

VAISTŲ SUKELTOS INTERSTICINĖS PLAUČIŲ LIGOS

Ernesta Bagurskienė

Vilniaus universiteto Vidaus ligų Šeimos medicinos ir onkologijos klinika,
Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

Plaučiai kaip ir kepenys dėl daugelio fermentų apimančios sistemos itin svarbūs medikamentų biologinei transformacijai ir aktyvinimuisi. Dėl savo didelio paviršiaus ploto plaučiai tampa taikiniu daugeliui potencialių toksinių medžiagų. Medikamentai gali pažeisti plaučius tiesiogiai arba savo metabolitais, arba biologinio aktyvino produktais. Vaistų sukeltos intersticinės plaučių ligos (VSIPL) dažniausiai atsiranda, kai vaisto poveikyje sukiamas uždegimas ir galiausiai formuojasi plaučių intersticiumo fibrozė. VSIPL gali pasireikšti kaip poūmė bei lėtinė intersticinė pneumonija, plaučių fibrozė, eozinofilinė pneumonija, organizuojanti pneumonija, difuzinis kraujavimas į alveoles. Numatyti, kuriems ligoniams vaistai pažeis plaučius, neįmanoma, nors esama ir rizikos veiksnių. Daugiau nei 350 vaistų gali sukelti IPL, bet poveikis dažnai išryškėja tik vėlyvosiose vaisto tyrimų stadijose arba jau pradėjus medikamentus vartoti. Nauji vaistai, kurie sukelia IPL, nuolat identifikuojami, didžioji dalis vaistų, procedūrų bei substancijų nurodyti tarptautiniame registre Pneumotox.com. Kadangi kaip kurios substancijos nėra registruoti vaistai ir nežinoma, ar sukėlė VSIPL, sukeltas plaučių pažeidimas neiškus, stinga duomenų daryti pagrįstas išvadas.

Remiantis ATS/ERS klasifikacija, VSIPL yra atskiras difuzinių parenchiminių plaučių ligų subtipas, bet kliniškai, histologiniu požiūriu ir, remiantis radiologiniais radiniais, retai yra specifiskas ir sudėtinga atskirti nuo kitų intersticinių plaučių ligų (IPL). Klinikinis fenotipas, vaizdiniais metodais nustatomi radiologiniai pokyčiai bei histologiniai radiniai labai varijuoja įvairiems vaistams bei individualiais atvejais skyrus tą patį medikamentą

Pneumonitu paprastai susergama vartojant vaistą, praėjus kelioms savaitėms arba mėnesiams po jo vartojimo. Ligonis skundžiasi dusuliu, kosuliu. Ligos simptomai sumažėja ir išnyksta nustojus vartoti vaistą. Vėl pradėjus vartoti, liga paūmėja. Plaučių rentgenogramose dažniausiai randama difuzinių infiltracinių infiltracinių pokyčių. Gydoma gliukokortikosteroidais.

VSIPL diagnostika paremta klinikiniais, radiologiniais, pataloginiais fiziologiniais plaučių funkcijos radiniais, susijusiais su intersticine plaučių liga, ryšiu tarp simptomų arba pokyčių atsiradimo ir vaisto ekspozicijos, nesant kitos tikėtinos priežasties (pvz., infekcijos, plaučių edemos, radiacijos sukulto plaučių pažeidimo, pagrindinės ligos progresavimo); būklės pagerėjimo, nutraukus įtariamą veiksnį, su (ar be) gliukokortikosteroidų (GKK) gydymo kursų, o kaip kurias atvejais – klinikinės būklės pablogėjimu. Taigi, VSIPL diagnostika – tai palaipsniu atmetimu paremtas gydančio gydytojo arba VSIPL tiriančiojo sprendimas. Pasaulyje naudojama klinikinių tyrimų tyrėjų sutarta VSIPL sunkumo klasifikacija (1 lentelė.).

