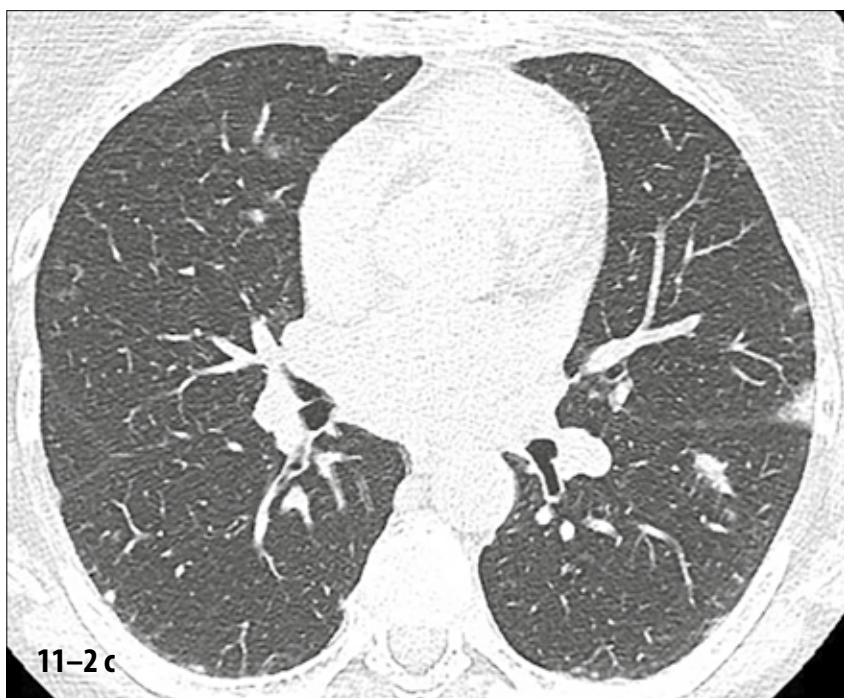
Gydymas. Standartinio LIP gydymo nėra. Gydoma simptomiškai, skiriama geriamojo prednizolono 0,75–1 mg/kg per dieną 8–12 savaičių ar iki būklė stabilizuosis. Paskui prednizolono paros dozė mažinama iki 0,25 mg/kg ir tęsiama dar 6–12 savaičių. Gydoma su LIP susijusi liga (jeigu ji žinoma).

Ligos eiga ir prognozė. Ligos prognozė įvairi, nenuspėjama. Gali būti savaiminė remisija. Dažniausiai liga pamažu progresuoja, atsiranda plaučių fibrozė, limfoma (maždaug 5 proc. atvejų). Apie trečdalį visų ILIP sergančių asmenų miršta per keletą metų nuo ligos pradžios.

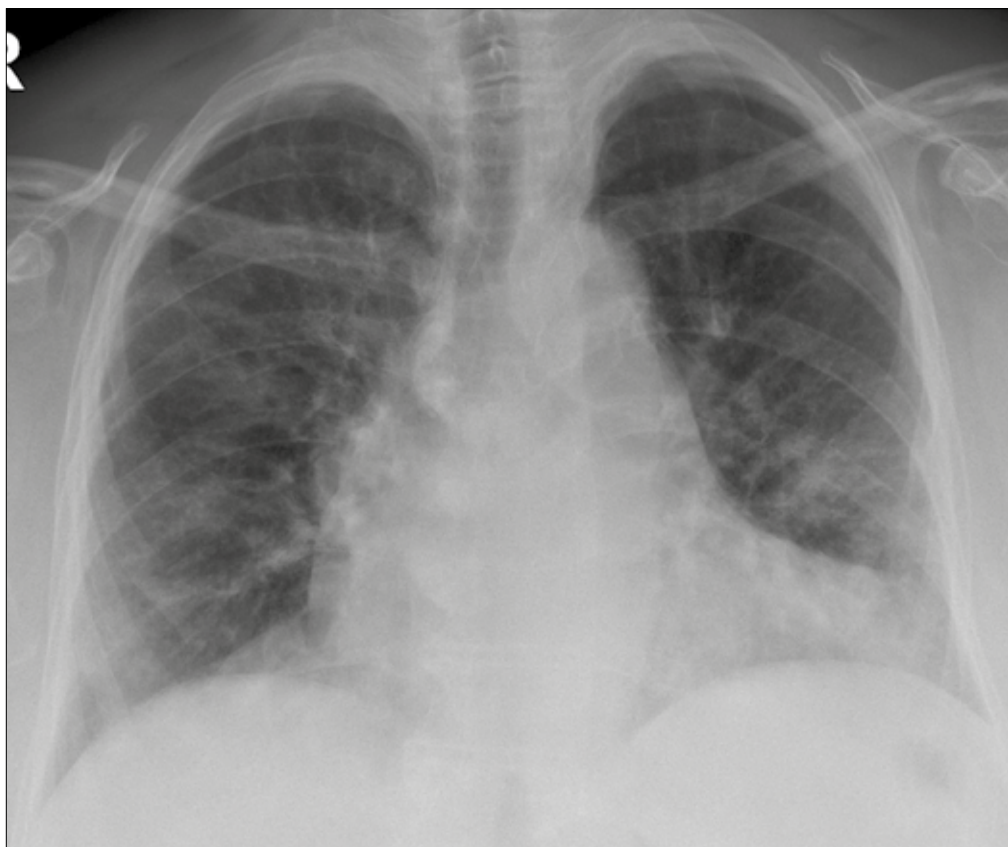
Stebėjimas. LIP stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per metus ligonį turi konsultuoti gydytojas pulmonologas. Svarbu prisiminti, kad LIP gali pasireikšti limfoma, imunodeficito būklė, JAL, IPAP. Todėl ligonį, kuriam diagnozuota LIP, būtina toliau stebėti ir, jei reikia, papildomai tirti.



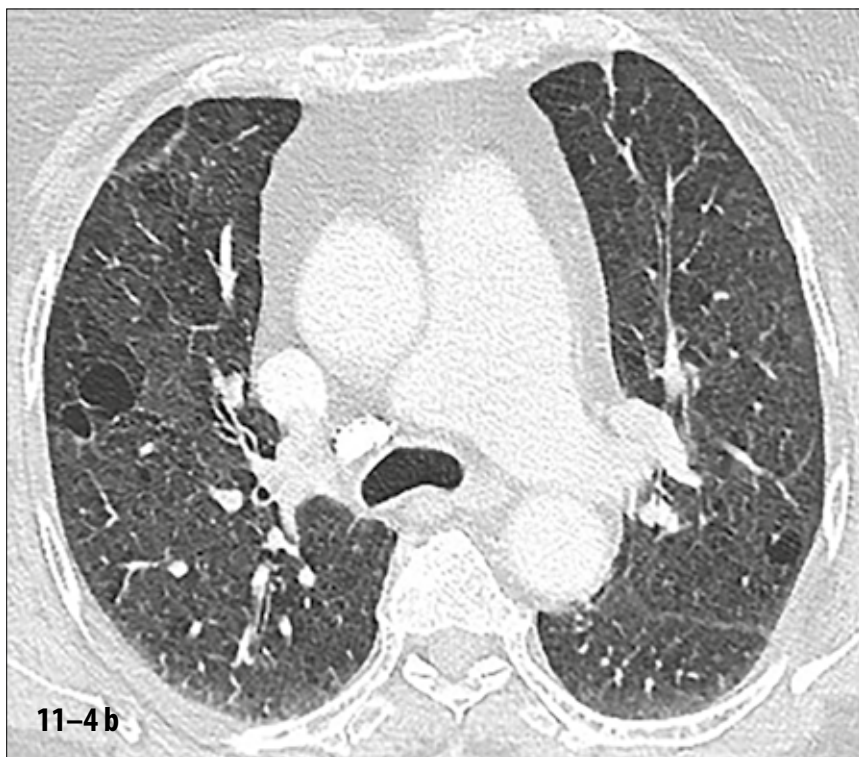
11-2 a, b, pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Abiejų plaučių subpleurinėse srityse matomi dauginiai židiniai, centre – solidiniai, periferinėse srityse – matinio stiklo tankio.



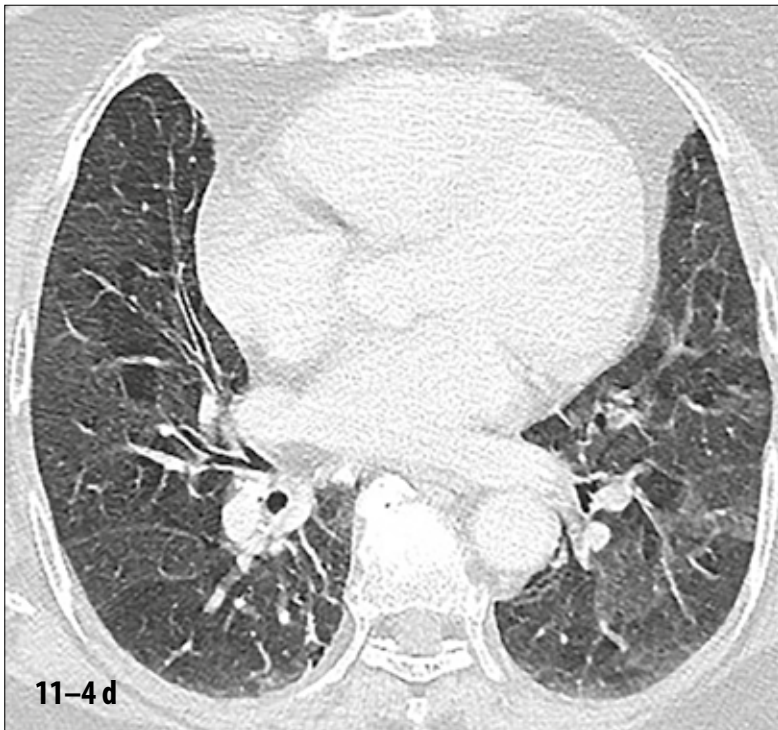
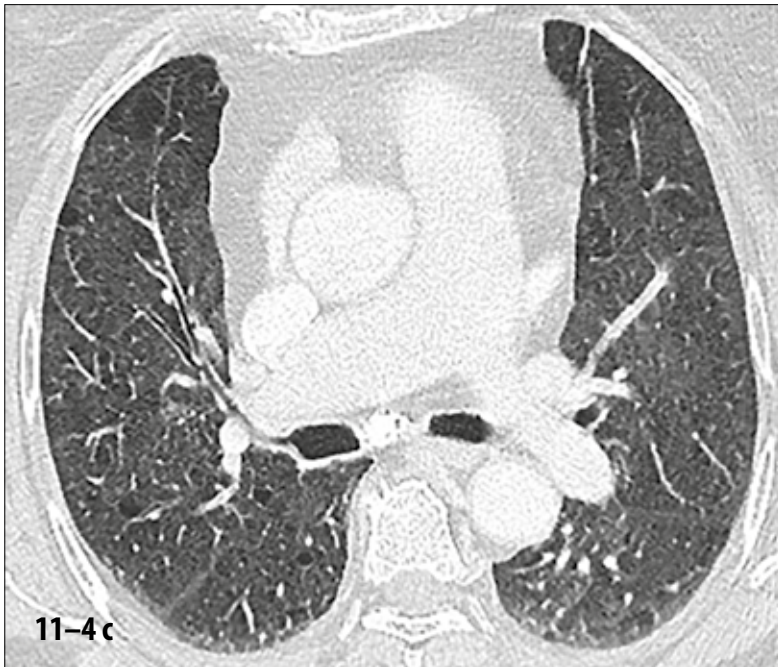
11-2 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Abiejų plaučių subpleurinėse srityse matomi dauginiai židiniai, centre – solidiniai, periferinėse srityse – matinio stiklo tankio.



11–3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Abiejų plaučių vidurinėse ir apatinėse dalyse matomi nedaug padidėjusio tankio – matinio stiklo vaizdo – susiliejęs plotai.



11-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Matinio stiklo vaizdo plotai abiejuose plaučiuose. Paviinės smulkios cistos.



11-4 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Limfoidinė intersticinė pneumonija. Matinio stiklo vaizdo plotai abiejuose plaučiuose. Paviinės smulkios cistos.

Literatūra

1. Chitnis A, Vyas PK, Chaudhary P, Ghatavat G. Case-based discussion: lymphocytic interstitial pneumonia a rare presentation in an immunocompetent adult male. *Lung India* 2015; 32: 500–504.
2. Ferguson EC, Berkowitz EA. Lung CT: Part 2, The interstitial pneumonias. Clinical, histologic, and CT manifestations. *AJR* 2012; 199: W464–W476.
3. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87–111.
4. Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology* 2016; 21: 600–614.
5. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2016; 37: 463–474.
6. Sasikumar C, Utpat K, Joshi JM. Idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia. *Med J DY Patil Vid-yapeeth* 2018; 11: 363–365.
7. Shaikh ZG, Li C, Li Y. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): review of clinical, radiographic and high-resolution computed tomography (HRCT). *Adv Comp Tomogr* 2016; 5: 19–29.
8. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150–2164.
9. Tian X, Yi ES, Ryu JH. Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 450–461.
10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
11. Zdziarski P, Gamian A. Lymphoid interstitial pneumonia in common variable immune deficiency – case report with disease monitoring in various therapeutic options: pleiotropic effects of rituximab regimens. *Front Pharmacol* 2019; 9: 1559.

12. PLAUČIŲ ALVEOLINĖ PROTEINOZĖ

Apibrėžimas. Plaučių alveolinė proteinozė (PAP) – nežinomos kilmės plaučių liga, kuriai būdingas surfaktanto fosfolipidų ir baltymų kaupimasis plaučiuose.

Ligos paplitimas. PAP yra labai reta liga, todėl tikslus sergamumas ja nežinomas. Manoma, kad sergamumas PAP yra maždaug 7 atvejai iš 1 mln. gyventojų.

Rizikos veiksniai. PAP skirstoma į pirminę, antrinę ir įgimtą. Pirminė PAP skirstoma į *autoimuninę* (kai susidaro antikūnų prieš granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-KSF)) ir *paveldimą* (dėl įvairių genų, kontroliuojančių surfaktanto baltymų (SP-B, SP-C, ABSA3) bei GM-KSF receptorių ($R\alpha$, $R\beta$) sintezę, mutacijų). Autoimuninė PAP forma yra pati dažniausia (apie 90 proc. atvejų). Paveldima PAP pasitaiko rečiau negu 5 proc. atvejų. Sergant pirmine PAP sutrinka alveolinių makrofagų brendimas, ir tai lemia nevisavertę jų funkciją.

Antrinė PAP gali būti sergant kraujo ligomis (leukemija, limfoma, mielodisplazijos sindromu), piktybiniais navikais, esant imunodeficitu būklėms, įkvėpus neorganinių (pvz., silicio) dulkių, toksinių medžiagų garų, esant infekcijai. Antrinė PAP pasitaiko retai (<10 proc. visų PAP atvejų). Sergant antrine PAP (pvz., dėl įkvėptų dulkių ar kraujo ligos) sutrinka alveolinių makrofagų funkcija, dėl to jie nesugeba pašalinti perteklinio surfaktanto.

Įgimtą PAP sukelia įvairių genų, kontroliuojančių surfaktanto baltymų ir GM-KSF receptorių sintezę, mutacijos. Įgimta PAP pasitaiko labai retai (<1 proc. visų PAP atvejų). Ja dažniausiai serga naujagimiai. Liga pasireiškia respiracinio distreso sindromu per kelis mėnesius nuo gimimo. Prognozė bloga, greitai mirštama.

Veikiant pirmiau aprašytiems rizikos veiksniams, makrofagai nesugeba pašalinti alveolėse besikaupiančio surfaktanto, jų baktericidinės savybės yra blogesnės. Surfaktantui susikaupus alveolėse, sutrinka dujų apykaita.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Būdingiausias požymis – neląstelinio surfaktanto prisipildžiusios alveolės ir bronchiolės. Nesant infekcijos požymių, uždegiminės infiltracijos nebūna. Plaučių struktūra dažniausiai nepažeista. Specialiais dažymo būdais išskiriama, kad alveolėse susikaupusi medžiaga yra PAS (*periodic acid Schiff*) teigiama, joje yra cholesterolio, surfaktanto baltymo A ir C. Fibrozė plaučiuose formuojasi retai, kai liga yra vėlyvųjų stadijų.

Kada įtarti PAP. PAP reikėtų įtarti, kai ligonį kelis mėnesius ar ilgiau vargina dusulys, sumažėjęs fizinis pajėgumas, svorio kritimas ir krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose matoma dauginių infiltratų, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystis yra drumstas ar balkšvas.

Klinikiniai PAP požymiai. Dažniausiai serga vidutinio (30–50 m.) amžiaus asmenys, kiek dažniau vyrai. Klinikiniai simptomai gali būti įvairūs – kosulys, dusulys, skrepliavimas, nuovargis, kūno svorio mažėjimas. Ligos simptomai dažniausiai prasideda ir stiprėja palaipsniui, trunka nuo kelių iki keliolikos mėnesių. PAP pirmą kartą gali pasireikšti respiracine infekcija. Tokiu atveju gana dažnai PAP klaidingai vertinama kaip pneumonija.

Iki trečdaliao visų atvejų ligos pradžioje nėra jokių klinikinių simptomų. Objektivaus tyrimo duomenys dažniausiai neinformatyvūs. Gali būti girdima krepitacija.

Daugumai PAP sergančių ligonių būna sumažėjusi dujų difuzija plaučiuose ir restrikcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas.

Radiologiniai PAP požymiai. Krūtinės ląstos rentgenogramose matoma susiliejančių neaiškių ribų pritemimų, daugiau plaučių šaknų srityse ir apatinėse plaučių dalyse (žr. 12–1 pav. ir 12–3 pav.). Pokyčiai panašūs į būdingus plaučių edemai, bet jie yra nespecifiniai. Krūtinės ląstos KT vaizduose PAP būdinga aiškių ribų susiliejančios matinio stiklo vaizdo plotai (vadinamasis geografinis vaizdas), kuriuose matomos paryškėjusios tarpuskiltelinės ir intraskiltelinės pertvaros (vadinamasis netvarkingo grindinio vaizdas), gali būti orinių bronchogramų (žr. 12–2 pav. ir 12–4 pav.).

PAP diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Visiems ligoniams, kuriems įtariama PAP, būtina atlikti bronchoskopiją ir diagnostinį BAL. Bronchoskopuojant patologinių pokyčių nematoma. PAP būdingas drumstas balkšvos spalvos BAL skystis. Jame gausu neląstelinės medžiagos, būna padidėjęs makrofagų (monocitų) ir limfocitų skaičius. Makrofagai yra „putoti“ (prisipildę lipidų pūslelių), gerokai didesni negu įprasta. BAL skysčio neląstelinė medžiaga yra PAS teigiama, surfaktanto baltymų A ir D kiekis padidėjęs. Tiriant elektroniniu mikroskopu matomos sulipusios membraninės (plokštelinės) struktūros. Jei BAL skysčio pokyčiai nepakankamai informatyvūs, reikėtų atlikti bronchoskopinę plaučių biopsiją.

PAP diagnostikos kriterijai. Plaučių alveolinės proteinozės diagnozė patvirtinama remiantis tipiškais plaučių radiniais krūtinės ląstos KT vaizduose ir būdingais BAL skysčio pokyčiais arba plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo duomenimis.

Autoimuninę PAP galima diferencijuoti nuo kitų PAP formų aptikus antikūnų prieš GM-KSF kraujo serume, o paveldimą PAP – atlikus genetinį tyrimą dėl mutacijų CSF-2RA, CSF2RB ir GM-KSF IL-3, IL-5 receptoriuje.

Diagnozavus PAP visais atvejais ligonį būtina iširti dėl galimos pirminės ligos (kraujo ligos, imunodeficito būklės).

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Plaučių alveolinė proteinozė (Proteinosis alveolaris pulmonum). J84.0.

Autoimuninė plaučių alveolinė proteinozė (Proteinosis alveolaris pulmonum autoimmuna). J84.0. Rašoma, kai kraujo serume aptikta labai padidėjusi antikūnų prieš GM-KSF koncentracija.

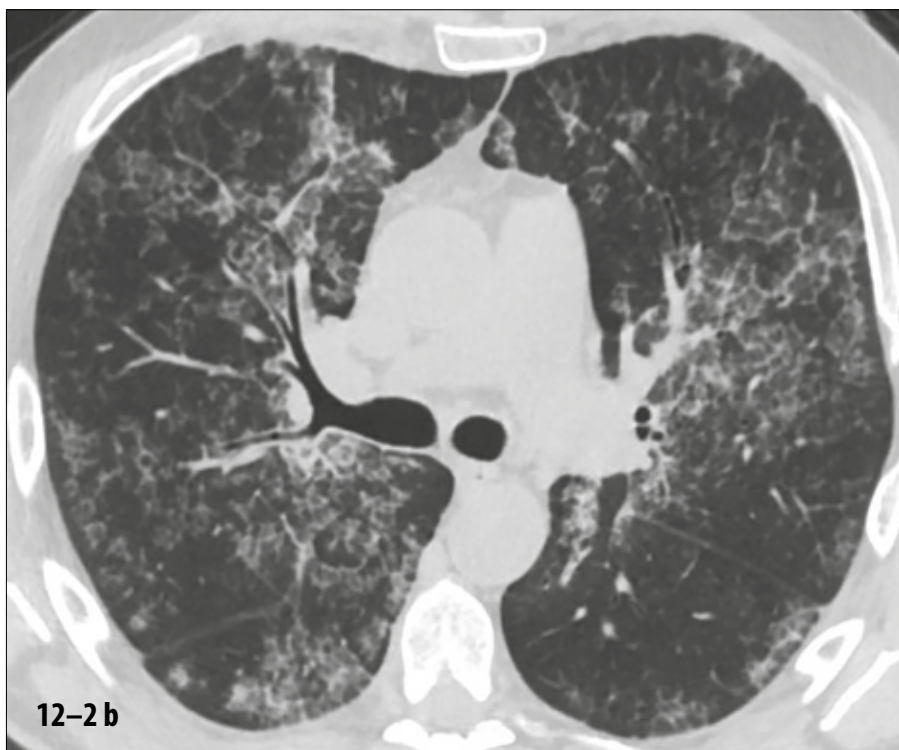
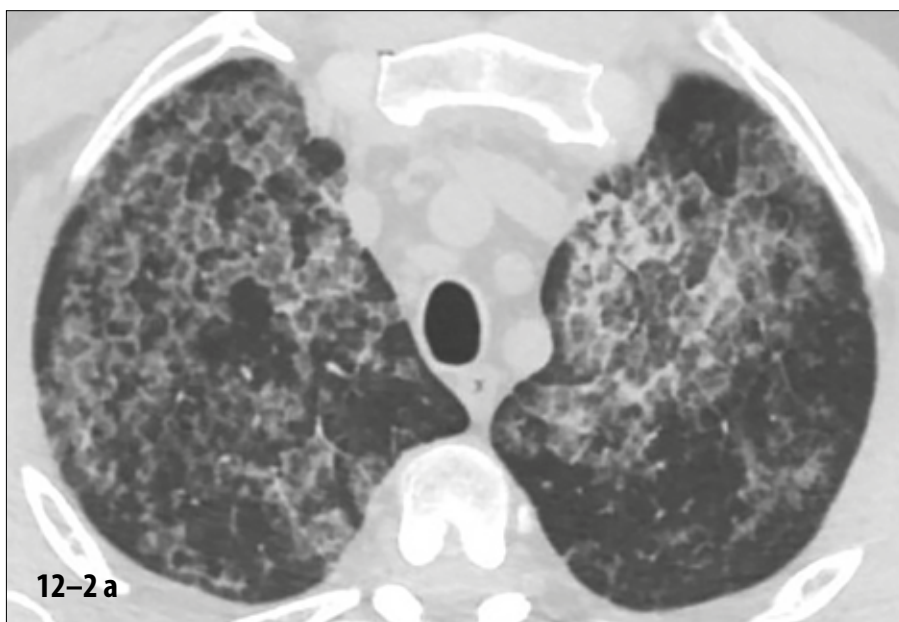


12–1 pav. Priekinė krūtinės ąstos rentgenograma. Plaučių alveolinė proteinozė. Abiejuose plaučiuose, daugiau priešakinėse ir centrinėse dalyse, difuziškai sumažėjęs plaučių oringumas. Paryškėjusios pertvarėlės (švelnus tinklelis, kilpėtumas). Išlikęs įprastinis oringumas pamatinėse ir kostodiafragminių sinusų srityse.

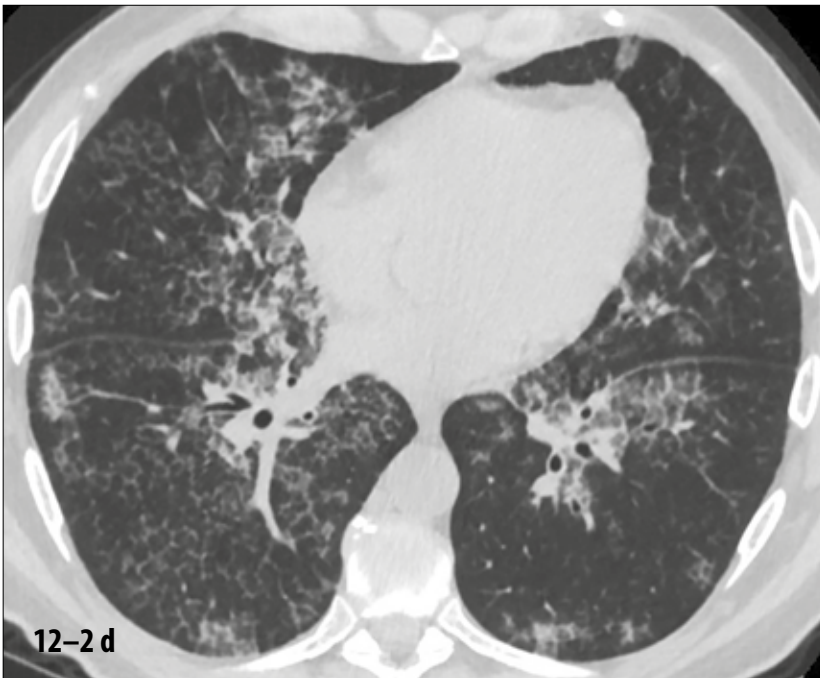
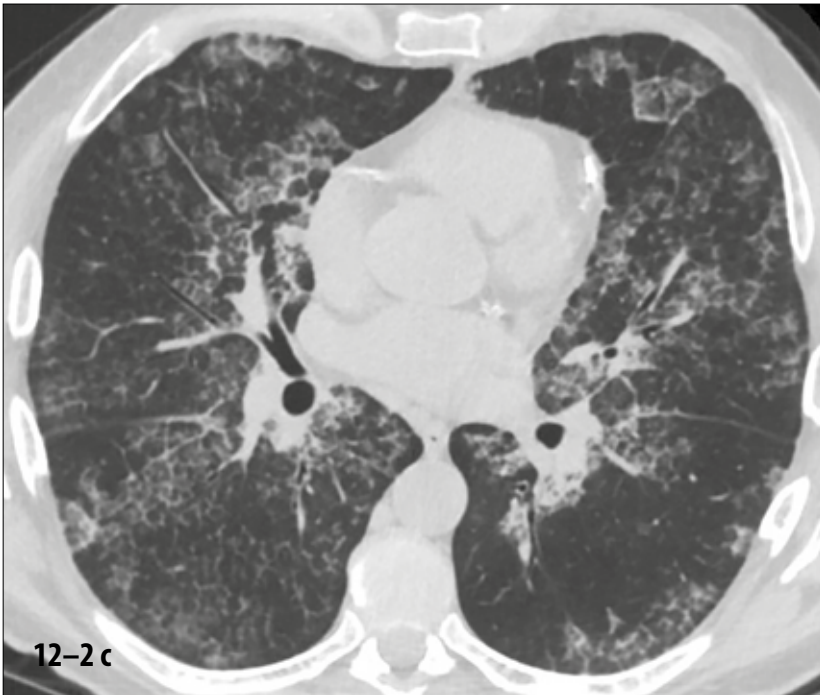
Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus PAP būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei to dar nebuvo padaryta. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Gydymas simptominis, nestandartizuotas. Kai ligos eiga sunki, yra kvėpavimo nepakankamumas, ligoniams, sergantiems pirmine PAP, atliekamas viso plaučio gydomasis lavažas. Kartais gydomąjį lavažą reikia kartoti kelis kartus.

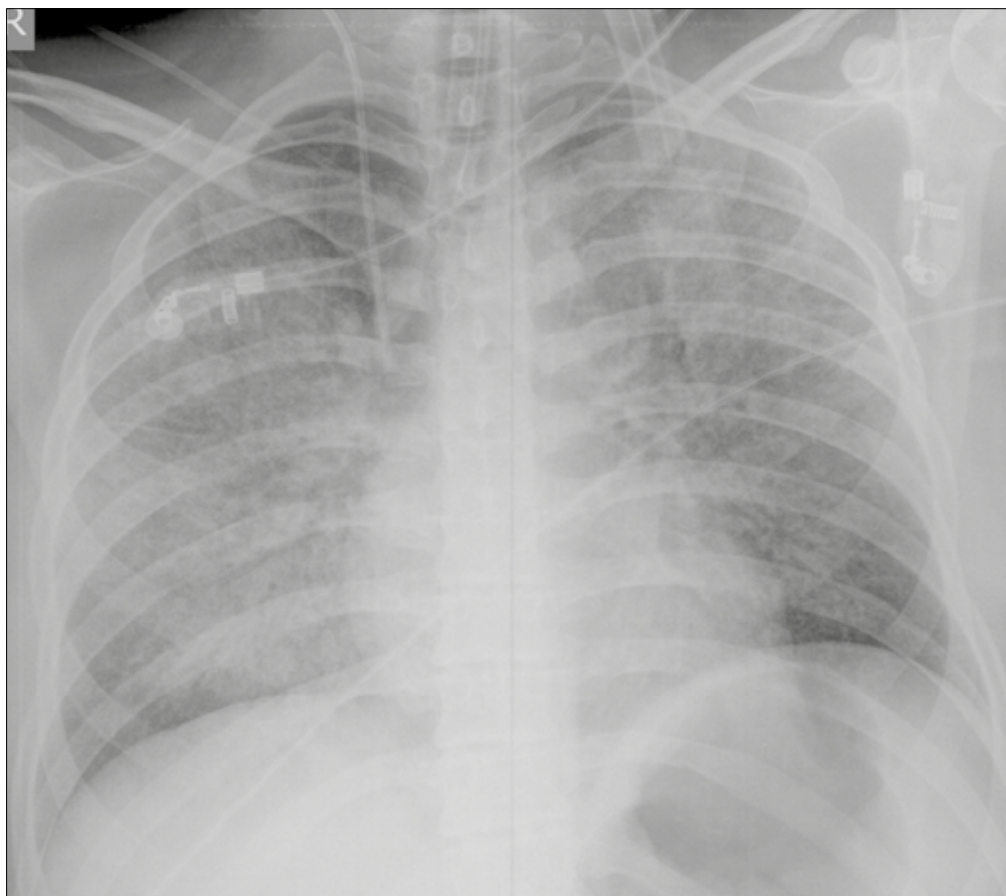
Sergantys autoimunine PAP ligoniai gali būti gydomi į poodį leidžiamu ar inhaliuojamuoju rekombinantiniu GM-KSF. Gydymas nėra standartizuotas. Poodinio GM-KSF dažniausiai iš pradžių skiriama po 250 µg per dieną. Paros dozė palažu (pvz., kas 2 sav.) didinama iki 5–18 µg/kg. Gydoma nuo 3 mėn. iki 12 mėn. Teigiamas poveikis būna maždaug pusei ligonių. Inhaliuojamojo GM-KSF skiriama po 250–500 µg per dieną kiekvieną arba kas antrą savaitę. Gydoma 12–24 sav.



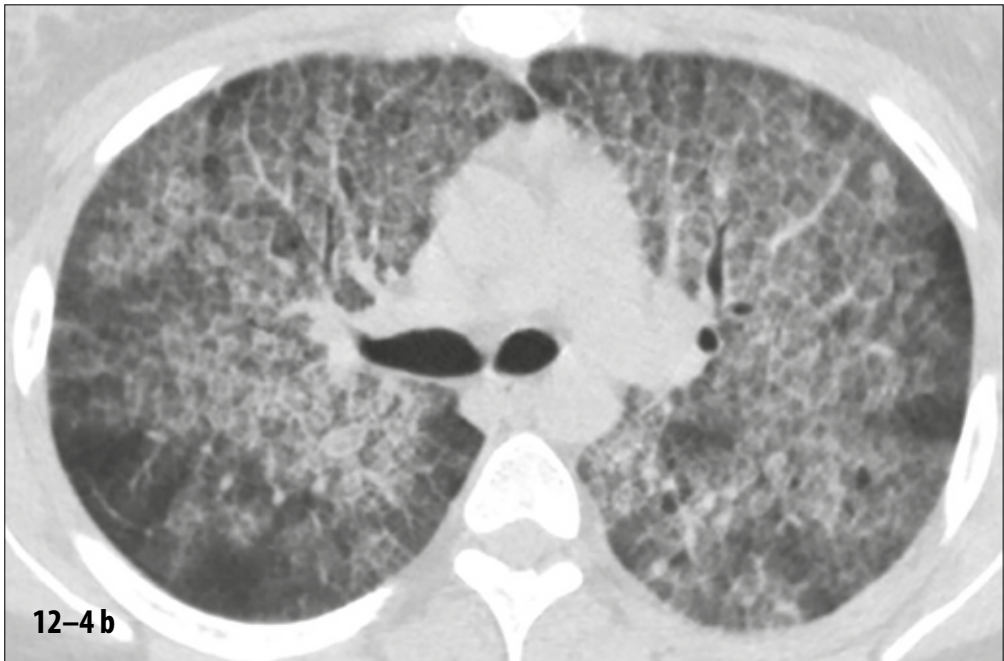
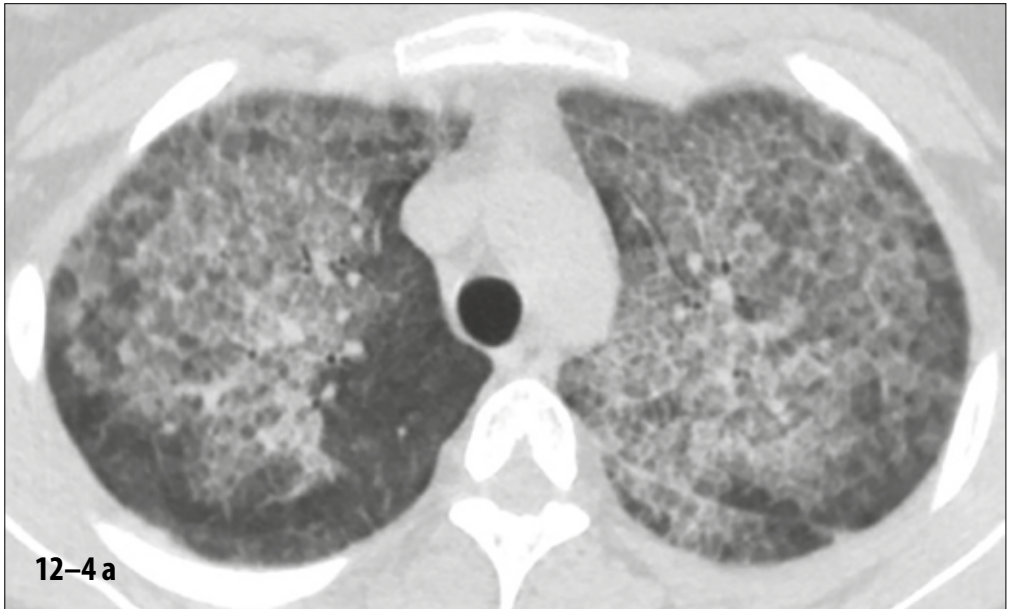
12-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių alveolinė proteinozė. Matomi susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai. Sustorėjusios pertvarėlės – netvarkingo grindinio vaizdas, daugiau centrinėse plaučių dalyse. Mažiau pažeistos subpleurinės, pamatinės sritys.



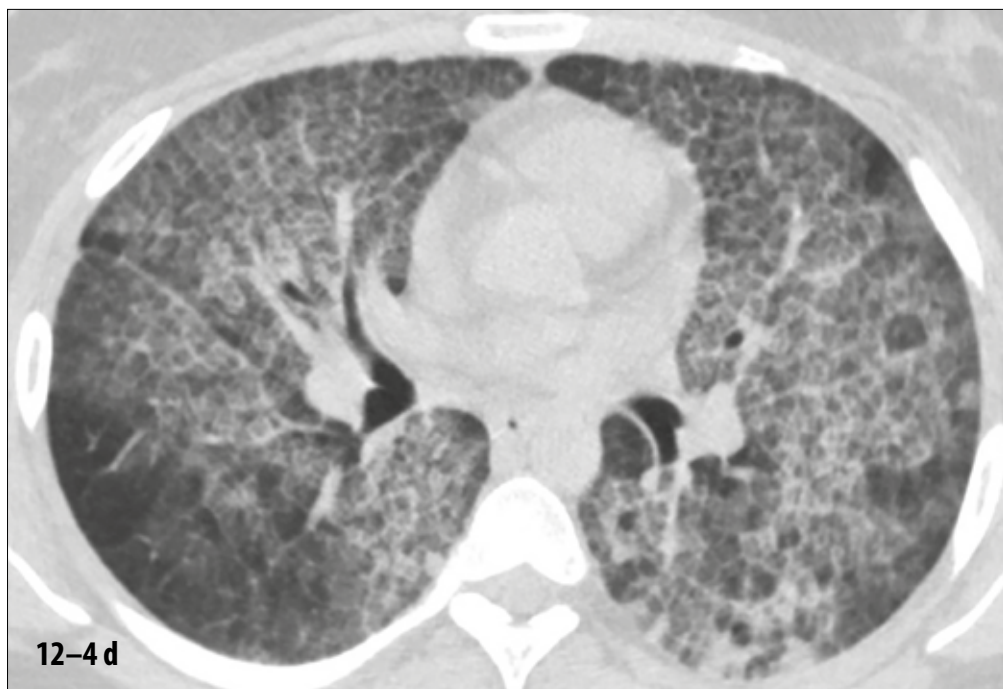
12–2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių alveolinė proteinozė. Matomi susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai. Sustorėjusios pertvarėlės – netvarkingo grindinio vaizdas, daugiau centrinėse plaučių dalyse. Mažiau pažeistos subpleurinės, pamatinės sritys.



12–3 pav. Priekinė krūtinės ąšto rentgenograma. Plaučių alveolinė proteinozė. Difuzinis abiejų plaučių pritemimas. Stipresnis centrinėse dalyse ir silpnesnis periferinėse. Matomos paryškėjusios pertvarėlės.



12-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių alveolinė proteinozė. Difuziškai sumažėjęs abiejų plaučių oringumas. Sustorėjusios pertvarėlės. Pokyčiai mažesni subpleurinėse plaučių srityse.



12-4 c, d pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių alveolinė proteinozė. Difuziškai sumažėjęs abiejų plaučių oringumas. Sustorėjusios pertvarėlės. Pokyčiai mažesni subpleurinėse plaučių srityse.

Gliukokortikoidai sergant autoimunine PAP nepadeda, o tik didina infekcijos riziką. Esami duomenys rodo, kad rituksimabas ir plazmaferezės nėra pakankamai veiksmingos priemonės, kad būtų rekomenduojamos.

Kai ligonis atitinka recipiento kriterijus, gali būti atliekama plaučių transplantacija, nors galimas ligos recidyvas transplantuotuose plaučiuose.

Ligos eiga ir prognozė. Autoimuninės ir paveldimos PAP eiga įvairi, tačiau apskritai nebloga. Dešimt metų išgyvena apie 70 proc. ligonių. Retkarčiais būna savaiminė remisija, kitiems liga yra stabili, esant įvairaus laipsnio kvėpavimo funkcijos sutrikimui. Daliai ligonių liga pamažu progresuoja, formuojasi plaučių fibrozė.

Antrinės ir įgimos PAP prognozė daug blogesnė. Dvejus metus išgyvena apie 40 proc. ligonių. Išgyvenamumo mediana yra mažesnė negu 20 mėnesių.

PAP ligoniams yra didesnė infekcinių (ne tik respiracinių) komplikacijų rizika. Jiems dažnai pasitaiko vadinamosios oportunistinės infekcijos – paprastai nokardiozė, aspergiliozė, mikobakteriozė, ypač antrine PAP sergantiems asmenims. Respiracinės infekcijos sudaro maždaug 20 proc. visų PAP ligonių mirties priežasčių.

Stebėjimas. Ligonis, kuriam diagnozuota PAP, turi būti toliau stebimas gydytojo pulmonologo, o prireikus – pakartotinai ištiriamas dėl galimos priežasties. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per metus. Atvykusiam stebimojo vizito ligoniui atliekamas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas, įtarus kvėpavimo nepakankamumą – arterinio kraujo dujų tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija, o jei reikia (pvz., blogėjant plaučių funkcijos rodikliams) – KT.

