

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Granulomatozė su poliangijitu. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga.

Granulomatosis with Polyangiitis. Clinical Case Report and Literature Review.

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Guoda Jemeljanovaitė VI kursas, 6 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Klinikinės medicinos institutas

Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Darbo vadovas

Gyd. Ernesta Bagurskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Edvardas Danila

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: guoda.jemeljanovaitė@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Aptarimas. Granuliozė su poliangijitu yra reta autoimuninė daugiasisteminė liga, pasireiškianti nekroziniu granulioziniu smulkiųjų kraujagyslių sienelių uždegimu. Šiai ligai būdingas viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimas, išplitęs vaskulitas ir glomerulonefritas. Pacientams, kuriems pasireiškia reikšmingi ar progresuojantys kvėpavimo takų simptomai ir pažeidimas, svarbi gydymo dalis yra bronchoskopinės intervencijos. Taikant intervencinį gydymą svarbu sudaryti planą ir numatyti būsimų procedūrų poreikį. Atrinktiems pacientams į kvėpavimo takus gali būti implantuojamas stentas. Dėl galimų komplikacijų svarbus ilgalaikis stebėjimas, atliekant kontrolinius vaizdinius tyrimus. Gydant gliukokortikoidais ir imunosupresiniais preparatais stebimas didesnis nei 80% išgyvenamumas 8-9 metus. Stento įvedimas gali išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą 5-10 metų.

Darbo tikslas. Išnagrinėti klinikinio atvejo duomenis ir palyginti ligos ir atsiradusių komplikacijų gydymo metodų analizę literatūroje.

Darbo metodika. Atlikta literatūros bei klinikinio atvejo analizė, naudojantis „PubMed“, „ClinicalKey“, „AccessMedicine“ ir „Springer“ duomenų bazėmis naudojant raktažodžius. Analizuoti straipsniai anglų kalba. Literatūra lyginta su 2021-2024 metų klinikiu atveju ir jo metu buvusiomis komplikacijomis. Dėl riboto duomenų kiekio, laiko apribojimų citatoms naudota nebuvo. Atliktame darbe naudoti paciento tyrimų metu gauti vaizdai: krūtinės ląstos rentgenografijos ir krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos.

Išvados. Šiuo metu nėra standartizuotų granuliozės su poliangijitu sukeltos kvėpavimo takų obstrukcijos gydymo metodų. Šiame baigiamajame darbe pateiktas pacientės klinikinis atvejis ir analizuota literatūra parodo, jog teisingai pasirinkti gydymo metodai, tinkamas stebėjimas ir kontrolinės procedūros bei praktinių rekomendacijų laikymasis padeda sumažinti uždegimą, ligos simptomus ir išvengti negrįžtamų granuliozės su poliangijitu komplikacijų.

Raktažodžiai: Granuliozė su poliangijitu, Wegenerio granuliozė, ANCA asocijuotas vaskulitas, balioninė dilatacija, kvėpavimo takų stentavimas.

SUMMARY

Abstract. Granulomatosis with polyangiitis is a rare autoimmune multisystemic disease characterized by necrotizing granulomatous inflammation of small blood vessel walls. This disease is characterized by upper and lower respiratory tract involvement, vasculitis, and glomerulonephritis. For patients with significant or progressive respiratory symptoms and involvement, bronchoscopy

interventions are an important part of treatment. When implementing interventional therapy, it is important to create a plan and anticipate the need for future procedures. Selected patients may require stent implantation in the airways. Long-term monitoring with follow-up imaging studies is important for possible complications. Glucocorticoids and immunosuppressive agents' treatment results in a survival rate of more than 80% in 8-9 years follow-up. Stent placement can maintain airway patency for 5-10 years.

Aim. To conduct the clinical case data and compare the analysis of treatment methods for granulomatosis with polyangiitis and resulting complications in the literature.

Methods. A literature and clinical case review was conducted using the databases "PubMed", "ClinicalKey", "AccessMedicine" and "Springer" using keywords. The analysed articles were in English. The literature was compared with the clinical case from 2021-2024 and the complications encountered during that time. No time constraints were applied to citations due to limited existing data. There were no time constraints for citations. Images obtained during patient examinations were used in the study: chest X-rays and chest computed tomography scans.