Vaistai bei ligos pasireiškimo būdai katologuojami tarptautiniame registre „Pneumotox“. Sukurta Tarptautinė Vaistų saugumo iniciatyva (TRISTAN; The Translational Imaging in Drug Safety Initiative) atlieka perspektyvines studijas, padėsiančias atrasti jautrius ir specifiskus biožymenis VSIPL diagnozuoti.

2018 m. Journal of Clinical Medicine publikuotame D. Britanijos mokslininkų straipsnyje pateikta sisteminė apžvalga, tikintis apibendrinti šiuo metu turimas žinias apie VSIPL bei informuoti TRINSTAN tyrėjus.

Dažnis ir paplitimas. Žinomų ir registruotų IPL atvejų skaičius, įvairių šaltinių duomenimis, <1 iki 60 proc. Daugumos analizuotos literatūros atvejais diagnozės nustatymas rėmėsi individualiu gydytojo sprendimu arba tik įtariu. D. Britanijos Klinikinės praktikos tyrimų duomenų bazės duomenimis, 1997–2008 m. laikotarpiu dažnis – 4,1/100000 gyventojų. Reikėtų įvertinti tai, jog kai ši statistika buvo publikuota, ypač onkologijos sektoriuje, atsirado daugybė naujų medikamentų, galinčių sukelti VSIPL. Naujesnėje prancūzų atliktoje studijoje IPL dažnis – 19/100000 gyventojų. VSIPL atitinkamai sukėlė 6,4 proc., taigi tikėtinas VSIPL dažnis ~12,4/100000 gyventojų. Kitų studijų duomenimis, IPL dažnis varijuoja, iš kurių VSIPL 2–5 proc.

Dažniausiai IPL sukeliantys vaistai. Priešvėžiniai vaistai pirmauja daugelyje apžvalginių studijų (23–51 proc.), ligą modifikuojamieji reumatologiniai vaistai sukelia VSIPL iki 6–72 proc., antibiotikai – 6–26 proc., nesteroidiniai priešuždegiminiai medikamentai – 0–23 proc., psichiatriniai medikamentai – 0–9 proc., antiaritmikai – 0–9proc.

Vaistai nuo vėžio. Identifikuoti konkretų medikamentą onkologijoje sudėtinga, nes skiriami vaistų deriniai. Dažnu atveju kartu skiriama radioterapija, kuri tiesiogiai veikia krūtinės ląstos organus bei savaime sukelianti plaučių audinio fibrozę. Dažniausiai VSIPL sukelia medikamentai: bleomicinas, gemcitabinas, EGFR receptorių veikiamieji medikamentai, MTOR receptorių veikiamieji, imunomoduliuojamieji vaistai. Metotreksatas, kuris vartojamas ne tik onkologijoje, bet ir reumatologinėms ligoms gydyti, taip pat priskiriamas šiais grupei.

Bleomicinas skiriamas Hodžkino limfomai, kitiems navikams gydyti, sukelia plaučių pažeidimą per imunomoduliuojamas ląsteles sukeldamas tiesioginį toksinį poveikį. Aprašoma VSIPL rizika 6,8–21 proc., mirtingumas – iki 48 proc. Kliniškai su bleomicinu susijęs plaučių pažeidimas gali būti ir asimptomis, iki 39 proc. atvejų nustatomi tik radiologiniai

pokyčiai. Įrodytas ryšys tarp vaisto dozės bei gydymo trukmės. Bleomicinas gali sukelti dujų difuzijos mažėjimą (DLCO) bei forsotos gyvybinės plaučių talpos sumažėjimą (FVC), kurie koreliuoja su simptomų intensyvumu. VSIPL gali atsirasti bet kuriuo gydymo etapu.