Literatūra

1. Frémond M-L, Hadchouel A, Schweitzer C et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. *Thorax* 2018; 73: 590–592.
2. Borie R, Danel C, Debray M-P et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 98–107.
3. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 554–565.
4. Portal JAR. Treatment of adult primary alveolar proteinosis. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 344–349.
5. Skov IR, Bendstrup E, Davidsen JR. Pulmonary alveolar proteinosis – a crazy presentation of dyspnea. *Eur Clin Respir J* 2019; 6: 1552065.
6. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin Chest Med* 2016; 37: 431–440.
7. Šileikienė V, Gruslys V, Zeleckienė I, Zablockis R, Samalavičius R, Danila E. Successful treatment of pulmonary alveolar proteinosis with whole lung lavage and subcutaneous GM-CSF. *Pol Ann Med* 2017; 24: 232–236.
8. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 16.
9. Zablockis R, Nargėla R, Danila E, Žurauskas E, Characiejūtė V. Plaučių alveolių proteinozė. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2006; 9: 3187–3193.

13. PLAUČIŲ LANGERHANSO LĄSTELIŲ HISTIOCITOZĖ

Apibrėžimas. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė (PLLH) – nežinomos kilmės plaučių liga, kuriai būdinga plaučiuose susikaupusios dendritinės ląstelės, fenotipiškai panašios į Langerhanso ląsteles.

Dažniausiai sergama izoliuota PLLH, rečiau plaučių pažeidimas yra sudedamoji sisteminės Langerhanso ląstelių histiocitozės dalis.

Ligos paplitimas. PLLH yra labai reta liga. Tikslus sergamumas ja nežinomas. Įvairių autorių teigimu, ji diagnozuojama 1 žmogui iš 200 000–2 000 000 gyventojų per metus.

Rizikos veiksniai. PLLH etiologija nežinoma. Dažniausiai (daugiau kaip 90 proc. atvejų) serga rūkantys asmenys. Nors PLLH patogenezė tiksliai nežinoma, daugiausia duomenų, kad Langerhanso ląstelių (kurios priklauso monocitų, makrofagų bei dendritinių ląstelių grupei ir atlieka antigeno pateikimo T limfocitams funkciją) kaupimasis plaučiuose yra aktyvi uždegiminė reakcija į dirgiklius, pavyzdžiui, tabako dūmuose esančius antigenus. Aprašyta pavienių atvejų, kai PLLH išsivystė asmenims, sergantiems limfoma ir gydomiems citostatikais bei radioterapija.

Sergant PLLH santykinai dažnai aptinkama BRAF^{V600E} geno mutacija, tačiau šio radio reikšmė ligos eigai ar gydymui kol kas neaiški.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. PLLH būdingas aktyvių Langerhanso ląstelių kaupimasis plaučiuose šalia smulkiųjų kvėpavimo takų. Kartu su kitomis ląstelėmis (eozinofilais, limfocitais, makrofagais ir kt.) jos sudaro infiltratus, kartais – įvairaus (iki 2,0 cm) dydžio (dažniausiai 1–5 mm) mazgus. Langerhanso ląstelės ekspresuoja CD1a žymenį ir Langerhanso ląstelėms specifiską c-tipo lektiną (CD207). PLLH būdingas destruktinis uždegimo pobūdis. Uždegiminės ląstelės pažeidžia bronchiolių sieną, susidaro ertmių.

Būdingas mozaikinis pažeidimo pobūdis – šalia labai pažeistų bronchiolių gali būti mažai pažeistų ar net visai nepažeistų. Rūkančių asmenų plaučiuose aptinkama ir respiracinio bronchiolito požymių. Vėlyvajai ligos stadijai būdingi morfologiniai pokyčiai yra nespecifiniai – fibroziniai. Dažniausiai tiriant plaučius vienu metu aptinkama įvairių (t. y. įvairaus senumo) pokyčių – uždegiminių mazgų, infiltratų, cistų, plaučių korėtumo ir nepažeistų plaučių sričių (ypač apatinėse plaučių dalyse).

Kada įtarti PLLH. PLLH reikėtų įtarti rūkantiems jauniems asmenims, kuriems krūtinės ląstos rentgenogramose ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose yra difuzinių plaučių pokyčių (būdingiausias – židinių ir ertmių derinys).

Klinikiniai PLLH požymiai. Dažniausiai serga 20–40 m. amžiaus žmonės, rečiau vaikai, paaugliai ir senyvi žmonės. Klinikiniai ligos simptomai nespecifiniai – kosulys, dusulys. Iki 25 proc. ligonių jokių klinikinių ligos požymių nebūna. Iki 20 proc. atvejų pirmą kartą liga pasireiškia spontaniniu pneumotoraksu.

Objektyvaus tyrimo duomenys dažniausiai neinformatyvūs. Kai PLLH yra sisteminės ligos dalis, gali būti kitų organų – kaulų, odos, skydliaukės, limfmazgių, kaulų čiulpu, kepenų ir blužnies – pažeidimo simptomų, necukrinis diabetas, nes hipofizėje susikaupta Langerhanso ląstelių.

Būdingiausias plaučių funkcijos sutrikimas – sumažėjusi dujų difuzija (daugiau kaip 80 proc. atvejų). Maždaug trečdaliui ligonių pasireiškia obstrukcinio pobūdžio ventilacinės plaučių funkcijos sutrikimas. Gali būti sumažėjusi gyvybinė plaučių talpa (VC), padidėjęs liekamasis plaučių tūris (RV), tačiau nepakitusi bendroji plaučių talpa (TLC).

Radiologiniai PLLH požymiai. Radiologinis PLLH pasireiškimas priklauso nuo ligos stadijos. Ligos pradžioje matomi židiniai plaučiuose, kurių būna daugiau vidurinėse ir viršutinėse plaučių dalyse (žr. 13–1 pav.). Vėlyvajai stadijai būdingi retikuliniai ir cistiniai plaučių pokyčiai (žr. 13–3 pav.). Krūtinės ląstos KT ypač svarbus PLLH diagnostikos metodas. KT vaizduose aptinkami pokyčiai priklauso nuo ligos stadijos. PLLH būdingas simetrinis viršutinių ir vidurinių plaučių dalių pažeidimas. Ligos pradžioje būna židinių (mazgų), paskui – židinių su ertmėmis juose, vėliau – netaisyklingos formos storasienių cistų, po to – plonasienių cistų, tempimo bronhektazių (žr. 13–2 pav. ir 13–4 pav.). Cistų dydis įvairus, bet dažniausiai jos yra iki 1 cm skersmens. Retkarčiais būna ir matinio stiklo vaizdo plaučių sričių. Paprastai ligoniui, sergančiam PLLH, KT vaizduose matoma ir židinių, ir įvairaus senumo cistinių pokyčių. Nebūdingas (nors galimas) PLLH pasireiškimas plaučiuose – tik židiniai arba tik cistos.

PLLH diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligoniui, kuriam įtariama PLLH, rekomenduojama atlikti bronchoalveolinį lavažą (BAL), BAL skysčio citologinį, imunologinį (taip pat tyrimą dėl CD1a) ir mikrobiologinį tyrimus, bronchoskopinę plaučių kriobiopsiją.

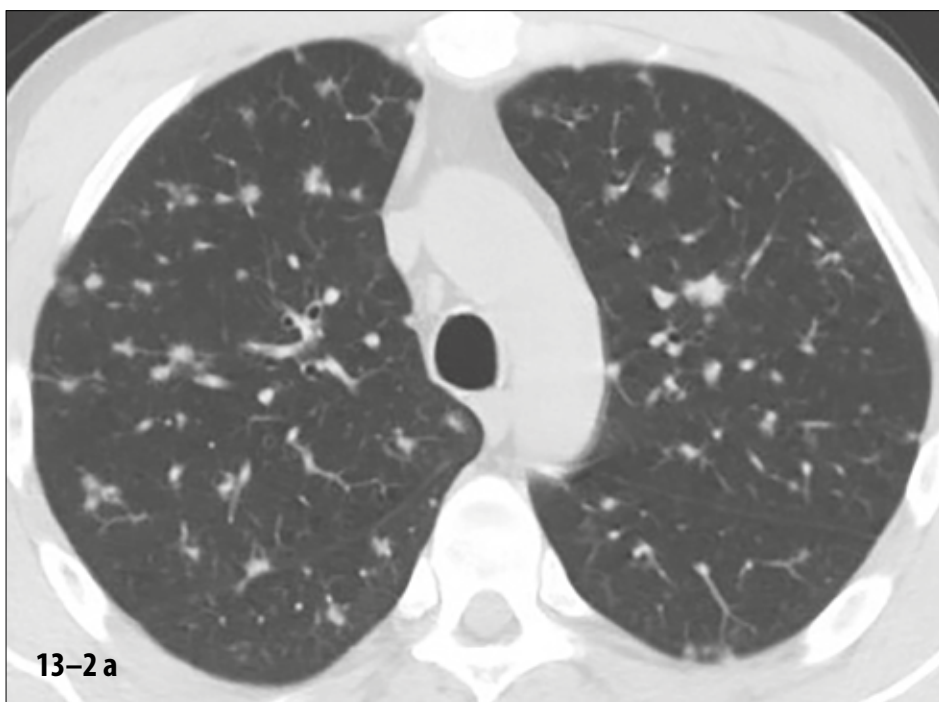
Bronchoskopuojant pataloginių pokyčių nematoma. Nors PLLH būdingas padidėjęs ląstelių, ekspresuojančių CD1a žymenį, skaičius BAL skystyje, tačiau nedaugeliui šia liga sergančių ligonių jis būna padidėjęs. Bronchoskopinės žnyplinės plaučių biopsijos informatyvumas dėl mozaikinio plaučių pažeidimo pobūdžio yra nedidelis.

PLLH diagnostikos kriterijai. Liga diagnozuojama remiantis PLLH būdingais KT plaučių pokyčiais ir padidėjusiu BAL skysčio ląstelių, ekspresuojančių CD1a, kiekiu. Kai CD1a ląstelių yra daugiau kaip 5 proc., PLLH tikimybė yra labai didelė ir diagnozė patvirtinama. CD1a ląstelių kiekis nuo 2 proc. iki 5 proc. gali būti aptiktas ir labai stipriai rūkančiam žmogui, nesergančiam PLLH. Neaiškiais atvejais diagnozė patvirtinama atlikus plaučių biopsiją (pirmojo pasirinkimo biopsijos metodas – bronchoskopinė plaučių kriobiopsija).

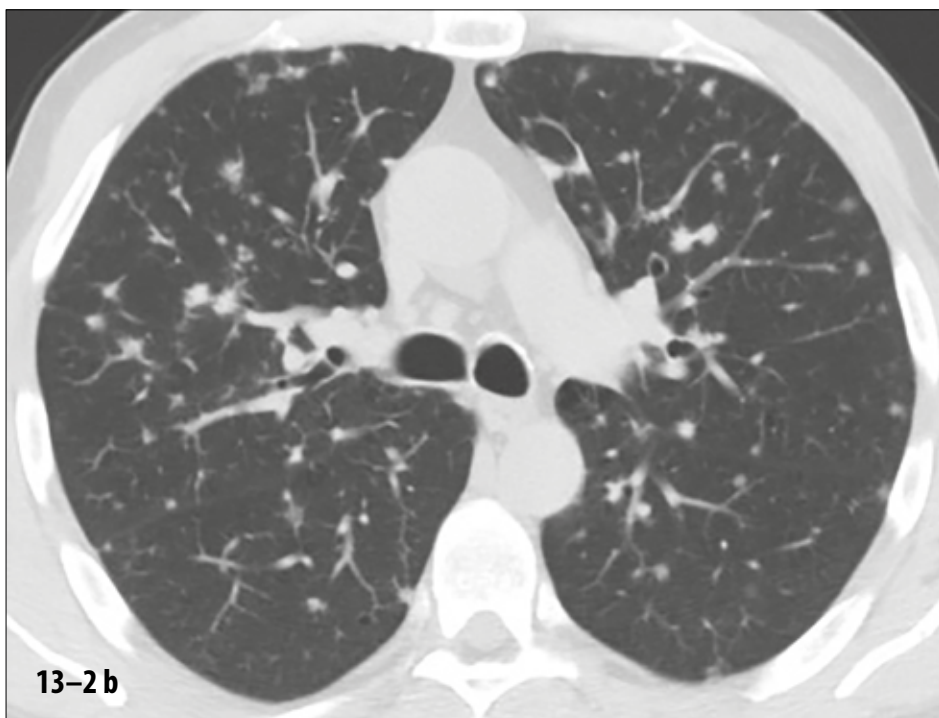
PLLH reikia skirti nuo limfangiolejomiomatozės, granulomatozės su poliangu. PLLH, kaip sisteminės Langerhanso ląstelių histiocitozės dalis, gali būti diagnozuota remian-



13–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. Abiejuose plaučiuose visame plote dauginiai smulkūs židiniai.

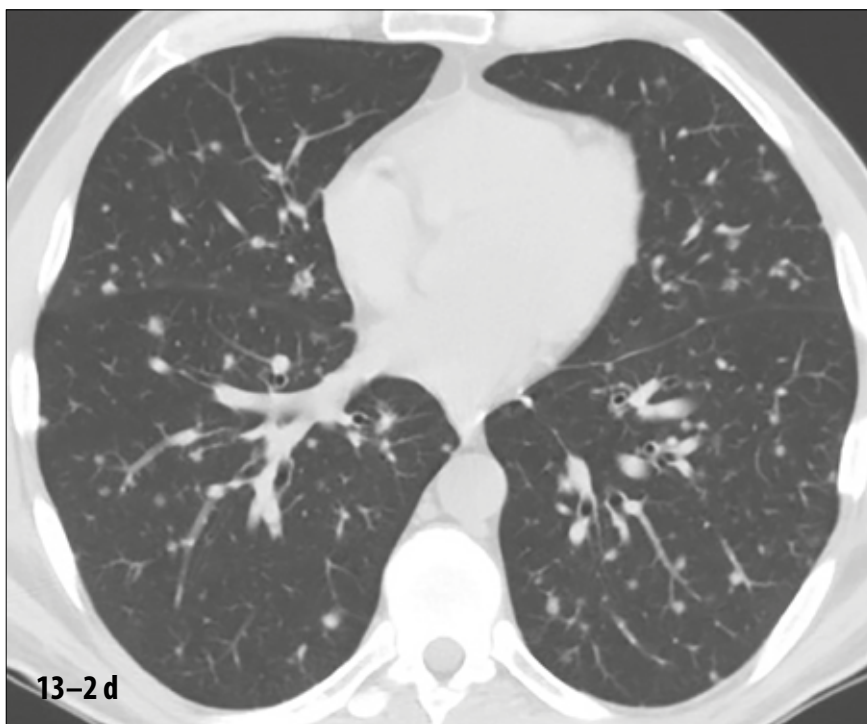
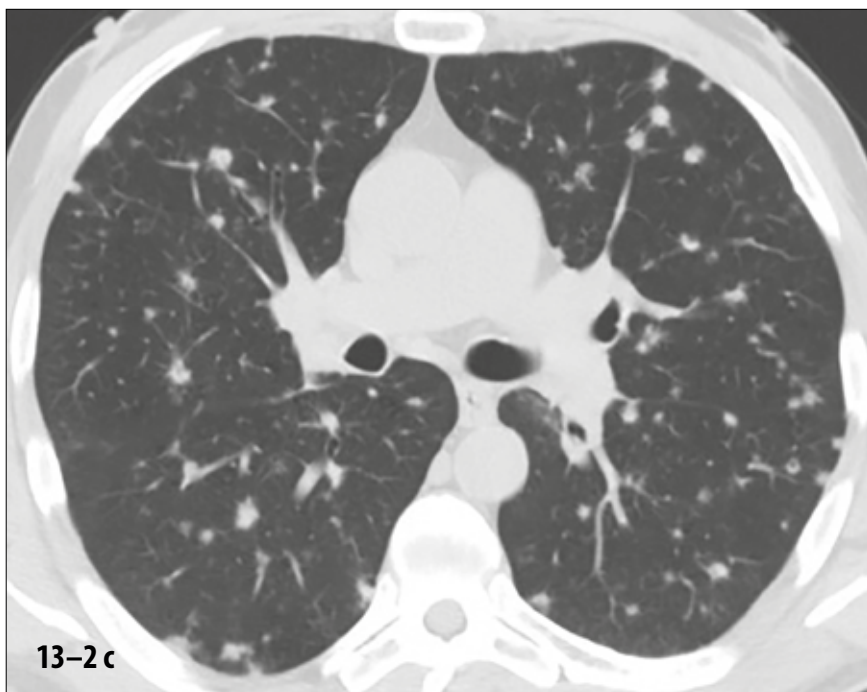


13-2 a



13-2 b

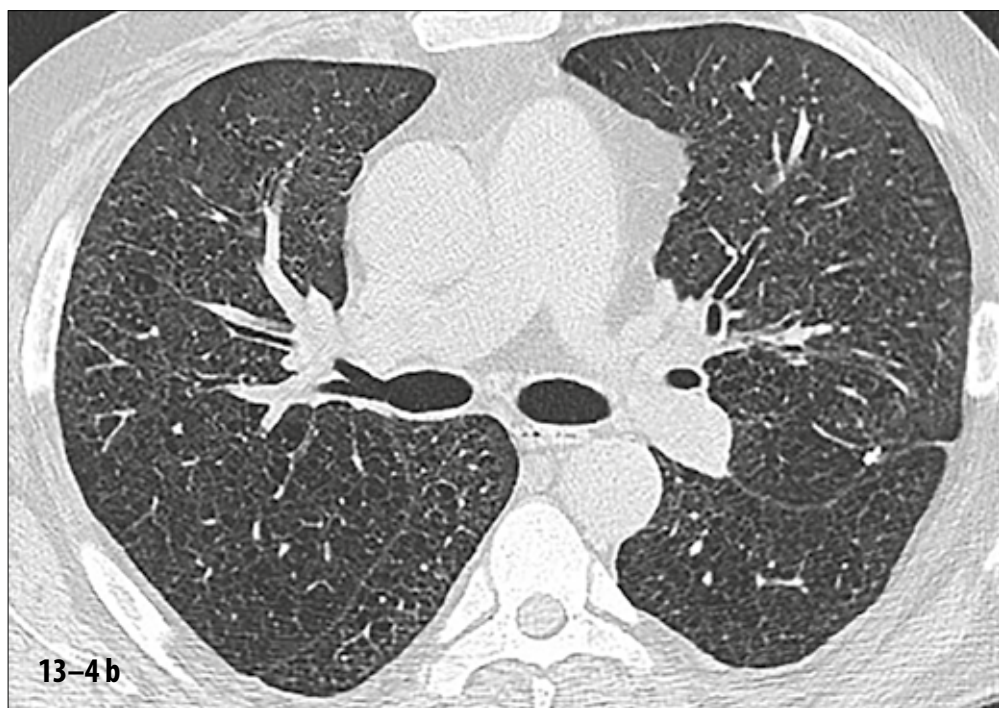
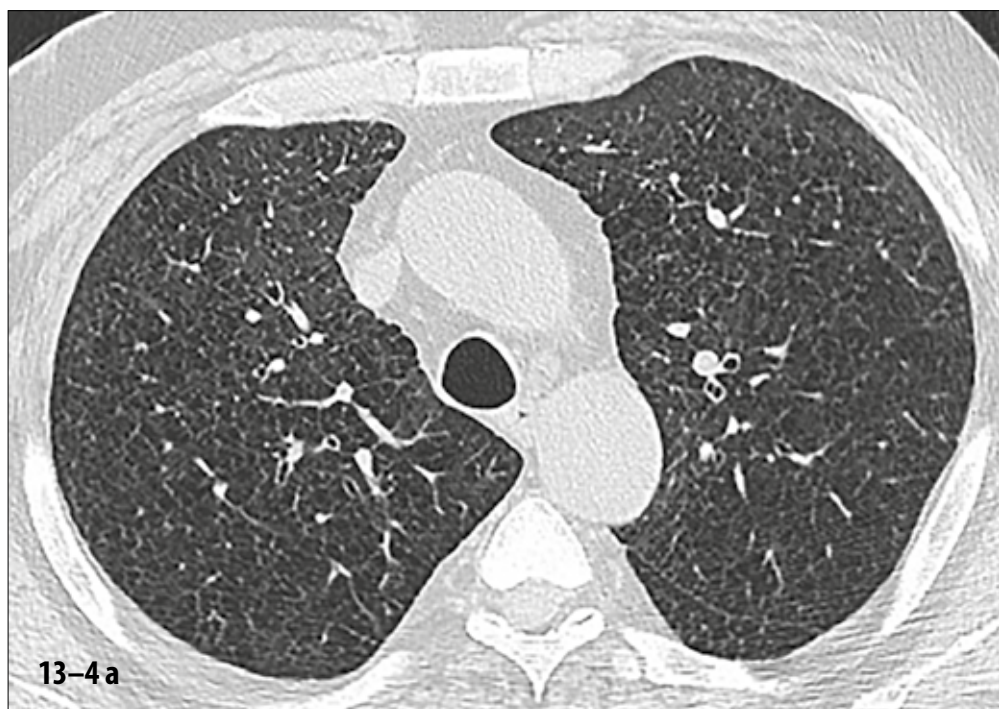
13-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. Abiejuose plaučiuose dauginiai smulkūs židiniai. Aplinkinis plaučių audinys nepakitęs.



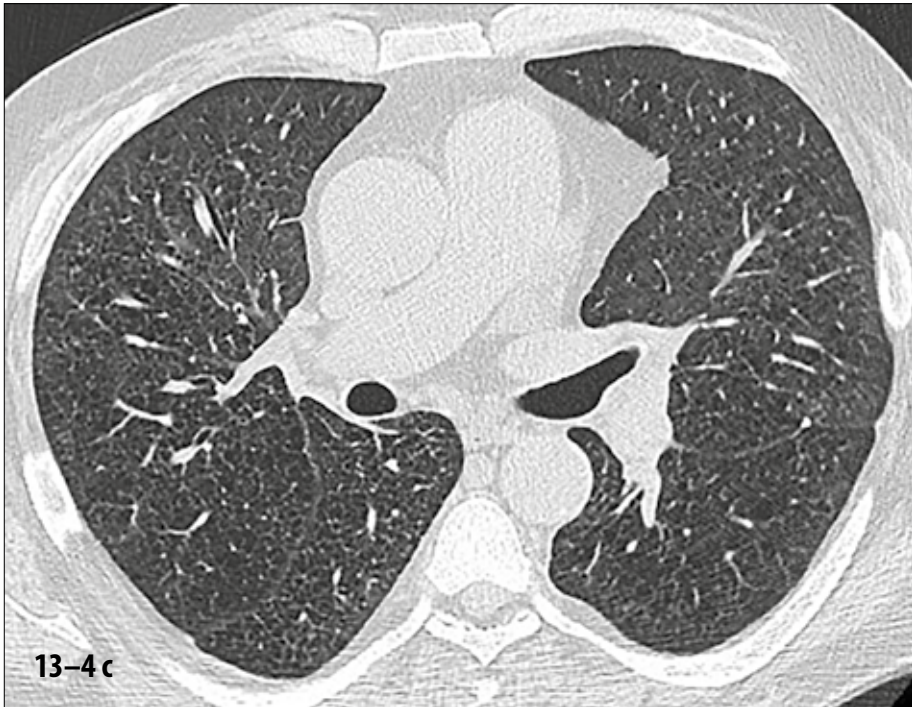
13-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. Abiejuose plaučiuose dauginiai smulkūs židiniai. Aplinkinis plaučių audinys nepakitęs.



13–3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. Centrinėse plaučių dalyse matinio stiklo vaizdas su paryškėjusiu intersticiniu piešiniu (retikuliniais pokyčiais).



13-4 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių Langerhanso ąstelių histiocitozė. Abiejuose plaučiuose dauginės plonasienės cistos iki 1 cm skersmens.



13-4 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė. Abiejuose plaučiuose dauginės plonasienės cistos iki 1 cm skersmens.

tis būdingais kompiuterinės plaučių tomografijos pokyčiais ir diagnozuota kito organo (dažniausiai kepenų, blužnies, kaulų, odos) Langerhanso laštelių histiocitoze.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Plaučių Langerhanso laštelių histiocitozė (Histiocytosis cellularum Langerhans pulmonum). J84.8.

Sisteminė Langerhanso laštelių histiocitozė: plaučių pažeidimas (Histiocytosis cellularum Langerhans systematica: laesio pulmonum). J96.0. Rašoma, kai plaučių pažeidimas yra sudedamoji sisteminės Langerhanso laštelių histiocitozės dalis.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus PLLH, būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei to dar nebuvo padaryta. Esant kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas. Jei yra kito organo klinikinių pažeidimo požymių ar standartiniai klinikiniai kraujo tyrimai rodo esant pokyčių, būtina ištirti (siųsti atitinkamos specialybės gydytojo konsultacijos) dėl galimos sisteminės Langerhanso laštelių histiocitozės.

Gydymas. Rūkančiam ligoniui būtina mesti rūkyti. Kai ligos simptomai lengvi, vaistų neskiriama. Kitiems skiriama gliukokortikoidų (prednizolono po 0,5–1,0 mg/kg per dieną 6–12 mėn.), nors jų veiksmingumas gali būti įvairus (geriausias esant pradinėms ligos stadijoms). Kai yra bronchų obstrukcija, skiriama inhaliuojamųjų bronchus plečiančių vaistų.

Esami duomenys rodo, kad vinblastinas (kuris yra veiksmingas sisteminei Langerhanso laštelių histiocitozei gydyti) neveiksmingas PLLH atveju. Pastaraisiais metais tiriamas kladribino poveikis PLLH eigai.

Esant recidyviniam pneumotoraksui, gali būti atliekama pleurodezė ar pleurektomija, o esant kvėpavimo nepakankamumui ir sunkiai plautinei hipertenzijai – plaučių transplantacija.

Ligos eiga ir prognozė. Ligos eiga gali būti įvairi, nenuspėjama. Kai kuriems ligoniams, metusiems rūkyti, ligos eiga pagerėja. Gali įvykti dalinė pataloginių pokyčių regresija. Blogesnė prognozė būna vaikų ir paauglių, taip pat asmenų, sergančių generalizuota (išskyrus kaulų) Langerhanso laštelių histiocitoze. Maždaug 50 proc. ligonių ligos eiga palyginti nesunki, 30–40 proc. ligonių yra nuolatinių ligos simptomų, 10–20 proc. PLLH eiga sunki – atsinaujina pneumotoraksas, progresuoja kvėpavimo nepakankamumas. Manoma, kad vidutinė ligonių, sergančių PLLH, gyvenimo trukmė – apie 13 metų nuo diagnozės patvirtinimo.

Stebėjimas. Būtinai ilgalaikis šių ligonių stebėjimas. Prisimintina, kad plaučiai gali būti pirmasis pažeistas organas sergant sisteminė Langerhanso laštelių histiocitoze. Dėl to, jei reikia, ligonis pakartotinai ištiriamas dėl galimos sisteminės ligos. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet pirmuosius trejus metus ne rečiau kaip kartą per pusmetį ligonį turi konsultuoti pulmonologas. Atvykusiam stebimojo

vizito ligoniui atliekamas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas, įtarus kvėpavimo nepakankamumą – arterinio kraujo dujų tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija, o prireikus (pvz., blogėjant plaučių funkcijos rodikliams) – KT.

Literatūra

1. Acat M, Tanrıverdi E, Chousein EGU et al. General features of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis followed in our institution. *Tuberk Toraks* 2018; 66: 205–211.
2. Castoldi MC, Verrioli A, Juli ED, Vanzulli A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan. *Insights Imaging* 2014; 5: 483–492.
3. Elia D, Caminati A, Cassandro R et al. Histiocytic disorders. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 359–373.
4. Greiwe AC, Miller K, Farver C, Lau CT. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2012; 32: 987–990.
5. Li C-W, Li M-H, Li J-X et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: analysis of 14 patients and literature review. *J Thorac Dis* 2016; 8: 1283–1289.
6. Lommatzsch M, Bratke K, Stoll P et al. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respir Med* 2016; 119: 168–174.
7. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170070.
8. Roden AC, Yi ES. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. An update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 230–240.
9. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 16.
10. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 30.
11. Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L et al. Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 11.
12. Torre O, Elia D, Caminati A et al. New insights in lymphangiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170042.
13. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017; 72: 937–945.

14. LIMFANGIOLEJOMIOMATOZĖ

Apibrėžimas. Plaučių limfangiolejomiomatozė – patologinė būklė (pekomų, t. y. perivaskulinių epitelioidinių ląstelių, grupės navikas), kuriai būdingos plaučių audinį difuziškai infiltravusios neoplazinės lygiųjų raumenų fenotipo ląstelės, sukeliančios smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukciją, cistų susidarymą ir progresuojantį plaučių funkcijos pažeidimą.

Plaučių limfangiolejomiomatozė gali būti atskira liga ar sudedamoji tuberalinės sklerozės komplekso (autosominiu dominantiniu būdu paveldimos ligos) dalis. Kai kurie autoriai mano, kad plaučių limfangiolejomiomatozė yra izoliuota tuberalinės sklerozės komplekso forma.

Ligos paplitimas. Tikslus sergamumas plaučių limfangiolejomiomatoze nežinomas. Serga beveik tik moterys laikotarpiu nuo pirmųjų mėnesinių iki menopauzės. Manoma, kad su tuberaline skleroze nesusijusia plaučių limfangiolejomiomatozė serga nuo 2 iki 7 moterų iš 1 milijono.

Rizikos veiksniai. Manoma, kad ligos priežastis yra tuberalinės sklerozės komplekso genų mutacija. Sergant plaučių limfangiolejomiomatoze aptinkama antrojo tuberalinės sklerozės komplekso geno (TSC2) mutacija. Kai yra tuberalinės sklerozės kompleksas, o plaučių limfangiolejomiomatozė – jo sudedamoji dalis, gali būti aptinkama pirmojo (TSC1) ir (ar) antrojo tuberalinės sklerozės komplekso geno (TSC2) mutacija. Esant izoliuotai plaučių limfangiolejomiomatozei, TSC2 geno mutacija būna tik patologiniuose audiniuose.

TSC1 ir TSC2 genai reguliuoja ląstelių dydį, augimą, proliferaciją, gyvavimo trukmę, taip pat angiogenezę ir limfangiogenezę. Manoma, kad jų mutacija lemia lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir kad šios ląstelės į plaučius patenka (metastazuoja) iš kitur (šaltinis kol kas nežinomas). Šių ląstelių proliferaciją, migraciją ir apoptozę reguliuoja renino ir angiotenzino sistema.

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Plaučių limfangiolejomiomatozei būdinga nesubrendusių mioblastų proliferacija, difuziniai lygiųjų raumenų tipo ląstelių židiniai plaučių parenchimoje, kvėpavimo takuose, limfagyslėse ir kraujagyslėse, limfmazgiuose, dauginės plonasisenės cistos plaučių parenchimoje. Cistas iškloja hiperplazavę II tipo alveolocitai. Aptinkama dviejų rūšių aktinui teigiamų ląstelių – šėivinės formos ir kubiškųjų epitelioidinių ląstelių, kurios išsidėsto aplink kvėpavimo takus,

limfagysles ir kraujagysles. Navikinės ląstelės teigiamai reaguoja su HMB-45, lygiųjų raumenų imuniniais žymenimis. Dažnai būna TSC1 ar TSC2 genų mutacijų.

Lygiųjų raumenų ląstelės užkemša bronchiolių spindžius, sukelia oro spąstus, susidaro cistų. Venulių obstrukcija sukelia hemosiderozę.

Kada įtarti plaučių limfangiolejomimotozę. Plaučių limfangiolejomimotozę reikėtų įtarti fertilinio amžiaus (t. y. galinčioms pastoti) moterims, kurioms yra neaiškios kilmės dusulys.

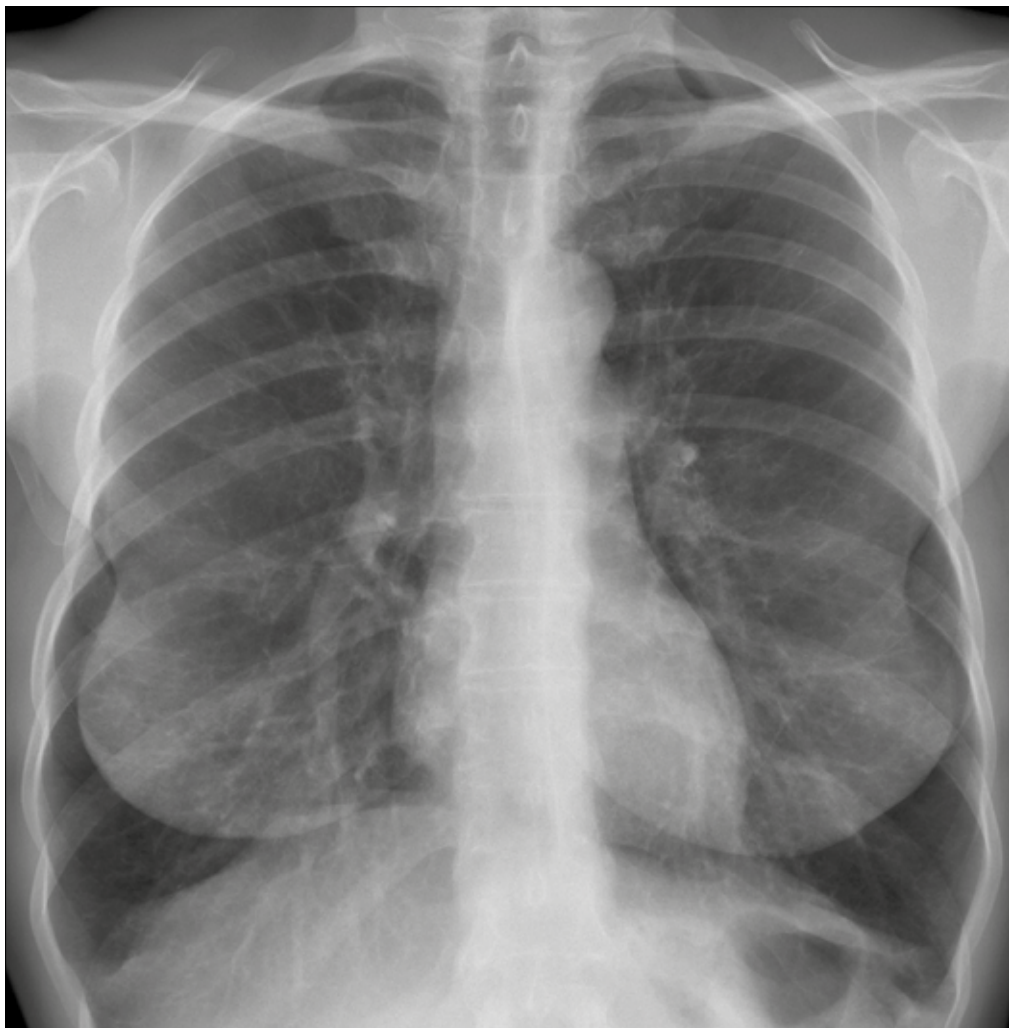
Klinikiniai plaučių limfangiolejomimotozės požymiai. Būdingiausias plaučių limfangiolejomimotozės klinikinis simptomas – pamažu progresuojantis dusulys, sumažėjęs fizinis pajėgumas. Dažniausiai klinikiniai simptomai ir objektyvaus tyrimo duomenys yra nespecifiniai. Paprastai praeina keleri metai nuo ligos pradžios iki diagnozės patvirtinimo. Pirmą kartą liga taip pat gali pasireikšti pneumotoraksu ir chilotoraksu ar kitų organų pažeidimu – inkstų angiomiolipoma, chilioziniu ascitu, padidėjusiais pilvo limfmazgiais ir limfos prisipildžiusiomis cistomis, odos ir centrinės nervų sistemos pažeidimu, rečiau – širdies rbdomioma, kaulų cistomis, skrandžio bei žarnų polipais ir kt. Ankstyviausias plaučių funkcijos pažeidimas – obstrukcinis ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas (gali būti visiškai ar iš dalies grįžtamas ligos pradžioje), padidėjęs liekamasis tūris, oro spąstai ir sumažėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai limfangiolejomimotozės požymiai. Ligos pradžioje krūtinės ląstos rentgenogramose patologinių pokyčių neaptinkama (žr. 14–1 pav.). Vėliau gali būti matoma cistinių ir fibrozinųjų pokyčių, kartais padidėja plaučiai (žr. 14–3 pav.). Kitus požymius lemia komplikacijos – chilotoraksas (matoma skysčio pleuros ertmėje) ar pneumotoraksas (matoma oro pleuros ertmėje).

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra ypač svarbus metodas plaučių limfangiolejomimotozei diagnozuoti. Ligos pradžioje yra pavienių plonasienių cistų, esant nepažeistiems plaučiams. Kai ligos stadija vėlesnė, matomas difuzinis visų plaučių pažeidimas – dauginės plonasienės (kartais – ir storasienės) gana taisyklingos formos įvairaus dydžio cistos (žr. 14–2 ir 14–4 pav.). Ligai progresuojant gali atsirasti didelių cistų, ištikti pneumotoraksas. KT yra labai svarbus kitų organų pažeidimo (inkstų angiomiolipomų, pilvo limfadenopatijos ir kt.) diagnostikos metodas.

Limfangiolejomimotozės diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Anksčiau plaučių limfangiolejomimotozės diagnostika labai sunki, nes pirmuosius kelerius metus nuo ligos pradžios klinikiniai simptomai nespecifiniai, o remiantis obstrukciniu ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimu klaidingai diagnozuojama bronchinė astma ar lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Todėl visoms moterims, kurioms yra netipinė bronchinė astmos ar LOPL eiga, būtina atlikti krūtinės ląstos KT.