Conclusions. At present, there are no standardized treatment methods for respiratory tract obstruction caused by granulomatosis with polyangiitis. The clinical case presented in this thesis and the analysis of the literature show that correctly chosen treatment methods, appropriate monitoring, and follow-up procedures, as well as adherence to practical recommendations, help reduce inflammation, alleviate symptoms of the disease, and prevent irreversible complications of granulomatosis with polyangiitis.

Keywords: Granulomatosis with Polyangiitis, Wegener 's Granulomatosis, ANCA-Associated Vasculitis, Balloon Dilatation, Airway Stenting.

SANTRUMPOS

ACR/VF – Amerikos reumatologijos koledžo/Vaskulito fondas

ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus

Anti-PR3 – antikūnai prieš serino proteinazę 3

AZA – azatioprinas

c-ANCA - citoplazminiai antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus

CYC – ciklofosfamidai

CRP – C-reaktyvusis baltymas

DLCO – dujų difuzijos tyrimas

DO adj – pritaikytas dujų difuzijos tyrimas pagal hemoglobina

EULAR – Europos reumatologų asociacijų aljansas
FBS – fibrobronchoskopija
FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę
FEV1/FVC – Genslerio indeksas
GKK – gliukokortikoidai
GPA – granuliomatozė su poliangijitu
KT – kompiuterinė tomografija
MMF – mikofenolato mofetilis
MTX – metotreksatas
RO – rentgenografija
RTX – rituksimabas
RV - liekamasis tūris
T/S – trimetoprimas su sulfametoksazolu
TLC – bendroji plaučių talpa
VC – gyvybinė talpa
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

IVADAS

Problemos aktualumas

Granuliomatozė su poliangijitu (GPA), anksčiau vadinta Wegenerio granuliomatoze, yra imunologinės kilmės reta daugiasisteminė liga, kuriai būdingas nekrozinis granuliomatozinis smulkiųjų kraujagyslių sienelių uždegimas, pažeidžiantis viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus, išplitęs vaskulitas ir glomerulonefritas (1,2). Liga pasireiškia visose amžiaus grupėse, tačiau dažniausiai serga 45-60 metų suaugusieji (1). Europoje GPA diagnozuojama 2-14 asmenų iš 1 milijono per metus (3). 73-93% GPA sergančių pacientų pirmiausia pasireiškia ausų, nosies, gerklės pažeidimai ir daugelis šių pacientų pirmą kartą apsilankę ligoninėje kreipiasi į otorinolaringologą (4). Ligos eigoje plaučių ir kvėpavimo takų pažeidimas stebimas 25-80% atvejų, kuris gali pasireikšti kosuliu, krūtinės skausmu, dusuliu ir hemoptize (5,6). GPA yra dažniausias antikūnų prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) asocijuoto vaskulito tipas, beveik 90% pacientų nustatomi citoplazminiai antikūnai (c-ANCA) prieš serino proteinazę 3 (anti-PR3) ir mažiau nei 10% antikūnai prieš mieloperooksidazę (7,8).

XX a. šeštojo dešimtmečio viduryje GPA sergančių pacientų išgyvenamumo mediana buvo 5 mėnesiai, o mirštamumas per vienerius metus nuo pirmųjų ligos simptomų siekė 82%. Dažniausios mirties priežastys buvo ligos sukeltas kvėpavimo nepakankamumas ir inkstų nepakankamumas (1,9).

Šiais laikais GPA dažniausios mirties priežastys yra infekcinės komplikacijos, atspari gydymui liga bei širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas (10). Per pastaruosius dešimtmečius pagerėjęs pacientų išgyvenamumas patvirtina naujausių GPA ir jos komplikacijų gydymo metodų naudą (11). Pradinio indukcinio gydymo metu GPA remisija pasiekama apie 90 % pacientų (12). Tačiau didelis recidyvų dažnis tebėra GPA sergančių pacientų problema, todėl dar kartą pabrėžiamas poreikis optimizuoti gydymo strategiją, siekiant išvengti recidyvų (10).