Gemcitabinas skiriamas gydyti daugeliui navikinių ligų, įskaitant ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, kasos, krūtų navikus. VSIPL išsivystymo dažnis – 1–20 proc. gemcitabiną skiriant kartu su bleomicinu, erlotinibu, taksanais. Mirtingumas palyginti nedidelis, išskyrus aprašytus sunkius atvejus, kai būtina hospitalizacija (tokiais atvejais mirtingumas iki 20 proc.). Skirtingai nei skiriant bleomiciną, dozė bei gydymo trukmė turėjo mažesnę įtaką. Japonijoje atlikta studija, kurioje apžvelgti 428 VSIPL atvejai 25924 pacientams gydytiems gemcitabinu. Vidutinė gydymo trukmė iki simptomų atsiradimo – 65 dienos, pasireiškimo dažnis – 1,1 proc. po 3 mėn., 1,5 proc. – po 6 mėn., 1,9 proc. – po 12 mėn. Dažnis buvo panašus skiriant monoterapiją ir derinant su kitais medikamentais. Svarbu paminėti ir genetinį veiksni, nes gefitinibas japonams sukelia VSIPL daug dažniau nei kitų tautybių asmenims.

EGFR receptorių veikiamieji vaistai – tai tirozinkinazės inhibitoriai ir monokloniniai antikūnai, kurie skiriami gydyti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, krūties, kolorektaliniams navikams. VSIPL dažnis, gydant erlotinibu ir gefitinu, 1,2–1,6 proc., mirtingumas – iki 22,8 proc. VSIPL pasireiškia anksti, vidutinė gydymo trukmė – keturios savaitės. Kiti medikamentai: panitumumabas, cetuksimabas sukėlė VSIPL 1,3 proc. ir 1,2 proc.; gydymo trukmė ~113 dienų. Gydant panimumabu, daugiau nei pusė atvejų VSIPL nustatyta praėjus 6 mėn. nuo gydymo pradžios. Dauguma pacientų buvo gydyti derinant ir kitus vaistus, kurie taip pat galėjo turėti įtakos. Mirtingumo dažnis, skiriant cetuksimabą, iki 41 proc., panimumabą – 51 proc.

MTOR inhibitoriai vartojami gydyti inkstų navikams, neuroendokriniams navikams

bei dėl atmetimo reakcijų persodinus organus. Sirolimas, temsirolimas ir everolimas – visi susiję su toksiškumu plaučiams. Onkologinėmis ligomis sergančių pacientų, gydytų everolimu, klinikinių tyrimų analizė parodė, jog VSIPL nustatyta iki 10 proc. (n=2233), iš jų 2,4 proc. III–IV laipsnio sunkumo. Temsirolimo bei everolimo klinikinių tyrimų retrospektyvi krūtinės ląstos KT vaizdų duomenų analizė parodė, jog radiologinių pokyčių, susijusių su VSIPL, randama daug daugiau (everolimo – 53 proc., kliniškai pasireiškė iki 13,5 proc., temsirolimo iki 29 proc., simptomų turėjo vos 6 proc. tirtųjų). Apžvalgiųjų studijų duomenimis, pacientams, gydytiems po organų transplantacijos, VSIPL nustatyta iki 12 proc.

Kiti medikamentai – tai imuninių taikinių inhibitoriai (PD-1; PDL1, PDL2, CTLA-4), jie skiriami gydyti metastazavusiai melanomai, nesmulkiųjų ląstelių vėžiui bei Hodžkino limfomai gydyti. Klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, jog VSIPL sukeltos PD-1 (nivolumabas, pembrolizumabas) bei PDL1 (avelumabas, durvalumabas) dažnis – 1,1–3,6 proc. VSIPL dažnis, mirtingumas bei klinikinės eigos sunkumas buvo didesni PD1 grupėje.

Medikamentai vartojami reumatologinėms ligoms gydyti. Ši specifinė grupė ir taip susijusi su didesniu IPL pasireikšimu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, dauguma medikamentų taip pat veikia imunosupresyviai ir susiję su didesne oportunistinių infekcijų rizika – visa tai sukelia sunkumų diferenciniu požiūriu bei blogina kvėpavimo sistemos simptomus.