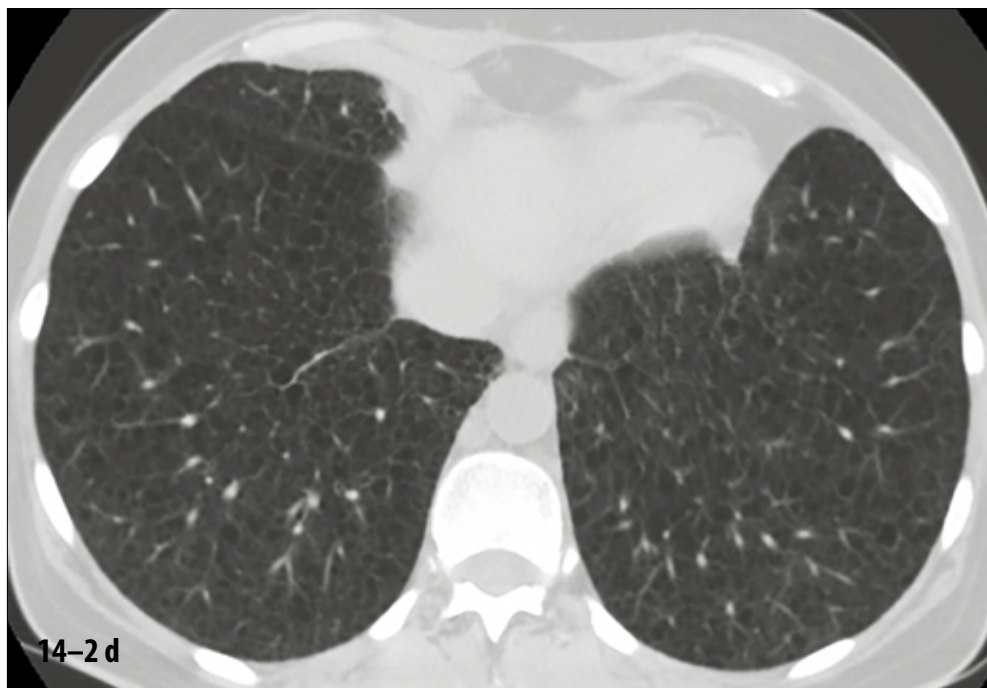
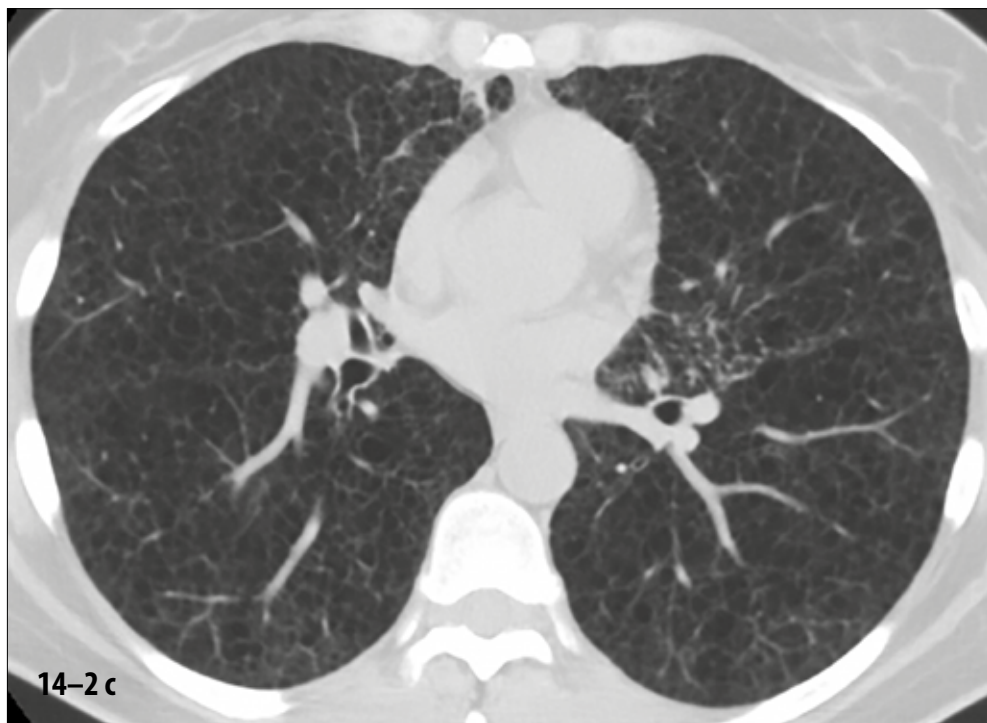
Bronchoskopuojant patologinių pokyčių nematoma. Bronchoskopinės plaučių biopsijos diagnostinė vertė nedidelė. Ji galėtų būti tikslinga, kai ligos stadija ankstyva (pirmojo pasirinkimo metodas – bronchoskopinė kriobiopsija). Kai liga vėlesnės stadijos, jos rezultatai dažniausiai nepakankamai informatyvūs, o komplikacijų rizika labai didelė. Pastaraisiais metais limfangiolejomimotozės diagnostikai naudojamas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF-D) tyrimas. Kraujo serumo VEGF-D koncentracija



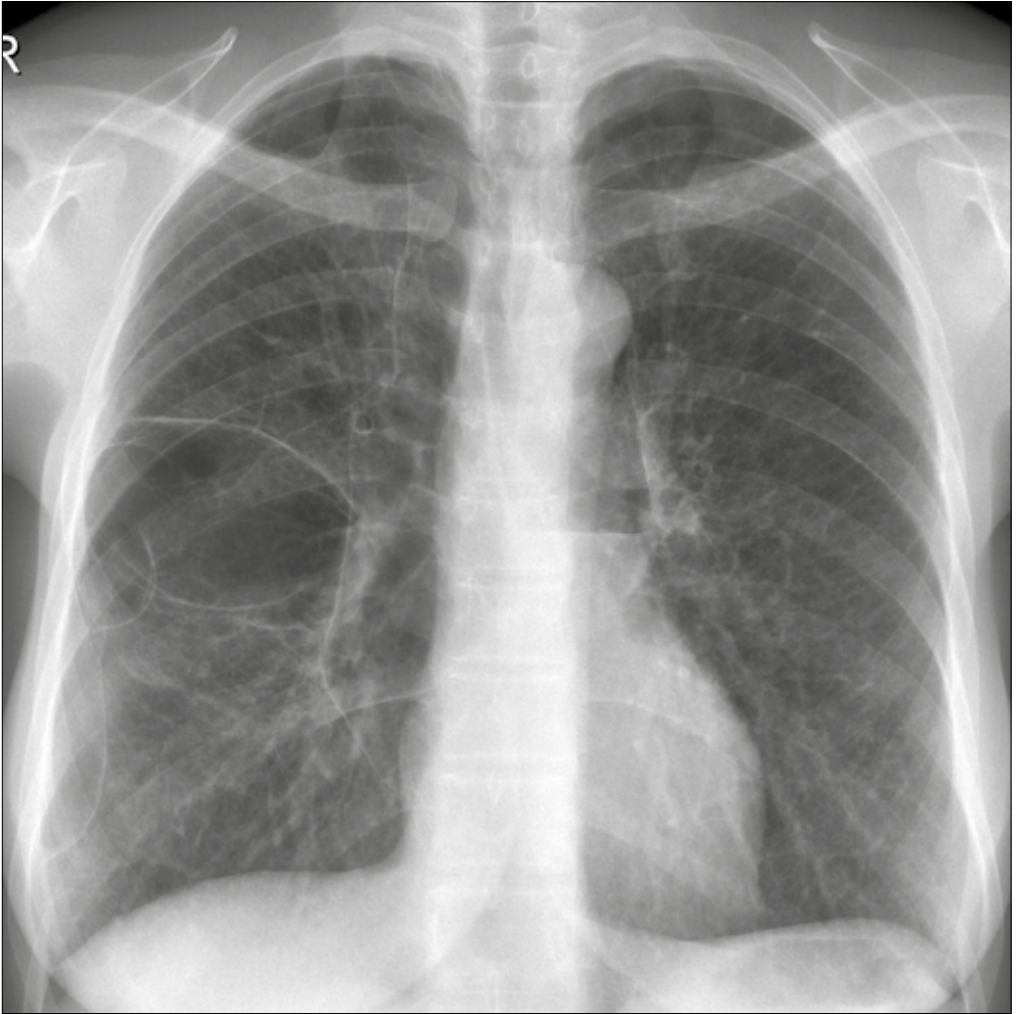
14–1 pav. Priekinė krūtinės ąstos rentgenograma. Plaučių limfangiolejomiozė. Abiejų plaučių centrinėse srityse plonasieniai cistiniai prašviesėjimai.



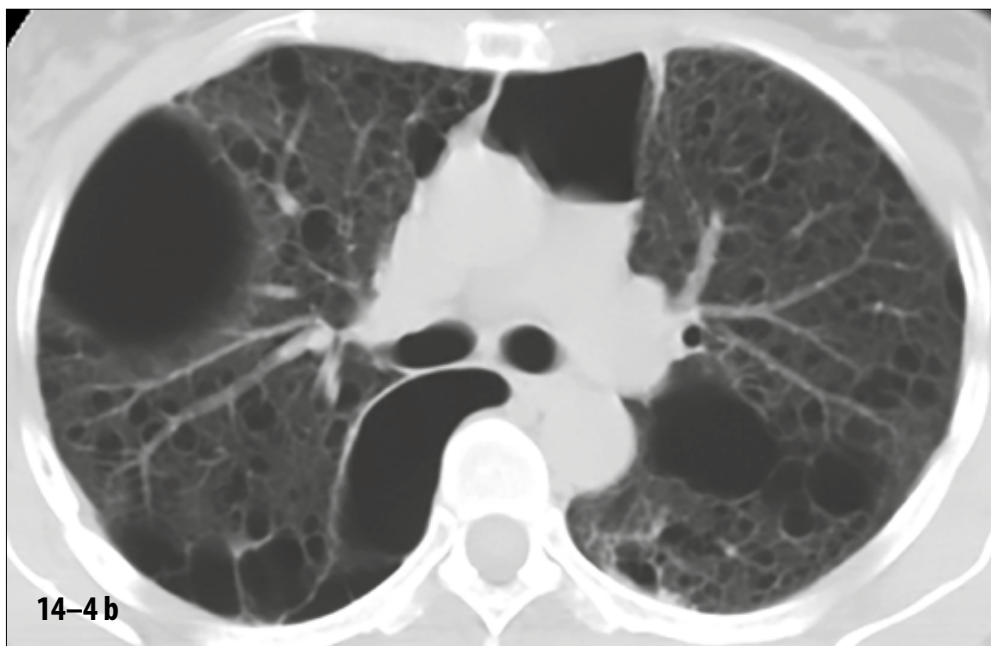
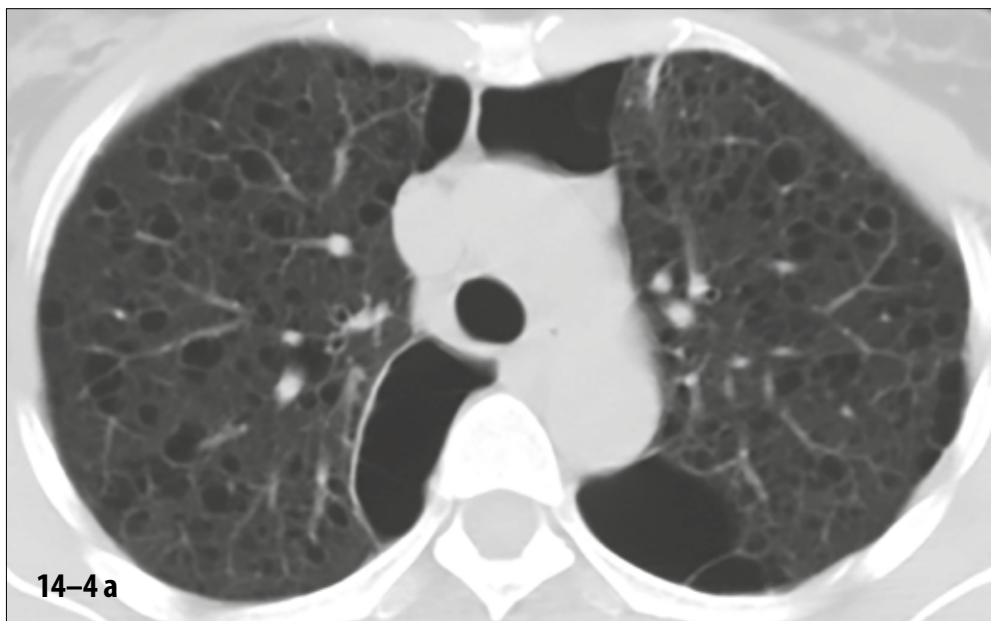
14-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių limfangiolejomiozė. Abiejuose plaučiuose visame plote difuziškai simetriškai išsidėsčiusios įvairaus dydžio plonasienės cistos.



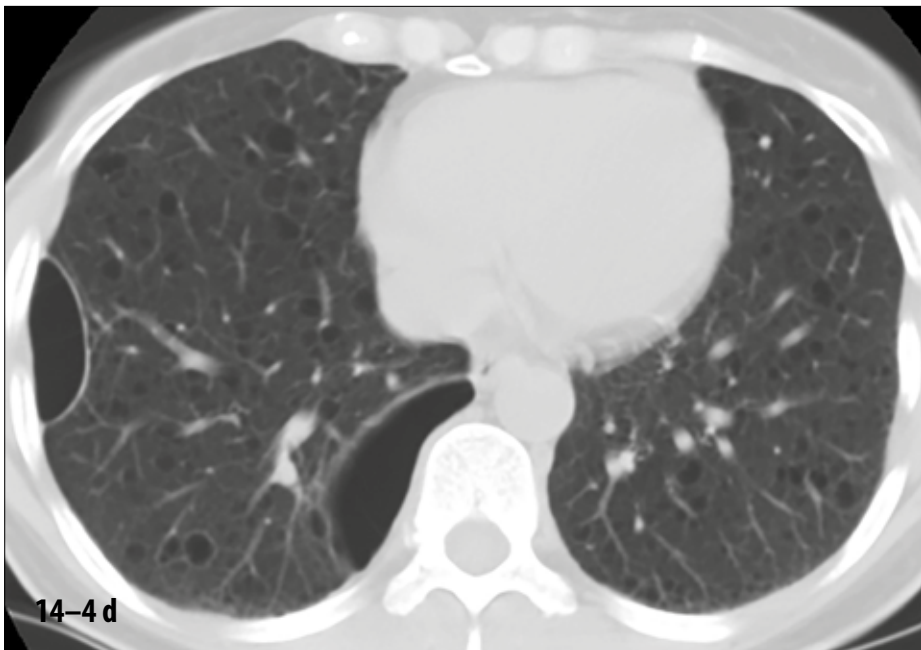
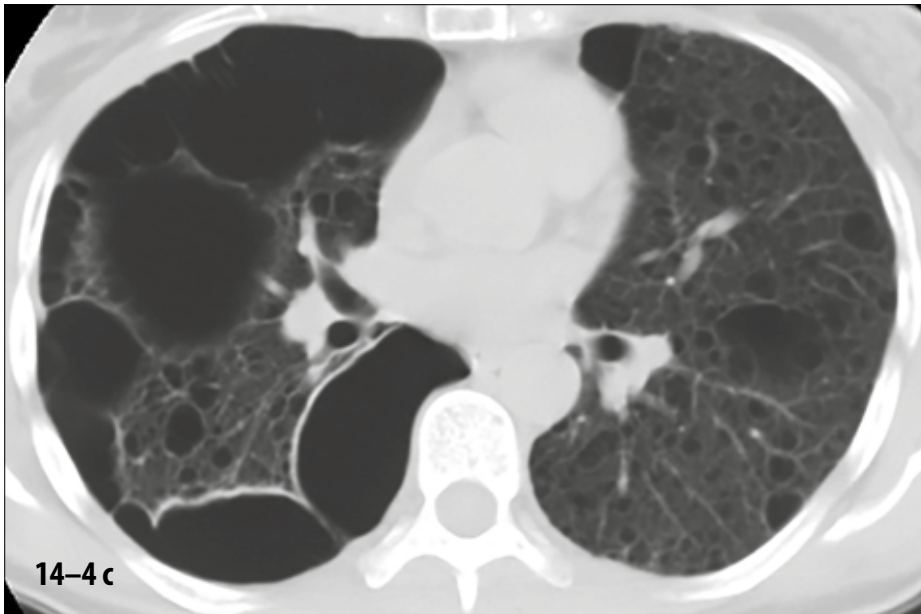
14-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių limfangiolejomiomatozė. Abiejuose plaučiuose visame plote difuziškai simetriškai išsidėčiusios įvairaus dydžio plonasienės cistos.



14–3 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Plaučių limfangiolejomiozė. Abiejuose plaučiuose visame plote įvairaus dydžio cistos ir fibroziniai pokyčiai – drūžės.



14-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių limfangiolejomiomatozė. Abiejuose plaučiuose matinio stiklo vaizdo plotai su įvairaus dydžio plonasienėmis cistomis bei subpleurinėmis pūslėmis.



14-4 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Plaučių limfangiolejomiatozė. Abiejuose plaučiuose matinio stiklo vaizdo plotai su įvairaus dydžio plonasienėmis cistomis bei subpleurinėmis pūslėmis.

cija, didesnė negu 800 pg/ml, yra būdinga limfangiolejomiomatozei, tačiau normali koncentracija ligos nepaneigia.

Limfangiolejomiomatozės diagnostikos kriterijai. Diagnozė patvirtinama remiantis ligai būdingais plaučių pokyčiais KT vaizduose (dauginės plonasienės cistos) ir esant bent vienam iš šių požymių: 1) tuberalinės sklerozės kompleksui (pagal klinikišius ir genetinius radinius – aptikus TSC1 ar TSC2 genų mutaciją, veido angiofibromą, psichikos sutrikimus, kitus odos, akių, inkstų, širdies, dantų ar kitų organų pažeidimus), 2) chilotoraksui, 3) angiolipomoms (dažniausiai inkstų), 4) limfinės sistemos pažeidimui, 5) VEGF-D koncentracijai ≥ 800 pg/ml.

Plaučių limfangiolejomiomatozė gali būti patvirtinta aptikus būdingų plaučių histologinių pokyčių (ji atliekama neaiškiais atvejais, jei ligojė būklė leidžia).

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Plaučių limfangiolejomiomatozė (Lymphangioleiomyomatosis pulmonum). J84.8.

Plaučių limfangiolejomiomatozė, susijusi su tuberalinės sklerozės kompleksu. (Lymphangioleiomyomatosis pulmonum associata cum complexu sclerosis tuberalis). J84.8. Rašoma, kai plaučių limfangiolejomiomatozė yra tuberalinės sklerozės komplekso dalis.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus plaučių limfangiolejomiomatozę, būtina atlikti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą, jei to dar nebuvo padaryta. Esant kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas, o esant tuberalinės sklerozės komplekso prielaidų – siųsti papildomam tyrimui (genetiniam ir kt.).

Gydymas. Plaučių limfangiolejomiomatozės gydymo tikslas – ligos progresavimo sulėtinimas. Gdoma sirolimu – žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi. Pradinė gydymo sirolimu dozė – 2 mg per dieną *per os*. Dozė koreguojama pagal sirolimo koncentraciją kraujyje. Rekomenduojama sirolimo koncentracija kraujyje yra 5–9,9 ng/ml. Esant sunkių nepageidaujamų reiškinių, gali būti skiriama mažesnė sirolimo dozė, kad būtų mažesnė jo koncentracija kraujyje (bent 5 ng/ml). Jei po 6 mėnesių gydymo plaučių funkcijos rodikliai toliau blogėja, gydymas sirolimu turėtų būti nutrauktas. Kitu atveju gydymas tęsiamas.

Jei yra indikacijų, skiriama deguonies, bronchus plečiančių vaistų. Jei pneumotoraksas kartojasi, gali būti atliekama pleurodezė (rekomenduojama ne talku, o mechanine abrazijs) ar pleurektomija. Kai kurie autoriai rekomenduoja pirmąjį spontaninį pneumotoraksą gydyti chirurginiu būdu, nes dažni recidyvai. Esant chilotoraksui rekomenduojama dieta be riebalų. Sunki atveju – krūtininio limfinio latako (*ductus thoracicus*) perrišimas. Indikuojama vieno ar abiejų plaučių transplantacija.

Ligos eiga ir prognozė. Liga nuolat progresuoja. Duomenys apie ligojė, sergančių plaučių limfangiolejomiomatoze, gyvenimo trukmę yra skirtingi. Įvairių autorių duomenimis, 10 metų išgyvena nuo 38 proc. iki 79 proc. ligojė. Prognozė geresnė, jei liga pasireiškia pneumotoraksu ar po menopauzės. Aprašoma ligos recidyvų transplantuotose plaučiuose.

Stebėjimas. Ligonis, kuriam diagnozuota plaučių limfangioleiomiomatozė, turi būti toliau stebimas gydytojo pulmonologo. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per pusmetį. Atvykusiam stebimojo vizito ligoniui atliekamas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas, įtarus kvėpavimo nepakankamumą – arterinio kraujo dujų tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija, o prireikus (pvz., blogėjant plaučių funkcijos rodikliams) – KT.

Literatūra

1. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA et al. From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 803–828.
2. Harari S, Torre O, Cassandro R, Moss J. The changing face of a rare disease: Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1471–1485.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
4. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 748–761.
5. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
6. Singla A, Gupta N, Apewokin S, McCormack FX. Sirolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5: 907–921.
7. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 249–257.
8. Torre O, Elia D, Caminati A et al. New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170042.
9. Xu K-F, Lo BH. Lymphangioleiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 691–700.
10. Xu KF, Tian X, Ryu JH. Recent advances in the management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000Research* 2018, 7: 758.
11. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1273–1282.
12. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of low-dose sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 1–8.
13. Zhan Y, Shen L, Xu W et al. Functional improvements in patients with lymphangioleiomyomatosis after sirolimus: An observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 1–8.
14. Zhou L, Ouyang R, Luo H et al. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 168.

15. INTERSTICINĖ PNEUMONIJA SU AUTOIMUNITETO POŽYMAIS

Apibrėžimas. Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais (IPAP) – tai intersticinė plaučių liga (IPL), kai yra autoimuninių reakcijų (autoimuniteto) požymių, tačiau nėra jungiamojo audinio ligos (neatitinka jungiamojo audinio ligos (JAL) kriterijų). IPAP tik prieš keletą metų išskirta kaip atskiras nozologinis vienetas (liga, patloginė būklė, diagnozė). Dėl to daugelis su IPAP susijusių klausimų dar neatsakyti.

Ligos paplitimas. Sergamumas IPAP nežinomas. Manoma, kad IPAP sudaro apie 17 proc. visų IPL.

Rizikos veiksniai. Specifiniai IPAP rizikos veiksniai nežinomi. Plaučiai yra vienas svarbiausių organų, kuriame vyksta tiesioginis žmogaus įgimtos imuninės sistemos sąlytis su aplinka, dėl to jie vadinami imuninės sistemos pasieniu. Įvairių autoimuninių ligų tyrimai rodo, kad jos gali išsivystyti veikiant aplinkos veiksniams (tokiems kaip rūkymas, virusai, bakterijos, grybai, dulkės, temperatūros pokyčiai) ir esant genetinei predispozicijai. Dėl išorės veiksnių poveikio pažeidžiama plaučių epitelio ląstelių DNR ir prasideda įgimto imuninio atsako nulemtas autoimuninis uždegimas.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Dažniausias histologinė IPAP raiška yra nespecifinė intersticinė pneumonija (homogeniška, alveolių sienos infiltruotos imunokompetentinių ląstelių, nedidelio laipsnio fibrozė), retesnė – organizuojanti pneumonija (mezenchiminiai proliferatai alveolių ir bronchiolių spindžiuose), rečiausia – limfoidinė intersticinė pneumonija (didelio laipsnio limfocitinė alveolių sienos infiltracija, limfoidinės sankaupos su germinaliniais centrais – tai limfiniai folikulai) ir įprastinė intersticinė pneumonija (nehomogeninis pažeidimas, didelio laipsnio intersticinė fibrozė, fibroblastų židiniai, korėtumas – korėtumas būdingas bet kokios intersticinės ligos paskutinei fibrozinei stadijai. Jis nėra specifiškas IIP požymis).

Kada įtarti IPAP. IPAP dažniausiai serga 50–60 metų asmenys, dažniau – moterys.
Klinikiniai IPAP požymiai. Liga pasireiškia progresuojančiu dusuliu, fizinio pajėgumo mažėjimu, greitu nuovargiu, sausu kosuliu, svorio mažėjimu. IPAP būdingi ekstrapulmoniniai simptomai – Reino (*Raynaud*) sindromas, pirštų tinimas, ilgai trunkantis bėrimas, pirštų žaizdos ir įtrūkimai.

Auskultuojant plaučius gali būti girdima krepitacija apatinėse plaučių dalyse. IPAP būdinga restrikcija, sumažėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Radiologiniai IPAP požymiai. KT vaizduose IPAP dažniausiai pasireiškia nespecifine intersticine pneumonija (difuziniai matinio stiklo vaizdo plotai ir retikuliniai plaučių parenchimos pokyčiai) ir organizuojančia pneumonija (dauginiai, aiškių ribų konsolidacijos plotai plaučių subpleurinėse ir peribronchinėse srityse). Rečiau IPAP pasireiškia limfoidine intersticine pneumonija (dauginiai smulkūs židiniai, pavienės cistos) ar įprastine intersticine pneumonija (retikuliniai plaučių pokyčiai, ypač periferinėse plaučių dalyse, tempimo bronhektazės) (žr. 15–1 pav. ir 15–2 pav.).

IPAP diagnostika ir diferencinė diagnostika

IPAP klasifikacijos kriterijai. IPAP klasifikacijos kriterijai yra šie:

1. Intersticinės pneumonijos požymiai krūtinės ląstos KT vaizduose ar plaučių biopsinėje medžiagoje.
2. Nėra žinomos IPL priežasties.
3. Yra autoimuniteto požymių, tačiau liga neatitinka konkrečios (atskiros) JAL klasifikacijos kriterijų.
4. Yra bent po vieną požymį iš bent dviejų grupių požymių:

I grupė (klinikiniai požymiai):

- 1) pirštų galiukų odos įtrūkimai („mechaniko rankos“);
- 2) pirštų galiukų opos;
- 3) uždegiminis artritas arba rytinis kelių sąnarių sustingimas, trunkantis 1 val. ar ilgiau;
- 4) telangiektazijos;
- 5) Reino sindromas;
- 6) neaiškios priežasties plaštakų pirštų tinimas, odos kietėjimas;
- 7) neaiškios priežasties ilgai trunkantis odos bėrimas plaštakų pirštų tiesiamuosiuose paviršiuose (*Gottron* simptomas).

II grupė (serologiniai požymiai):

- 1) ANA difuzinis, grūdėtas, homogeninis tipai (titras $\geq 1:320$) arba branduolinis, centromerinis tipai (bet koks titras);
- 2) RF ≥ 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą;
- 3) anti-CCP;
- 4) anti-dsDNA;
- 5) anti-Ro (SS-A);
- 6) anti-La (SS-B);
- 7) anti-RNP;
- 8) anti-SM;
- 9) anti-Scl-70 (antikūnai prieš topoizomerazę);
- 10) anti-tRNA sintetazė (pvz., Jo-1, PL-7, PL-12);
- 11) anti-PM-Scl;
- 12) anti-MDA-5.

III grupė (radiologiniai ir morfologiniai požymiai):

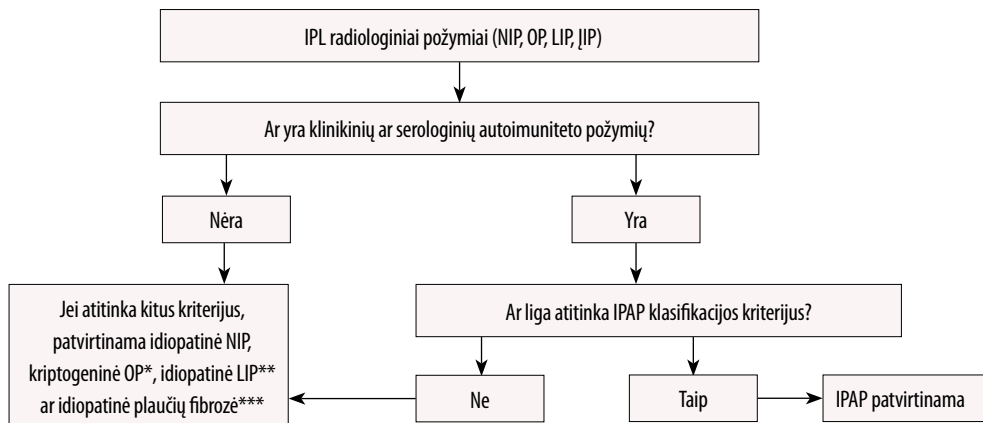
- 1) nespecifinė intersticinė pneumonija;

- 2) organizuojanti pneumonija;
- 3) limfoidinė (limfocitinė) intersticinė pneumonija;
- 4) limfiniai folikulai (histologiniame preparate);
- 5) plaučių audinys difuziškai infiltruotas limfocitų ir plazminių ląstelių (histologiniame preparate);
- 6) kiti požymiai (kartu su intersticine pneumonija) aptinkami krūtinės ląstos KT vaizduose, histologiniame preparate ar atlikus plaučių funkcijos tyrimą: nežinomos (nepaaiškinamos) priežasties apatinių ar virštinių kvėpavimo takų, pleuros, perikardo ar plaučių kraujagyslių pokyčiai (pvz., pleuritas, perikarditas, plautinė hipertenzija, bronchų obstrukcija, bronchiolitas, bronchektazės).

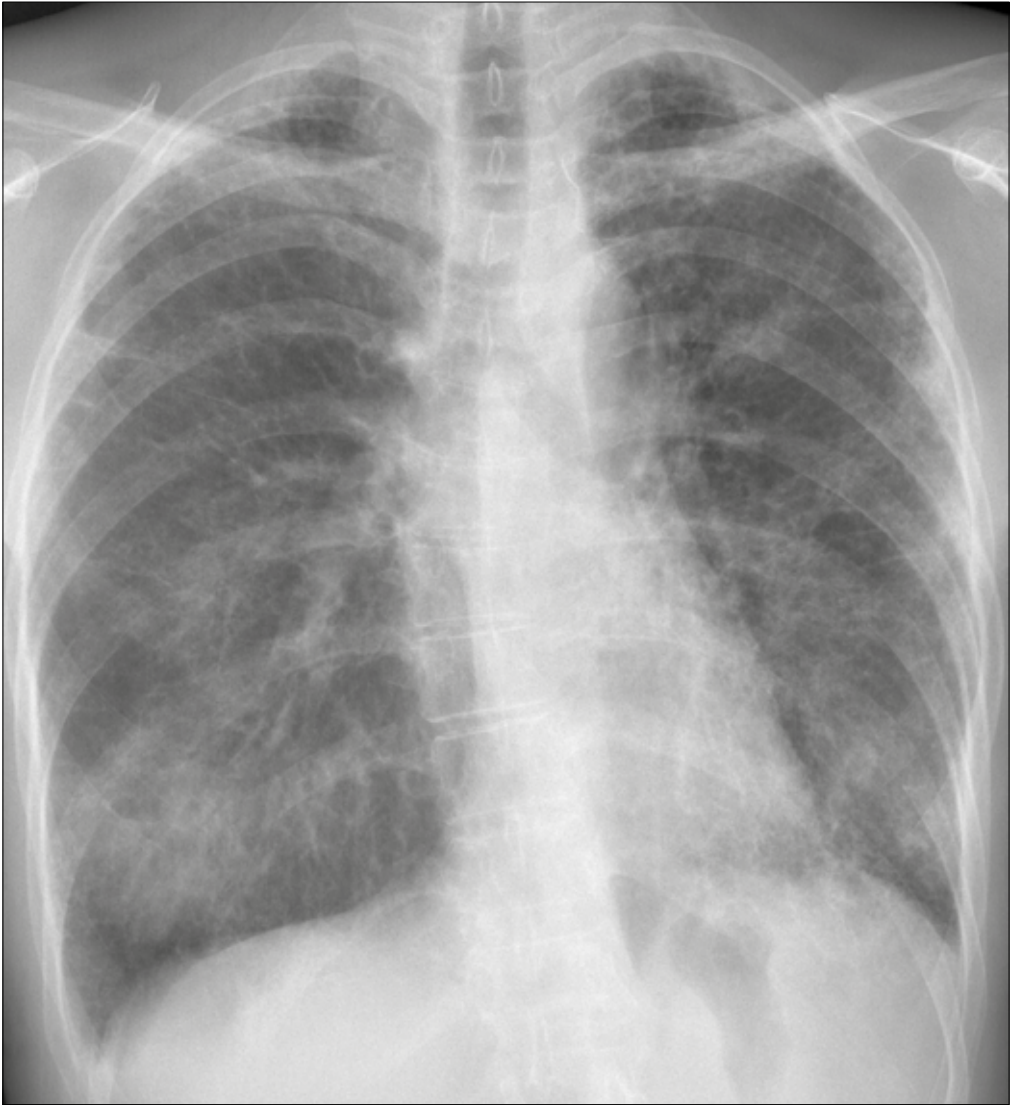
Atkreipiame dėmesį, kad jei ligonis atitinka pirmuosius tris kriterijus, kai yra nespecifinė intersticinė pneumonija ar organizuojanti pneumonija (ar aptinkama kitų III grupėje nurodytų radiologinių ar histologinių požymių), IPAP diagnozuoti pakanka dar vieno klinikinio arba serologinio požymio. Tačiau esant įprastinei intersticinei pneumonijai IPAP diagnostikai būtini abu požymiai, t. y. bent po vieną klinikinį ir serologinį požymį.

IPAP reikia skirti nuo nediferencijuotos jungiamojo audinio ligos, kuriai būdingi klinikiniai ir serologiniai jungiamojo audinio ligų – sisteminės raudonosios vilkligės, sisteminės sklerozės, Sjogreno sindromo, dermatomiozito ir polimiozito, mišrios jungiamojo audinio ligos, antisintetazės sindromo ar reumatoidinio artrito požymiai, tačiau ji neatitinka šių ligų klasifikacijos kriterijų.

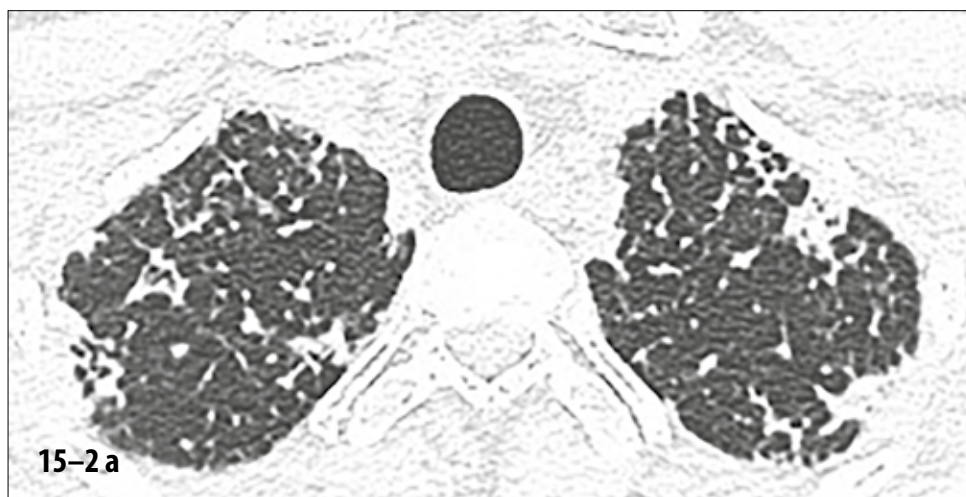
Reikia turėti omenyje, kad kol kas tiek IPAP, tiek nediferencijuotos JAL klasifikacijos kriterijai nėra gerai apibrėžti ir validuoti. Jie iš dalies sutampa. Dėl to svarbu, kad IPAP diagnozė būtų pagrįsta jos diagnostikos kriterijais. Principinis IPAP klasifikacijos algoritmas pateikiamas 15–3 paveiksle.



15–3 pav. Principinis intersticinės pneumonijos su autoimuniteto požymiais (IPAP) diagnostikos algoritmas. IPL – intersticinė plaučių liga. NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija. OP – organizuojanti pneumonija. LIP – limfoidinė intersticinė pneumonija. IIP – įprastinė intersticinė pneumonija. *Būtina paneigti infekciją ir neoplaziją. **Būtina paneigti piktybinę kraujagyslių ligą. ***Būtina paneigti lėtinį hipersensityvųjį pneumonitą.



15–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. Abiejuose plaučiuose, daugiau viršutinėse dalyse, susiliejęs matinio stiklo vaizdo plotai ir retikuliniai plaučių parenchimos pokyčiai.



15-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. Abiejuose plaučiuose retikuliniai pokyčiai su konsolidacijos židiniiais, korio vaizdo plotais subpleurinėse srityse; pavienės tempimo bronchektazės.



15-2 c



15-2 d

15-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. Abiejuose plaučiuose retikuliniai pokyčiai su konsolidacijos židiniiais, korio vaizdo plotais subpleurinėse srityse; pavienės tempimo bronhektazės.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. Įprastinė intersticinė pneumonija (Pneumonia interstitialis cum symptomatis autoimmunitatis. Pneumonia interstitialis usualis). J84.8.

Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais. Nespecifinė intersticinė pneumonija (Pneumonia interstitialis cum symptomatis autoimmunitatis. Pneumonia interstitialis non specifica). J84.8.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus IPAP būtina ligonį ištirti dėl galimos neoplazijos (piktybinės ligos), nes ji gali pasireikšti atskiromis autoimuninėmis reakcijomis. Jei nebuvo atliktas, padaryti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Kaip gydyti IPAP, tiksliai nežinoma. Pavieniai tyrimai rodo, kad tais atvejais, kai IPAP pasireiškia nespecifine intersticine pneumonija, organizuojančia pneumonija ar limfoidine intersticine pneumonija, gali būti veiksmingas imunosupresinis gydymas gliukokortikoidais. Kartu gali būti skiriama azatioprino ar mikofenolato mofetilio. Sunkios IPAP atveju gali būti skiriama ciklofosfamido ar rituksimabo. Duomenys apie šių vaistų dozavimą, nepageidaujama poveikį ir jo stebėjimo principus pateikiami 18 skyriaus „Intersticinės plaučių ligos, susijusios su jungiamojo audinio liga“ 18–4 lentelėje ir 19 skyriaus „Plaučių vaskulitai“ 19–1 lentelėje.

Kai IPAP pasireiškia įprastine intersticine pneumonija, gydymas gliukokortikoidais ar kitais imunitetą slopinančiais vaistais nerekomenduojamas, nes jo veiksmingumas neįrodytas. Ar gydymas antifibroziniais vaistais (nintedanibu ar pirfenidonu) galėtų būti veiksmingas, kol kas neaišku.

Ligos eiga ir prognozė. IPAP eiga ir prognozė dar nėra gerai žinoma. Kai IPAP plaučių pažeidimo tipas yra IIP, ligos prognozė tik nedaug geresnė negu idiopatinės plaučių fibrozės (žr. 5 skyrių „Idiopatinė plaučių fibrozė“). Sergant IPAP rečiau būna ligos paūmėjimų, lėčiau blogėja plaučių funkcijos rodikliai.

Prognozė geresnė, kai vyrauja nespecifinė intersticinė pneumonija ar organizuojanti pneumonija. Šiuo atveju plaučių funkcija bent jau kurį laiką gali išlikti stabili – neblogėjanti.

Stebėjimas. Ligonis, kuriam diagnozuota IPAP, turi būti toliau stebimas gydytojo pulmonologo, o jei reikia – pakartotinai ištiriamas dėl JAL. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per metus. Atvykusiam stebimojo vizito ligoniui atliekamas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas, įtarus kvėpavimo nepakankamumą – arterinio kraujo dujų tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija, o jei reikia (pvz., blogėjant plaučių funkcijos rodikliams) – ir KT. Bent kas 3 metai ir prirėkus (pvz., atsiradus naujų sisteminio pažeidimo požymių ar stiprėjant esamiems) kartojami atrankiniai kraujo tyrimai dėl JAL arba siunčiama reumatologo konsultacijos.

Literatūra

1. Cavagna L, Gonzalez Gay MA, Allanore Y et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: a new classification still on the move. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180047.
2. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology*. 2016; 21: 245–258.
3. DeDent AM, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 140–152.
4. Eickhoff JC, Collamer AN. Autoimmunity mimics: infection and malignancy. *Prim Care* 2018; 45: 343–360.
5. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Front Med* 2019; 6: 209.
6. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987.
7. Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Clin Chest Med* 2019; 40: 609–616.
8. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 525–533.
9. Lee CT, Oldham JM. Interstitial pneumonia with autoimmune features: overview of proposed criteria and recent cohort characterization. *Clin Pulm Med* 2017; 24: 191–196.
10. Lee JS, Fischer A. Does interstitial pneumonia with autoimmune features represent a distinct class of patients with idiopathic interstitial pneumonia? Yes. *Chest* 2019; 155: 258–260.
11. Lim JU, Gil BM, Kang HS et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 120.
12. Oldham JM, Danoff SK. Does interstitial pneumonia with autoimmune features represent a distinct class of patients with idiopathic interstitial pneumonia? No. *Chest* 2019; 155: 260–263.
13. Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352–358.
14. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170139.
15. Scambler T, Holbrook J, Savic S et al. Autoinflammatory disease in the lung. *Immunology* 2018; 154: 563–573.
16. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: an emerging challenge at the intersection of rheumatology and pulmonology. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1901–1913.

16. NEKLASIFIKUOJAMA INTERSTICINĖ PLAUČIŲ LIGA

Apibrėžimas. Neklasifikuojama intersticinė plaučių liga (IPL) – tai liga, kuri neatitinka žinomos IPL diagnostikos kriterijų. Dažniausiai neklasifikuojama IPL pasireiškia įvairaus sunkumo ir išplitimo fibroziniais plaučių pokyčiais.

Neklasifikuojama IPL nėra tas pats kas „nepatikslinta IPL“. Neklasifikuojama IPL diagnozuojama ligoniui, kuriam atliktas būtinas ištyrimas, po daugiadisciplinio gydytojų konsiliumo (DDGK), kuriame buvo įvertinta ir aptarta visa esama su klinikiu atveju susijusi informacija.

Ligos paplitimas. Neklasifikuojama IPL sudaro 10–15 proc. visų IPL.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Svarbiausi veiksniai, lemiantys plaučių fibrozę, yra inhaliacinis pažeidimas, pirminis smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas, pirminis plaučių parenchimos (alveolių) uždegimas ir nenormalus (per greitas) plaučių senėjimas.

Galimi plaučių fibrozės tipai yra bronchiolocentrinė fibrozė, nespecifinė intersticinė pneumonija (NIP) ir įprastinė intersticinė pneumonija (IIP).

Bronchiolocentrinę fibrozę dažniausiai sukelia dūmų, garų ar dulkių inhaliacija, aspiracija, bronchiolių uždegimas sergant Sjogreno sindromu ar uždegiminėmis žarnų ligomis. NIP būna sergant jungiamojo audinio (JAL) ligomis, rečiau – hipersensityviuoju pneumonitu (HP), esant difuzinio alveolių pažeidimo organizacijos fazei. IIP būna sergant idiopatine plaučių fibroze (IPF), kai kuriomis JAL, lėtiniu HP.

Bronchiolocentrinė fibrozė pasireiškia šalia bronchiolių esančių alveolių sienos sustorėjimu dėl kolageno kaupimosi. Dažnai matoma vadinamoji bronchiolizacija – bronchiolių virpamojo epitelio išplitimas į alveoles. NIP pasireiškia difuziniu alveolių sienos sustorėjimu dėl kolageno kaupimosi. Visos plaučių parenchimos dalys pažeistos maždaug vienodai. IIP būdingas periferinių plaučių skiltelės dalių, subpleurinių sričių ir tarp skyltelių pertvarų pažeidimas, fibroblastų židiniai. Svarbu prisiminti, kad besirezorbuojanti organizuojanti pneumonija gali priminti fibroblastų židinius.