Trachėjos ir bronchų stenozė yra neretai pasitaikanti GPA apraiška, kelianti didelę funkcinę ir gyvybei pavojingą riziką. Stenozė vystosi nepriklausomai nuo kitų GPA simptomų ir cirkuliuojančių ANCA titrų (12). Trachėjos ir bronchų medžio pažeidimas kartu su plaučių židiniiais ar masėmis yra vienas iš pagrindinių GPA kompiuterinės tomografijos (KT) radinių. Taip pat gali būti stebima trachėjos žiedų kalcifikacija ir sustorėjimas, rečiau – bronchektazės (6). Kai medikamentinis gydymas nėra pakankamai efektyvus gali būti atliekamos bronchoskopinės intervencijos ar chirurginės operacijos, tačiau maždaug pusei pacientų prireikia pakartotinių procedūrų (6,13). Optimalus sisteminis gydymas ir endoskopinės intervencijos, užtikrinančios geriausią veiksmingumą, bei geriausias tokių intervencijų atlikimo laikas išlieka neaiškūs, todėl trachėjos ir bronchų stenozės tebėra terapinis iššūkis gydant GPA sergančius pacientus (13).

Darbo tikslas

Išnagrinėti klinikinio atvejo duomenis ir palyginti ligos ir atsiradusių komplikacijų gydymo metodų analizę literatūroje.

Darbo uždaviniai

- Vertinant klinikinio atvejo duomenis išanalizuoti granuliomatozės su poliangijitu ir kvėpavimo takų stenozės gydymo eigą.
- Panaudojant literatūros duomenis palyginti tarptautinę patirtį, gydant kvėpavimo takų stenozę sergant granuliomatoze su poliangijitu, su klinikiu atveju.

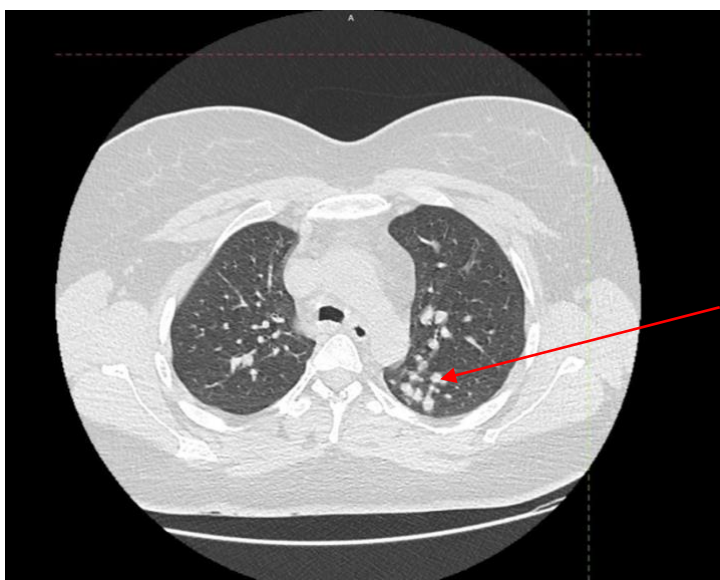
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Pirmoji hospitalizacija (diagnozės nustatymas)

2021 m. gegužės 21 d. dėl abipusės pneumonijos ir aukštų uždegiminių rodiklių į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vidaus ligų diagnostikos skyrių hospitalizuota 26 metų pacientė. Moteris nuo 2021 m. gegužės 17 d. febriliai karščiuoja iki 39°C, antipiretikų poveikis trumpalaikis. Taip pat vargina priepuolinis kosulys su žalsvos – rudos spalvos skrepliais, kartais negausiai atkosėjama kraujo priemaiša. Kosėjant atsiranda skausmas krūtinėje, plintantis į nugarą. Iš

gyvenimo anamnezės – skundžiasi klausos susilpnėjimu nuo 2021 m. vasario mėn., balandį atlikta timpanostomija dėl lėtinio serozinio vidurinio otito. Gegužės mėn. gydyta dėl pūlingo otito, atliekant toninę audiogramą stebimas mišraus tipo klausos sutrikimas. Lyginant su ankstesne audiograma – pagilėjęs neurosensorinis prikurtimas. Keturias dienas buvo vartojamas šeimos gydytojo paskirtas antibakterinis gydymas (amoksicilinas su klavulano rūgštimi). C-reaktyvusis baltymas (CRB) dinamikoje didėja nuo 90 iki 171 mg/l (norma <5 mg/l).