Metotreksatas (MTX) – tai pagrindinis medikamentas vartojamas reumatologijoje bei gydant sarkomas, limfomas. VSIPL nustatyta pacientams, gydytiems MTX 0,3–2,1 proc. Nustatyta, jog ne reumatoidiniu artritu sergantiesiems rizika susirgti VSIPL mažesnė, nei sergantiesiems ir gydomiems MTX. VSIPL išsivystymas nepriklausė nei nuo MTX dozės, nei nuo gydymo trukmės. Tačiau 1/3 pacientų nustatytas atkrytis, šių pacientų mirtingumas

siekė iki 30 proc. Taip pat įdomu, jog naujų atvejų neregistruota po 2002 m., tai leidžia įtarti šališkumą registruojant arba kitus istoriškai susiklosčiusius veiksnius.

Biologinė terapija. VSIPL dažnis siekia iki 0,6 proc. Publikuota studija, kur dauguma pacientų (29 proc., n=52) simptomai pasireiškė per penkias savaites nuo gydymo pradžios, 70 proc. mirė per stebėtą laikotarpį. Mirtingumas buvo didesnis vyresnių pacientų grupėje arba esant kitai IPL, ar kartu skyrus imunosupresinius medikamentus. Rituksimabu gydytiems pacientams VSIPL nustatyta 7–45 atvejų, daugumai simptomai pasireiškė po ketvirto gydymo ciklo, mirtingumas siekė iki 37 proc.

Kitos vaistų grupės.

Antibiotikai. Daugiausia duomenų apie VSIPL sukeltą nitrofurantino, kuris skiriamas šlapimo takų infekcijų profilaktikai ir gydymui. Švedų registro duomenimis, 477 su nitrofurantoino vartojimu susiję IPL atvejai pasireiškė ūminėmis reakcijomis, hospitalizacija buvo reikalinga iki 75 proc., mirtingumas – 0,5 proc. esant ūminiams simptomams, 8 proc. pacientams jau sirgusiems IPL. Ūminė su kvėpavimo sistema susijusi reakcija, atsiradusi per kelias dienas arba valandas susijusi su nitrofurantoino vartojimu, manoma, kad yra hipersensityvinė reakcija, daugeliu atvejų simptomai greitai išnyko. Lėtinės VSIPL yra retesnės, imituojajančios plaučių fibrozę, būdingos ilgą laiką vartojant nitrofurantoiną profilaktiškai. Kiti antibiotikai VSIPL sukelia rečiau. Eozinofilinę VSIPL sukelia daptomicinas (skiriamas gydyti sunkioms G+ mikroorganizmų sukeltoms infekcijoms). FDA duomenimis, 2004–2010 m. laikotarpiu nustatyti septyni neįrodyti, 23 tikėtini bei 38 galimi VSIPL atvejai.

Amiodaronas – vienas iš dažnesnių medikamentų, galinčių sukelti VSIPL., dažnis 1,2–8,8 proc., mirtingumas – iki 37 proc. Pacientams dažnai nustatoma poūmė eiga, rečiau ūminė fatalinė. Vienos studijos duomenimis 90 d. stebėsenos laikotarpiu pacientų, hospitali-

1 lentelė. Nepageidaujamų įvykių VSIPL skirstymas remiantis bendraisiais terminologijos kriterijais

Sunkumas	Apibūdinimas
I ^o (lengvas)	Besimptomis, tik radiologiniai pokyčiai
II ^o (vidutinis)	Simptomai, netrikdantys fizinės arba kasdienės veiklos
III ^o (sunkus)	Simptomai, trikdantys fizinę veiklą ar kasdienę veiklą, reikalinga deguonies terapija
IV ^o (keliantis grėsmę gyvybei arba invalidizuojantis)	Grėsmę gyvybei keliantys simptomai, reikalinga dirbtinė plaučių ventilacija
V ^o (mirtinas)	

zuotų dėl amiodarono sukeltos VSIPL, mirtinumas nustatytas 37 proc., vidutinė trukmė iki mirties – 17 dienų, išgyvenusiųjų simptomai išnyko vidutiniškai per 36 mėn. (radiologiniai pokyčiai taip pat), tačiau daugumai (66 proc.) išsivystė plaučių audinio fibrozė. Svarbus rizikos veiksnys – kumuliacinė dozė bei didelės dozės ilgalaikiu laikotarpiu (reikšmingesnė nei didelė dozė arba ilgalaikis gydymas atskirai).