Neklasifikuojamos IPL histologinė išraiška yra įvairių plaučių pažeidimų tipų derinys (pvz., IIP ir bronchiolocentrinė fibrozė, IIP ir NIP, IIP ir difuzinis alveolių pažeidimas, NIP ir organizuojanti pneumonija ir kt.).

Neklasifikuojamos IPL diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Svarbiausios priežastys, dėl kurių negalima patvirtinti konkrečios IPL, yra šios: neįmanoma gauti pakankamai informacijos apie gyvenimo anamnezę (pvz., galimus išorinius rizikos veiksnius – dulkes ir pan.), gretutiniai veiksniai (pvz., širdies nepakankamumas, infekcija), jau skirtas gydymas gliukokortikoidais, plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo duomenys nesuderinami (neatitinka) su radiologiniais radiniais ar klinikiniais simptomais, plaučių biopstatuose didelio laipsnio intersticinė fibrozė be specifiskumo požymių, plaučių biopstatu histologinio tyrimo duomenys nepakankamai specifiški konkrečiai ligai ar būdingi kelioms IPL, dėl sunkios ligonio būklės neįmanoma išsamiai ištirti (pvz., atlikti biopsiją).

Neklasifikuojamos IPL diagnostikos kriterijai. Konkrečių neklasifikuojamos IPL diagnostikos kriterijų nėra. Neklasifikuojama IPL diagnozuojama tik tuo atveju, kai atlikus reikiamus (ir galimus pagal ligonio būklę bei klinikinę situaciją) tyrimus ir ligonį aptarus DDGK, nepakanka duomenų kitai IPL patvirtinti. Neklasifikuojamą IPL turėtų diagnozuoti tik IPL srityje dirbančių gydytojų konsiliumas.

Patvirtinus neklasifikuojamos IPL diagnozę, labai svarbu, jei tik įmanoma, įvertinti, ar vyrauja fibrozė, ar yra imuninio uždegimo požymių. Tai būtina dėl praktinių tikslų. Tais atvejais, kai yra neinfekcinio uždegimo požymių, gali būti skiriamas gydymas uždegimą slopinančiais vaistais, kai vyrauja fibrozė – antifibroziniais vaistais. Dabartinės IPL tyrinėjimų tendencijos rodo, kad artimiausiais metais klinikinėje praktikoje gali būti pradėtas vartoti terminas „fibrozinė IPL“, apibrėžiantis grupę IPL, kurioms gydyti būtų tikslinga skirti antifibrozinį vaistų (pastaba – nintedanibas jau patvirtintas šiai indikacijai).

Praktiškai neklasifikuojamą IPL reikia atskirti nuo IPF, lėtinio HP, NIP ir su JAL susijusios IPL.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

Neklasifikuojama intersticinė plaučių liga (Morbus interstitialis pulmonum non classificatus). J84.9.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus neklasifikuojamą IPL, būtina ligonį ištirti dėl galimos JAL. Jei nebuvo atliktas, padaryti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Stingant tyrimų aiškių rekomendacijų nėra. Priklausomai nuo klinikinės situacijos, atsižvelgus į vyraujančius kliniskus simptomus bei tyrimų duomenis, gydytojų pulmonologų, dirbančių IPL srityje, konsiliumo sprendimu neklasifikuojama IPL gali būti gydoma skirtingai, t. y. skiriamas: 1) trumpalaikis imunosupresinis gydymas (nerekomenduojamas „fibrozinėi“ IPL), 2) ilgalaikis imunosupresinis gydymas (nerekomenduojamas „fibrozinėi“ IPL), 3) antifibrozinis gydymas (nintedanibu ar pifrenidonu).

Jei liga nėra sunki ir jos eiga neblogėja, ligonis tam tikrą laiką gali būti stebimas be gydymo.

Ligos eiga ir prognozė. Dėl neklasifikuojamos IPL ypatumų jos eiga ir prognozė tiksliai nežinoma. Visgi dažniausiai neklasifikuojama IPL diagnozuojama esant įvairaus laipsnio plaučių fibrozei. Dėl to neklasifikuojamos IPL eiga ir prognozė labiausiai panaši (nors geresnė) į IPF ar fibrozinės NIP. Esami tyrimai rodo, kad 2 metų išgyvenamumas sergant neklasifikuojama IPL yra 70–76 proc., o 5 metų išgyvenamumas – 46–70 proc. Manoma, kad matinio stiklo vaizdo plotai plaučiuose ir padidėjęs bronchoalveolinio lavažo skysčio limfocitų skaičius yra geresnės prognozės požymiai.

Stebėjimas. Ligonis, kuriam diagnozuota neklasifikuojama IPL, turi būti toliau stebimas gydytojo pulmonologo, o jei reikia – pakartotinai ištiriamas dėl JAL. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai, bet ne rečiau kaip kartą per pusmetį. Atvykusiam stebimojo vizito ligoniui atliekamas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas, įtarus kvėpavimo nepakankamumą – arterinio kraujo dujų tyrimas, krūtinės ląstos rentgenografija, o esant poreikiui (pvz., blogėjant plaučių funkcijos rodikliams) – KT. Bent kas 3 metus ir prireikus kartojami atrankiniai kraujo tyrimai dėl JAL arba siunčiama reumatologo konsultacijos.

Literatūra

1. Arrossi AV. Pulmonary pathology in rheumatic disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 667–677.
2. Brown AW. Unclassifiable interstitial lung disease: time to shrink the black box. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 806–807.
3. Cottin V, Wells A. Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *Eur Respir J* 2013; 42: 576–579.
4. Cottin V, Wollin L, Fischer A et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100.
5. Guler SA, Ellison K, Algamdi M et al. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease: a systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 854–863.
6. Guler SA, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: from phenotyping to possible treatments. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 461–468.
7. Hyltdgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: clinical characteristics and survival. *Respirology* 2017; 22: 494–500.
8. Jones KD. Unclassifiable interstitial lung disease: a pathologist's perspective. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170132.
9. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20: 57.
10. Maher TM, Corte TJ, Fischer A et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019; Epub ahead of print.
11. Maher TM, Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases. *Adv Ther* 2019; 36: 1518–1531.
12. Richeldi L, Varone F, Bergna M et al. Pharmacological management of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180074.
13. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An International working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249–1254.
14. Ryerson CJ, Urbana TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750–757.
15. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: a review. *Respirology* 2016; 21: 51–56.
16. Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2018; 23: 311–317.
17. Wollin L, Distler JHW, Redente EF et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900161.

17. AMIODARONO SUKELTAS PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS

Apibrėžimas. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas yra nepageidaujamas (nepalankus) poveikis plaučiams, kurį sukelia gydomosiomis dozėmis vartojamas amiodaronas.

Ligos paplitimas. Amiodaronas yra vienas dažniausiai plaučius pažeidžiančių vaistų. Plaučiai pažeidžiami 2–15 proc. amiodaroną vartojančių asmenų.

Rizikos veiksniai. Plaučiai paprastai pažeidžiami, kai amiodarono vartojama daugiau kaip po 400 mg per parą ilgiau kaip 2 mėn. ar 200 mg per parą ilgiau kaip 2 metus. Amiodarono sukeltas toksinis poveikis plaučiams gali pasireikšti plačiu laiko intervalu – nuo 2 parų iki kelerių metų nuo vaisto vartojimo pradžios.

Kiekvieną dieną vartojant nuo 100 mg iki 600 mg amiodarono, į sisteminę kraujotaką patenka nuo 3,5 mg iki 21 mg jodo. Tai nuo 35 kartų iki 140 kartų viršija jodo dienos poreikį (suvartoti reikalingą normą).

Jei žmogus jau serga kuria nors plaučių liga, amiodarono sukeliama plaučių pažeidimo rizika padidėja iki 9 kartų.

Histologiniai pokyčiai ir pataloginė fiziologija. Tikslus pažeidimo mechanizmas nežinomas. Manoma, kad tai yra tiesioginis plaučių ląstelių fosfolipidų pažeidimas arba imuninės padidėjusio jautrumo reakcijos. Amiodarono toksinis poveikis plaučiams priklauso ne tik nuo jo dozės, bet ir nuo vartojimo trukmės, ligo amžiaus, kepenų funkcijos, vaistų sąveikos. Amiodaronas kaupiasi ir ilgai išlieka audiniuose (jo pusinės eliminacijos periodas yra 35–100 dienų), todėl plaučių pažeidimas gali išryškėti praėjus net keliems mėnesiams, kai nutraukiamas vaisto vartojimas.

Amiodaronas gali sukelti įvairaus pobūdžio plaučių pažeidimą – alveolitą, difuzinį alveolių pažeidimą, obliteruojantį bronchiolitą, organizuojančią pneumoniją, difuzines alveolines kraujosruvas, nespecifinę intersticinę pneumoniją, eozinofilinius plaučių infiltratus, plaučių fibrozę, ūminio respiracinio distreso sindromą. Amiodarono sukeltam plaučių pažeidimui būdingi (nors tai nėra patognomoniniai radiniai) putotieji alveoliniai makrofagai dėl juose matomų lipidinių vakuolių, tiriant elektroniniu mikroskopu matoma, kad alveoliniuose makrofaguose yra ir iš fosfolipidų susidariusių plokštelių formos struktūrų.

Kada įtarti amiodarono sukeltą plaučių pažeidimą. Apie amiodarono sukeltą plaučių pažeidimą reikia pagalvoti, jei ligoniui, vartojančiam šį vaistą, atsiranda ar sustiprėja respiraciniai simptomai ir (ar) atsiranda radiologinių plaučių pokyčių.

Klinikiniai požymiai. Kliniškai amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas gali būti panašus į stazinį širdies nepakankamumą, pneumoniją, plaučių arterijos trombinę emboliją. Dažniausiai ligoniai skundžiasi dusuliu, silpnumu, sausu kosuliu, karščiavimu, rečiau – pleuriniu krūtinės skausmu.

Plaučių funkcijos sutrikimas gali būti įvairus – hipoksemija, restrikcinio ir (ar) obstrukcinio pobūdžio sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija plaučiuose.

Amiodaronas taip pat pažeidžia akis, odą, skydliaukę, kepenis, nervų sistemą ir kt.

Radiologiniai požymiai. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas krūtinės ląstos rentgenogramose ir kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose gali būti skirtingas. Dažniausiai matomi dauginiai pritemimai plaučiuose (žr. 17–1 pav. ir 17–2 pav.), matinio stiklo vaizdas ar difuzinė konsolidacija. Gali būti pavienių ir migruojančių pritemimų.

Amiodarono sukulto plaučių pažeidimo diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligonį, kuriam įtariamas amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenografiją ir KT, išplėstinį plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą. Atlikti bronchoskopiją ir bronchoalveolinio lavažo (BAL) tyrimą, jei būtina diferencinei diagnostikai – bronchoskopinę plaučių biopsiją. Ligonis siunčiamas konsultuoti akių ligų gydytojui.

BAL lavažo skysčio pokyčiai (limfocitozė, putotieji makrofagai ir kt.) bei plaučių biopsinės medžiagos pokyčiai (lipoidinis pneumonitas) yra nespecifiniai. Tokie pat pokyčiai aptinkami ir amiodaroną vartojantiems ligoniams, kurių plaučiai nepažeisti. Todėl tokie radiniai amiodarono sukulto plaučių pažeidimo diagnozės patys savaime nepatvirtina.

Amiodarono sukulto plaučių pažeidimo diagnostikos kriterijai. Diagnozė grindžiama kompleksinio tyrimo duomenimis – naujai atsiradusiais plaučių pritemimais asmeniui, vartojančiam amiodaroną, kai paneigiamos kitos plaučių pokyčių priežastys. Diagnostiką palengvina BAL skystyje ar plaučių biopsinėje medžiagoje rasti būdingi pokyčiai (pvz., putotieji makrofagai), būdingi kitų organų (pvz., akių – matomi vadinamieji amiodarono ūsai) pažeidimo simptomai.

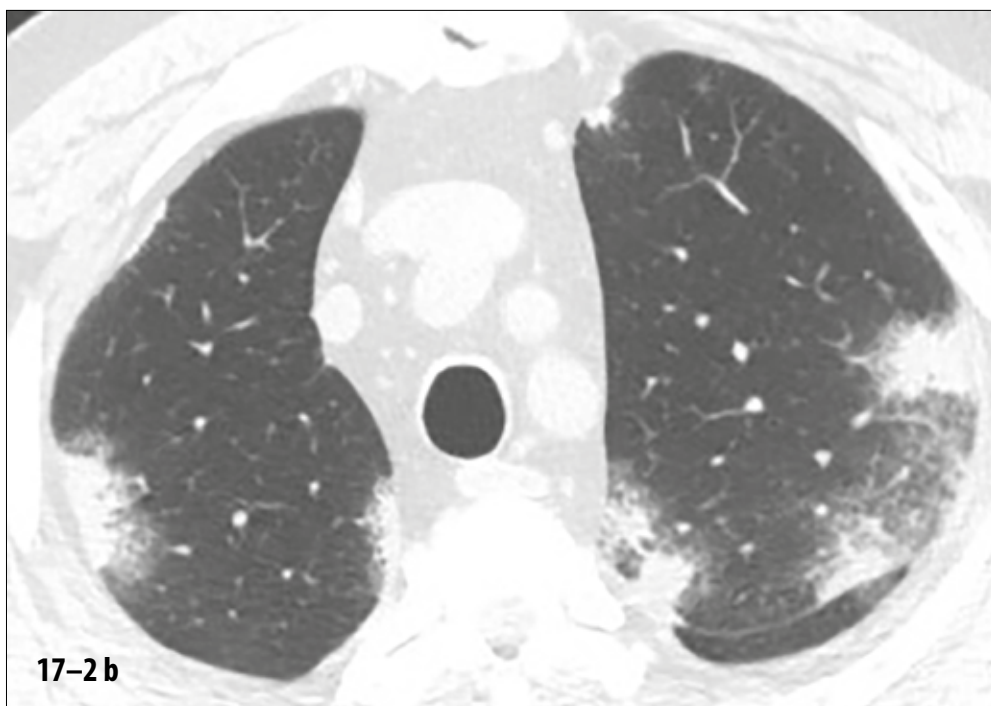
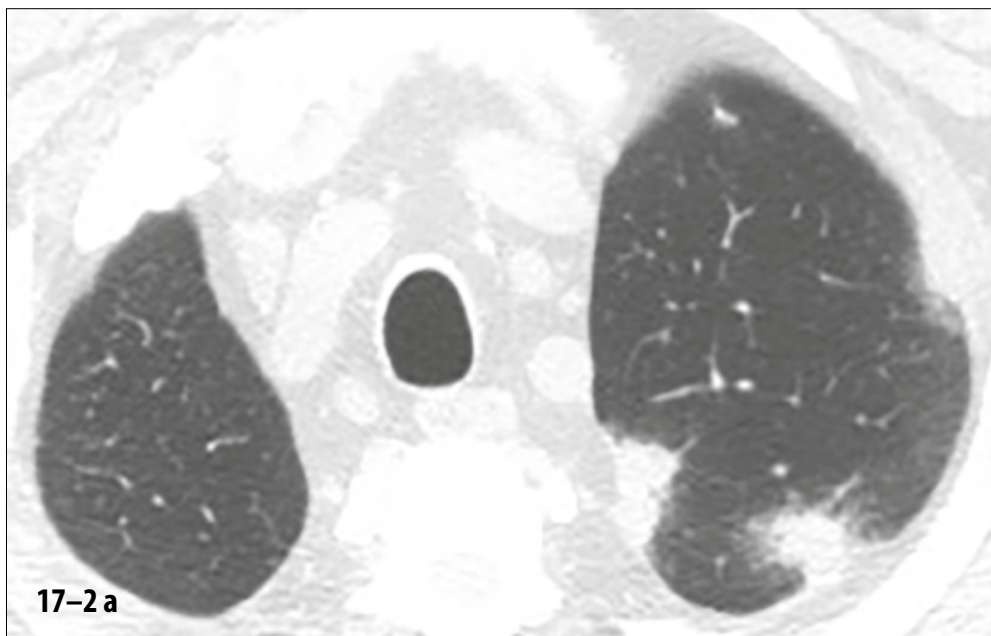
Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas (Affectio pulmonum ex Amiodarono). J70.3.

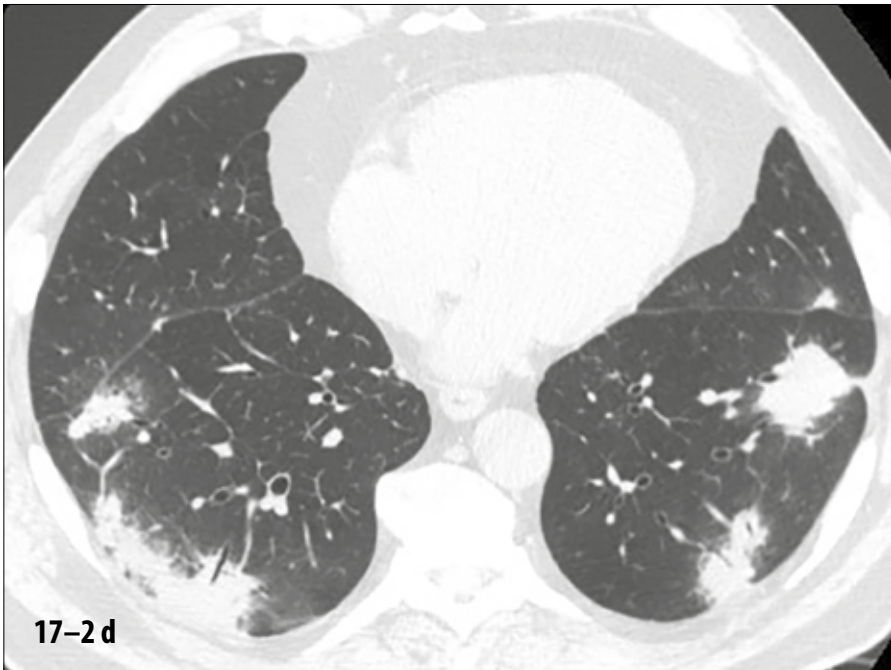
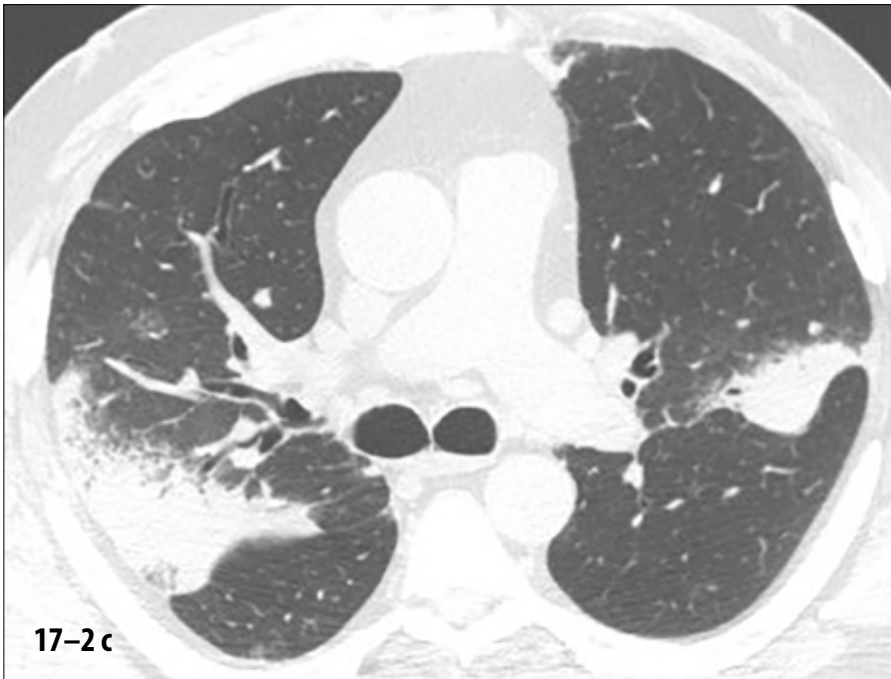
Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus amiodarono sukeltą plaučių pažeidimą, būtina ligonį ištirti dėl galimo kitų organų (akių, kepenų, odos, skydliaukės ir kt.) pažeidimo. Atlikti išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą, jei to dar nebuvo padaryta. Prisimintina, kad restrikcija ir pablogėjusi dujų difuzija dažnai būna dėl pagrindinės širdies ligos (širdies nepakankamumo sukeltos plaučių stazės). Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių – ištirti arterinio kraujo dujas.



17–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. Abiejuose plaučiuose subpleurinėse srityse dauginiai susiliejęs neryškių ribų pritemimai.



17-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. Abiejuose plaučiuose dauginiai subpleuriniai konsolidacijos židiniai su matinio stiklo vaizdo plotais jų periferijoje.



17-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas. Abiejuose plaučiuose dauginiai subpleuriniai konsolidacijos židiniai su matinio stiklo vaizdo plotais jų periferijoje.

Gydymas. Patvirtinus amiodarono sukeltą plaučių pažeidimą, jo skyrimas turi būti sustabdytas ir paskirtas gydymas prednizolonu. Iš pradžių gydoma prednizolonu po 40–60 mg per parą, paskui dozė mažinama. Gali tekti gydyti kelis mėnesius ir ilgiau, kartais net 6–12 mėnesių.

Ligos eiga ir prognozė. Apie 80 proc. ligonių plaučių funkcijos rodikliai ir radiologiniai požymiai gydant išnyksta, tačiau iki 5 proc. ligonių amiodarono sukeltas pneumonitas progresuoja iki ūminio respiracinio distreso sindromo (iki 50 proc. šių atvejų baigiasi ligonio mirtimi). Kai kuriems ligoniams randasi ir progresuoja pneumofibrozę. Atnaujinus amiodarono vartojimą arba per anksti nutraukus gydymą gliukokortikoidais, galimas ligos atkrytis.

Stebėjimas. Rekomenduojama visiems ligoniams, kuriems numatoma skirti amiodaroną, atlikti krūtinės ląstos rentgenografiją ir išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą (spirometriją, plaučių talpų ir dujų difuzijos). Paskui šiuos tyrimus daryti kasmet tol, kol ligonis vartoja šį vaistą. Esant klinikiniam įtarimui, kad prasidėjo amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, šiuos tyrimus atlikti skubos tvarka.

Ligonio, kuriam diagnozuotas amiodarono sukeltas plaučių pažeidimas, kvėpavimo sistemos būklę turi stebėti gydytojas pulmonologas. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai.

Literatūra

1. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Milleron BJ et al. Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* 1984; 85: 133–135.
2. Biancatelli RMLC, Congedo V, Calvosa L et al. Adverse reactions of amiodarone. *J Geriatr Cardiol* 2019; 16: 552–566.
3. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA*. 2017; 30: 23–26.
4. Danila E, Ostanevičiūtė E, Žurauskas E, Aleksonienė R. Amiodarono sukeliamas plaučių pažeidimas. *Laboratorinė medicina* 2008; 10: 18–22.
5. Mankikian J, Favelle O, Guillon A et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir Med* 2014; 108: 638–646.
6. Papis SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010; 33: 539–558.
7. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol* 2018; 35: 260–271.
8. Sweidan AJ, Singh NK, Dang N et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity – a frequently missed complication. *Clin Med Insights Case Rep* 2016; 9: 91–94.

18. INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS, SUSIJUSIOS SU JUNGIAMOJO AUDINIO LIGA

Apibrėžimas. Jungiamojo audinio ligos (JAL) – tai heterogeninė grupė ligų, kurioms būdingas autoimuninės kilmės jungiamojo audinio pažeidimas, pasireiškiantis pažeistų organų uždegimu, audinių struktūros pažeidimu, nenormalia regeneracija.

Dėl gausaus jungiamojo audinio, gausaus kraujagyslių tinklo bei geros kraujotakos plaučiai itin dažnai pažeidžiami sergant JAL. Gali būti pažeistos visos plaučių struktūros – parenchima, bronchai, pleura, kraujagyslės. Plaučių pažeidimas yra viena iš svarbiausių mirties priežasčių sergant JAL. Šiame skyriuje aptariamos intersticinės plaučių ligos (IPL), susijusios su JAL.

Ligos paplitimas. IPL pasireiškia 10–30 proc. reumatoidiniu artritu, >70 proc. sisteminė skleroze, iki 15 proc. sisteminė raudonoji vilklige, 20–80 proc. polimiozitu ir dermatomiozitu, iki 75 proc. Sjogreno sindromu, apie 50 proc. mišria JAL sergančių ligonių. Apskritai duomenų apie IPL paplitimą, atranką, ankstyvą diagnostiką ir ypač gydymą sergant JAL trūksta. Dauguma rekomendacijų grindžiamos ne tvirtais įrodymais, o klinikinė patirtimi bei pavieniais atskirų centrų klinikiniais tyrimais. Į tai būtina atsižvelgti priimant sprendimus klinikinėje praktikoje.

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Dažniausi plaučių pokyčiai sergant JAL yra įprastinė intersticinė pneumonija (IIP), nespecifinė intersticinė pneumonija (NIP) ir organizuojanti pneumonija (OP). Rečiau būna limfoidinė intersticinė pneumonija (LIP), retai – difuzinis alveolių pažeidimas (DAD). Sergant IPL, susijusiomis su JAL, dažnai būna skirtingų histologinių tipų plaučių pažeidimas vienu metu (pvz., IIP ir NIP, IIP ir LIP, NIP ir LIP, IIP, LIP ir OP).

IIP būdingas heterogeniškas plaučių pažeidimas, kai greta plaučių fibrozės židinių yra nepažeisto plaučių audinio sričių. Plaučių parenchimoje matoma mikroskopinių plaučių cistų, kurias iškloja subrendęs respiracinis epitelis, fibroblastų židinių, kolageno. Daugiau apie IIP histologinius požymius rašoma 5 skyriuje „Idiopatinė plaučių fibrozė“.

NIP būdinga santykinai homogeniška difuzinė plaučių intersticinio audinio fibrozė ir uždegimas. Plaučių struktūra (beveik) nepakitusi. Daugiau apie NIP būdingus histologinius požymius rašoma 6 skyriuje „Nespecifinė intersticinė pneumonija“.

OP būdinga dauginiai mezenchiminiai proliferatai alveolių ir bronchiolių spindžiuose. Plaučių struktūra (beveik) nepakitusi. Daugiau apie OP būdingus histologinius požymius rašoma 7 skyriuje „Organizuojanti pneumonija“.

DAD būdinga (priklausomai nuo ligos fazės) edeminio skysčio susikaupimas alveolėse ir intersticiniame audinyje, fibrino sankaupos (gali būti ir hialininių membranų), minimalus uždegimas. Kiti galimi pokyčiai – pneumocitų ir endotelio ląstelių pažeidimas, fibrino trombai smulkiosiose plaučių kraujagyslėse, regeneracijos ir (ar) ląstelių atipijos požymiai.

IPL, susijusių su dažniausiomis JAL, histologinis pasireiškimas pateikiamas 18–1 lentelėje.

18–1 lentelė. Histologinis plaučių pokyčių sergant jungiamojo audinio ligomis pasireiškimas

Histologinis pasireiškimas	RA	SS	SjS	SRV	DM, PM	MJAL
IPL bendrai	++	+++*	++	+	+++	++
Difuzinis alveolių pažeidimas	+	+	+	++	+	+
Difuzinis alveolių pažeidimas su kapiliaritu	+	–	–	++	+	–
Organizuojanti pneumonija	++	+	+	+	+++	+
Nespecifinė intersticinė pneumonija	++	+++	++	++	+++	++
Įprastinė intersticinė pneumonija	+++	+	+	+	+	–
Limfoidinė intersticinė pneumonija	+	–	++	+	–	–
Plaučių židiniai	+	–	–	–	–	–

Pastaba. DM – dermatomiozitas. IPL – intersticinė plaučių liga. MJAL – mišri jungiamojo audinio liga. PM – polimiozitas. RA – reumatoidinis artritas. SjS – Sjogreno sindromas. SRV – sisteminė raudonoji vilkligė. SS – sisteminė sklerozė. +++ – labai dažnai. ++ – vidutiniškai dažnai. + – retai. *anti-Scl-70 didina IPL tikimybę, o antikūnai prieš centromerų baltymą B (CENP-B) – mažina.

Kada įtarti su JAL susijusią IPL. Su JAL susijusią IPL reikia įtarti asmeniui, kuriam yra radiologiniai difuziniai plaučių pokyčiai ir ekstrapulmoniniai simptomai arba aptikti kraujo autoantikūnai (ANA, kai yra branduolėlių švytėjimo tipas arba titras >1:320, RF >14 V/ml, anti-CCP, anti-Scl-70, anti-SSA, anti-SSB, anti-dsDNR, anti-SM, anti-RNP, anti-tRNR sintetazė).

Klinikiniai požymiai. Tai, kad IPL gali būti susijusi su JAL, reikėtų įtarti esant Reino sindromui, karščiavimui, sąnarių skausmui, sąnarių patinimui, rankų pirštų tinimui, kietėjimui (induracijai), odos bėrimui, išsiplėtusiai stemplei ar sutrikusiai jos peristaltikai, gleivinių sausumui ir kt.

Kita vertus, svarbu prisiminti, kad IPL dažnos ligoniams, sergantiems JAL (t. y. kuriems jau diagnozuota JAL). IPL pasireiškimas gali būti įvairus – nuo sunkaus difuzinio plaučių pažeidimo (ir kvėpavimo nepakankamumo) iki subklinikinio (besimptomio) – lėtinis kosulys, dusulys, plaučiuose girdimi karkalai (dažniausiai pneumofibrozinė krepitacija), pakitę plaučių funkcijos rodikliai (restrikcija, pablogėjusi dujų difuzija plaučiuose).

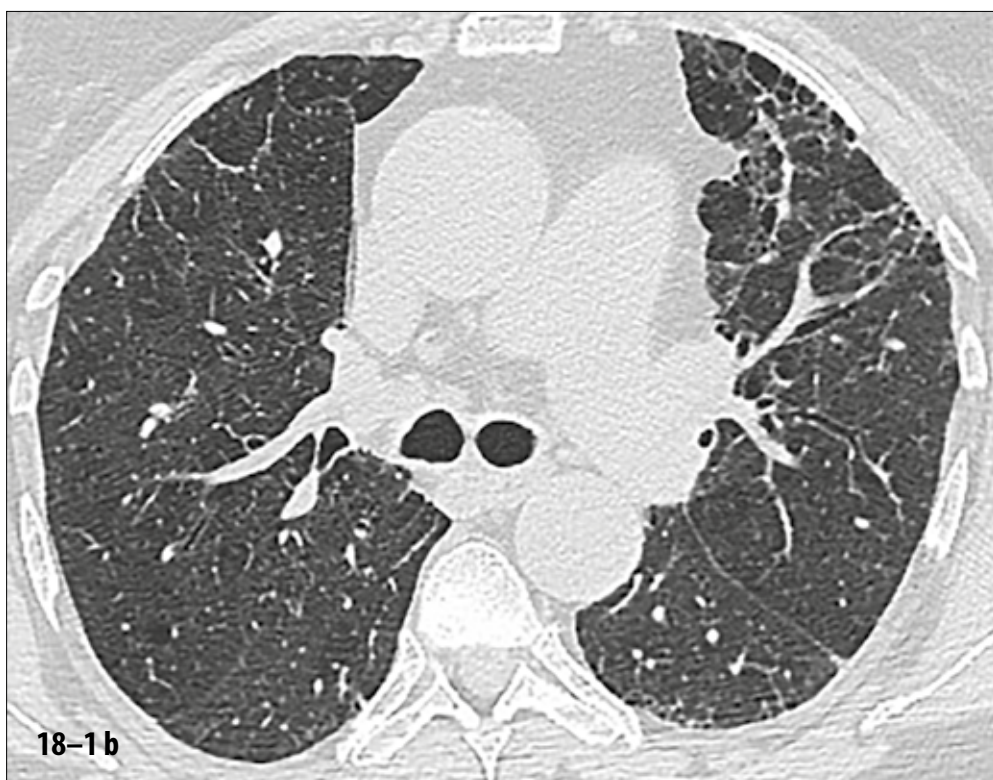
JAL sergančių asmenų ištyrimas dėl IPL. JAL sergantį ligonį būtina reguliariai tirti dėl galimos IPL. Be to, ligonis gali sirgti ir kita plaučių liga (pvz., lėtine obstrukcine plaučių liga, bronhektazėmis). Svarbu reguliariai auskultuoti plaučius. Svarbiausi tyrimai – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) ir išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas (spirometrija, plaučių tūriai ir talpos, dujų difuzija). Aptikus pokyčių, būtina pulmonologo konsultacija. Rekomenduojama išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą atlikti visiems ligoniams, kuriems naujai diagnozuojama JAL. Vėliau, priklausomai nuo radiinių tyrimų, tyrimas kartojamas kas 6–12 mėn. Krūtinės ląstos KT skiriama esant sutrikusiai plaučių funkcijai ar klinikiniam IPL įtarimui.

Nedidelei daliai JAL sergančių asmenų pirmasis ligos pasireiškimas yra IPL. Dėl to IPL sergantys ligoniai turi būti ištirti dėl galimos JAL.

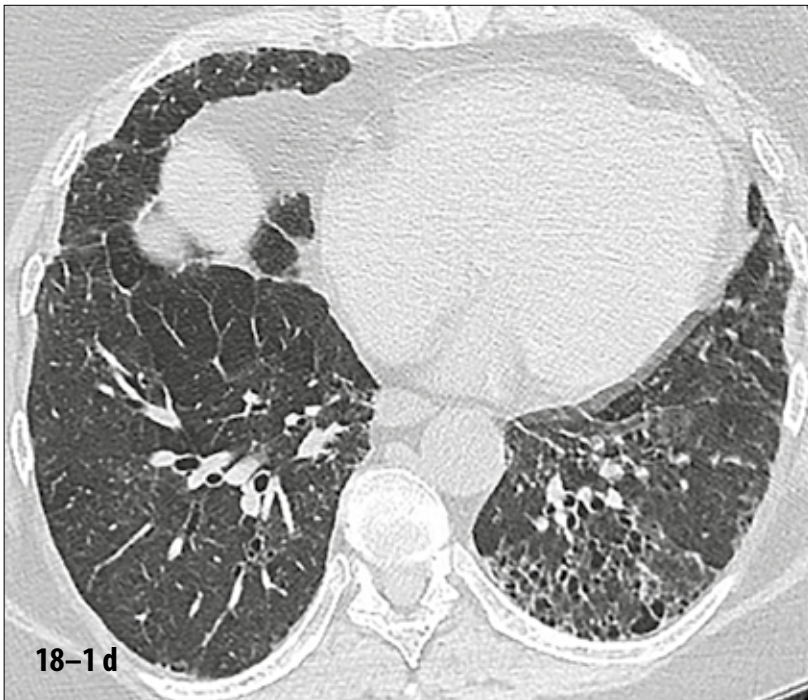
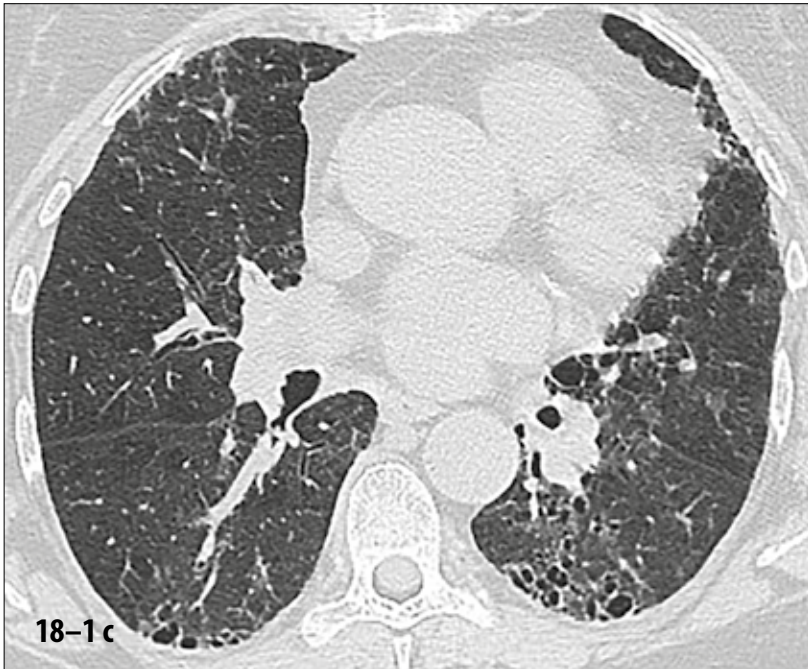
Radiologiniai požymiai. IPL sergant JAL pasireiškia įvairiai (ilustraciniai pavyzdžiai pateikti 18–1 pav. – 18–5 pav.). Be to, ta pati JAL gali pasireikšti skirtinga IPL. Paprastai būna NIP ar OP būdingų radiologinių pokyčių (dažniausiai retikulinių pokyčių, matinio stiklo vaizdo ir (ar) lokalaus sumažėjusio plaučių oringumo plotų), matomų krūtinės ląstos KT vaizduose. Daugiau apie NIP ir OP būdingus radiologinius požymius rašoma 6 skyriuje „Nespecifinė intersticinė pneumonija“ ir 7 skyriuje „Organizuojanti pneumonija“. Su dažniausiosiomis JAL susijusių IPL radiologiniai požymiai pateikiami 18–2 lentelėje.

18–2 lentelė. Dažniausių histologinių plaučių pokyčių sergant jungiamojo audinio ligomis atitinkamo kompiuterinės tomografijos vaizduose

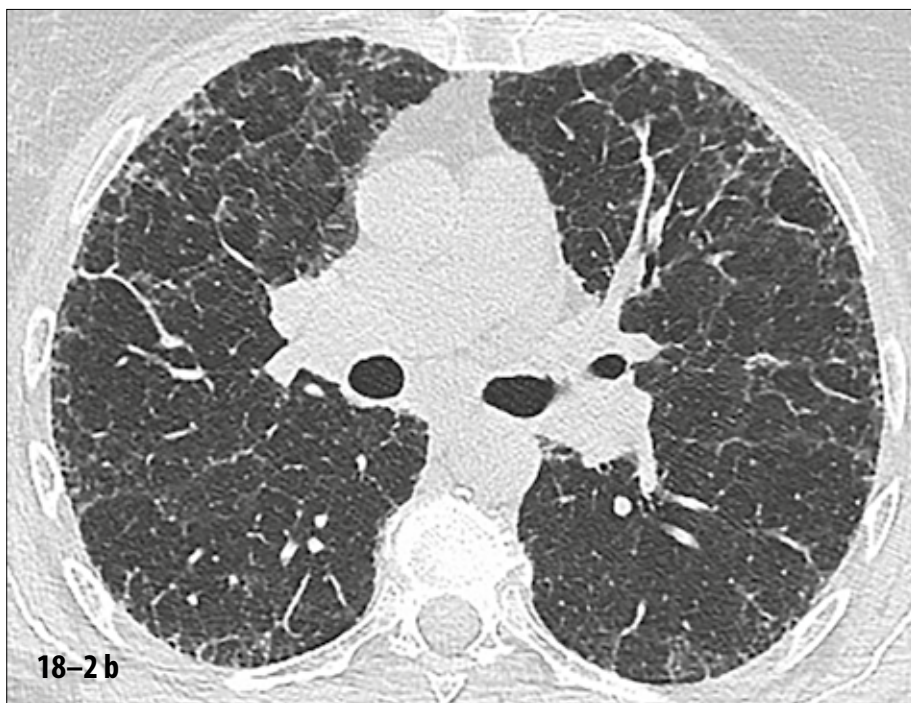
Histologinis požymiai	Jungiamojo audinio liga	Radiologinis požymiai
Difuzinis kraujavimas į alveoles (difuzinis alveolių pažeidimas)	Sisteminė raudonoji vilkligė	Difuziniai plaučių pritemimai, difuzinis matinio stiklo vaizdas
Įprastinė intersticinė pneumonija	Reumatoidinis artritas Sisteminė sklerozė	Retikuliniai ir cistiniai pokyčiai (korio vaizdas) periferinėse ir apatinėse plaučių dalyse
Nespecifinė intersticinė pneumonija	Reumatoidinis artritas Sisteminė sklerozė Sisteminė raudonoji vilkligė Dermatomiozitas, polimiozitas Sjogreno sindromas Mišri jungiamojo audinio liga	Matinio stiklo vaizdas ir retikuliniai intersticiniai plaučių parenchimos pokyčiai
Organizuojanti pneumonija	Reumatoidinis artritas Dermatomiozitas, polimiozitas	Plaučių konsolidacijos (sustandėjimo) plotai, matinio stiklo vaizdo plotai, centrilobuliniai židiniai
Limfoidinė (limfocitinė) intersticinė pneumonija	Reumatoidinis artritas Sjogreno sindromas Sisteminė raudonoji vilkligė	Matinio stiklo vaizdo plotai
Deskvamacinė intersticinė pneumonija	Reumatoidinis artritas Sisteminė raudonoji vilkligė	Matinio stiklo vaizdo židiniai arba plotai
Plaučių cistos	Sjogreno sindromas	Plonasienės cistos
Obliteruojantis bronchiolitas	Reumatoidinis artritas Sjogreno sindromas	Mozaikinis plaučių parenchimos vaizdas iškvėpus



18-1 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su reumatoidiniu artritu. Retikuliniai pokyčiai plaučių periferinėse, apatinėse dalyse su cistomis ir korio formos pokyčiais.