VUL SK Skubios pagalbos skyriuje atliktuose tyrimuose stebimi aukšti uždegiminiai rodikliai – neutrofilinė leukocitozė $10,61 \cdot 10^9/l$ (norma $4,0-10,0 \cdot 10^9/l$), CRB 175,6 mg/l. Hemoglobinas 113 mg/l (norma 120-160 g/l), D-dimerai 1270 $\mu g/l$ (norma <250 $\mu g/l$), procalcitonino, elektrolitų, kreatinino ir kepenų fermentų koncentracija normos ribose. Atlikta krūtinės ląstos rentgenografija (RO) – stebimi kairiojo plaučio viršutinės srities infiltraciniai pakitimai. Atlikus krūtinės ląstos KT kairiajame plautyje stebima židininė infiltracija – susiliejęs židiniai, daugiau viršutinėje skiltyje, pavieniai židiniai dešiniajame plautyje, tarpuplaučio, plaučių šaknų vidutinė limfadenopatija (**1 paveikslas**).



1 paveikslas. 2021-05-21 pacientės krūtinės ląstos KT vaizdas: raudona rodykle pažymėti susiliejęs židiniai kairiojo plaučio viršutinėje skiltyje.

Hospitalizavus į VUL SK Vidaus ligų diagnostikos skyrių pacientei pradedamas empirinis antibakterinis gydymas piperacilinu su tazobaktamu. Eigoje išliekant aukštam CRB (165 mg/l), pridedamas vankomicinas. Nesant teigiamo efekto (CRB pakilo iki 207 mg/l, išlieka karščiavimas), įtariamas vaskulitas – granuliozė su poliangijitu. Eigoje taip pat blogėja inkstų funkcija (kreatininas nuo 97 $\mu mol/l$ iki 171 $\mu mol/l$, norma moterims 49-90 $\mu mol/l$). Gauti imunologinių tyrimų rezultatai: teigiami c-ANCA ir anti-PR3.

Blogėjant bendrai būklei (organų taikinių pažeidimas, hemoglobino koncentracijos mažėjimas – 87 g/l) pacientė konsultuojama reumatologu, atliekamos nosies pertvaros, inksto, plaučių biopsijos. Nosies pertvaros gleivinės biopate matomas smulkių kraujagyslių vaskulitas su

granuliozinio uždegimo požymiais. Inksto žievinio ir šerdinio sluoksnio bioplate stebimi intrarenalinės hematurijos požymiai. Broncho gleivinėje išopėjimas su granuliozinio uždegimo požymiais ir plokščialąsteline epitelio metaplazija, įtariamas smulkių kraujagyslių vaskulitas.

Fibrobronchoskopijos (FBS) metu matomas balso klosčių, trachėjos ir abiejų pagrindinių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas. Bronchoalveolinio lavažo skystyje patogeninių mikroorganizmų neišauginta. Nesant bakterijų ir grybų augimo iš kraujo, šlapimo, dešinės ausies, pradedama pulsterapija metilprednizolonu tris dienas, paskiriamos 32 mg metilprednizolono tabletės kartą per dieną ir 960 mg trimetoprimo su sulfametoksazolu tabletės du kartus per savaitę *Pneumocystis jirovecii* profilaktikai.

Eigoje bendra būklė žymiai pagerėja – sumažėja kosulys, neatkosėjama kraujo, nežymiai atsistato klausa dešine ausimi, pagerėja inkstų funkcija (kreatininas 108 $\mu\text{mol/l}$), anemizacija nestebima (hemoglobino koncentracija nuo 87 g/l iki 104 g/l). CRP nukrito iki 12 mg/l, gydymas piperacilinu su tazobaktamu nutraukiamas ir pakeičiamas į ciprofloksaciną.