Rizikos veiksniai.

Amžius – tai reikšmingas veiksnys, gydant bleomicinu, gemcitabinu, EGFR inhibitoriais, leflunomidu, metotreksatu, amiodaronu bei nitrofurantoinu. Gydant bleomicinu rekomenduojama dozės adaptacija bei rentgenologinė kontrolė kas savaitę vyresniems nei 60 metų pacientams.

Lėtinė plaučių liga. Esanti IPL arba idiopatinė plaučių fibrozė yra nepriklausomas rizikos veiksnys gydant daugeliu medikamentų. Pavyzdžiui, ne smulkiųjų ląstelių pacientų vėžio atvejais esama IPL buvo susijusi su 3,19 karto didesne VSIPL rizika. Didesnę riziką turėjo ir pacientai, sirgę LOPL, bronchektazėmis arba asbestoze.

Rūkymas. Didesnė VSIPL rizika rūkalius gydant gemcitabinu, EGFR inhibitoriais bei metotreksatu.

Vaisto dozė. Aiškūs ryšys tarp dozės nustatytas pacientams, gydytiems bleomicinu, amiodaronu, nitrofurantoinu.

Pagrindinės ligos ypatybės. Prasta onkologinių ligonių funkcinė būklė arba pažengusi navikinė liga (metastazavusi) yra VSIPL rizikos veiksnys. Sergantiesiems RA didesnė VSIPL rizika esant aukštiems uždegimo rodikliams, mažam albumino kiekiui, esant RA ekstrazariniam pažeidimui ir didesniam invalidizavimo lygiui.

Lytis. Remiantis studijų duomenimis, didesnė VSIPL rizika vyriškos lyties pacientams.

Kiti gydymo metodai. Reliatyviai didesnė rizika gydomiems gemcitabinu yra prieš tai skirta chemoterapija (1,45 proc.). Gydymas tuo pačiu vaistu arba kitu tos pačios klasės vaistu mažina VSIPL išsivystymo riziką. Buvusi radioterapija didino VSIPL riziką plaučių vėžiu sergantiems pacientams. Sergantiesiems RA gydymas metotreksatu didino VSIPL riziką, jei prieš tai buvo gydyti leflunomidu arba buvos skirta biologinė terapija.

Kiti rizikos veiksniai: genetinis polinkis, alkoholio vartojimas, inkstų nepakankamumas, cukrinis diabetas.

Radiologiniai pokyčiai bei vyraujantis pažeidimas vaizdiniuose tyrimuose. Apie 75 proc. atvejų pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramose nematomi. Kaip ir kitų IPL diagnostikai specifiskesnis tyrimas yra krūtinės ląstos KT. VSIPL sukelti radiologiniai pokyčiai nėra specifiški, būdingi ir kitoms IPL. Nagrinėjant studijas, nustatyta daug neatitikimų tarp vartojamos terminologijos su esama ATS/ERS IPL klasifikacija. Nėra vieningo sutarimo