18-1 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su reumatoidiniu artritu. Retikuliniai pokyčiai plaučių periferinėse, apatinėse dalyse su cistomis ir korio formos pokyčiais.



18-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (nėspecifinė intersticinė pneumonija), susijusi su reumatoidiniu artritu. Matinio stiklo vaizdo plotai ir retikuliniai intersticiniai plaučių parenchimos pokyčiai plaučių periferinėse ir pamatinėse dalyse su pavieniais korio vaizdo intarpais.



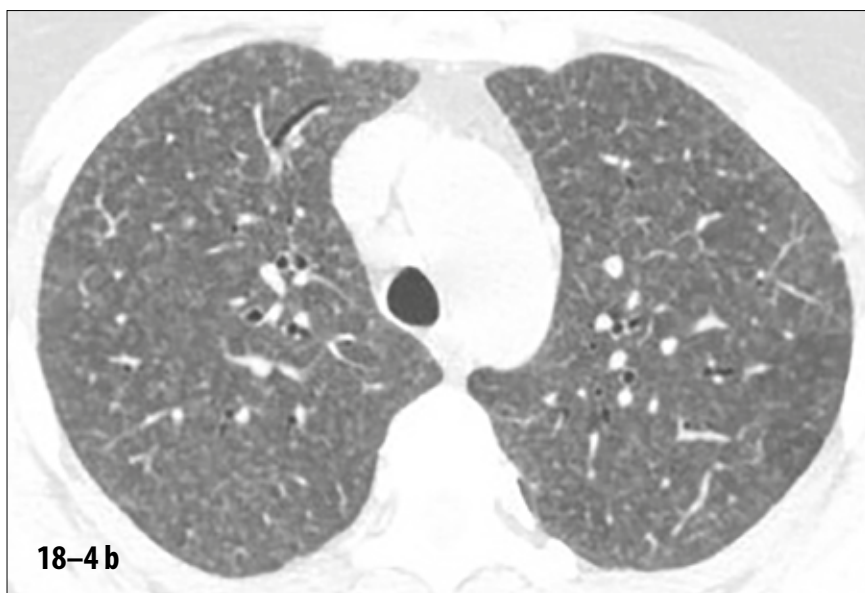
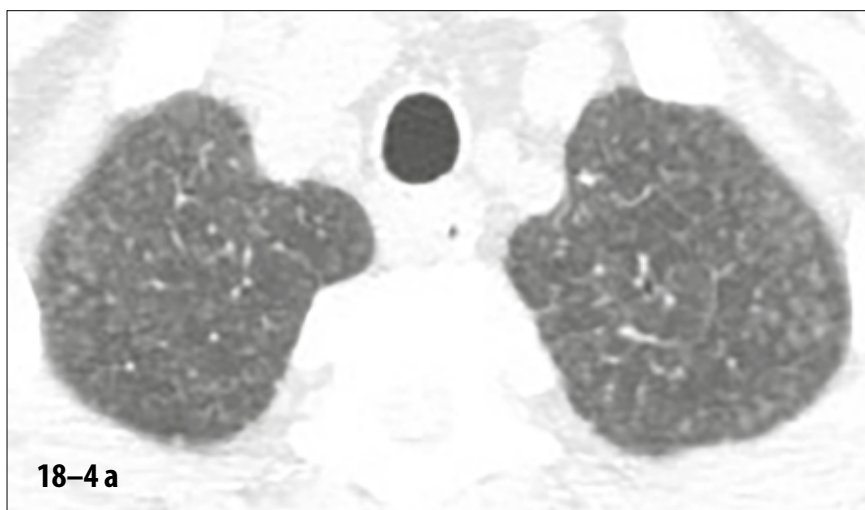
18-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (nespecifinė intersticinė pneumonija), susijusi su reumatoidiniu artritu. Matinio stiklo vaizdo plotai ir retikuliniai intersticiniai plaučių parenchimos pokyčiai plaučių periferinėse ir pamatinėse dalyse su pavieniais korio vaizdo intarpais.



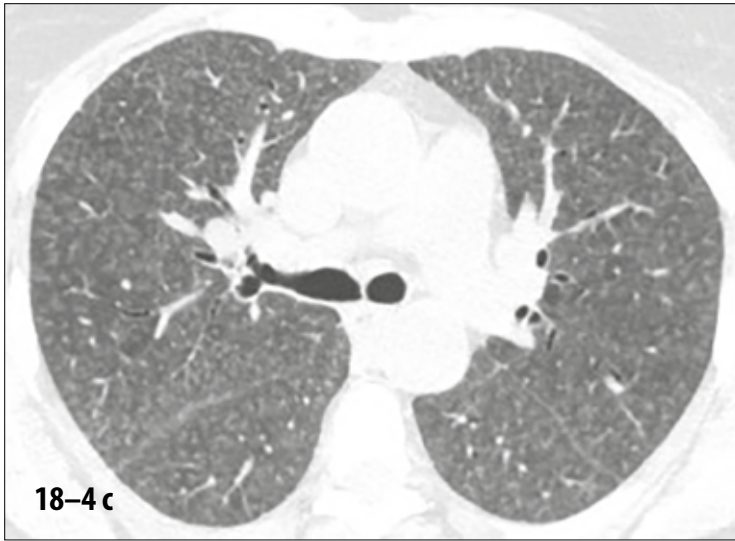
18-3 a, b pav. Krūtinės ąsotos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su sistetine skleroze. Ryškūs retikuliniai pokyčiai ir korio vaizdas periferinėse ir apatinėse plaučių srityse. Nedaug matinio stiklo vaizdo plotų.



18-3 c, d pav. Krūtinės ąštos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su sisteminė skleroze. Ryškūs retikuliniai pokyčiai ir korio vaizdas periferinėse ir apatinėse plaučių srityse. Nedaug matinio stiklo vaizdo plotų.



18-4 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (limfoidinė intersticinė pneumonija), susijusi su Sjogreno sindromu. Abiejuose plaučiuose matinio stiklo vaizdas ir dauginiai centrilobuliniai židiniai.



18–4 c, d pav. Krūtinės ąštos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (limfoidinė intersticinė pneumonija), susijusi su Sjogreno sindromu. Abiejuose plaučiuose matinio stiklo vaizdas ir dauginiai centrilobuliniai židiniai.



18-5 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (organizuojanti pneumonija), susijusi su sisteminė raudonąja vilklige. Abiejuose plaučiuose apvalūs konsolidacijos židiniai nepakitusio plaučių audinio fone.



18-5 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Intersticinė plaučių liga (organizuojanti pneumonija), susijusi su sisteminė raudonaja vilklige. Abiejuose plaučiuose apvalūs konsolidacijos židiniai nepakitusio plaučių audinio fone.

Svarbu prisiminti, kad sergant JAL plaučių pažeidimo pobūdis gali būti ir kitas – ne tik IPL. Gali būti aptinkama bronhektazių (sergant reumatoidiniu artritu, Sjogreno sindromu), plautinė arterinė hipertenzija (sergant sisteminė skleroze, Sjogreno sindromu, dermatomiozitu ir polimiozitu), aspiracinė pneumonija (sergant sisteminė skleroze, dermatomiozitu ir polimiozitu, mišria jungiamojo audinio liga), plaučių arterijos trombinė embolija (sergant sisteminė raudonąja vilklige), sausasis ar eksudacinis pleuritas (sergant sisteminė raudonąja vilklige, reumatoidiniu artritu, dermatomiozitu ir polimiozitu, mišria jungiamojo audinio liga), plaučių edema (sergant sisteminė raudonąja vilklige, dermatomiozitu ir polimiozitu), difuzinis alveolių pažeidimas ir kraujavimas į alveoles (sergant sisteminė raudonąja vilklige, dermatomiozitu ir polimiozitu), plonasielių cistų plaučių parenchimoje (sergant Sjogreno sindromu), plaučių amiloidozė (sergant Sjogreno sindromu, reumatoidiniu artritu).

Su JAL susijusių IPL diagnostikos ir diferencinės diagnostikos principai. IPL sergantiems ligoniams, kuriems įtariama JAL, priklausomai nuo klinikinės situacijos, būtina iširti kraujo autoimuniteto žymenis (žr. 18–3 lentelę) ir (ar) siųsti gydytojui reumatologui konsultuoti. Ligonius, sergančius JAL, būtina periodiškai tikrinti dėl IPL (ją įtarus siųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti – atlikti išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą ir krūtinės ląstos KT).

Jei ligoniui neabejotinai patvirtinama JAL, diagnozuojama IPL, susijusi su atitinkama JAL. Jei JAL paneigiama, diagnozuojama idiopatinė ar kitos kilmės IPL. Asmeniui, kuriam konkreti JAL nepatvirtinama, tačiau yra autoimuniteto požymių ir kitų diagnostikos kriterijų, diagnozuojama intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais – IPAP (žr. 15 skyrių „Intersticinė pneumonija su autoimuniteto požymiais“).

JAL patvirtina (diagnozuoja) ar paneigia reumatologas. Su JAL susijusių IPL, IPAP, kitos kilmės ir idiopatinę IPL patvirtina (diagnozuoja) ar paneigia pulmonologas.

Su JAL susijusiai IPL nebūdingi šie radiologiniai požymiai: vieno plaučio pokyčiai, plaučių viršūnių pokyčiai, dauginiai židiniai. Todėl asmenims, jau sergantiems JAL, vien pagal šiuos radiologinius pokyčius negalima diagnozuoti su JAL susijusios IPL. Tokius ligonius būtina papildomai tirti dėl infekcijos, neoplazijos ir kt.

Visais neaiškiais atvejais rekomenduojama atlikti bronchoskopiją, bronchoalveolinį lavąžą (BAL), BAL skysčio citologinį, mikrobiologinį ir, jei reikia, imunologinį tyrimus, bronchoskopinę plaučių biopsiją (pirmojo pasirinkimo – kriobiopsija).

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Intersticinė plaučių liga (įprastinė intersticinė pneumonija), susijusi su reumatoidiniu artritu (Morbus pulmonum interstitialis (Pneumonia interstitialis usualis) associatus cum arthritide rheumatoidea). J84.8.

Intersticinė plaučių liga (nespecifinė intersticinė pneumonija), susijusi su sisteminė skleroze. Riboto išplitimo (Morbus pulmonum interstitialis (Pneumonia interstitialis non specifica) associatus cum sclerosi systemica. Generalisatio limitata). J84.8.

Intersticinė plaučių liga (limfoidinė intersticinė pneumonija), susijusi su Sjogreno sindromu. Vidutinio sunkumo (Morbus pulmonum interstitialis moderatus (Pneumonia interstitialis lymphoidea) associatus cum syndromu Sjögren). J84.8.

18–3 lentelė. Kraujo autoantikūnai sergant dažniausiomis jungiamojo audinio ligomis

Jungiamojo audinio liga (JAL)	Antikūnas*	Komentaras
Reumatoidinis artritas	ANA RF Anti-CCP	Aptinkamas 40–50 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas maždaug 80 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas maždaug 30–80 proc. ligonių, jautresnis ir specifiškesnis
Sisteminė sklerozė	ANA ENA (Anti-Scl-70)	Aptinkamas maždaug 85 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas 15–20 proc. ligonių, specifiškas
Sjogreno sindromas	ANA ENA (SS-A) ENA (SS-B)	Aptinkamas maždaug 80 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas 60–75 proc. ligonių Aptinkamas 40–60 proc. ligonių
Sisteminė raudonoji vilkligė	ANA Anti-dsDNR ENA (Anti-histonai) ENA (Anti-SM) ENA (SS-A)	Aptinkamas beveik 100 proc. ligonių nespecifiškas Aptinkamas 20–90 proc. ligonių, specifiškas Aptinkamas 60–80 proc. ligonių Aptinkamas 30–40 proc. ligonių, specifiškas Aptinkamas 25–40 proc. ligonių
Dermatomiozitas, polimiozitas	ANA ENA (Anti-Jo1**)	Aptinkamas 40–60 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas 25–30 proc. ligonių
Mišri jungiamojo audinio liga	ANA ENA (Anti-RNP)	Aptinkamas maždaug 95 proc. ligonių, nespecifiškas Aptinkamas maždaug 100 proc. ligonių

Pastaba. *Nė vienas antikūnas nėra absoliučiai specifiškas konkrečiai ligai. ANA – antinukleariniai antikūnai. Gali būti aptikti sveikiems asmenims (20–30 proc.), tačiau nebuvimas praktiškai paneigia JAL. Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą. Anti-dsDNR – antikūnai prieš dvispiralę DNR. Anti-Jo1 (anti-tRNA sintetazę) – antikūnai prieš transportinės RNR sintetazę. **Taip pat aptinkamas sergant antisintetazės sindromu. Anti-histonai – antikūnai prieš histonus. Anti-RNP – antikūnai prieš ribonukleoproteinus. Anti-Scl-70 (anti-topoisomerase) – antikūnai prieš topoizomerezę. Anti-SM – Smith antikūnai. ENA – antikūnai prieš išskiriamus iš branduolio antigenus. RF – reumatoidinis faktorius. SS-A (anti-Ro) – Sjogreno sindromo antigenas A (autoantigenas Ro). SS-B (anti-La) – Sjogreno sindromo antigenas B (autoantigenas La).

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus IPL, susijusią su JAL, jei nebuvo atlikta, padaryti išsamų plaučių funkcijų (spirometrijos, plaučių talpų, dujų difuzijos) tyrimą. Pagal poreikį atliekami kiti tyrimai (pvz., fizinio pajėgumo). Tačiau reikia turėti omenyje, kad kai kuriems ligoniams net paprasčiausias fizinio pajėgumo tyrimas – 6 min. ėjimo testas (jei paskiriamas) dėl sąnarių ir raumenų pažeidimo gali būti nepakankamai tikslus. Jei yra kvėpavimo nepakankamumo požymių, būtina iširti arterinio kraujo dujas. Kai kurios IPL, susijusios su konkrečia JAL, yra skirstomos pagal sunkumą (pagal plaučių funkcijos rodiklius) ir (ar) išplitimą (pagal pažeistų plaučių dalį KT vaizduose). IPL sergant pirminiu Sjogreno sindromu skirstoma į: lengvą (besimptomę), vidutinio sunkumo (DLCO 40–70 proc., FVC 60–80 proc.) ir sunkią (DLCO < 40 proc., FVC < 60 proc.).

IPL sergant sisteminė skleroze skirstoma į: riboto išplitimo (KT vaizduose IPL apima < 20 proc. plaučių ploto, FVC ≥ 70 proc.) ir išplitusią (KT vaizduose IPL apima > 20 proc. plaučių ploto, FVC < 70 proc.).

Gydymo principai. Jei IPL nėra kliniškai reikšminga, daugumą ligonių rekomenduojama iš pradžių atidžiai stebėti ir įvertinti natūralią IPL eigą. Jei stebėjimo laikotarpiu matoma, kad IPL neprogresuoja ar nėra kliniškai reikšminga, jos galima negydyti.

Gydymo tikslas priklauso nuo konkrečios IPL. Jei IPL yra potencialiai grįžtama (pvz., organizuojanti pneumonija, ūminė intersticinė pneumonija, difuzinis plaučių pažeidimas), gydymo tikslas yra ligonį pagydyti nuo IPL, susijusios su JAL; jei IPL lėtinė, lėtai progresuojanti (pvz., nespecifinė intersticinė pneumonija, limfoidinė intersticinė pneumonija), – esamos būklės pagerinimas (jei įmanoma), išlaikymas ar progresavimo sulėtinimas; jei IPL yra negrįžtamai progresuojanti (pvz., įprastinė intersticinė pneumonija), – progresavimo sulėtinimas. Rekomenduojama su JAL susijusios IPL gydymo trukmė nežinoma.

Gydytojas reumatologas skiria ekstrapulmononę JAL gydymą, vertina jo veiksmingumą ir galimas komplikacijas. Su JAL susijusių IPL ir susijusių inkstų pažeidimą – atitinkamai pulmonologas ir nefrologas, bendradarbiaudami su reumatologu.

Gydymo stiprumas ir etapiškumas priklauso nuo IPL, jos eigos (vertinama pagal plaučių funkcijos būklę ir radiologinius pokyčius krūtinės ląstos KT vaizduose), gydymo tikslo, vaistų sukeliama nepageidaujamo poveikio (ir rizikos). Teigiamas gydymo efektas yra tuomet, kai plaučių funkcijos rodikliai (FVC, DLCO) pagerėja >10 proc. pradinio lygio. Teigiamo efekto nėra (gydymas nesėkmingas, liga progresuoja), kai plaučių funkcijos rodikliai (FVC, DLCO) pablogėja ≥ 15 proc. pradinio (priklausomai nuo klinikinės situacijos vertinama po 1–6 mėn.).

Su JAL susijusios IPL dažniausiai gydomos gliukokortikoido ir kito imunosupresinio vaisto deriniu.

Su JAL (išskyrus sisteminę sklerozę) susijusios IPL ūminio pasireiškimo gydymas.

Ūminis su JAL susijusios IPL pasireiškimas ar paūmėjimas gydomas didelėmis sisteminio veikimo gliukokortikoido dozėmis. Jei ligonio būklė nėra sunki, skiriama geriamojo gliukokortikoido (prednizolono 0,5–1,0 mg/kg/d. arba kito gliukokortikoido ekvivalentiškomis dozėmis). Kartu pradeda skirti kito imunosupresinio vaisto (žr. skirsnį „Ilgalaikis su JAL susijusios IPL gydymas“).

Jei būklė sunki, skiriama intraveninio gliukokortikoido pulsais (metilprednizolono po 500–1000 mg į veną 3 dienas iš eilės, po to skiriant geriamojo gliukokortikoido (prednizolono 0,5–1,0 mg/kg/d. arba kito gliukokortikoido ekvivalentiškomis dozėmis). Po kelių dienų nuo gydymo pradžios kartu pradeda skirti kito imunosupresinio vaisto (žr. skirsnį „Ilgalaikis su JAL susijusios IPL gydymas“).

Jei plaučių pažeidimas pasireiškia antriniu vaskulitu ir difuziniu alveolių pažeidimu ir difuziniu kraujavimu į alveoles, ligonį pradeda gydyti kaip sergantį plaučių vaskulitu (žr. 19 skyrių „Plaučių vaskulitai“).

Priklausomai nuo gydymo efekto ir pradinės geriamojo gliukokortikoido dozės, pasiekus efektą prednizolono dozė pradeda mažinti taip, kad 4–6-ą gydymo mėnesį dozė būtų ≤ 15 mg per dieną (jei įmanoma). Nepasiekus gydymo efekto – jis stiprinamas.

Ilgalaikis su JAL (išskyrus sisteminę sklerozę ir reumatoidinį artritą) susijusios IPL gydymas. Dažniausiai gydoma geriamuoju gliukokortikoidu (prednizolonu ar metilprednizolonu). Kai IPL yra lėtinė, kartu skirtinas kitas vaistas (azatioprinas, miko-fenolato mofetilis, ciklofosfamidai, metotreksatas, rituksimabas ar intraveninis imunoglobulinas).

Dažniausiai kartu su prednizolonu skiriamas azatioprinas. Atkreipiame dėmesį, kad nors vienas randomizuotas tyrimas parodė, kad sergantiems idiopatine plaučių fibroze (t. y. idiopatine IIP) ligoniams prednizolono, azatioprino ir acetilcisteino derinys lėmė daugiau ligos paūmėjimų ir mirčių, palyginti su placebo, vis dėlto nėra įrodymų, kad gydymas prednizolono ir azatioprino deriniu būtų žalingas asmenims, sergantiems JAL, kurių IPL histologinė forma buvo IIP.

Metotreksatas, nors ir retai (įprastai pirmaisiais jo vartojimo metais), gali sukelti plaučių fibrozinį pokyčių ar paskatinti jau esamos plaučių fibrozės progresavimą, todėl nėra pirmojo pasirinkimo vaistas skirti kartu su prednizolonu, ypač tais atvejais, kai jau yra pneumofibrozę, nes praktiškai bus neįmanoma atskirti, ar plaučių fibrozė (jos atsiradimas ar progresavimas) yra natūrali IPL eiga, ar nulemta metotreksato vartojimo. Ilgalaikis rituksimabo vartojimas taip pat pats savaime gali lemti IPL ir plaučių funkcijos blogėjimą. Mikofenolato mofetiliui būdinga sąveika su kitais vaistais (antacidiniais ir protonų siurblio inhibitoriais).

Pradinis su JAL, išskyrus sisteminę sklerozę, susijusios IPL gydymas pateikiamas 18–6 paveiksle, dažniausiai skiriamų vaistų dozės, nepageidaujamas poveikis ir stebėjimo principai – 18–4 lentelėje. Apie osteoporozės prevenciją gydant IPL, susijusią su JAL, rašoma 19 skyriaus „Plaučių vaskulitai“ skirsnyje „Osteoporozės prevencija“.

Su sistetine skleroze susijusios IPL gydymas. Rekomenduojama gydyti išplitusią, progresuojančią ar kliniškai reikšmingą su sistetine skleroze susijusią IPL.

Svarbu žinoti, kad didelės gliukokortikoidų dozės kontraindikuojamos sergant sistetine skleroze. Didesnė negu 10 mg per dieną prednizolono dozė gali sukelti vadinamąją inkstų krizę (kuri pasireiškia staigia arterine hipertenzija, greitai progresuojančiu inkstų nepakankamumu, hipertenzine encefalopatija, širdies nepakankamumu, mikroangiopatine hemolizine anemija), kuri dažnai baigiasi ligonio mirtimi.

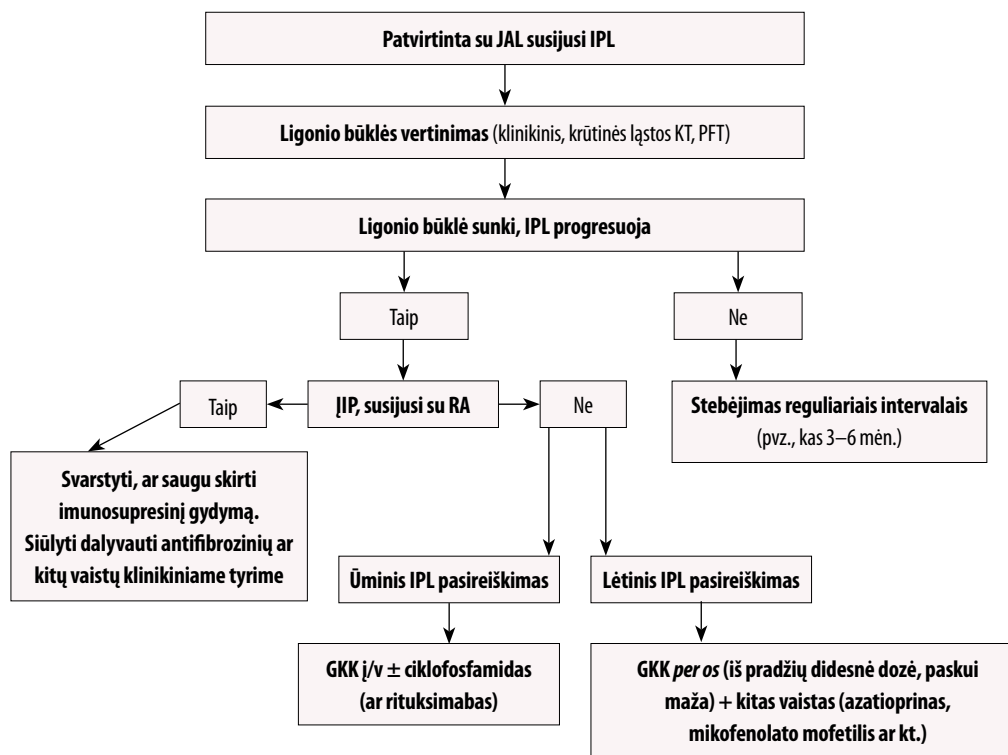
Pirmojo pasirinkimo vaistas gydyti IPL, susijusią su sistetine skleroze, kai vyrauja ne fibrozinė IPL, yra mikofenolato mofetilis (monoterapija) arba ciklofosfamidai (skiriamas į veną 1 kartą per mėn. 6 mėnesius). Kai vyrauja fibrozinė IPL, pirmojo pasirinkimo vaistas yra nintedanibas. IPL progresuojant, gali būti kartu skiriama mikofenolato mofetilio (arba ciklofosfamido) ir nintedanibo. Šių vaistų derinį tikslinga paskirti ir tuo atveju, kai plaučių KT vaizduose yra išplitusio matinio stiklo vaizdo plotų ir fibrozinį plaučių pokyčių. Esant gydymui atspariai IPL, gali būti skiriamas rituksimabas.

Su reumatoidiniu artritu susijusios IPL gydymas. Patvirtinus IPL, susijusią su reumatoidiniu artritu, rekomenduojama neskirti metotreksato, jei ligonis dar nėra juo gydomas (ypač tais atvejais, kai plaučių funkcija pažeista). Jei ligonis jau gydomas metotreksatu ilgiau kaip 6 mėn. ir nėra plaučių funkcijos blogėjimo ar radiologinių plaučių pokyčių progresavimo, gydymą galima tęsti reguliariai stebint plaučių būklę.

Gydymas TNF inhibitoriais ir leflunomidu nerekomenduojamas, nes gali pabloginti IPL eigą.

Ligonii, kurio IPL iškaiška yra įprastinė intersticinė pneumonija, jei yra galimybė, rekomenduojama dalyvauti vaistų klinikiniuose tyrimuose, svarstyti dėl vaistų nuo fibrozės skyrimo. Jei IPL iškaiška yra nespecifinė intersticinė pneumonija, organizuojanti pneumonija, deskvamacinė intersticinė pneumonija, limfoidinė intersticinė pneumonija ar difuzinis alveolių pažeidimas, tai sunkios ar progresuojančios IPL atveju skiria-

mas gliukokortikoidas (vienas ar kartu su kitu imunitetą slopinančiu vaistu – mikofenolato mofetiliu). Jei IPL nesunki ar neprogresuoja – gydymas neskiriamas. Paskelbta pavienių darbų apie teigiamą rituksimabo poveikį gydant IPL, susijusią su reumatoidiniu artritu.



18–6 pav. Pradinis intersticinės plaučių ligos (IPL), susijusios su jungiamojo audinio liga (JAL), išskyrus sisteminę sklerozę, gydymas. GKK – gliukokortikoidas. i/v – į veną. KT – kompiuterinė tomografija. PFT – plaučių funkcijų tyrimas. RA – reumatoidinis artritas.

18–4 lentelė. Gydamie IPL, susijusią su JAL, dažniausiai skiriamų vaistų dozės, nepageidaujamas poveikis ir stebėjimo principai

Vaistas	Pradinė ir ilgalaikė dozės	Stebėjimas	Nepageidaujamas poveikis
Prednizolonas	Pradinė: <i>per os</i> 0,5–1 mg/kg/d. Pradinė: <i>i/v</i> 500–1000 mg Ilgalaikė: įvairi (siekiamybė: <i>per os</i> ≤15 mg/d.)	Gliukozė kraujyje. Kai skiriama didelė dozė (<i>i/v</i>) – kalio ir natrio koncentracija kraujyje, AKS, EKG	Kūno svorio didėjimas, cukrinis diabetas, osteoporozė, katarakta, infekcija
Azatioprinas	Pradinė: <i>per os</i> 25–50 mg/d. ar 1–2 mg/kg/d. Didinama: po 50 mg per savaitę iki 2–3 mg/kg/d. Ilgalaikė: <i>per os</i> apie 100–150 mg/d.	Kraujo tyrimas (kas 1 mėn., kol didinama dozė, paskui kas 3 mėn.) Kepenų fermentai (kas 1–1,5 mėn.)	Pankreatitas, pykinimas, vėmimas, citopenija
Mikofenolato mofetilis	Pradinė: <i>per os</i> 500–1000 mg/d. Didinama: kas dieną Ilgalaikė: <i>per os</i> apie 2000 mg/d.	Kraujo tyrimas (prieš paskyrimą, kas 1–2 sav., kol didinama dozė, paskui kas 1,5 mėn.) Kepenų fermentai ir hepatito B ir C žymenys (prieš paskyrimą)	Citopenija, virusinė infekcija
Ciklofosfamidai	Pradinė: <i>per os</i> 0,8–2 mg/kg/d. Ilgalaikė: <i>per os</i> 1,5–2 mg/kg/d. Pradinė: <i>i/v</i> 500–1000 mg/m ² arba 15 mg/kg (maksimali dozė 800–1200 mg)	Kraujo tyrimas (kas 2–4 sav.) Kepenų fermentai (kas 1 mėn.) Inkstų funkcijos rodikliai ir šlapimo tyrimas (kas 2–4 sav.)	Hemoraginis cistitas, šlapimo pūslės vėžys, infekcija, pykinimas, vėmimas, nevaisingumas, teratogeniškumas, antidiuretino hormono nepakankamumo sindromas
Rituksimabas	Pradinė: <i>i/v</i> 1000 mg, paskui po 2 sav. <i>i/v</i> 1000 mg arba po 375 mg/m ² kas savaitę keturias savaites iš eilės	Kraujo tyrimas, kepenų fermentai (prieš paskyrimą, po 1 mėn. ir prieš kitą infuziją) Virusinių hepatitų žymenys, tyrimas dėl ŽIV (prieš pirmąjį paskyrimą)	IPL, infekcija, vėlyva neutropenija

Pastaba. AKS – arterinis kraujo spaudimas. EKG – elektrokardiograma. ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas. Nintedanibo dozavimas, nepageidaujamas poveikis ir stebėjimo principai aprašyti 5 skyriuje „Idiopatinė plaučių fibrozė“, 99 psl.

Pneumocistinės pneumonijos profilaktika. Vartojant prednizolono (≥20 mg per dieną) ar prednizolono ir kito imunitetą slopinančio vaisto (azatioprino, mikofenolato mofetilio, ciklofosfamido) nuolatiniam gydymui, *Pneumocystis jirovecii* profilaktikai

rekomenduojama skirti trimetoprino ir sulfametoksazolio po 80–160 mg/400–800 mg 3 kartus per savaitę.

Ligos eiga ir prognozė. IPL, susijusios su JAL, eiga ir prognozė įvairi net ir sergant ta pačia JAL, nes plaučių pažeidimo tipas gali būti skirtingas. Nepriklausomai nuo JAL, krūtinės ląstos KT vaizduose matomos tempimo bronhektazės ir korio vaizdas yra pažengusios IPL ir blogesnės prognozės požymis, o matinio stiklo vaizdas – galimų grįžtamų pokyčių požymis. Kuo didesnė (>30 proc. plaučių) pažeistų plaučių dalis, kuo blogesnė plaučių funkcijos rodikliai (FVC <70 proc., DLCO ≤40 proc.), kuo vyresnio amžiaus ligonis, tuo blogesnė prognozė.

Retais atvejais sergant JAL (pasitaiko sergant sisteminė raudonąja vilklige, dermatomiozitu ir polimiozitu) būna antrinis plaučių vaskulitas, kuris lemia difuzinį plaučių pažeidimą ir difuzinį kraujavimą į alveoles. Tokiu atveju mirštamumas siekia 50–90 proc. Svarbu prisiminti, kad pačios JAL ir skiriamas gydymas silpnina imunitetą, didina respiracinių infekcijų (iš jų ir pneumocistinės pneumonijos bei tuberkuliozės) ir toksinio vaistų poveikio plaučiams riziką.

Stebėjimas. Ligonį, kuriam diagnozuota su JAL susijusi IPL, stebi keli gydytojai specialistai – reumatologas, pulmonologas (dėl kvėpavimo sistemos būklės), nefrologas (dėl inkstų būklės), kurie parenka ligonio stebėjimo periodiškumą bei trukmę. Iš pradžių keletą metų ligonio plaučių būklę rekomenduojama stebėti kas 3–6 mėn. (kartojant išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą, o jei reikia – arterinio kraujo dujų tyrimą, 6 min. ėjimo tyrimą), o vėliau, jei liga neprogresuoja, – kartą per metus.

Literatūra

1. Ahuja J, Arora D, Kanne JP et al. Imaging of pulmonary manifestations of connective tissue diseases. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 1015–1031.
2. Antoniou KM, Vasarmidi E, Trachalaki A et al. Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and mixed connective tissue disease. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 106–123.
3. Arrossi AV. Pulmonary pathology in rheumatic disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 667–677.
4. Assayag D, Kaduri S, Hudson M et al. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2012; S1: 003.
5. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 24: 708.
6. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis and pre-systemic sclerosis: definition, recognition, clinical relevance and future directions. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 65.
7. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33: 101428.
8. Bocchino M, Bruzese D, D'Alto M et al. Performance of a new quantitative computed tomography index for interstitial lung disease assessment in systemic sclerosis. *Sci Rep* 2019; 9: 9468.
9. Chartrand S, Fischer A. Assessment and management of connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 2–21.
10. Chartrand S, Lee JS, Swigris JJ et al. Clinical characteristics and natural history of autoimmune forms of interstitial lung disease: a single-center experience. *Lung* 2019; Epub ahead of print.
11. Chung A, English J, Volkman ER. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Lessons Learned from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Curr Treat Options in Rheum* 2019; 5: 127.
12. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med* 2019; 14: 17 (1–11).

13. Cottin V, Barba T, Mainbourg S et al. Inflammatory myopathies. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 68–89.
14. Cottin V, Wollin L, Fischer A et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100.
15. DeMizio DJ, Bernstein EJ. Detection and classification of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a review. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 553–560.
16. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 511–527.
17. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528.
18. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients – an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 2031–2038.
19. Esposito AJ, Chu SG, Madan R et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2019; 40: 545–560.
20. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 2673–2681.
21. Flament T, Bigot A, Chaigne B et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110–123.
22. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1900–1906.
23. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int* 2017; 37: 853–863.
24. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol* 2019; 10: 1327.
25. Hirsh B, Lande L. Immunosuppressive treatment regimens in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Pulm Med* 2018; 25: 220–227.
26. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1700–1706.
27. Jee AS, Corte TJ. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD). *Drugs* 2019; 79: 1511–1528.
28. Jhaji A, Gill HP, Hague CJ et al. Pulmonary physiology is poorly associated with radiological extent of disease in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802182.
29. Kalchiem-Dekel O, Galvin JR, Burke AP et al. interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: a practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *J Clin Med* 2018; 7: 476.
30. Kinder BW, Collard HR, Koth L et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691–697.
31. Kolasinski SL, Chi AS, Lopez-Garib AJ. Current perspectives on imaging for systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis/polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 711–732.
32. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 2014; 9: e94775.
33. Kouranos V, Miranda G, Corte TJ, Renzoni EA. New treatment paradigms for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 453–460.
34. Li L, Liu R, Zhang Y et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; Epub ahead of print.
35. Luppi F, Faverio P, Wuyts WA. Multidisciplinary approach to systemic diseases: benefits for diagnosis and management of complex disorders. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 1–13.

36. Mackintosh JA, Stainer A, De Sadeleer LJ et al. Rheumatoid arthritis. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 44–67.
37. Maher TM, Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases. *Adv Ther* 2019; 36: 1518–1531.
38. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
39. McMahan ZH, Hummers LK. Systemic sclerosis – challenges for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 90–100.
40. Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int* 2020; 40: 207–216.
41. Nakashita T, Ando K, Kaneko N et al. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2014; 4: e005615.
42. Nouijai A, Mounach A, Ghazlani I et al. Fibrosing alveolitis after treatment of rheumatoid arthritis by infliximab. *Presse Med* 2009; 38: 17–20.
43. Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 107.
44. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004; 329: 1266.
45. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin* 2015; 67: 280–286.
46. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
47. Ruano CA, Lucas RN, Leal CI et al. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015; 44: 47–59.
48. Sharp C, McCabe M, Dodds N et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1318–1324.
49. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 1–16.
50. Solomon JJ, Fischer A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a focused review. *J Intensive Care Med* 2015; 30: 392–400.
51. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 6–19.
52. Spagnolo P, Cordier J-F, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur Respir J* 2016; 47: 1535–1558.
53. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1544–1554.
54. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology* 2020; Epub ahead of print.
55. Vaidya PN, Finnigan NA. Scleroderma and renal crisis. [Updated 2019 Mar 13]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482424/>
56. van der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med* 2007; 65: 390–394.
57. Wells AU. Systemic sclerosis. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 90–105.
58. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 344–350.
59. Zanatta E, Polito P, Favaro M et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 882–889.

19. PLAUČIŲ VASKULITAI

Apibrėžimas. Plaučių vaskulitai – heterogeninė, plaučių kraujagysles pažeidžiančių ligų grupė, apimanti pirminius ir antrinius vaskulitus. Šiame skyriuje aprašomi pirminiai smulkių kraujagyslių ANCA (t. y. su antineutrofiliniais antikūnais, angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) asocijuoti vaskulitai – granulomatozė su poliangitu (GPA), eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (EGPA) ir mikroskopinis poliangitas (MPA).

Su imuniniais kompleksais susijęs smulkių ląstelių vaskulitas (anti-GBM antikūnų liga) aprašytas 20 skyriuje „Plaučių pažeidimas sergant anti-GBM antikūnų liga“. Pirminiai vidutinių ir stambių kraujagyslių vaskulitai plaučius pažeidžia labai retai, o antriniai plaučių vaskulitai (dėl jungiamojo audinio ligos (JAL), infekcijos, neoplazijos ir kt.) pasireiškia ypač retai.

Ligonis, kuriam įtariamas (ir patvirtinamas) plaučių vaskulitas, turi būti tiriamas ir gydomas tokių ligonių diagnostikos ir gydymo patirtį turinčiuose centruose.

ANCA asocijuotų vaskulitų paplitimas. Tikslus sergamumas nežinomas. Manoma, kad pirminiais vaskulitais suserga 20–100 asmenų iš 1 mln. per metus. Sergamumas jais yra 150–450 atvejų iš 1 mln.

GPA yra dažniausias ANCA asocijuotas vaskulitas, rečiau būna MPA. EGPA pasitaiko rečiau. GPA suserga 10–12 asmenų iš 1 mln. per metus. Plaučiai pažeidžiami maždaug 90 proc. ligonių, sergančių GPA. EGPA suserga 0,5–4 asmenys iš 1 mln. per metus. Plaučiai pažeidžiami maždaug 90 proc. ligonių, sergančių EGPA. MPA suserga maždaug 6 asmenys iš 1 mln. per metus. Plaučiai pažeidžiami maždaug 30 proc. ligonių, sergančių MPA.

Rizikos veiksniai. Tvirtų įrodymų dėl rizikos veiksnių trūksta. Dažniausiai nurodomi rizikos veiksniai yra respiracinė infekcija, *Staphylococcus aureus* nešiojimas nosiaryklėje, juodi dyzelino dūmai, akmens, smėlio ir grūdų dulkės, įvairios toksinės medžiagos.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. GPA būdingas nekrozinis vaskulitas, kapiliaritas, granulominis pneumonitas, gana gausūs nekrozės plotai („geografinės nekrozės“). Gali būti pavienių mikropūlinių. Rečiau pasitaiko difuzinis alveolių pažeidimas, kartais – organizuojanti pneumonija, endogeninė lipoidinė pneumonija, bronchiolitas.

EGPA būdinga nekrozinis vaskulitas, plaučių audinio eozinofilinė infiltracija ir eozinofilinės granulomos (gali būti su nekroze). Retai plaučių biopsinėje medžiagoje aptinkami visi trys požymiai. Rezorbavusis granulomai gali likti fibrozė ir kalcinātų.

MPA būdinga kapiliaritas, ūminis difuzinis kraujavimas į plaučių parenchimą. Gali būti aptinkama organizuojančios pneumonijos židinių, hialininių membranų.

Sergant ANCA asocijuotu vaskulitu dažniausiai pažeidžiamos smulkios kraujagyslės – arteriolės, venulės ir alveolių kapiliarai. Plaučiuose kaupiasi neutrofilai. Tiksliai jų kaupimosi ir aktyvacijos priežastis neaiški. Manoma, kad tam turi reikšmės antineutrofiliniai antikūnai (ANCA). ANCA (dauguma jų yra imunoglobulinų G klasės antikūnai), prisijungę prie neutrofilų ir monocitų, sukelia jų destruktiją (pagreitina apoptozę) ir (ar) aktyvaciją (biologiškai aktyvių medžiagų išsiskyrimą). Aktyvinti neutrofilai ir jų išskiriamos medžiagos pažeidžia kraujagyslių vientisumą. Eritrocitai patenka į alveoles. Alveolėse pradeda kauptis fibrinas, laisvas hemosiderinas, hemosideriną fagocitavę makrofagai. Vyksta dalies kapiliarų trombozė, fibrinoidinė nekrozė, vėliau – kraujosruvos organizacija, antrojo tipo alveolocitų hiperplazija, kartojantis kraujavimui – plaučių fibrozė.

Atkreiptinas dėmesys, kad plaučių fibrozė aptinkama nemažai daliai ligonių, sergančių ANCA asocijuotu vaskulitu, ypač MPA. Plaučių fibrozė gali būti aptikta anksčiau, negu buvo diagnozuotas ANCA asocijuotas vaskulitas. Kol kas trūksta duomenų apie plaučių fibrozės tipą (įprastinė intersticinė pneumonija ar nespecifinė intersticinė pneumonija), eigą bei gydymą sergant ANCA asocijuotais vaskulitais.

Citoplazminiams ANCA (c-ANCA) daugiausia priklauso antikūnai prieš proteinazę 3 (PR3), kuri yra neutrofilų granulose ir dalyvauja organizmo gynyboje prieš bakterijas. Perinukleariniams ANCA (p-ANCA) daugiausia priklauso antikūnai prieš mieloperoksidazę (MPO), kuri taip pat dalyvauja gynyboje prieš bakterijas.

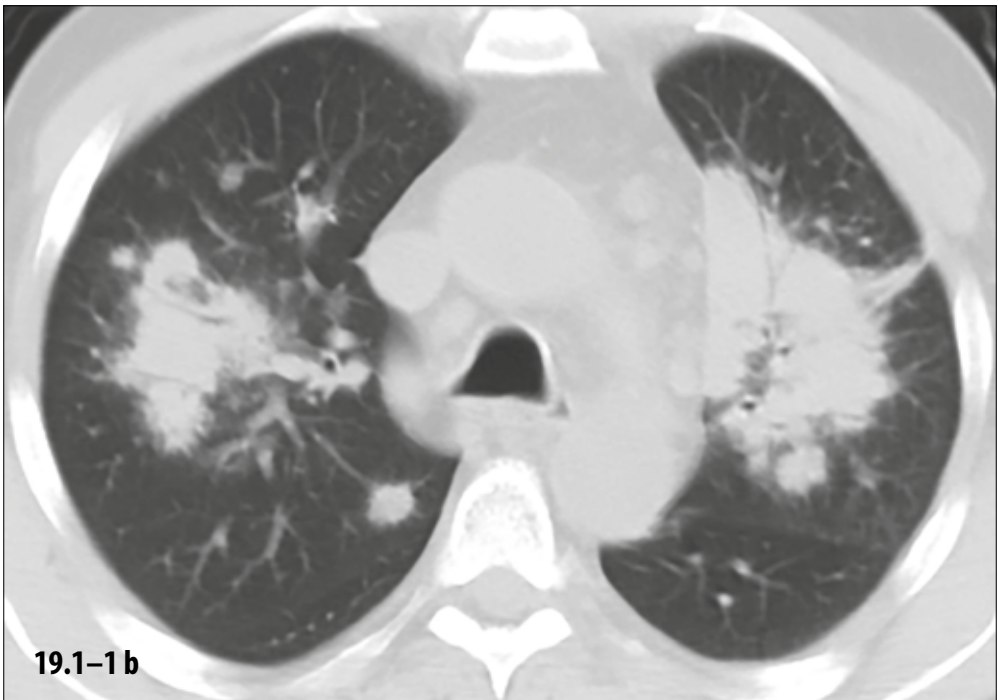
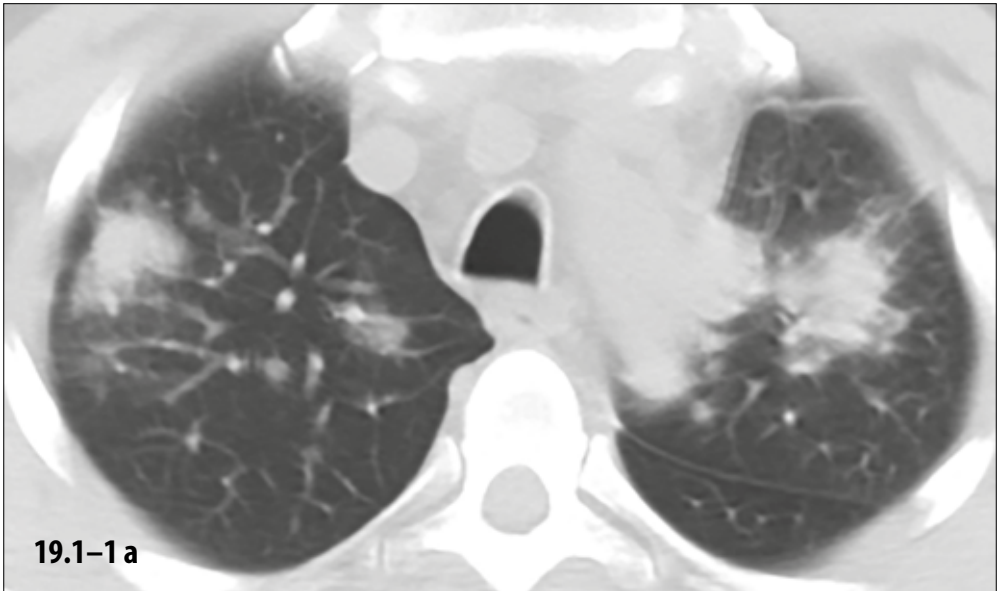
19.1 Granulomatozė su poliangitu

Kada įtarti GPA. GPA reikėtų įtarti ligoniui, kuriam yra viršutinių (kraujingos ar pūlingos išskyros iš nosies, sunkios eigos, ilgai trunkantis sinusitas) bei apatinių kvėpavimo takų ar plaučių ligų ir inkstų (hematurija) pažeidimo požymių, burnos opų.

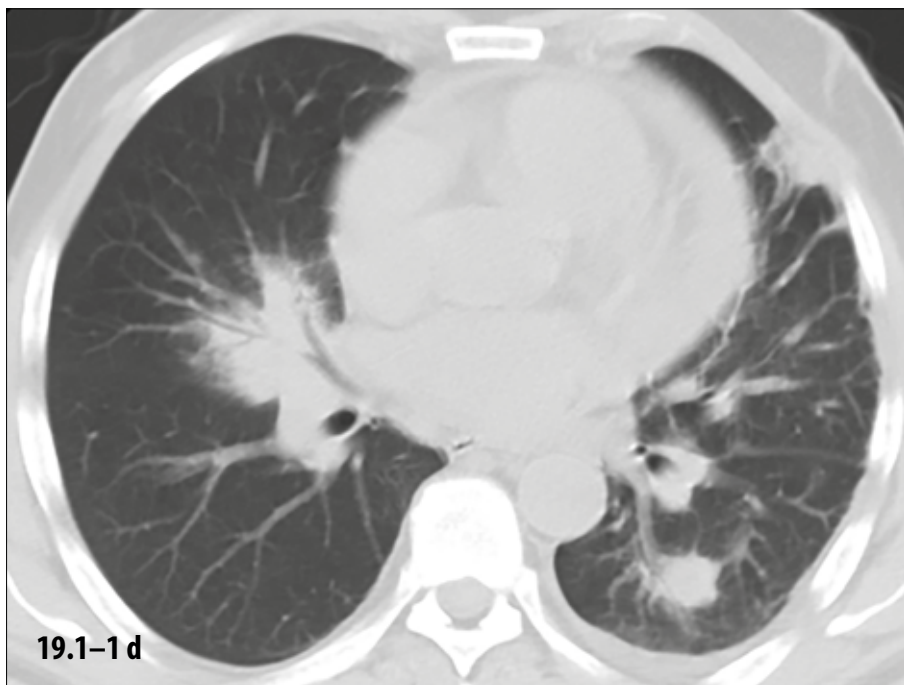
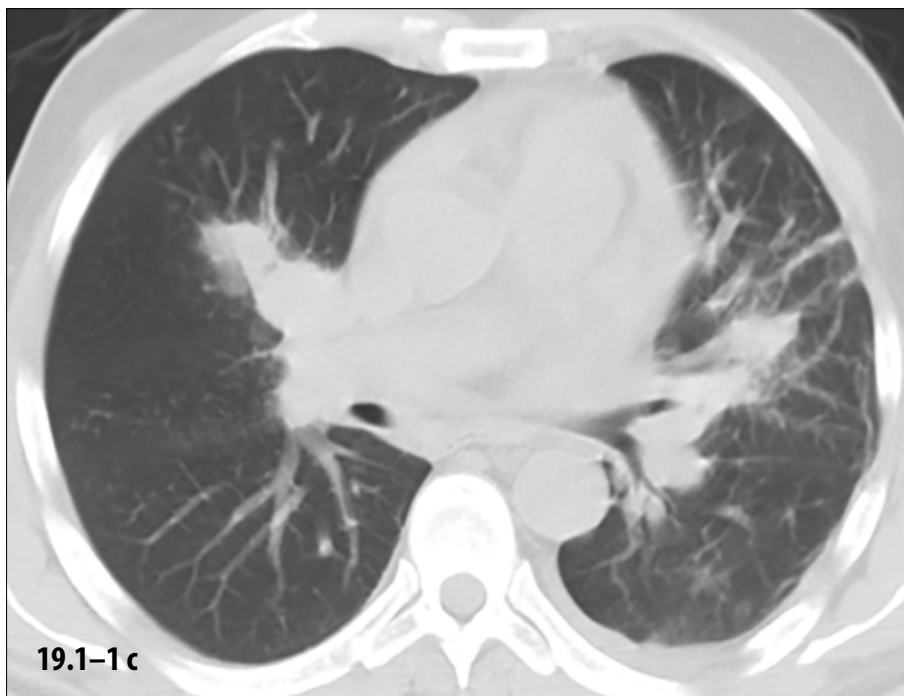
Klinikiniai GPA požymiai. GPA gali sirgti 40–80 m. amžiaus, bet dažniausiai – 65–74 m. amžiaus asmenys. GPA būdinga triada (nors pirmąkart ligai pasireiškus visų požymių dar gali nebūti) – viršutinių kvėpavimo takų pažeidimas (sinusitas, kraujavimas iš nosies, otitas; kremzlių ar kaulų destruktija, nosies deformacija), apatinių kvėpavimo takų bei plaučių pažeidimas (bronchų gleivinės pažeidimas, bronchų stenozė; plaučių infiltratai, dariniai, aseptinė plaučių destruktija, difuzinis kraujavimas į alveoles) ir glomerulonefritas. Difuzinio kraujavimo į alveoles diagnostika pateikta skirsnyje „Difuzinio kraujavimo į alveoles diagnostika“.

c-ANCA kraujyje aptinkama iki 90 proc. ligonių.

Radiologiniai GPA požymiai. Dažniausiai būna įvairaus dydžio (nuo kelių milimetrų iki 10 cm) židinių abiejuose plaučiuose (žr. 19.1–1 pav.). Jų gali būti vienas, keli ar keliolika. Didesniuose kaip 2 cm skersmens židiniuose dažnai būna matoma irimo požymių. Difuzinis kraujavimas į alveoles nėra dažnas sergant GPA (pasitaiko maždaug 8 proc. atvejų). Krūtinės ląstos rentgenogramoje jis pasireiškia difuziniais plaučių



19.1–1 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Granulomatozė su polianguitu. Plaučių pažeidimas. Dauginiai įvairaus dydžio netaisyklingos formos konsolidacijos židiniai, kai kurie jų susilieja su plaučių šaknimis. Židiniuose matomos orinės bronchogramos.



19.1-1 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Granulomatozė su poliangitu. Plaučių pažeidimas. Dauginiai įvairaus dydžio netaisyklingos formos konsolidacijos židiniai, kai kurie jų susilieja su plaučių šaknimis. Židiniuose matomos orinės bronchogramos.

pritemimais, o kompiuterinės tomografijos vaizduose (KT) – matinio stiklo arba ne-taisyklingo grindinio vaizdu (žr. 19.1–1 pav.). Eksudacinis pleuritas pasitaiko maždaug 20 proc. ligonių. Tarpuplaučio limfmazgiai padidėja retai. Maždaug 25 proc. GPA sergančių ligonių ilgai išsivysto plaučių fibrozė.

GPA diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligoniui, kuriam įtariama GPA, būtina atlikti krūtinės ląstos KT (jei nebuvo atlikta), kraujo klinikinį, biocheminį tyrimą (šlapalo, kreatinino, C reaktyviojo baltymo – CRB), autoantikūnų tyrimą (ANCA), šlapimo tyrimą. Taip pat būtina atlikti bronchoskopiją – įvertinti galimą trachėjos ar bronchų pažeidimą (jei yra pokyčių – atlikti žnyplinę biopsiją). Trachėja ar bronchai pažeidžiami (dažniausiai būna opinis gleivinės uždegimas, stenozė) apie 40 proc. ligonių.

Taip pat atliktinas bronchoalveolinis lavažas (BAL) ir BAL skysčio citologinis bei mikrobiologinis tyrimas. Jei yra difuzinis kraujavimas į alveoles, BAL skystyje, ypač „alveolių“ porcijoje, būna kraujo priemaša, hemosideriną fagocitavusių alveolinių makrofagų (siderofagų). Bronchoskopinė plaučių biopsija atliekama, jei nepakanka duomenų (kriterijų) GPA diagnozuoti. Visais atvejais rekomenduojama ausų, gerklės, nosies gydytojo konsultacija ir nosies gleivinės biopsija. Taip pat visais atvejais (jei nėra kontraindikacijų) rekomenduojama inkstų biopsija. Inkstų biopsinės medžiagos diagnostinis jautrumas GPA patvirtinti yra didesnis negu 90 proc., bronchų gleivinės biopsijos – mažiau negu 40 proc., viršutinių kvėpavimo takų gleivinės biopsijos – mažiau negu 25 proc.

Jeigu reikia, diferencinės diagnostikos tikslu atliekamas kraujo tyrimas ieškant kitų autoantikūnų bei kiti tyrimai.

GPA diagnostikos kriterijai. GPA patvirtinama, kai:

- plaučių biopsinėje medžiagoje – nekrozinis vaskulitas ir granulomos *arba*
- yra būdingų klinikinių simptomų ir radiologinių plaučių pokyčių ir nosies gleivinės biopsinėje medžiagoje aptinkamas nekrozinis vaskulitas ir granulomos, *arba*
- yra būdingų klinikinių simptomų ir radiologinių plaučių pokyčių, inkstų biopsinėje medžiagoje aptinkamas nekrozinis glomerulonefritas, *arba*
- yra GPA būdingų klinikinių simptomų, laboratorinių bei radiologinių požymių ir kraujyje aptinkama c-ANCA.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

Granulomatozė su poliangu. Plaučių pažeidimas (Granulomatosis cum polyangiitide. Laesio pulmonum). M31.3.

Ligonio būklės įvertinimas. Aprašytas šio skyriaus skirsnyje „Ligonio, sergančio ANCA asocijuotu vaskulitu, ligos sunkumo įvertinimas“.

GPA gydymas. GPA gydymas pateikiamas skirsnyje „Plaučių vaskulitų gydymas“.

Ligos eiga ir prognozė. GPA eiga ir prognozė įvairi. Negydomos aktyvios GPA prognozė bloga. Esant kelių organų pažeidimui, ligoniai vidutiniškai išgyvena 0,5 metų.

Dažniausia mirties priežastis yra progresuojantis inkstų ir kvėpavimo nepakankamumas. Kai GPA gydoma tinkamai, 10 metų išgyvena daugiau kaip 30 proc. ligonių.

Kai skiriamas specifinis gydymas, GPA būdinga banguojanti (remisijų ir paūmėjimų) eiga. 85–90 proc. ligonių pradinis gydymas (remisiją sukelianti terapija) būna veiksmingas – pasiekama ligos remisija.

Plaučių pokyčiai, kuriuos sukėlė difuzinis kraujavimas į alveoles, visiškai rezorbuojasi. Ketvirtadaliui ligonių laipsniškai progresuoja plaučių fibrozė.

Pasiekus remisiją, per 5 metus maždaug 50 proc. ligonių liga paūmėja (atkrytis). Paūmėjimai dažnesni GPA sergantiems ligoniams, kuriems aptinkama PR3 ANCA tipas, rečiau – kai aptinkamas MPO ANCA tipas.

Vieno, anksti ligos paūmėjimą rodančio žymens nėra. Paūmėjimo diagnostika grindžiama klinikinių simptomų ir laboratorinių rodiklių (C reaktyviojo baltymo, šlapimo tyrimo, ANCA titrų ir kt.) visuma.

Dažniausia mirties priežastis pirmaisiais ligos metais yra aktyvus vaskulitas ir infekcija (bakterinė, grybelinė), vėliau – infekcija, neoplazija, širdies bei smegenų kraujagyslių ligos.

Stebėjimas. Ligonį, kuriam diagnozuota IPL sergant GPA, stebi keli gydytojai specialistai – reumatologas (dėl sisteminio pasireiškimo), nefrologas (dėl inkstų būklės), pulmonologas (dėl kvėpavimo sistemos būklės). Jie parenka ligonio stebėjimo periodiškumą bei trukmę. Rekomenduojama remisiją sukeliančios terapijos laikotarpiu ligonį stebėti 1 kartą per mėn., paskui 2 metus – kas 3 mėn., vėliau – kas 6–12 mėn.

19.2 Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu

Kada įtarti EGPA. EGPA reikėtų įtarti ligoniui, kuriam yra viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų ar plaučių ligos pažeidimo požymių, bronchų obstrukcija (būna maždaug 90 proc. ligonių), kraujo eozinofilija.

Klinikiniai EGPA požymiai. EGPA dažniausiai serga 40–50 m. amžiaus asmenys. EGPA gali pasireikšti (bet nebūtinai turi būti visos fazės, pasireiškimas gali būti nenuoseklus) trimis klinikinėmis fazėmis. Pirmoji fazė – alerginis rinitas, bronchų obstrukcija (astma), kraujo eozinofilija, eozinofilinė pneumonija ar eozinofilinis gastroenteritas. Kuriam ligoniui, sergančiam eozinofiline pneumonija, ateityje bus vaskulitas, nuspėti neįmanoma. Daugiau apie eozinofilinę pneumoniją rašoma 9 skyriuje „Eozinofilinė pneumonija“. Pirmosios fazės simptomų gali būti nuo kelerių iki 30 metų (vidutiniškai 3–8 metus), kol pasireiškia vaskulitas. Antroji fazė – vaskulitas. Trečioji – povaskulitinė fazė. Jai būdingas išliekantis alerginis rinitas ir bronchų obstrukcija. Kraujo eozinofilija yra banguojančio pobūdžio, gali išnykti savaime ar gydant gliukokortikoidais.

Skirtingai nuo GPA ir MPA, sergant EGPA inkstai pažeidžiami daug rečiau. Kiti EGPA simptomai gali būti karščiavimas, svorio mažėjimas, mialgija, sąnarių skausmas, odos bėrimas, neuritas, įvarus širdies pažeidimas (perikarditas, kardiomiopatija, miokardo infarktas), nosies polipai, eozinofilinis gastroenteritas ir kt.

p-ANCA aptinkama pusei ligonių, o c-ANCA – iki 10 proc. ligonių.

EGPA gali pasireikšti vaskulitiniu fenotipu (apie 40 proc. atvejų), kuriam būdinga p-ANCA, inkstų pažeidimas, neuropatija, odos pažeidimas, arba audinių pažeidimo

fenotipu (apie 60 proc. atvejų), kuriam būdinga eozinofilinė pneumonija, eozinofilinis miokarditas, karščiavimas.

Radiologiniai EGPA požymiai. Krūtinės ląstos rentgenogramose ir KT vaizduose dažniausiai matoma abiejų plaučių periferinių sričių pritemimų (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos plotų), kurie gali savaimė išnykti (žr. 19.2–1 pav.). Rečiau pasitaiko centrilobulinių židinių, eksudacinis pleuritas (eozinofilinis arba dėl širdies nepakankamumo). Tarpuplaučio limfmazgiai padidėja retai. Difuzinis kraujavimas į alveoles nebūdingas EGPA.

EGPA diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligoniu, kuriam įtariama EGPA, būtina atlikti krūtinės ląstos (jei nebuvo atlikta) KT, veido daubų rentgenografiją ar KT (esant simptomų), kraujo klinikinį, biocheminį tyrimą (šlapalo, kreatinino, C reaktyvo baltymo (CRB)), autoantikūnų tyrimą (ANCA), šlapimo tyrimą. Taip pat būtina atlikti bronchoskopiją – įvertinti galimą trachėjos ar bronchų pažeidimą (jei yra pokyčių – atlikti žnyplinę biopsiją). Skirtingai nuo GPA, sergant EGPA trachėja ir bronchai pažeidžiami retai. Kartais pasitaiko opinis granuliacinis trachėjos ar bronchų gleivinės pažeidimas.

Taip pat reikia atlikti bronchoalveolinį lavažą (BAL) ir BAL skysčio citologinį bei mikrobiologinį tyrimą. BAL skystyje aptinkama daugiau eozinofilų, ypač ligoniams, kuriems yra plaučių pritemimų. Visais atvejais (jei nėra kontraindikacijų) rekomenduojama atlikti bronchoskopinę plaučių biopsiją.

Jei reikia, diferencinės diagnostikos tikslu atliktinas kraujo tyrimas ieškant kitų autoantikūnų bei kiti tyrimai.

EGPA diagnostikos kriterijai. EGPA patvirtinama, kai:

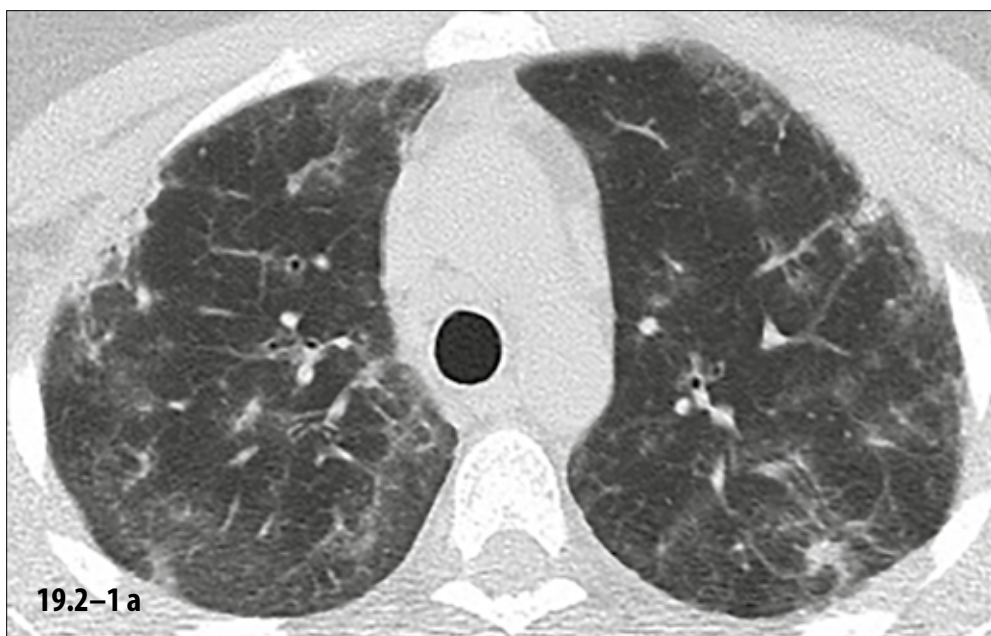
- yra 4 kriterijai iš šešių: 1) bronchų obstrukcija, 2) kraujo eozinofilų >10 proc., 3) neuropatija (mono- ar poli-), 4) išnykstantys ar kintantys plaučių pritemimai, 5) prienosinių ančių radiologiniai pokyčiai arba buvę klinikiniai prienosinių ančių uždegimo požymiai, 6) audinių eozinofilija (pvz., BAL skystyje, biopsinėje medžiagoje), arba
- yra visi 3 kriterijai: 1) bronchų obstrukcija, 2) kraujo eozinofilija (>1500 eozinofilų 1 mm^3), 3) dar bent vienas požymis (išskyrus rinitą ir sinusitą): a) kardiomiopatija ar miokardo infarktas dėl vaskulito, dauginis mononeuritas, palpuojama purpura, b) bet koks ekstrapulmoninis pasireiškimas ir odos, raumens ar nervo biopsinėje medžiagoje yra vaskulito požymių, c) bet koks ekstrapulmoninis pasireiškimas ir c-ANCA MPO tipas ar PR3 tipas.

Visuomet būtina įsitikinti, kad nėra infekcijos ir kitų eozinofilijos priežasčių (pvz., alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės).

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu. Eozinofilinė pneumonija (Granulomatosis eosinophila cum polyangiitide. Pneumonia eosinophila). M30.1.

Ligonio būklės įvertinimas. Ligonį, sergantį EGPA, būtina ištirti dėl širdies kraujagyslių ligos, nes ji lemia apie 50 proc. mirties nuo EGPA atvejų. Daugiau apie ligonio



19.2-1 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Eozinofilinė granulomatozė su polianguitu. Eozinofilinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose, daugiau periferinėse srityse, dauginiai skirtingo tankio židiniai (nuo matinio stiklo iki konsolidacijos), matinio stiklo plotai ir fibroziniai pokyčiai (linijinės drūžės).



19.2-1 c, d pav. Krūtinės ąštos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu. Eozinofilinė pneumonija. Abiejuose plaučiuose, daugiau periferinėse srityse, dauginiai skirtingo tankio židiniai (nuo matinio stiklo iki konsolidacijos), matinio stiklo plotai ir fibroziniai pokyčiai (linijinės drūžės).

būklės įvertinimą rašoma skirsnyje „Ligonio, sergančio ANCA asocijuotu vaskulitu, ligos sunkumo įvertinimas“.

EGPA gydymas. EGPA gydymas pateikiamas skirsnyje „Plaučių vaskulitų gydymas“.

Ligos eiga ir prognozė. EGPA eiga ir prognozė įvairi. EGPA būdinga banguojanti (remisijų ir paūmėjimų) eiga, tačiau gydymas gliukokortikoidais yra veiksmingas. Daugumai ligonių pradinis gydymas (remisiją sukelianti terapija) būna veiksmingas – pasiekama ligos remisija. Pasiekus remisiją, per 5 metus maždaug 20 proc. ligonių įvyksta ligos paūmėjimas (atkrytis). Vis dėlto net ir pasiekusių ligos remisiją daugumai ligonių išlieka įvairaus sunkumo bronchų obstrukcija.

Paūmėjimas gali pasireikšti bronchų obstrukcijos sustiprėjimu, eozinofiline pneumonija, kraujo eozinofilų kiekio didėjimu, sisteminiais simptomais. Paūmėjimo diagnostika grindžiama klinikinių simptomų ir laboratorinių rodiklių visuma.

Apskritai paėmus, 5 metus išgyvena maždaug 90 proc. tinkamai gydomų ligonių. Tačiau ligonių, sergančių EGPA, mirties rizika priklauso nuo to, kiek organų yra pažeista. Svarbiausi blogos prognozės rodikliai yra virškinimo trakto pažeidimas; širdies pažeidimas; ligonio amžius 65 metai ir daugiau; inkstų funkcijos sutrikimas; ausų, gerklės ir nosies pažeidimo nebuvimas. Nesant šių požymių, 5 metų mirštamumas yra apie 9 proc. Kai yra vienas požymis – apie 20 proc., o kai du požymiai – apie 40 proc.

Stebėjimas. Ligonį, kuriam sergant EGPA diagnozuota plaučių liga, stebi gydytojai specialistai: pulmonologas (dėl kvėpavimo sistemos būklės), reumatologas (dėl sisteminio pasireiškimo), o jei ligai pasireiškiant buvo inkstų pažeidimas – ir nefrologas (dėl inkstų būklės). Ligonio stebėjimo periodiškumas bei trukmė parenkami individualiai. Rekomenduojama, kad remisiją sukeliančios terapijos laikotarpiu (jei buvo skiriama) ligonis būtų stebimas 1 kartą per mėn., paskui 2 metus – kas 3 mėn., vėliau – kas 6–12 mėn.

19.3 Mikroskopinis poliangitas

Kada įtarti MPA. MPA reikia įtarti asmeniui, kuriam yra klinikinių ir radiologinių difuzinio kraujavimo į alveoles požymių ir inkstų pažeidimo (mikrohaturija, proteinurija) požymių.

Klinikiniai MPA požymiai. MPA dažniausiai serga vyresnio amžiaus asmenys. Praktiškai visiems ligoniams yra inkstų (progresuojančio glomerulonefrito) pažeidimo požymių. Plaučių pažeidimas (ir pats MPA) dažniausiai pasireiškia difuziniu kraujavimu į alveoles arba plaučių fibroze (žr. skirsnį „Difuzinio kraujavimo į alveoles diagnostika“). Pneumofibrozę atsiranda kraujavimui kartojantis ir sukelia lėtinį kvėpavimo nepakankamumą. Tradiciškai nurodoma, kad, skirtingai nuo kitų ANCA asocijuotų vaskulitų, MPA viršutinių kvėpavimo takų nepažeidžia. Visgi retais atvejais viršutiniai kvėpavimo takai yra pažeisti, tačiau destruktinių jų pokyčių ir granulomų nebūna. Kiti ligos simptomai yra karščiavimas, svorio mažėjimas, odos bėrimas, kraujavimas iš virškinimo trakto, sąnarių skausmas ir kt.

Apie 60 proc. MPA sergančių ligonių kraujyje aptinkama p-ANCA, tačiau jie yra nepakankamai jautrūs ir specifiški šiai ligai, todėl diagnostinės vertės neturi. c-ANCA kraujyje būna iki 15 proc. atvejų.

Radiologiniai MPA požymiai. Plaučių pažeidimas dažniausiai pasireiškia įvairaus intensyvumo difuziniu kraujavimu į alveoles, todėl būdingiausi radiologiniai MPA požymiai yra difuziniai pritemimai (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose (žr. 19.3–1 pav. ir 19.3–2 pav.). Maždaug 50 proc. MPA sergančių ligonių būna pneumofibrozę.

MPA diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Ligoniui, kuriam įtariama MPA, būtina atlikti krūtinės ląstos KT (jei nebuvo atlikta), kraujo klinikinį, biocheminį (šlapalo, kreatinino, C reaktyviojo baltymo), autoantikūnų (ANCA), šlapimo tyrimus. Taip pat būtina atlikti bronchoskopiją ir BAL skysčio citologinį bei mikrobiologinį tyrimą. Jei yra difuzinis kraujavimas į alveoles, BAL skystyje, ypač „alveolių“ porcijoje, būna kraujo priemaiša, hemosideriną fagocitavusių alveolinių makrofagų (siderofagų). Visais atvejais rekomenduojama (jei nėra kontraindikacijų) inkstų biopsija. Biopsinėje medžiagoje aptinkamas mažai imuninis (angl. *pauci-immune*) pūsmėnulinis glomerulonefritas. Granulomų sergant MPA, kitaip nei GPA, nei inkstuose nei plaučiuose nerandama.

Jei reikia, diferencinės diagnostikos tikslu atliekamas kraujo tyrimas ieškant kitų autoantikūnų bei kiti tyrimai.

MPA diagnostikos kriterijai. MPA patvirtinama, kai:

- krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose matoma difuzinių alveolinių pritemimų, BAL skystyje yra kraujo priemaiša ir patvirtinamas glomerulonefritas;
- MPA būdingi klinikiniai požymiai, krūtinės ląstos KT vaizduose matoma difuzinė plaučių fibrozė ir patvirtinamas glomerulonefritas.

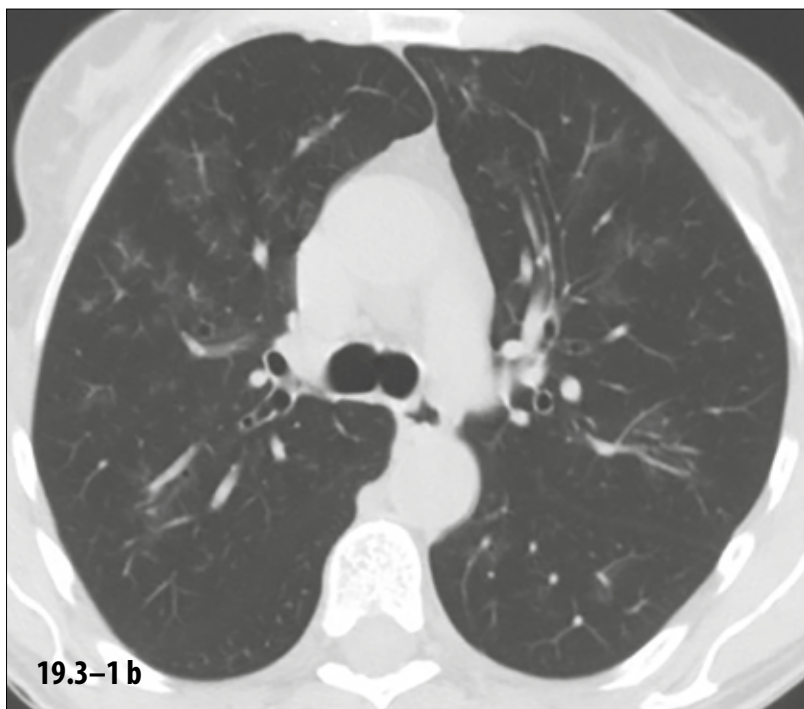
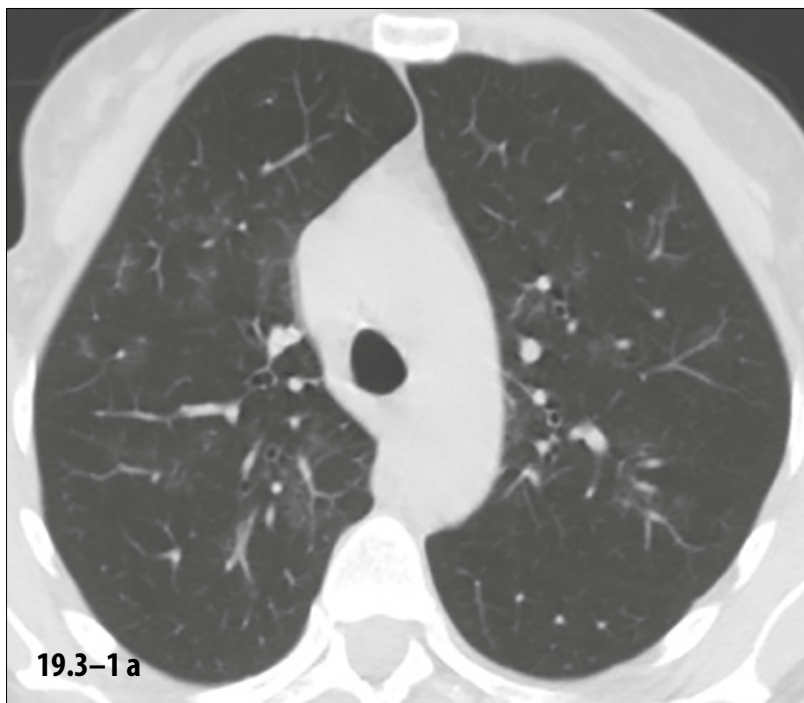
Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

Mikroskopinis poliangitas. Difuzinis kraujavimas į alveoles (Polyangiitis microscopica. Haemorrhagia diffusa in alveolos). R04.8.

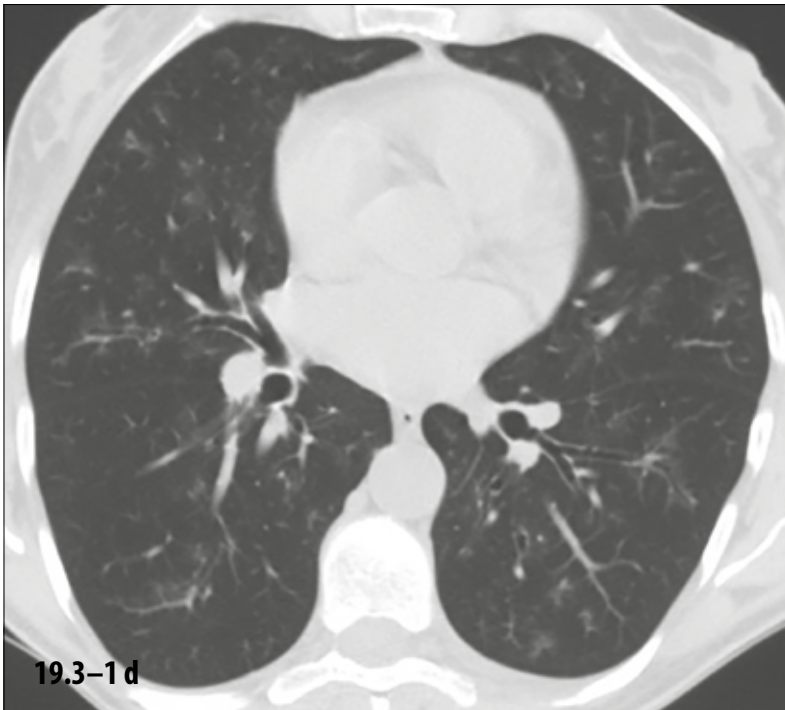
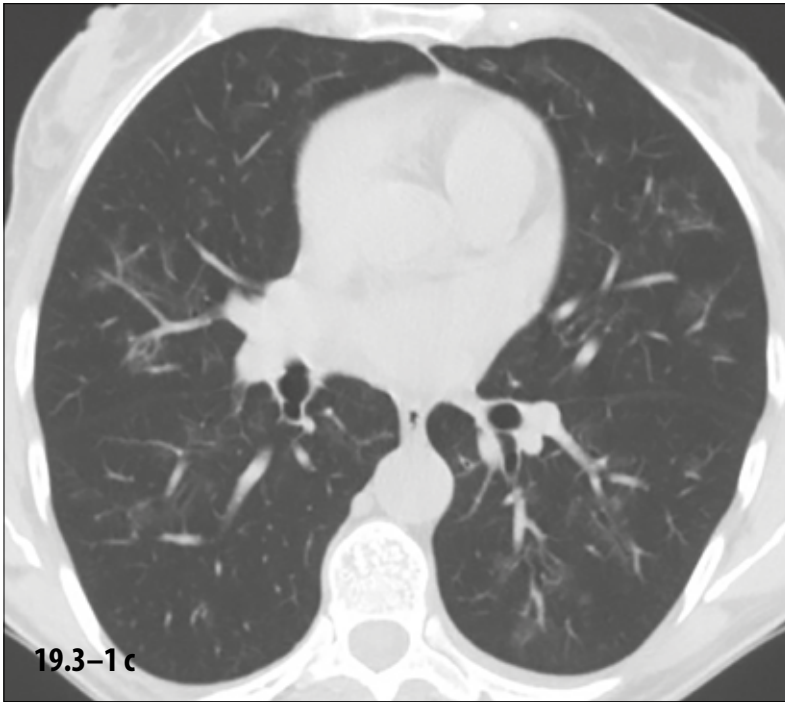
Ligonio būklės įvertinimas. Aprašytas skirsnyje „Ligonio, sergančio ANCA asocijuotu vaskulitu, ligos sunkumo įvertinimas“.

MPA gydymas. MPA gydymas pateikiamas skirsnyje „Plaučių vaskulitų gydymas“.

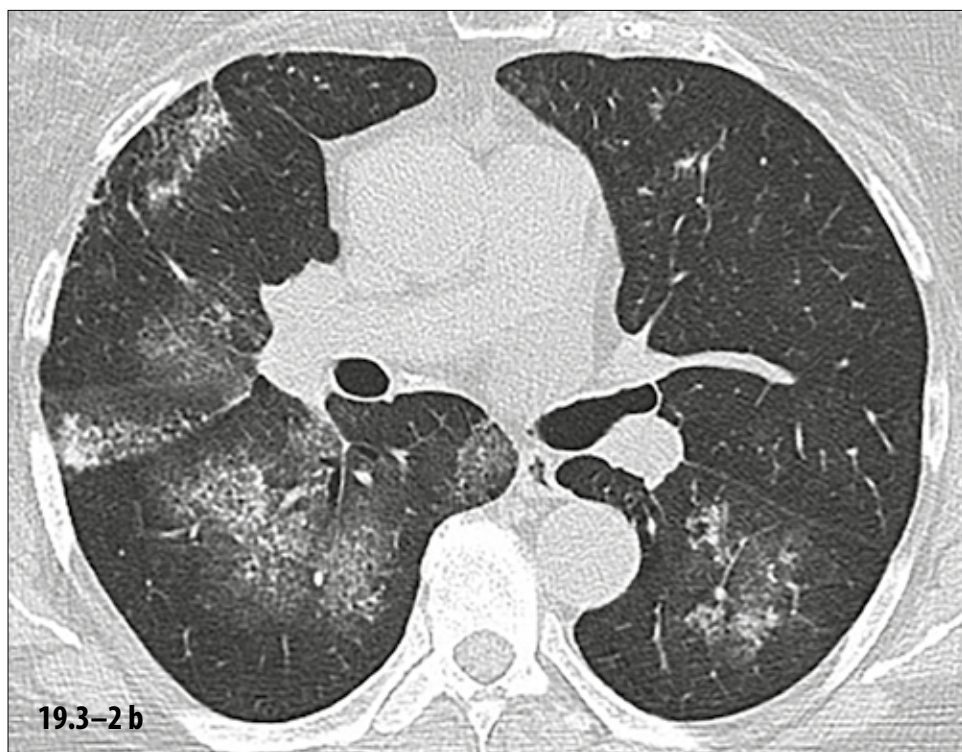
Ligos eiga ir prognozė. Negydomo MPA prognozė bloga. Per 1 metus miršta apie 90 proc. ligonių. Daugumai ligonių pradinis gydymas (remisiją sukelianti terapija) būna veiksmingas – pasiekama ligos remisija. Plaučių pokyčiai, kuriuos sukėlė difuzinis kraujavimas į alveoles, visiškai rezorbuojasi. Maždaug pusei ligonių laipsniškai stiprėja plaučių fibrozė.