2 lentelė. Esminės apžvalgos žinutės

<p>VS IPL paplitimas ir dažnis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dažnis varijuoja 0,41–12,4/100000 gyv. • VS IPL sukelia iki 3–5 proc. visų IPL
<p>Kokie vaistai dažniausiai susiję su VS IPL?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Priešvėžiniai vaistai, skirti reumatologinėms ligoms gydyti, amiodaronas ir antibiotikai dažniausiai sukelia VS IPL • Rizika didina kelių pneumotoksiškų medikamentų vartojimas kartu • Kaip kurie medikamentai sukelia VS IPL priklausomai nuo dozės dydžio • VS IPL pasireiškimas ir baigtys gali skirtis skirtingam ligoniui dėl to paties vaisto
<p>Kokie VS IPL rizikos veiksniai?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rūkymas, esanti lėtinė plaučių liga – tai reikšmingi rizikos veiksniai daugeliui medikamentų • Kaip kurių vaistų riziką sukelti VS IPL didina vyresnis amžius, dozė, vyriškoji lytis bei anksčiau skirtas gydymas tuo pačiu vaistu, alkoholizmas, gretutinės ligos ir genetinis polinkis
<p>VS IPL vaizdiniai tyrimai bei vyraujantis radiologinis požymis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krūtinės ląstos rentgenograma, sergant VS IPL, dažnai be patologinių pokyčių • Krūtinės ląstos KT auksinis standartas įtariant VS IPL • Remiantis tik krūtinės ląstos KT pokyčiais, negalima atskirti VS IPL nuo kitų IPL • Tam pačiam sukėlusiam medikamentui būdingi įvairūs radiologiniai pokyčiai • Nėra patognostinių arba specifiskų radiologinių požymių, kuriais remiantis galima identifikuoti VS IPL, tačiau panašūs į organizuojančios pneumonijos, nespecifinės intersticinės pneumonijos arba hipersensyvinio pneumonito pokyčiai dažniausi
<p>Kokia ne vaizdinių tyrimų įtaka dianozuojant VS IPL?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaučių audinio biopsija nėra standartinis tyrimas tiriant dėl VS IPL • BAL tyrimas svarbus norint atmesti infekciją • Nėra jokių šiuo metu egzistuojančių validuotų cirkuliuojančių predikcinių biožymenų VS IPL diagnozei patvirtinti
<p>Kokia GKK įtaka VS IPL gydymo baigtims?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nėra patikimų lyginamųjų studijų vertinant gydymo GKK įtaką nutraukus ligą sukėlusį veiksnį • Nėra patikimų įrodymų, remiančių gydymo GKK dozės koreliaciją su VS IPL klinikiniu pasireiškimu arba radiologinių pokyčių apimtimi • Pragmatiškas GKK vartojimas pateisinamas, tačiau reikalingos tolesnės studijos
<p>Kokie veiksniai gali padėti numatyti prognozę?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prognozė labai varijuoja priklausomai nuo paciento individualių savybių bei ligą sukėlusio medikamento • Įrodyta, jog difuzinis alveolių pažeidimas yra blogos prognozės rodiklis, bet vien radiologiniai pokyčiai neapsprendžia tolesnės VS IPL eigos • Radiologinių pokyčių bei klinikinės eigos sunkumo laipsnis, greitas simptomų progresavimas didina mirties tikimybę

tarp histologinių radinių ir radiologinių pokyčių sugretinimo. Prospektyvinės studijos duomenimis, kuri nagrinėjo 42 VS IPL atvejus, tik 62 proc. nustatytas histologinių radinių ir vaizdiniais metodais nustatytų pakitimų atiti-

timas. Daugeliu atveju VS IPL būdingas matinio stiklo vaizdas krūtinės ląstos KT su (ar be) konsolidacija, dažniausiai vyrauja bazalinėse, periferinėse dalyse arba išsidėsto bilateraliai, keliose skiltyse; dažnai pirmas požymis vien-

pusis arba abipusiai infiltratai plaučiuose. Dauguma atvejų simptomai aprašomi kaip organizuojanti pneumonija arba nespecifinė intersticinė pneumonija, hipersensityvinis pneumonitas. Nespecifinė intersticinė pneumonija būdingesnė hospitalizuotiems pacientams arba su chemoterapija susijusiais VSIPL atvejais. Retikuliniai pokyčiai arba oringumo sumažėjimas (ankstesnėje terminologijoje – lėtinė intersticinė pneumonija) pasitaiko rečiau. Modernioje klasifikacijoje pokyčiai artimiausi su fibrozuojančia nespecifine intersticine pneumonija arba įprastine intersticine pneumonija. Retesniais atvejais nustatoma plaučių šaknų limfadenopatija arba skystis pleuroje, tuomet dažniau būna ir eozinofilija kraujyje. Panašūs į sarkoidozės pokyčiai aprašyti, kai pacientai buvo gydyti interferonu alfa. Kitas būdingas požymis – matinio stiklo plotai su interlobulinių pertvarėlių sustorėjimu (mozaikinis vaizdas) nėra nei specifiskas VSIPL, nei jautrus ir gali būti susijęs su širdies nepakankamumu. Panašūs radiniai gali būti nustatomi ir sergantiesiems oportunistinėmis infekcijomis, ypač imunosupresuotiems pacientams arba sergantiesiems jungiamojo audinio ligomis, o tai sunkina diferencinę diagnostiką. Radiologiniai pokyčiai dažnai skiriasi netgi tam pačiam vaistui (pvz., amiodarono sukeltai IPL būdinga ir nespecifinė intersticinė pneumonija ir difuzinis alveolių pažeidimas, kt. pokyčiai), be to, tas pats pacientas gali būti gydomas ne vienu potencialiai pneumotoksišku medikamentu.