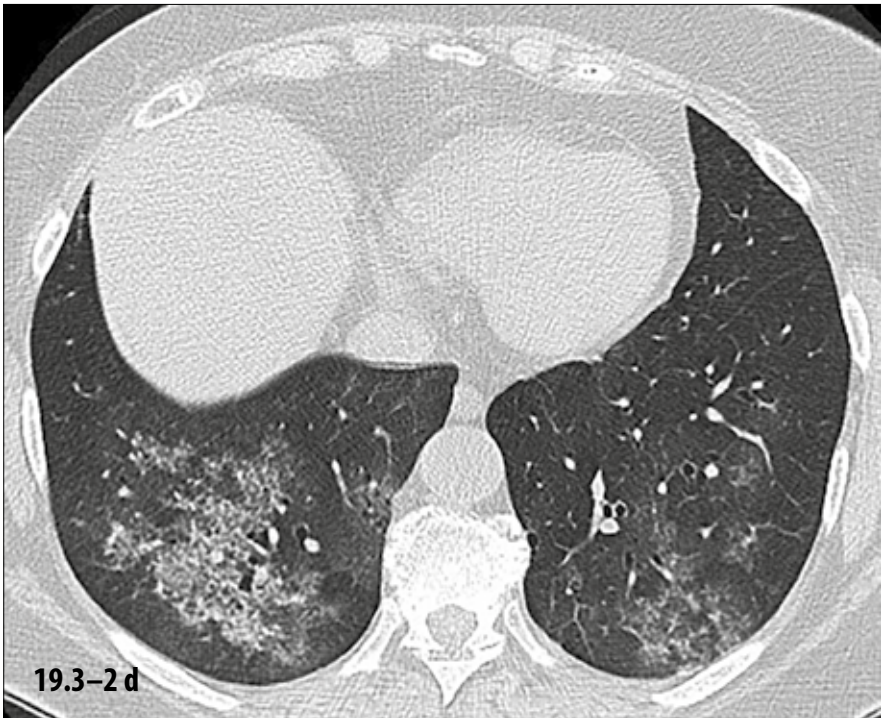
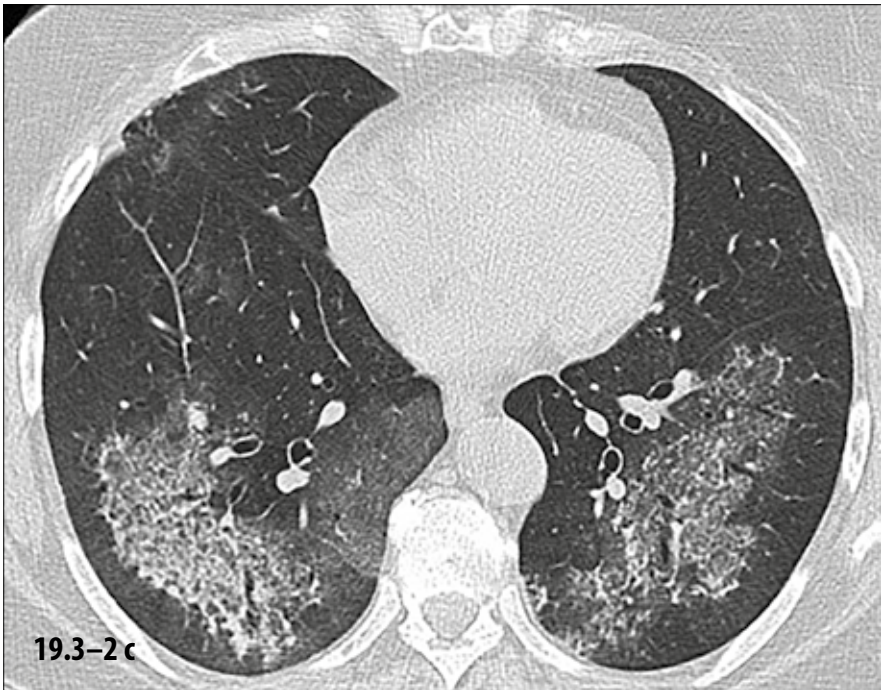
19.3-1 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Mikroskopinis poliangitas. Kraujavimas į alveoles (negausus). Dauginiai matinio stiklo židiniai.



19.3-1 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Mikroskopinis poliangitas. Kraujavimas į alveoles (negausus). Dauginiai matinio stiklo židiniai.



19.3-2 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Mikroskopinis poliingitas. Kraujavimas į alveoles. Matinio stiklo vaizdo ir netvarkingo grindinio vaizdo plotai.



19.3-2 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Mikroskopinis poliangitas. Kraujavimas į alveoles. Matinio stiklo vaizdo ir netvarkingo grindinio vaizdo plotai.

Ligos paūmėjimai (atkryčiai) reti. Tačiau dažniausiai liga pamažu progresuoja. Per 5 metus nuo ligos diagnozavimo 25–30 proc. ligonių išsivysto sunkus inkstų nepakankamumas. Penkerių metų išgyvenamumas sergant MPA yra apie 75 proc. Vyresnių negu 65 m. amžiaus asmenų ir ligonių, kurių inkstų funkcija stipriau pažeista, jis yra mažesnis.

Stebėjimas. Ligoni, kuriam sergant MPA diagnozuota plaučių liga, stebi keli gydytojai specialistai – nefrologas (dėl inkstų būklės), reumatologas (dėl sisteminio pasireiškimo), pulmonologas (dėl kvėpavimo sistemos būklės), kurie parenka konkretaus ligonio stebėjimo periodiškumą bei trukmę. Rekomenduojama, kad remisiją sukeliančios terapijos laikotarpiu ligonis būtų stebimas 1 kartą per mėn. Paskui 2 metus – kas 3 mėn., vėliau – kas 6–12 mėn.

Difuzinio kraujavimo į alveoles diagnostika. Klinikinėje praktikoje svarbiausia laiku diagnozuoti (įtarti) vaskulitų sukeltą ūminį kraujavimą į plaučių parenchimą. Jo nediantis laikas ir nepradėjus specifinio gydymo, 25–60 proc. ligonių miršta. Klinikiniai simptomai dažniausiai nespecifiniai – kosulys, įvairaus laipsnio dusulys, kartais iškosima kraujo, karščiuojama. Kraujavimas į plaučių parenchimą paprastai sukelia ūminį kvėpavimo nepakankamumą, tačiau net vykstant difuziniam kraujavimui į plaučius kraujo neiškosi nuo vieno trečdaliu iki dviejų trečdalių visų ligonių.

Kraujavimą į plaučius visuomet reikėtų įtarti, kai krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose matoma difuzinių alveolinių pritemimų, mažėja kraujo hemoglobino koncentracija ir hematokrito rodiklis. Ūminei kraujavimo į plaučių parenchimą stadijai būdingi simetriniai netolygūs ar difuziniai plaučių sustandėjimo plotai, orinės bronchogramos. KT vaizduose matoma matinio stiklo plotų plaučiuose (žr. 19–1 pav.). Po dviejų trijų dienų, kai kraujas (kraujosruvos) rezorbuojasi, matoma retikulinių pokyčių, kurie KT vaizduose pasireiškia dauginiais 1–3 mm dydžio židiniai plaučiuose. Po vienos dviejų savaitių pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramose ir KT vaizduose išnyksta. Jei epizodinis kraujavimas į plaučius kartojasi, retikuliniai pokyčiai išlieka, vėliau išsivysto plaučių fibrozė.

Kraujavimą į plaučių parenchimą galima patvirtinti atlikus BAL. Aspiruotame iš plaučių skystyje būna kraujo.

Ligonio, sergančio ANCA asocijuotu vaskulitu, ligos sunkumo įvertinimas. Patvirtinus ANCA asocijuotą vaskulitą, būtina įvertinti sunkumo laipsnį, nes pagal tai skiriamas gydymas. Priklausomai nuo ligos išplitimo, organų pažeidimo sunkumo bei gydymo efekto skiriami šie sunkumo laipsniai:

1. Ribota liga – apima organą (-us), kurio (-ių) pažeidimas gyvybei negrėsmingas (pvz., sinusitas).
2. Ankstyva sisteminė liga – konstituciniai simptomai (pvz., karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas) ir minimalus organo (-ų) funkcijos sutrikimas (pvz., plaučių židiniai, tačiau plaučių funkcija nesutrikusi).
3. Sisteminė liga – apima organą (-us), kurio (-ių) pažeidimas grėsmingas (pvz., glomerulų filtracijos greitis 60–40 ml/min.).
4. Gyvybei pavojinga būklė, ūminis inkstų nepakankamumas (kreatinino >57 mg/l), sunkus organo funkcijos sutrikimas (pvz., difuzinis kraujavimas į alveoles).



19-1 a



19-1 b

19-1 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. ANCA asocijuotas vaskulitas. Difuzinis kraujavimas į alveoles. Plaučių konsolidacijos plotai su išlikusiais oringais bronchais.



19-1 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. ANCA asocijuotas vaskulitas. Difuzinis kraujavimas į alveoles. Plaučių konsolidacijos plotai su išlikusiais oringais bronchais.

5. Refrakterinė liga – kai įprastas (trunkantis 3–6 mėn.) gydymas neturi poveikio.
 6. Remisija – nėra vaskulito požymių (klinikinių, laboratorinių, radiologinių).
- Kai tik ligonio būklė leidžia, būtina atlikti išplėstinį plaučių funkcijų tyrimą (spirometriją, plaučių talpų ir dujų difuzijos tyrimą). Visais atvejais diagnozavus ANCA asocijuotą vaskulitą, būtina ligonį išsamiai ištirti dėl galimo vaskulito sukulto kitų organų (ne tik plaučių ir inkstų) pažeidimo.

Plaučių vaskulitų gydymas. Plaučių vaskulitų (izoliuotų ar pasireiškiančių kartu su kitų organų pažeidimu) gydymas nėra gerai standartizuotas, nes galimos skirtingos klinikinės situacijos. Todėl toliau pateikiamos gairės, kurios pritaikomos konkrečiam ligoniui.

Rekomenduojama, kad gydymą skirtų gydytojų specialistų konsiliumas, kurio sudėtis priklauso nuo vaskulito pažeistų organų ir ligonio būklės sunkumo. Kai yra izoliuotas plaučių vaskulitas, gydytojų konsiliume dalyvauja pulmonologas ir reumatologas, kai yra ir inkstų pažeidimas – ir nefrologas. Prireikus gali būti įtraukiamas radiologas, anesteziologas reanimatologas, gydomųjų aferezijų specialistas.

Plaučių vaskulitų gydymas yra etapinis – remisiją sukelianti terapija, ilgalaikė terapija ir pneumocistinės pneumonijos profilaktika. Remisiją sukeliančios terapijos tikslas – kiek įmanoma greičiau sumažinti uždegimą bei ligos simptomus, išvengti negrįžtamo audinių pažeidimo. Ilgalaikės terapijos tikslas – imunosupresija (kiek įmanoma mažesnė), kad būtų išvengta ligos paūmėjimų.

Remisiją sukelianti terapija. Kiekvienu atveju dėl remisiją sukeliančios imunosupresinės terapijos stiprumo sprendžiama individualiai. Įvertinama vaskulito rizika ligonio gyvybei ir pavojus dėl imunosupresijos kilti grėsmingai infekcijai. Manoma, kad remisiją sukeliančios terapijos trukmė turėtų būti ribota – 3–6 mėn., nes per tokį laiką dažniausiai pasiekama visiška ligos remisija arba stabilizacija. Ilgesnė pradinio gydymo trukmė papildomai naudos nesuteikia, o komplikacijų riziką didina.

Ribota liga gali būti gydoma vietiskai veikiančiais gliukokortikoidais, geriamaisiais gliukokortikoidais, azatioprinu ar metotreksatu.

Ankstyva sisteminė liga gydoma geriamojo prednizolono (ar metilprednizolono) ir metotreksato (ar azatioprino, ar ciklofosfamido) deriniu.

Nesvarbu, ar plaučių vaskulitas yra izoliuotas, ar yra sisteminės ligos dalis, nesunkiais atvejais pirmiausia pasirenkami vaistai yra prednizolonas (po 1 mg/kg per dieną *per os*, maksimali dozė 60–80 mg per dieną) arba metilprednizolonas (250–1000 mg per dieną į veną 3–5 dienas, paskui – prednizolonas po 0,5–1 mg/kg per dieną *per os*, maksimali paros dozė 60–80 mg). Tokia geriamojo prednizolono dozė gydoma 1 mėn. Paskui 3 mėn. skiriama mažesnė dozė (bet ne mažesnė negu 15 mg per dieną). Ilgalaikiam gydymui prednizolono dozė yra 7,5–10 mg per dieną.

Nesunkiais GPA atvejais, kai yra tik kvėpavimo takų ir plaučių pažeidimas, gali būti skiriama prednizolono ir metotreksato (iki 25 mg 1 kartą per savaitę). Gyvybei nepavojingos EGPA pradiniam gydymui (remisijai sukelti) dažniausiai pakanka tik intraveninio gliukokortikoido.

Sunkiais su ANCA susijusio vaskulito atvejais remisiją sukeliančiai terapijai kartu su prednizolonu (arba metilprednizolonu) skiriama ciklofosfamido (0,5–1,0 g/m² arba 15 mg/kg į veną 1 dieną iš pradžių kas 2 savaites (0-ą dieną, 14-ą dieną ir 28-ą dieną –

iš viso trys infuzijos), paskui – kas 3 savaites, iš viso 3–6 mėn.). Maksimali vienkartinė ciklofosfamido dozė yra 0,8–1,5 g. Vyresniems negu 65 metų asmenims ciklofosfamido gali būti skiriama po 500 mg į veną. Labai sunkiais atvejais (kai nepasiekama pradinio gydymo efekto) prieš kiekvieną ciklofosfamido infuziją gali būti skiriama metilprednizolono 500–1000 mg infuzija. Ciklofosfamido nebeskiriama, kai tik pasiekama remisija.

Jei gydymas ciklofosfamidu yra kontraindikuojamas (pvz., nėštumas, kraujavimas iš šlapimo pūslės), vietoje jo skiriama rituksimabo (375 mg/m^2 į veną 1 kartą per savaitę 4 savaites arba 1000 mg į veną iš pradžių ir dar kartą po 2 sav.). Pastaraisiais metais paskelbta rekomendacijų skirti rituksimabą kaip pirmojo pasirinkimo vaistą.

Refrakterinės ligos atveju skiriami vaistų deriniai, pavyzdžiui, gliukokortikoidas, ciklofosfamidas ir rituksimabas. Gali būti skiriama (kol kas) nepatvirtintų vaistų (pvz., bortezumibo, mikofenolato mofetilio).

Plaučių vaskulitams gydyti dažniausiai skiriamų vaistų dozės, nepageidaujamas poveikis ir stebėjimo principai pateikiami 19–1 lentelėje.

Ilgalaikė terapija. Kai tik pasiekama remisija, vietoje ciklofosfamido (arba rituksimabo) kartu su prednizolonu skiriama azatioprino po 1–3 mg/kg per dieną (pradedama nuo 0,5 mg/kg dozės per dieną; azatioprinas yra pirmojo pasirinkimo vaistas tais atvejais, kai yra ir inkstų pažeidimas) arba metotreksato iki 25 mg 1 kartą per savaitę (kartu su folio rūgštimi – mažiausiai po 5 mg per savaitę arba po 1 mg kiekvieną dieną). Sergantiems EGPA ligoniams antro vaisto skiriama tuo atveju, kai remisijai išlaikyti nepakanka mažesnės negu 7,5 mg per dieną prednizolono dozės.

Kiek ilgai skirti ilgalaikį gydymą, tiksliai nežinoma. Tradicinė nuomonė – kad gydymas, ypač sergant GPA ar MPA, turi būti nepertraukiamas bent jau keletą metų. Tačiau paskelbti naujausi duomenys rodo, kad daliai ligonių, kuriems pasiekta ir sėkmingai išlaikoma ligos remisija, imunosupresinis gydymas gali būti nutrauktas (gydytojų ir ligonio sutarimu) ir ligos recidyvas neįvyksta 5 metus ar net ilgiau. Todėl dabar manoma, kad ilgalaikė terapija turėtų būti skiriama mažiausiai 1,5–2 metus (bet nebūtinai visą gyvenimą).

Pirmuosius 6–12 mėn. skirtinas dviejų vaistų (gliukokortikoido ir kito vaisto – dažniausiai azatioprino ar metotreksato, derinys). Kurį iš pastarųjų dviejų vaistų pasirinkti, aiškių rekomendacijų dėl įrodymų stokos nėra. Manoma, kad metotreksato geriau neskirti ligoniams, kuriems yra kliniškai reikšminga plaučių fibrozė.

Jei pasiekta ir išlieka ligos remisija, gliukokortikoido dozė laipsniškai mažinama ir vaistas visiškai nutraukiamas. Azatioprino ar metotreksato ilgalaikio gydymo doze ligonis dar gydomas mažiausiai 6 mėn. Paskui vaisto dozė taip pat gali būti mažinama, o vėliau (jei išlieka ligos remisija) – ir visiškai nutraukiama.

Ilgalaikiai terapijai gali būti vartojamas ir intraveninis rituksimabas (skiriama kas 6 mėn. po 500 mg). Tarp infuzijų skiriamas vien tik gliukokortikoidas be kito imunosupresanto.

Rekomenduojame, kad sprendimą dėl ilgalaikio imunosupresinio gydymo nutraukimo, gavus ligonio sutikimą, priimtų gydytojų specialistų konsiliumas, kurio sudėtis priklausytų nuo vaskulito pažeistų organų.

Nesunkus ligos paūmėjimas gydomas padidinus geriamojo gliukokortikoido arba kito geriamojo vaisto dozę. Kai yra sunkus paūmėjimas – kartojama remisiją sukelianti terapija. Paskui skiriamas ilgalaikis gydymas, kurio trukmė – mažiausiai 1,5 metų.

19–1 lentelė. Dažniausiai plaučių vaskulitams gydyti skiriamų vaistų dozės, nepageidaujamas poveikis ir stebėjimo principai

Vaistas	Pradinė ir ilgalaikė dozės	Stebėjimas	Nepageidaujamas poveikis
Prednizolonas	Pradinė: <i>per os</i> 0,5–1 mg/kg/d. Pradinė: <i>i/v</i> 500–1000 mg Ilgalaikė: įvairi (siekiamybė: <i>per os</i> ≤15 mg/d.)	Gliukozė kraujyje. Kai skiriama didelė dozė (<i>i/v</i>) – kalio ir natrio koncentracija kraujyje, AKS, EKG	Kūno svorio didėjimas, cukrinis diabetas, osteoporozė, katarakta, infekcija
Ciklofosfamidą	Pradinė: <i>per os</i> 0,8–2 mg/kg/d. Ilgalaikė: <i>per os</i> 1,5–2 mg/kg/d. Pradinė: <i>i/v</i> 500–1000 mg/m ² arba 15 mg/kg (maksimali dozė 800–1200 mg, sunkiais atvejais 1500 mg)	Kraujo tyrimas (kas 2–4 sav.). Kepenų fermentai (kas 1 mėn.). Inkstų funkcijos rodikliai ir šlapimo tyrimas (kas 2–4 sav.)	Hemoraginis cistitas, šlapimo pūslės vėžys, infekcija, pykinimas, vėmimas, nevaisingumas, teratogeniškumas, antidiuretinio hormono nepakankamumo sindromas
Rituksimabas	Pradinė: <i>i/v</i> 1000 mg, paskui po 2 sav. <i>i/v</i> 1000 mg arba <i>i/v</i> po 375 mg/m ² kas savaitę 4 sav. iš eilės	Kraujo tyrimas, kepenų fermentai (prieš paskyrimą, po 1 mėn. ir prieš kitą infuziją). Virusinių hepatitų žymenys, tyrimas dėl ŽIV (prieš pirmąjį paskyrimą)	IPL, infekcija, vėlyva neutropenija
Azatiopriną	Pradinė: <i>per os</i> 25–50 mg/d. ar 1–2 mg/kg/d. Didinama: po 50 mg per savaitę iki 2–3 mg/kg/d. Ilgalaikė: <i>per os</i> apie 100–150 mg/d.	Kraujo tyrimas (kas 1 mėn., kol didinama dozė, paskui – kas 3 mėn.). Kepenų fermentai (kas 1–1,5 mėn.)	Pankreatitas, pykinimas, vėmimas, citopenija
Metotreksatas	Ilgalaikė: <i>per os</i> 5–25 mg/sav.	Kraujo tyrimas, kepenų fermentai, inkstų funkcijos rodikliai, virusinio hepatito, ŽIV žymenys, mikobakterinė infekcija (prieš paskyrimą). Kraujo tyrimas, kepenų fermentai, inkstų funkcijos rodikliai (kas 1–3 mėn. pirmuosius mėnesius, paskui – kas 6 mėn.)	Kepenų, inkstų, odos pažeidimas, cistitas, pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, regos sutrikimas, plaučių fibrozė

Pneumocistinės pneumonijos profilaktika. Vartojant prednizolono (≥20 mg per dieną) ar prednizolono ir kito imunitetą slopinančio vaisto nuolatiniam gydymui, *Pneumocys-*

tis jirovecii profilaktikai rekomenduojama skirti trimetoprimo ir sulfametoksazolio po 80–160 mg/400–800 mg 3 kartus per savaitę.

Kitas gydymas. Kai dėl difuzinio kraujavimo į alveoles atsiranda ūminis kvėpavimo nepakankamumas, gali prireikti dirbtinės plaučių ventiliacijos. Tokiu atveju rekomenduojama ventiliuoti teigiamu slėgiu iškvėpimo pabaigoje ir kiek įmanoma mažesniu kvėpuojamuoju tūriu (5–7 ml/kg). Kai hemoglobino koncentracija tampa mažesnė kaip 80 g/l, rekomenduojama atlikti kraujo transfuziją. Kai ligos eiga sunki, ligoniams, kurie serga GPA ar MPA, atspariu standartiniam remisiją sukeliančiam gydymui (gliukokortikoidu kartu ciklofosfamidu arba rituksimabu), skiriamos plazmaferezės (sergantiems EGPA ligoniams plazmaferezės dažniausiai yra neveiksmingos).

Osteoporozės prevencija. Ligonis, kuris ilgą laiką gydomas gliukokortikoidais, turėtų gauti optimalią kalcio (1000–1200 mg/d.) ir vitamino D (600–800 TV/d.) dozę. Rekomenduojamas fizinis aktyvumas, nutukimo mažinimas ir jo prevencija, ribojamas kavos ir alkoholio vartojimas, būtina nerūkyti. Priklausomai nuo ligo amžiaus, steroidinių hormonų vartojimo trukmės ir dozės, individualios kaulų lūžių rizikos, reumatologas, endokrinologas ar kitas gydytojas gali skirti gydymą bisfosfonatais ar kitais vaistais.

Literatūra

1. Adams TN, Zhang D, Batra K, Fitzgerald JE. Pulmonary manifestations of large, medium, and variable vessel vasculitis. *Respir Med* 2018; 145: 182–191.
2. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 413–424.
3. Arrossi AV. Pulmonary pathology in rheumatic disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 667–677.
4. Bonifazi M, Stanel S, Margaritopoulos GA. Diffuse alveolar haemorrhage. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 173–187.
5. Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 465–470.
6. Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095–1110.
7. Callahan SJ, Sturek JM, Richard RP. Pulmonary vasculitides: a review. *Clin Pulm Med* 2019; 26: 10–17.
8. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T et al. Pulmonary vasculitis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 5560–5575.
9. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270–281.
10. Cottin V, Bel E, Bottero P et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Eur Respir J* 2016; 48: 1429–1441.
11. Cottin V, Ahmad K, Nasser M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al., eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 188–209.
12. Csernok E, Bossuyt X. Investigations in systemic vasculitis. The role of the laboratory. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32: 52–62.
13. Csernok E. The Diagnostic and Clinical Utility of Autoantibodies in Systemic Vasculitis. *Antibodies* 2019; 8: 31.
14. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol* 2016; 89: 20150992.

15. Flores-Suarez LF, Sacoto G. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis. *Curr Treat Options in Rheum* 2019; 5: 213–229.
16. Flossmann O, de Groot K. When should patients with ANCA-associated vasculitis be switched from induction to maintenance therapy? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 236–237.
17. Geetha D, Jin Q, Scott J et al. Comparisons of guidelines and recommendations on managing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 1039–1049.
18. Groh M, Pagnoux C, Baldini C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 545–553.
19. Groh M, Pagnoux C, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg–Strauss syndrome): where are we now? *Eur Respir J* 2015; 46: 1255–1258.
20. Hogan SL, Nachman PH, Poulton CJ et al. Understanding long-term remission off therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 551–560.
21. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
22. Karras A. Microscopic polyangiitis: new insights into pathogenesis, clinical features and therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 459–464.
23. Lynch JP 3rd, Derhovanessian A, Tazelaar H, Belperio JA. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis): evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 434–458.
24. McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC et al. Access to fracture risk assessment by FRAX and linked National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) guidance in the UK – an analysis of anonymous website activity. *Osteoporos Int* 2017; 28: 71–76.
25. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *J Autoimmun* 2014; 48–49: 99–103.
26. Mukhtyar C, Hellmich B, Jayne D et al. Remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (6 Suppl 43): S-93–98.
27. Nasser M, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 482–493.
28. Nasser M, Cottin V. The respiratory system in autoimmune vascular diseases. *Respiration* 2018; 96: 12–28.
29. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 471–481.
30. Pagnoux C. Microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. In: Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P et al. eds. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases (ERS Monograph)*. 2019; pp. 153–172.
31. Scapa JV, Fishbein GA, Wallace WD, Fishbein MC. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitides: histopathologic findings. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 425–433.
32. Schulze AB, Evers G, Kümmel A et al. Cyclophosphamide pulse therapy as treatment for severe interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 157–166.
33. Smith ML. Pathology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated pulmonary and renal disease. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 223–231.
34. Talarico R, Barsottia S, Elefante E et al. Systemic vasculitis and the lung. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 45–50.
35. Tarzi RM, Pusey CD. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis). *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279–293.
36. Terrier B, Guillevin L. Treatment of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 504–510.
37. Yener GO, Tekin ZE, Demirkan NC, Yüksel S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis without respiratory symptoms or asthma in an adolescent: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2018; 38: 697–703.

20. PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS SERGANT ANTI-GBM ANTIKŪNŲ LIGA

Apibrėžimas. Antikūnų prieš glomerulų pamatinę membraną (GBM) liga (anti-GBM liga) – tai smulkių kraujagyslių vaskulitas, kuriam būdingas anti-GBM antikūnų sukeliamas glomerulų ir (ar) alveolių kapiliarų pažeidimas.

Anksčiau ši liga (ne visuomet tiksliai) buvo vadinama Gudpasčio (*Goodpasture*) sindromu.

Ligos paplitimas. Tikslus sergamumas anti-GBM liga nežinomas. Manoma, kad ją serga 1–2 asmenys iš 1 milijono.

Rizikos veiksniai. Nors anti-GBM liga susijusi su žmogaus leukocitų antigenų (angl. *human leukocyte antigens* – HLA) polimorfizmu (tam tikri genai apsaugo nuo anti-GBM ligos, kiti yra jos rizikos veiksniais), tam, kad atsirastų plaučių pažeidimas, nepakanka vien tik antikūnų prieš GBM. Būtinai papildomi veiksniai. Svarbiausi iš jų yra tabako rūkymas ir infekcija. Manoma, kad jie padidina plaučių kraujagyslių pažeidžiamumą.

Histologiniai pokyčiai ir pataloginė fiziologija. Plaučių pažeidimas pasireiškia židinine alveolių sienelių nekroze, fibroze esant saikingai pneumocitų hiperplazijai, kraujo ir siderofagų sancaupomis alveolių spindžiuose, linijinėmis imunoglobulinų sancaupomis išilgai pamatinių membranų.

Inkstų pažeidimas sergant anti-GBM liga pasireiškia išplitusiu (apimančiu 90–100 proc. visų glomerulų) proliferaciniu arba pusmėnulinu glomerulonefritu su linijinėmis imunoglobulinų sancaupomis išilgai pamatinių membranų. Atliekant inksto bioptato imunofluorescenciją, matoma G klasės imunoglobulinų (IgG) ant glomerulų pamatinės membranos. Dažnai būna ir komplemento 3 (C3) sancaupų.

Anti-GBM liga yra imuninių kompleksų nulemta liga, kurią sukelia susidarę antikūnai (IgG) prieš plaučių ir inkstų kraujagyslių pamatinės membranos antigenus. Alveolių kapiliarų pažeidimas lemia difuzinį kraujavimą į alveoles, o inkstų pažeidimas – nekrozinį pusmėnulinį glomerulonefritą.

Kada įtarti plaučių pažeidimą sergant anti-GBM liga. Anti-GBM ligą reikėtų įtarti asmenims, kuriems yra difuzinių plaučių pritemimų krūtinės ląstos rentgenogramoje ar kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose ir yra anemija arba hematurija.

Klinikiniai plaučių pažeidimo sergant anti-GBM liga požymiai. Dažniausiai serga jauni (20–30 metų) vyrai ir vyresnio (60–70 metų) amžiaus moterys. Jauniems žmonėms anti-GBM liga dažniausiai pasireiškia plaučių pažeidimo simptomais – kosuliu, dusuliu (dėl difuzinio kraujavimo į alveoles), retkarčiais – kraujo iškosėjimu, sunkiais atvejais – kvėpavimo nepakankamumu. Difuzinis kraujavimas į alveoles lemia įvairaus sunkumo anemiją. Kartais plaučių pažeidimas pasireiškia daug anksčiau (iki kelių mėnesių) negu inkstų pažeidimas.

Vyresniems asmenims dažniausiai pažeidžiami tik inkstai. Būna mikrohematurija ir proteinurija, maždaug pusė ligonių – makrohematurija. Labai retai, kai ligos eiga itin greita ir sunki, gali būti anurija. Kiti (t. y. ne plaučiai ir inkstai) organai pažeidžiami labai retai.

Radiologiniai plaučių pažeidimo sergant anti-GBM liga požymiai. Būdingiausias požymis – įvairaus intensyvumo (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) dauginiai, susiliejęs pritemimai abiejuose plaučiuose (žr. 20–1 pav. ir 20–2 pav.) dėl difuzinio kraujavimo į alveoles.

Plaučių pažeidimo sergant anti-GBM liga diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Kai tik įtariamas plaučių pažeidimas sergant anti-GBM liga, reikia atlikti (jei dar nebuvo atlikta) krūtinės ląstos rentgenografiją, o jei ligonio būklė leidžia – ir KT. Taip pat atliekami kraujo, šlapimo tyrimai, antikūnų prieš GBM ir kitų autoantikūnų tyrimai, bronchoskopija ir bronchoalveolinis lavažas (BAL). Dėl indikacijų atlikti inksto biopsiją sprendžia nefrologas.

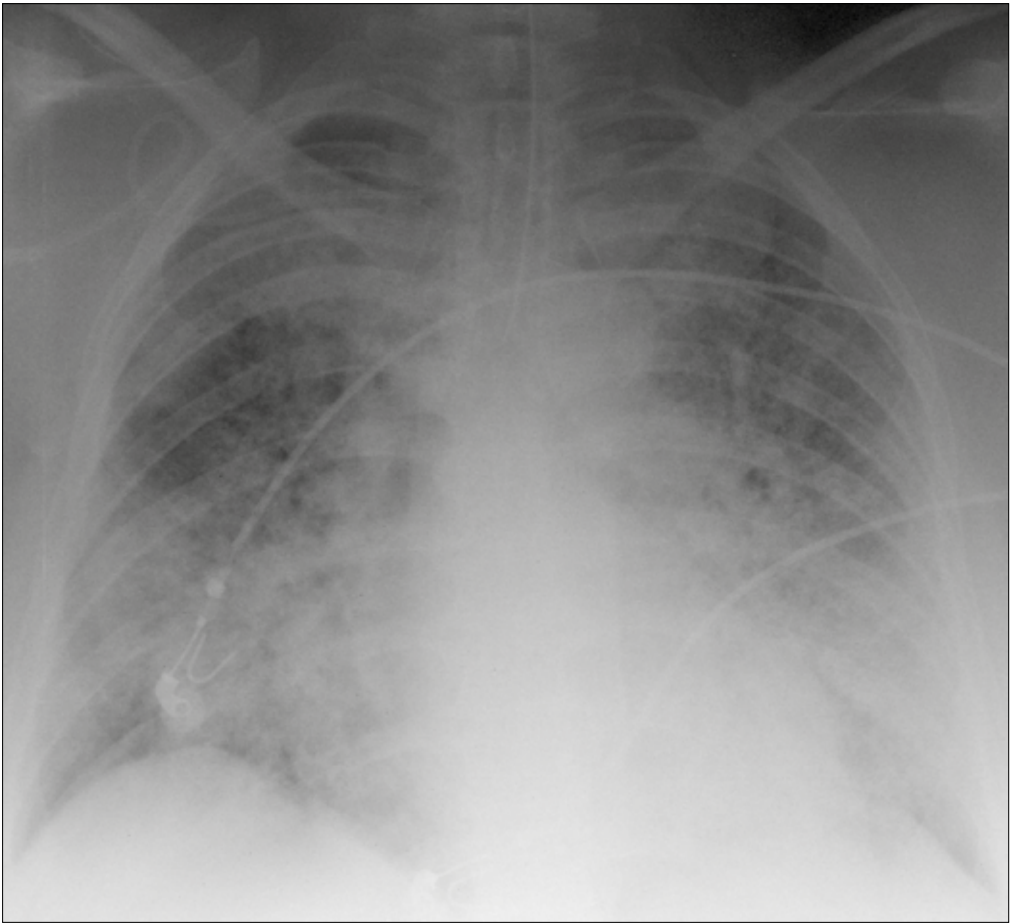
Plaučių pažeidimo sergant anti-GBM liga diagnostikos kriterijai. Plaučių pažeidimas sergant anti-GBM liga diagnozuojamas esant difuzinio kraujavimo į alveoles požymių (dauginiai pritemimai krūtinės ląstos rentgenogramose ar KT vaizduose ir anemija arba kraujingas BAL skystis, ypač „alveolių“ porcijoje) ir aptikta antikūnų prieš GBM kraujyje arba G klasės imunoglobulinų ant glomerulų pamatinės membranos inkstų bioplate.

Plaučių pažeidimą sergant anti-GBM liga reikia diferencijuoti nuo ANCA asocijuoto vaskulito, imuninių kompleksų smulkių kraujagyslių vaskulito, jungiamojo audinio ligos, infekcijos ir kt. Kartais ligonis gali tuo pačiu metu sirgti ne tik anti-GBM liga, bet ir kita autoimunine liga (dažniausiai ANCA asocijuotu vaskulitu).

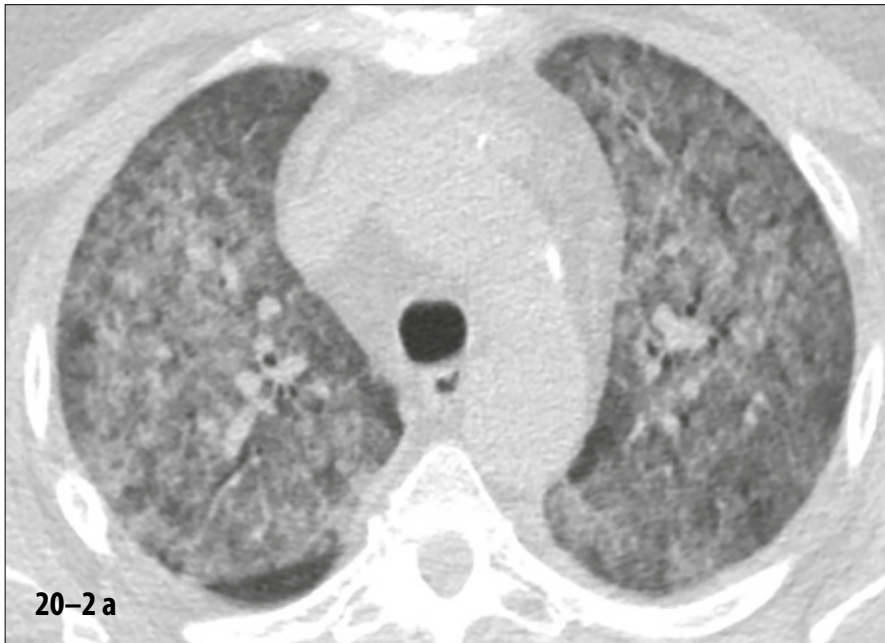
Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdžiai lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodai:

Anti-GBM liga. Difuzinis kraujavimas į alveoles (Morbus Anti-MBG. Haemorrhagia diffusa in alveolos). R04.8. Rašoma ūminiu laikotarpiu.

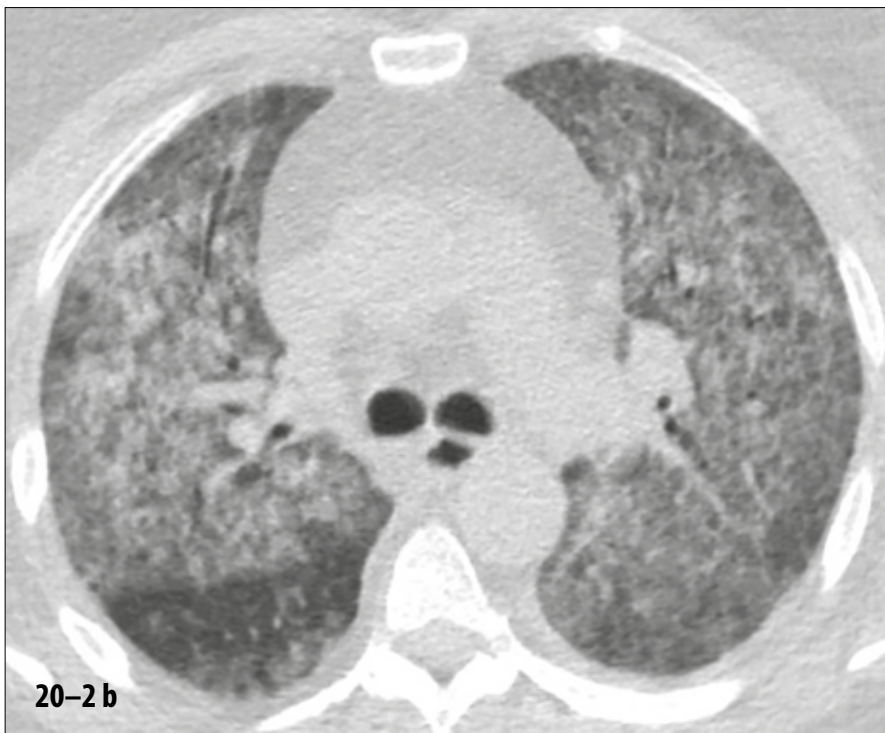
Anti-GBM liga. Plaučių pažeidimas (Morbus Anti-MBG. Laesio pulmonum). J84.8. Rašoma, kai nėra difuzinio kraujavimo į alveoles.



20–1 pav. Priekinė krūtinės ląstos rentgenograma. Anti-GBM liga. Difuzinis kraujavimas į alveoles. Abiejuose plaučiuose įvairaus intensyvumo (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos) dauginiai susiliejęs pritemimai.