Kvėpavimo sistemos funkcinis tyrimas taip pat svarbus diagnostikai, tačiau kaip ir krūtinės ląstos KT nespecifiškas. Dujų difuzijos sumažėjimas laikomas presimptomine VSIPL išraiška. Atliktose studijose DLCO koreliuoja su VSIPL išsivystymu, vartojant bleomiciną, amiodaroną bei nitrofurantoiną, be to, buvo specifiskesnis nei forsutos gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas.

Bronchoalveolinio lavažo tyrimas: gali būti padidėjęs limfocitų, neutrofilų bei eozinofilų kiekis, bet tai nėra specifiška VSIPL; gali rodyti uždegiminį aktyvumą arba didėti sergant

infekcine plaučių liga. BAL vertė didžiausia norint atmesti infekcinę pokyčių bei simptomų kilmę (ypač oportunistinių infekcijų). 26 everolimu gydytiems pacientams įtarta VSIPL, tačiau beveik pusei (46 proc.) BAL pagalba nustatyta *P. jiroveci* infekcija.

Plaučių audinio biopsija. Vieningos nuomonės nėra dėl duomenų stygiaus, tačiau kaip ir BAL tyrimas galėtų būti informatyvi kai kuriais atvejais, kai diferencijuojama tarp VSIPL bei kitų priežasčių.

Biožymenys. Šiuo metu atliktos tik kelios studijos, teikiančios vilties ateičiai. Tiriamas į muciną panašus glikoproteinas, kurį sekretuoja II tipo alveoliniai pneumocitai bei bronchų epitelio ląstelės – Krebs von der Lungen-6 (KL-6). Jo daugėja, esant plaučių pažeidimui ir regeneracijai, sergant IPL. Prospektyvinėje studijoje KL-6 didėjimas buvo nustatytas 53 proc. VSIPL atvejais ir koreliavo su difuziniu alveolių pažeidimu bei didesniu plaučių pažeidimo plotu. KL-6 koncentracijos didėjimas koreliavo su klinicine eiga. Kiti biožymenys (periferinio kraujo eozinofilija, uždegimo žymenys) nėra specifiški ir nėra diagnostiniai VSIPL.

Gliukokortikosteroidų poveikis. Deja, stinginga randomizuotų duomenų. GKK įtaką, gydant VSIPL, sunku įvertinti ir dėl to, kad egzistuoja bendroji praktika skirti medikamentą iki bus identifikuotas bei pašalintas ligą sukėlęs veiksnys. Gydymo veiksmingumas taip pat varijuoja: dauguma pacientų pasveiko, tačiau yra ir mirties atvejų. Sunku įvertinti, kokie buvo pasirinkimo gydyti GKK kriterijai, be to, turint omenyje, jog sunkesniais atvejais arba vyraujant difuziniam alveolių pažeidimui, GKK skiriami daugumai, jų tikroji vertė nepakankamai ištirta. Dozės, gydymo trukmės pasirinkimas bei vartojimo būdas (geriamasis arba intraveninis) varijuoja, priklauso nuo radiologinių pokyčių apimties bei klinikinių simptomų sunkumo. Vyraujant difuziniam alveolių pažeidimo tipui, mirtingumas siekia iki 37,5 proc. netgi skiriant GKK. Rekomendacijų, kaip ir kiek skirti GKK, nustačius VSIPL, nėra,

tačiau dauguma autorių sutinka, jog GKK skirti reikėtų ypač sunkiais atvejais, o dozė, vartojimo būdas ir trukmė priklauso nuo gydančio gydytojo sprendimo.