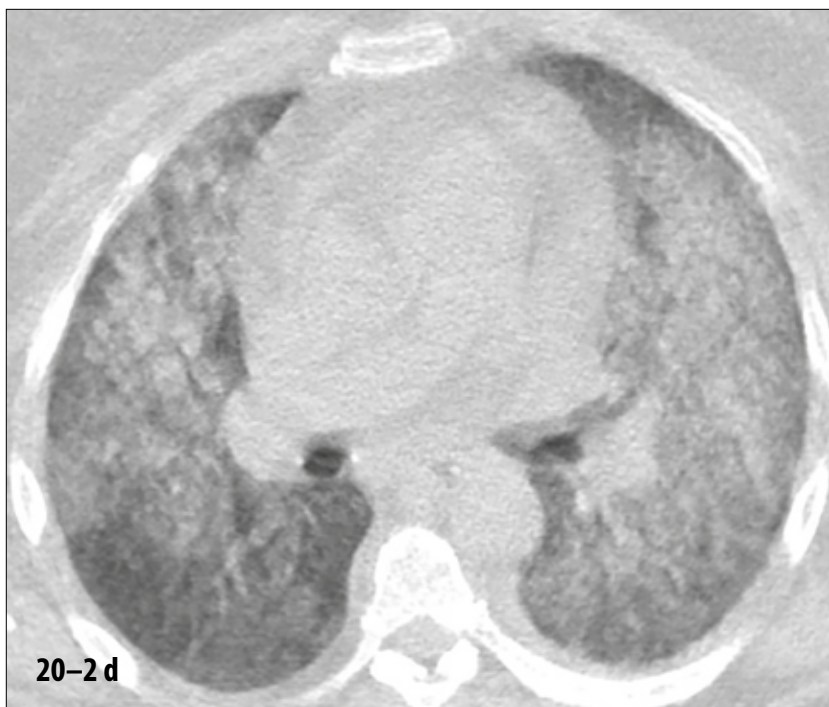
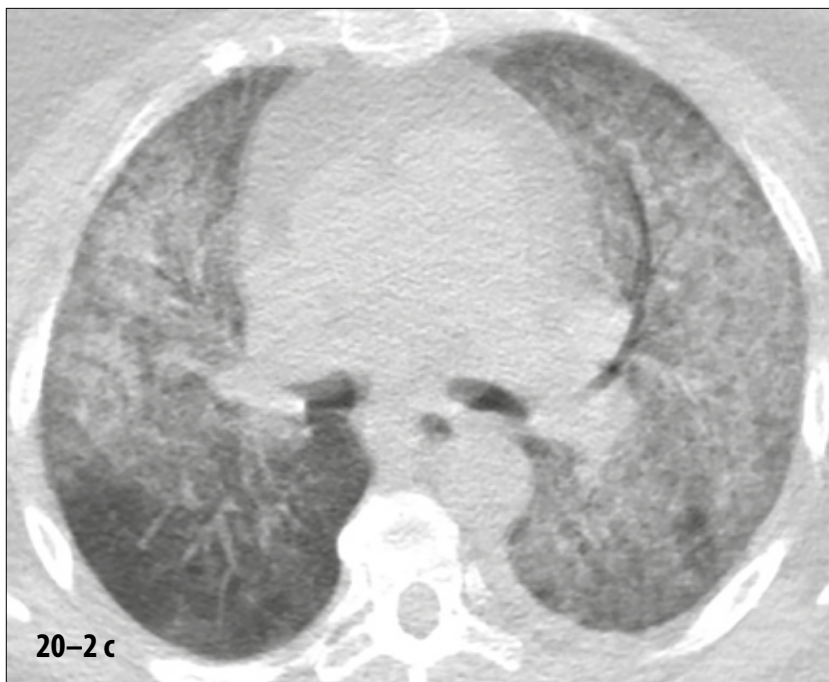


20-2 a



20-2 b

20-2 a, b pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Anti-GBM liga. Difuzinis kraujavimas į alveoles. Abiejuose plaučiuose difuzinis plaučių tankio padidėjimas (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos), matomas centrilobulinis židiniškumas, oringi bronchai pakitimų fone.



20-2 c, d pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomograma. Plaučių langas. Anti-GBM liga. Difuzinis kraujavimas į alveoles. Abiejuose plaučiuose difuzinis plaučių tankio padidėjimas (nuo matinio stiklo vaizdo iki konsolidacijos), matomas centrilobulinis židiniškumas, oringi bronchai pakitimų fone.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus plaučių pažeidimą sergant anti-GBM liga, būtina ligonį ištirti dėl galimo kito vaskulito, respiracinės infekcijos. Jei nebuvo atlikta – ištirti arterinio kraujo dujas.

Gydymas. Anti-GBM ligos gydymas susideda iš antikūnų prieš GBM pašalinimo (plazmaferezė) ir imunosupresinių vaistų vartojimo. Rekomenduojama skirti didelių tūrių (pvz., 4 litrų) plazmaferezės mažiausiai 14 dienų ar tol, kol antikūnų prieš GBM kraujyje jau nebus aptinkama. Kartais būtinos hemodializės.

Imunosupresinis gydymas nėra standartizuotas. Dažniausiai skiriama geriamojo prednizolono (iki 1 mg/kg per dieną) ir geriamojo ciklofosfamino (iki 2 mg/kg per dieną). Ciklofosfamido skiriama 2–3 mėn. Tyrimai rodo, kad skiriant intraveninio ciklofosfamido ligos baigtis gali būti blogesnė.

Kiek ilgai vartoti pradinę prednizolono (ar metilprednizolono) dozę, tiksliai nežinoma. Dozė palaipsniui mažinama, kol visiškai nutraukiama. Gydymo prednizolonu trukmė – 6–9 mėnesiai.

Ligos eiga ir prognozė. Tinkamas pradinis gydymas esant difuziniam kraujavimui į alveoles dažniausiai (daugiau kaip 90 proc. atvejų) būna veiksmingas. Plaučių pažeidimas, net ir sunkus, nėra blogos prognozės požymis. Jei pradinis gydymas buvo veiksmingas, ilgalaikė ligos prognozė paprastai yra gera. Anti-GBM ligai nebūdingi atkryčiai, nors kai kuriems ligoniams jų gali pasitaikyti. Dažniausia atkryčių priežastis yra išoriniai veiksniai (respiracinė infekcija, rūkymas). Jei pradinis gydymas buvo pavėluotas, netinkamas ar nepakankamai veiksmingas, ligos prognozė bloga.

Stebėjimas. Ligonį, kuriam diagnozuota anti-GBM liga, stebi gydytojas nefrologas, kuris parenka stebėjimo periodiškumą bei trukmę. Ligonio, kuriam diagnozuotas anti-GBM ligos sukeltas plaučių pažeidimas, kvėpavimo sistemos būklę turi stebėti pulmonologas. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas parenkami individualiai. Jei ligonis išgyveno pirmąjį ligos epizodą, įprastai plaučių pokyčiai visiškai rezorbuojasi, todėl vėlesnis specialus plaučių būklės stebėjimas dažniausiai nebūtinai. Retais atvejais formuojasi plaučių fibrozė.

Literatūra

1. Arrossi AV. Pulmonary pathology in rheumatic disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 667–677.
2. Barange E, Hoarau G, Antok E, Gauthier A. Acute respiratory distress syndrome related to an anti-glomerular basement membrane disease without evidence of lung hemorrhage. *Intern Med* 2017; 7: 4.
3. Callahan SJ, Sturek JM, Richard RP. Pulmonary vasculitides: a review. *Clin Pulm Med* 2019; 26: 10–17.
4. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T et al. Pulmonary vasculitis. *J Thorac Dis* 2018; 10: 5560–5575.
5. Gulati K, McAdoo SP. Anti-glomerular basement membrane disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2018; 44: 651–673.
6. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48–49: 108–112.
7. Marques C, Carvelli J, Biard L et al. Prognostic factors in anti-glomerular basement membrane disease: a multicenter study of 119 patients. *Front Immunol* 2019; 10: 1665.
8. Nasser M, Cottin V. The respiratory system in autoimmune vascular diseases. *Respiration* 2018; 96: 12–28.

9. Nasser M, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary). *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 482–493.
10. Popper HH. Interstitial lung diseases – can pathologists arrive at an etiology-based diagnosis? A critical update. *Virchows Arch* 2013; 462: 1–26.
11. Rohm CL, Acree S, Shrivastava A et al. Antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome with pulmonary hemorrhage. *Case Rep Med* 2019; Article ID 2975131.
12. Scapa JV, Fishbein GA, Wallace WD, Fishbein MC. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitides: histopathologic findings. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 425–433.
13. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(11): 1826–1832.
14. Singhal P, Ren KYM, Curtis BM et al. Atypical noncrescentic antiglomerular basement membrane disease with concurrent thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 991–996.

21. PLAUČIŲ PAŽEIDIMAS SERGANT SU IgG4 SUSIJUSIA LIGA

Apibrėžimas. Su imunoglobulinu G4 (IgG4) susijusi liga – tai patologinė būklė, kuriai būdinga plazminių ląstelių su IgG4 infiltruoti organai taikiniai. Manoma, kad plaučiai pažeidžiami maždaug 30 proc. atvejų. Tačiau plaučių pažeidimas sergant su IgG4 susijusia liga gali būti sisteminės ligos dalis ar būti izoliuotas. Plaučių pažeidimui būdinga, kad juos yra infiltravę limfocitai ir plazminės ląstelės su IgG4. Sergant su IgG4 susijusia liga kraujo IgG4 koncentracija nebūtinai yra padidėjusi – apie 50 proc. šios ligos atvejų ji būna normali.

Ligos paplitimas. Su IgG4 susijusi liga yra labai reta. Jos paplitimas nežinomas.

Rizikos veiksniai. Su IgG4 susijusios ligos rizikos veiksniai nežinomi. Tikėtina, kad tai gali būti rūkymas, žalingi profesiniai veiksniai (pvz., tirpiklių aerozoliai) ir kt.

Histologiniai pokyčiai ir patologinė fiziologija. Ligai būdinga limfocitų ir IgG4+ plazminių ląstelių infiltracija į plaučių audinį, plaučių arteriitas ir flebitas, vadinamoji storiforminė (vežimo rato stipinų formos). Dažnai būna eozinofilų, kartais – nedidelės apimties neutrofilų sankaupų.

Kartais būna pažeisti stambieji bronchai ir trachėja (sienos uždegiminė infiltracija, stenozė).

Su IgG4 susijusios ligos (ir plaučių pažeidimo sergant ja) patogenezė tiksliai nežinoma.

Kada įtarti plaučių pažeidimą sergant su IgG4 susijusia liga. Plaučių pažeidimą sergant su IgG4 susijusia liga reikėtų įtarti asmeniui, kuriam aptinkamas pavienis plaučių židiny (pritemimas), tačiau atlikus biopsiją navikinė liga nepatvirtinama, o biopsinė medžiaga rodo, kad plaučiai yra gausiai infiltruoti limfocitų ir plazminių ląstelių.

Klinikiniai plaučių pažeidimo sergant su IgG4 susijusia liga požymiai. Manoma, kad šia liga dažniausiai serga vyresnio amžiaus vyrai. Klinikiniai plaučių pažeidimo simptomai sergant su IgG4 susijusia liga nėra gerai apibūdinti. Liga gali pasireikšti kosuliu, dusuliu, švokštimu, kraujo iškosėjimu, krūtinės skausmu. Labai dažnai ji yra besimptomė.

Radiologiniai plaučių pažeidimo sergant su IgG4 susijusia liga požymiai. Plaučių pažeidimas sergant su IgG4 susijusia liga gali pasireikšti židiniiais, matinio stiklo vaizdo

pritemimais, intersticiniais pokyčiais, pavieniu židiniu (uždegiminiu pseudonaviku), padidėjusiais tarpuplaučio ir plaučių šaknų limfmazgiais (21–1 pav.), pleuritu. Plaučių solidiniai židiniai, plaučių šaknų ir tarpuplaučio limfmazgiai gali būti metaboliškai aktyvūs pozitronų emisijos kompiuterinės tomografijos (PET-KT) vaizduose.

Plaučių pažeidimo sergant su IgG4 susijusia liga diagnostikos kriterijai ir diferencinė diagnostika. Visuotinai priimtų su IgG4 susijusios ligos (ir su ja susijusio plaučių pažeidimo) diagnostikos kriterijų nėra. Skirtingos mokslininkų grupės rekomenduoja savus su IgG4 susijusios ligos diagnostikos kriterijus. Svarbiausi jų yra limfocitų ir plazminių ląstelių infiltracija į pažeistą organą, IgG4 plazminių ląstelių infiltratai. Visgi daugelis autorių mano, kad kiekvienam organui taikiniui būtini saviti su IgG4 susijusios ligos diagnostikos kriterijai.

Įtarus plaučių pažeidimą sergant su IgG4 susijusia liga, rekomenduojama atlikti bronchoskopiją ir priklausomai nuo radinių – bronchų, plaučių ar tarpuplaučio limfmazgių biopsiją. Dėl galimo specifinio pažeidimo reikia tirti kitus organus.

Plaučių pažeidimo sergant su IgG4 susijusia liga diagnostikos kriterijai. Siūlomi šie kriterijai:

Plaučių pokyčiai krūtinės ląstos KT vaizduose (padidėję tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiai, plaučių bronchovaskulinių pluoštelių sustorėjimas, tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas, židiniai, patamsėjimai, pleuros sustorėjimas ar skystis pleuros ertmėje) ir

a) padidėjusi IgG4 koncentracija kraujyje (>135 mg/dl) arba b) limfocitų ir plazminių ląstelių infiltruotas plautis ir plaučių fibrozė (plaučių biopate), arba c) plautis infiltruotas IgG4 plazminių ląstelių, kai IgG4+ plazminės ląstelės sudaro >40 proc. visų IgG plazminių ląstelių arba yra >10 IgG4+ plazminių ląstelių viename lauke žiūrint didžiuoju mikroskopo didinimu (plaučių biopate).

Būtina paneigti neoplaziją.

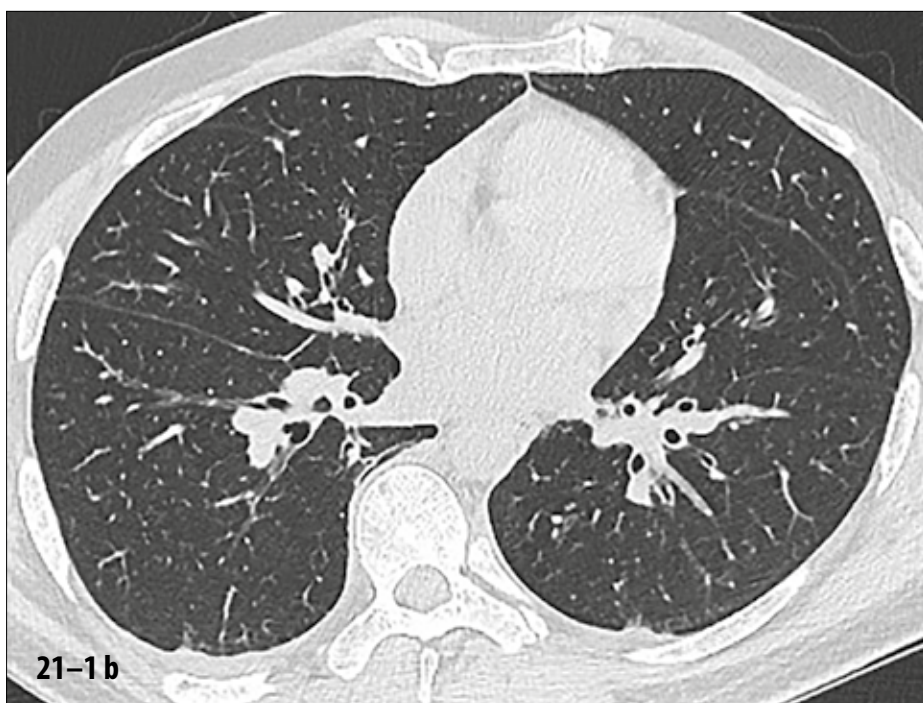
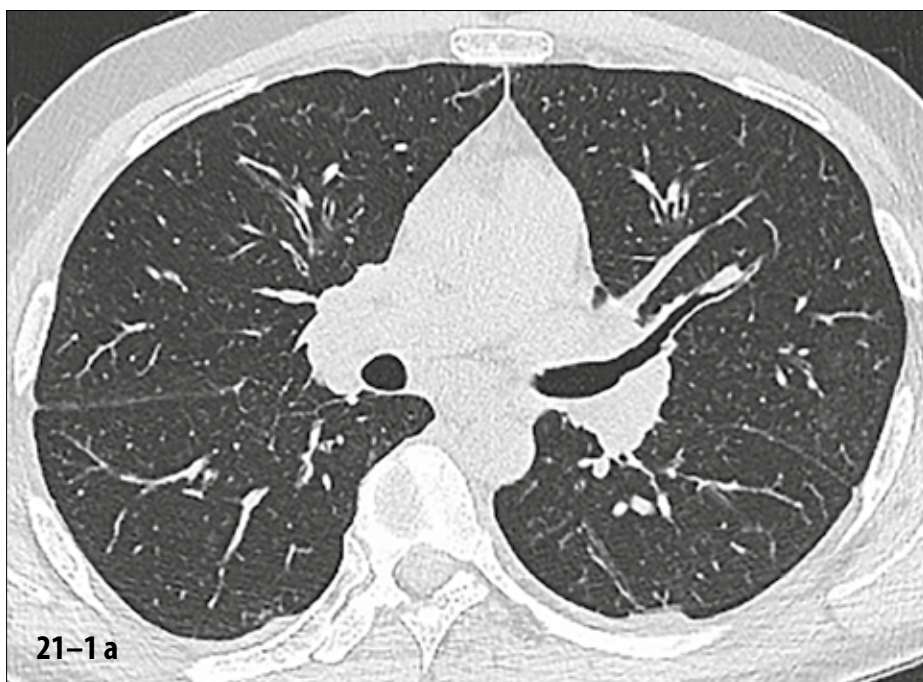
Specifinis kitų organų pažeidimas didina specifinio plaučių pažeidimo sergant su IgG4 susijusia liga tikimybę. Plaučių pažeidimą sergant su IgG4 susijusia liga reikia skirti nuo limfomos, uždegiminio miofibroblastinio naviko, vaskulito, sarkoidozės.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

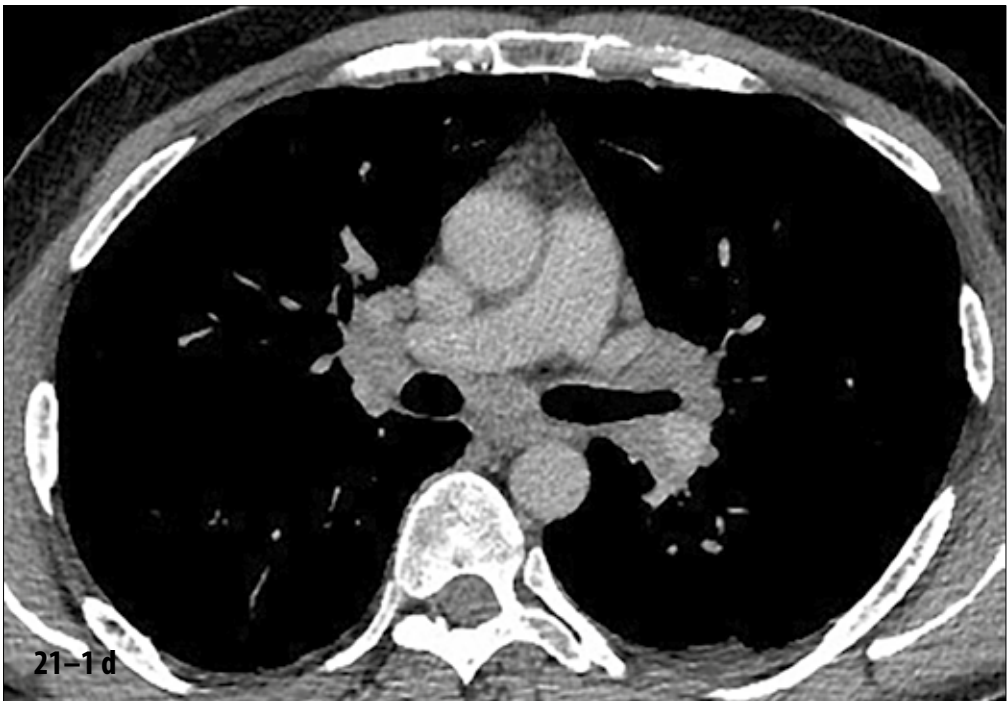
Plaučių pažeidimas sergant su IgG4 susijusia liga (Laesio pulmonum sub morbo associato cum IgG4). J98.8.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus plaučių pažeidimą sergant su IgG4 susijusia liga, būtina ligonį ištirti dėl galimo vaskulito, piktybinės ligos. Jei nebuvo atlikta – atlikti išplėstinį plaučių funkcijos ir arterinio kraujo dujų tyrimus, dėl galimo specifinio pažeidimo ištirti kitus organus (akis, seilių liaukas, vidaus organus, aortą, skydliaukę, tulžies latakus, retroperitoninį tarpą, kt.).

Gydymas. Gydymas nestandartizuotas. Gydomo trukmė nežinoma. Svarbiausi plaučių pažeidimui sergant su IgG4 susijusia liga gydyti skiriami vaistai – geriamieji gliukokortikoidai. Iš pradžių skiriama didesnė dozė (pvz., geriamojo prednizolono po 20–60 mg



21-1 a, b pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Plaučių langas (a, b) ir tarpuplaučio langas (c, d). Su imunoglobulinu G4 susijusi liga. Matomi subpleuriniai židiniai, paryškėjęs intersticinis piešinys, padidėję tarpuplaučio, plaučių šaknų limfmazgiai.



21-1 c, d pav. Krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija. Plaučių langas (a, b) ir tarpplaučio langas (c, d). Su imunoglobulinu G4 susijusi liga. Matomi subpleuriniai židiniai, paryškėjęs intersticinis piešinys, padidėję tarpplaučio, plaučių šaknų limfmazgiai.

per parą), paskui – nedidelė dozė (pvz., prednizolono po 7,5 mg per parą) ilgalaikiam (≥ 1 m.) gydymui. Jei gydymo gliukokortikoidu poveikis nepakankamas ar yra sunkių nepageidaujamų reiškinių, gali būti skiriama maža gliukokortikoido dozė ir kitas imunitetą slopinantis vaistas (ciklofosfamidai, azatioprinai, mikofenolato mofetilis) arba rituksimabas. Esant ligos recidyvui gali būti skiriama bortezumibo ar ciklosporino. Apie šių vaistų dozavimą, nepageidaujamą poveikį ir jo stebėjimo principus rašoma 18 skyriaus „Intersticinės plaučių ligos, susijusios su jungiamojo audinio liga“ 18–4 lentelėje ir 19 skyriaus „Plaučių vaskulitai“ 19–1 lentelėje.

Lengvais atvejais specifinio gydymo galima neskirti, tačiau ligonį būtina stebėti.

Ligos eiga ir prognozė. Manoma, kad dažniausiai ligos prognozė yra gera – pasiekiamas remisija. Ligos recidyvai reti.

Stebėjimas. Būtina stebėjimo trukmė ir periodiškumas nežinomi. Ligonį, kuriam diagnozuotas plaučių pažeidimas sergant su IgG4 susijusia liga, stebi pulmonologas, kuris parenka stebėjimo periodiškumą bei trukmę. Jei diagnozuotas ir kitų organų pažeidimas, ligonį turi stebėti ir atitinkamos specialybės gydytojas bei reumatologas.

Literatūra

- Bertoglio P, Viti A, Paiano S et al. IgG4-related disease: a new challenging diagnosis mimicking lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28: 410–412.
- Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1466–1475.
- Chen C-F, Chu K-A, Tseng Y-C et al. IgG4-related lung disease presenting as interstitial lung disease with bronchiolitis. A case report. *Medicine* 2017; 96: 49 (e9140).
- Hui P, Mattman A, Wilcox PG et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: A disease with many different faces. *Can Respir J* 2013; 20: 335–338.
- Morales AT, Cignarella AG, Jabeen IS et al. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Intern Med* 2019; 66: 18–24.
- Naramala S, Biswas S, Adapa S et al. Pleomorphic pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Case Rep Rheumatol* 2019; Article ID 7572869.
- Patel M, Kumar B, Diep ML, Nandurkar D. Clinico-Pathologic Conferences. IgG4 related lung disease. *Can Respir J* 2016; Article ID 1409281.
- Sedhom R, Sedhom D, Strair R. IgG-4 related disease: A mini-review. *J Rare Dis Res Treat* 2017; 2: 18–23.
- Slim D, Gunawardena H, Calvert JM et al. IgG4-related pulmonary disease: the protean impersonator? *J R Coll Physicians Edinb* 2018; 48: 130–133.
- Sun X, Liu H, Feng R et al. Biopsy-proven IgG4-related lung disease. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 20.
- Wallace ZS, Perugino C, Matza M et al. Immunoglobulin G4-related disease. *Clin Chest Med* 2019; 40: 583–597.
- Wang A, Fan J, Chen X, Wang S. An initial exploration for comprehensive assessment of IgG4-related lung disease: analyses on the cases enrolled from a systematic review. *J Thorac Dis* 2018; 10: 1825–1841.
- Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-related disease. A reminder for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 1476–1483.

22. SU ANKILOZINIU SPONDILITU SUSIJUSI INTERSTICINĖ PLAUČIŲ LIGA

Apibrėžimas. Ankilozinis spondilitas (sinonimas – Bechterevo liga) yra lėtinė uždegiminė ašinio skeleto (stuburo slankstelių, kryžmeninių klubų sąnarių, šonkaulių, krūtinkaulio jungčių), rečiau – ir periferinių sąnarių liga, pasireiškianti stuburo judesių ribotumu.

Plaučių pažeidimas sergant ankiloziniu spondilitu (AS) gali būti įvairus – intersticinė plaučių liga (IPL), bronchektazės, pleuros sustorėjimas, padidėjusi respiracinės infekcijos rizika, obstrukcinė miego apnėja ir kt.

Ligos paplitimas. AS serga 0,02–1,4 proc. gyventojų. Plaučiai pažeidžiami maždaug 50 proc. AS sergančių asmenų.

Rizikos veiksniai. Specifiniai su AS susijusios IPL rizikos veiksniai nežinomi.

Histologiniai pokyčiai ir patloginė fiziologija. Specifinių AS plaučių pažeidimo požymių nėra (neaprašyta). Plaučių pažeidimo sergant AS patogenezė nežinoma. Manoma, kad svarbiausi veiksniai yra AS būdingas uždegimas ir judesių (svarbiausia – krūtinės ląstos) ribotumas.

Kada įtarti su ankiloziniu spondilitu susijusią IPL. Apie su AS susijusią IPL reikėtų pagalvoti visiems asmenims, sergantiems šia liga, nes ji būna daugumai ligonių, nors ligos pradžioje yra besimptomė. Todėl visiems AS ligoniams periodiškai turėtų būti atliktas išplėstinis plaučių funkcijų tyrimas ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT), net ir tais atvejais, kai krūtinės ląstos rentgenogramose plaučių pokyčių nematoma.

Klinikiniai su ankiloziniu spondilitu susijusios IPL požymiai. AS dažniausiai suseraga 20–30 metų vyrai. Būdingas sumažėjęs krūtinės ląstos paslankumas kvėpuojant. Gali būti krūtinės ląstos skausmas kvėpuojant, kosint, dusulys fizinio krūvio metu. Plaučių pažeidimas dažnai yra besimptomis.

Būdingas restrikcinis plaučių funkcijos sutrikimas (maždaug 20 proc. ligonių). Manoma, kad jo priežastis yra sumažėjęs krūtinės ląstos elastingumas ir judumas, kvėpavimo raumenų silpnumas (dėl tarpšonkaulinių raumenų atrofijos, kurią lemia sumažėjęs

šonkaulių judumas). Restrikcija dažniausiai būna lengvo laipsnio. Ligai progresuojant gali didėti liekamasis tūris (RV).

Radiologiniai su ankiloziniu spondilitu susijusios IPL požymiai. Plaučių pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramose aptinkami retai (iki 20 proc. atvejų), tačiau KT vaizduose jų, įvairių autorių duomenimis, matoma 60–100 proc. ligonių. Nors nurodoma, kad būdingiausias plaučių pažeidimas sergant AS yra apikalinė (plaučių viršūnių) fibrozė (gali būti kartu su cistiniais pokyčiais), dažniausiai aptinkami plaučių pokyčiai yra smulkūs plaučių židiniai (22–1 pav.), židininė ar difuzinė fibrozė (sustorėję tarpuskiltelinės pertvaros, peribronchinis audinys), plaučių juostos (fibrozinės, atelektazinės), mozaikos vaizdas.

Su ankiloziniu spondilitu susijusios IPL diagnostika ir diferencinė diagnostika.

Specifinių su AS susijusios IPL diagnostikos kriterijų nėra.

Su ankiloziniu spondilitu susijusi IPL diagnozuojama AS sergančiam ligoniui, kuriam yra radiologinių (KT vaizduose) intersticinės plaučių ligos požymių.

Diagnozės formulavimas. Diagnozės pavyzdys lietuvių ir lotynų kalbomis bei ligos kodas:

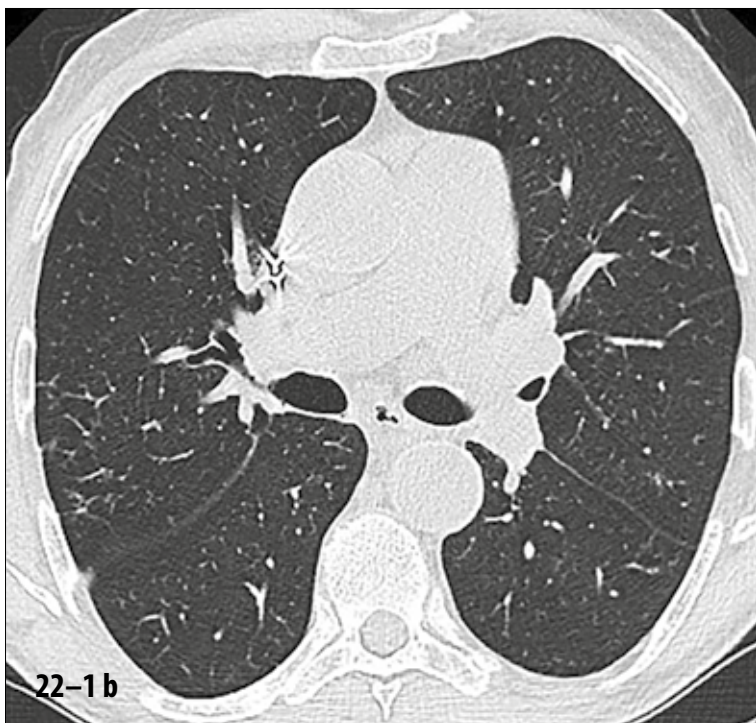
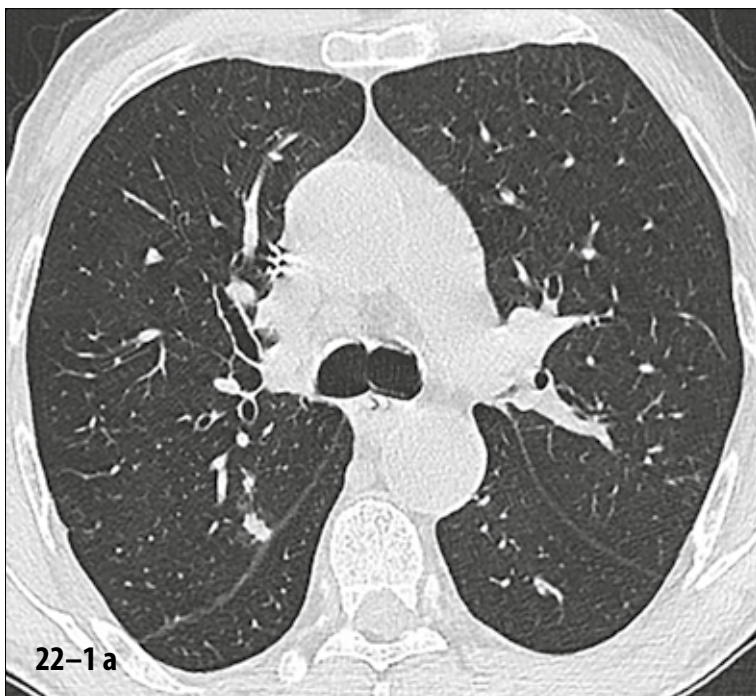
Su ankiloziniu spondilitu susijusi IPL (Morbus pulmonum interstitialis associatus cum spondylitide ankylotica). J84.8.

Ligonio būklės įvertinimas. Patvirtinus su AS susijusią IPL, jei nebuvo atlikta – atlikti išplėstinį plaučių funkcijos ir arterinio kraujo dujų tyrimus.

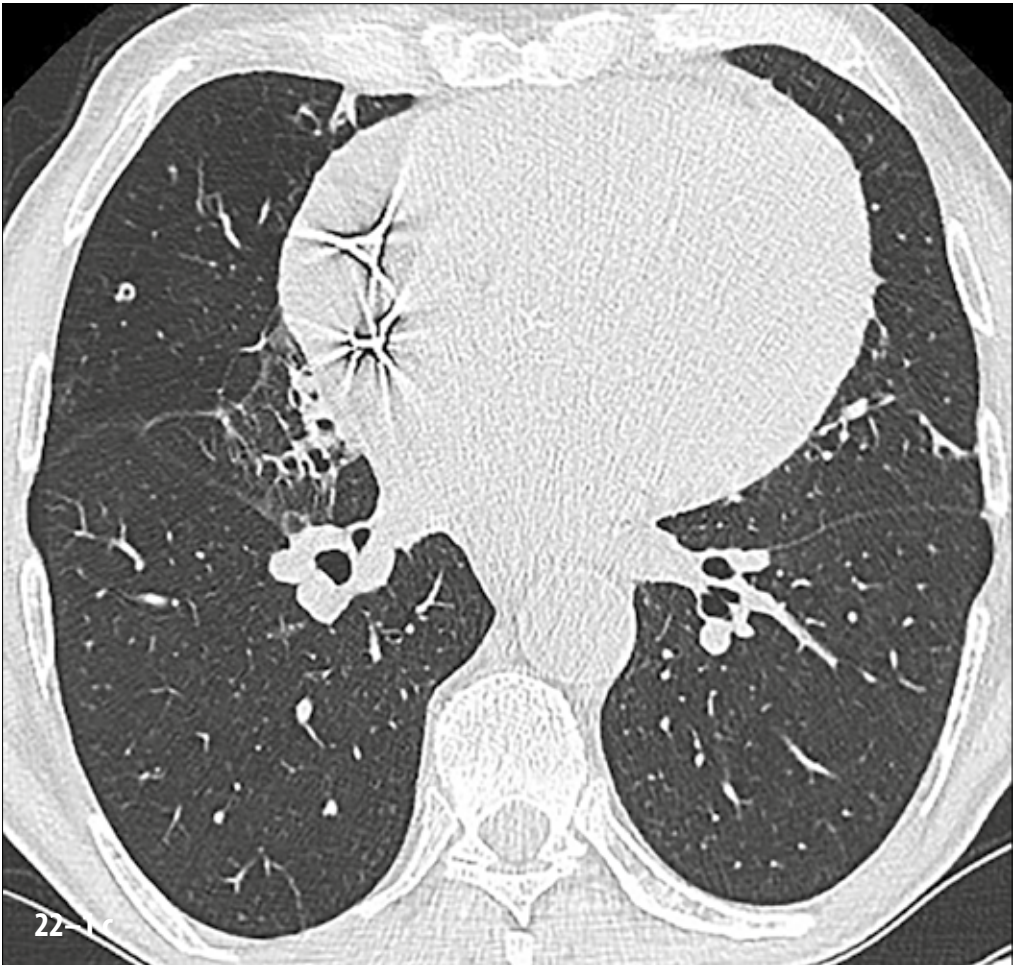
Gydymas. Pradėjus pagrindinės ligos gydymą, sumažinus skausminį sindromą ir sąstingį, AS sergantiems ligoniams indikuojama reabilitacija, fizioterapinės procedūros, nuolatinis fizinis aktyvumas, nes tai pagerina (išsaugo) plaučių funkciją. Duomenų apie su AS susijusios IPL medikamentinį gydymą nepakanka. Gydoma simptomiškai. Naviko nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitorių (kurie skiriami AS gydyti) poveikis plaučių būklei nėra tiksliai žinomas, nes tikslingai netirtas. Galima tik daryti prielaidą iš reumatoidiniu artritu (RA) sergančių ligonių gydymo patirties. Publikacijų apie RA duomenimis, esant plaučių fibrozei TNF inhibitorių skyrimas gali skatinti fibrozės progresavimą. Tačiau RA ligoniams, kuriems yra nefibrozinė IPL, gydymas TNF inhibitoriais gali būti naudingas.

Ligos eiga ir prognozė. Duomenų apie su AS susijusios IPL eigą nepakanka. Daugumai ligonių liga progresuoja lėtai.

Stebėjimas. Stebėjimo trukmė ir periodiškumas nežinomi. Ligonį, kuriam diagnozuota su AS susijusi IPL, dėl plaučių būklės stebi (ir jeigu reikia, gydo) pulmonologas, kuris parenka stebėjimo periodiškumą bei trukmę.



22-1 a, b pav. Krūtinės ąšto kompiuterinė tomografija. Plaučių langas. Su ankiloziniu spondilitu susijusi intersticinė plaučių liga. Plaučių periferinėse srityse matomi retikuliniai pokyčiai ir pavieniai konsolidacijos židiniai.



22–1 c pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Plaučių langas. Su ankiloziniu spondilitu susijusi intersticinė plaučių liga. Plaučių periferinėse srityse matomi retikuliniai pokyčiai ir pavieniai konsolidacijos židiniai.

Literatūra

1. Al-Qadi MO. Disorders of the chest wall. Clinical manifestations. *Clin Chest Med* 2018; 39: 361–375.
2. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 24: 708.
3. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D et al. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R19.
4. Danve A. Thoracic Manifestations of ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, and relapsing polychondritis. *Clin Chest Med* 2019; 40: 599–608.
5. Goya KM, Siqueira LT, Costa RA et al. Regular physical activity preserves the lung function in patients with ankylosing spondylitis without previous lung alterations. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49: 132–139.
6. Hasiloglu ZI, Havan N, Rezvani A et al. Lung parenchymal changes in patients with ankylosing spondylitis. *World J Radiol* 2012; 4: 215–219.
7. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E et al. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2003; 47: 71–76.
8. Maghraoui AE, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulm Med* 2012; Article ID 965956.
9. Maghraoui AE. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 554–560.
10. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol* 2011; Article ID 728471.
11. Nouijai A, Mounach A, Ghozlan I et al. Fibrosing alveolitis after treatment of rheumatoid arthritis by infliximab. *Presse Med* 2009; 38: 17–20.
12. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004; 329: 1266.
13. Rezaei N, Almasi S, Zamani K, Khalooei A. The prevalence and type of pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Rheum Res J* 2018; 3: 59–62.
14. Yuksekkaya R, Almus F, Celikyay F et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol J Radiol* 2014; 79: 156–163.

Išleido UAB „Vaistų žinios“
Žvalgų 8, LT-08221 Vilnius
+370 687 22 020
office@pharminfo.lt
www.imed.lt, www.gydytojobiblioteka.lt
Spausdino „Standartų spaustuvė“

INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDymo REKOMENDACIJOS

Antrasis papildytas leidimas

Edvardas Danila, Rolandas Zablockis, Skaidrius Miliauskas, Kęstutis Malakauskas, Regina Aleksonienė, Asta Baranauskaitė, Kristina Biekšienė, Inga Arūnė Bumblytė, Vytautė Burovienė, Irena Butrimienė, Jolanta Dadonienė, Jūratė Dementavičienė, Vygantas Gruslys, Deimantė Hoppenot, Arvydas Laurinavičius, Mindaugas Matačiūnas, Marius Miglinas, Mykolas Petraitis, Margarita Pileckytė, Lina Poškienė, Rita Rugienė, Valdas Šarauskas, Virginija Šileikienė, Jurgita Zaveckienė, Marius Žemaitis, Edvardas Žurauskas

Intersticinių plaučių ligų (IPL) pažinimas, diagnostika, diferencinė diagnostika ir gydymas – viena sudėtingiausių užduočių pulmonologijoje. IPL unikalios visoje medicinoje. Su IPL savo kasdienėje klinikinėje praktikoje susiduria daugelio specialybių gydytojai – pulmonologai, radiologai, patalogai, reumatologai, šeimos gydytojai, nefrologai, laboratorinės medicinos gydytojai ir medicinos biologai, kiti specialistai. Visų jų vaidmuo svarbus ir unikalus prižiūrint IPL sergantį ligonį.

Antrąjį *Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijų* leidimą parengė Vilniaus universiteto, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų gydytojai specialistai.

Šiose rekomendacijose pateikiama naujausia informacija apie IPL diagnostikos ir diferencinės diagnostikos metodus bei gydymą. Leidinys gausiai iliustruotas knygos autorių tirtų ir gydomų ligonių krūtinės ląstos radiologinių, plaučių funkcijų tyrimų paveikslais, originaliais diagnostikos algoritmais.

Šios rekomendacijos bus naudingos įvairių sričių gydytojams ir medicinos studentams.