Prognozė. Duomenys skirtingi priklausomai nuo vaisto sukėlusio VSIPL. Visiškas pasveikimas įmanomas nutraukus vaistą, sukėlusį VSIPL arba sumažinus dozę ir skiriant GKK. Deja, dalies atvejų klinikinės eigos nepavyksta suvaldyti, VSIPL progresuoja ir sukelia mirtį. Pacientai miršta, progresuojant kvėpavimo nepakankamumui, dėl dauginės organų disfunkcijos, progresuojant pagrindinei ligai arba dėl šalutinių GKK sukeltų reiškinų (pvz., infekcijos). Onkologinėmis ligomis sergančiųjų mirtingumas – 14–51 proc., ne navikinėmis ligomis sergančiųjų mirtingumas – 0–41 proc.

Mirtingumas. Klinikinė charakteristika – ūminis arba sunkaus laipsnio VSIPL pasireiškimas yra svarbiausias predikcinis blogos prognozės veiksnys. DVP poreikis stipriai susijęs su mirtingumu >60 proc. Greitas simptomų progresavimas, pagrindinės ligos sunkumas bei hipoksemija VSIPL išsivystymo laikotarpiu taip pat didina mirties riziką. Didesnė nepalankios prognozės tikimybė sergant nesmulkių ląstelių naviku, >65 metų amžiaus vyriškosios lyties pacientams. Taip pat sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių navikais prasta funkcinė būklė (2–4b.), buvusi chemoterapija bei <50 proc. likusio sveiko plaučių audinio reikšmingai didina mirties tikimybę susirgus VSIPL.

Radiologiniai pokyčiai – didesnė plaučių pažeidimo apimtis, homogeninis pažeidimas, susijęs su didesniu mirtingumu amiodaronu gydytiems pacientams. Difuzinis alveolių pažeidimas arba nespecifinės intersticinės pneumonijos krūtinės ląstos KT požymiai predisponuoja mirtingumą iki 40–83 proc. Korio vaizdas su intersticinės pneumonijos požymiais taip pat didina mirties tikimybę. Visiškai pasveiko pacientai, kuriems krūtinės ląstos KT nustatyti difuziniai matinio stiklo vaizdo plotai. Didesnė mirties tikimybė ir BAL radus deskvamuotų II tipo pneumocitų.

VSIPL gana dažna patologija, nepelnytai pamirštama atsiradus bet kokiems kvėpavimo sistemos simptomams įvairiomis ligomis sergantiems ir pneumotoksiškais medikamentais gydomiems pacientams. Tačiau duomenų ligai sisteminti, apibrėžti pasireiškimo dažnį, vyraujančius pakitimus, gydymo algoritmą vis dar stinga. Įtarus VSIPL, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT bei fibrobronchoskopiją, kuri gali padėti diferencijuojant nuo infekcijos sukeltų pažeidimų. Kaip turėtų būti gydoma VSIPL, vieningos nuomonės nėra, kai kurių studijų duomenimis, netgi esant 3 laipsnio pažeidimams, buvo tęsiamas ligą sukėlusio vaisto vartojimas. Mirties rizika bei VSIPL progresavimo rizika visada turi būti pasvertos su neigiamu vaisto nutraukimo poveikiu pagrindinei ligai bei to įtaka išgyvenamumui arba baigtims – tai priklauso nuo paciento būklės ir pagrindinės ligos gydymo veiksmingumo.

Literatūra

1. Danila E, Zablockis R, Gruslys V et al. Klinikinė pulmonologija. Vilnius, 2015; 817–828.
2. <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
3. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ et al. Drug – induced interstitial lung disease: a systematic review. J Clin Med. 2018 Oct; 7(10): 356.