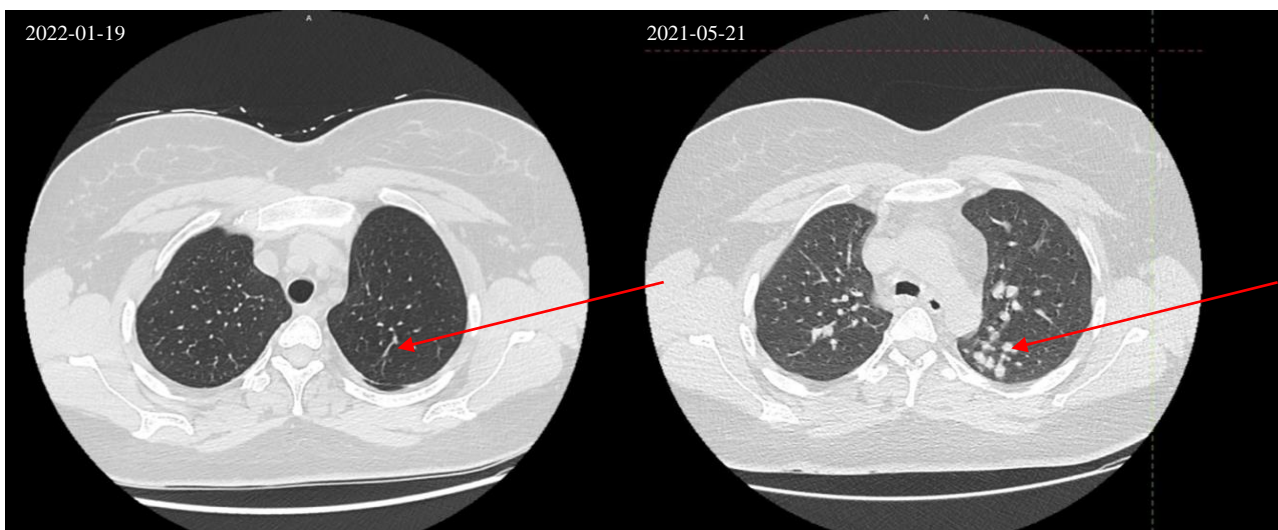
Remiantis patologo histologinio tyrimo išvadomis (granuliozinio vaskulito požymiai nosies ir bronchų gleivinėse), klinika (viršutinių kvėpavimo takų, plaučių, inkstų pažeidimas) ir serologiniais žymenimis (teigiami c-ANCA, anti-PR3) reumatologas patvirtina klinikinę granuliozės su poliangijitu diagnozę.

2021 m. birželio mėn. – 2022 m. vasario mėn.

Medikamentinis gydymas

2021 m. birželio mėn. hospitalizacijos metu išlieka kosulys, klausos susilpnėjimas, vargina abiejų akių paraudimas, epizodiniai sąnarių skausmai. Dinamika vertinant krūtinės ląstos RO teigiama: židinių plaučiuose nestebima, paryškėjęs piešinys dešiniojo plaučio apatinėje skiltyje (liekamieji reiškiniai po buvusios infiltracijos). Liga po taikyto gydymo išlieka aktyvi ir yra tikslinga skirti imunosupresinį gydymą. Atsižvelgiant į stabilią dabartinę pacientės būklę, jauną amžių, nesant inkstų pažeidimo, gydymas ciklofosfamidų ar rituksimabu nėra indikuotinas, pradedamos vartoti 50 mg azatioprino tabletės du kartus per dieną, palaipsniui mažinama metilprednizolono dozė iki palaikomios (28 mg tabletės kartą per dieną, po 2 savaičių mažinama iki 16 mg per dieną). Tęsimas trimetoprimas su sulfametoksazolu.

2022 m. sausio mėn. atlikta krūtinės ląstos KT lyginama su 2021 m. gegužės mėn. tyrimu (**2 paveikslas**). Stebima teigiama dinamika, kairiojo plaučio viršutinėje ir apatinėje skiltyse buvusių susiliejančių židinių ir išreikštos limfadenopatijos nematyti. Granuliacijų viršutiniuose kvėpavimo takuose taip pat nestebima.



2 paveikslas. 2022-01-19 pacientės krūtinės ląstos KT vaizdas lyginamas su 2021-05-21 tyrimu: raudona rodykle pažymėtų buvusių susiliejančių židinių kairiojo plaučio viršutinėje skiltyje 2022-01-19 nematyti.

Atliktas plaučių funkcijos tyrimas: Genslerio indeksas (FEV1/FVC) 45; forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę (FEV1) prieš 1,69, po 1,58; gyvybinė talpa (VC) 98%; bendroji plaučių talpa (TLC) 91%; liekamasis tūris (RV) 72%; dujų difuzijos tyrimas (DLCO) 77%; pritaikytas dujų difuzijos tyrimas pagal hemoglobina (DO adj) 80%. Išvados: sunki – vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija, negrįžtama, bronchų plėtimo mėginys neigiamas, plaučių tūriai norma, padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas, dujų difuzija nesutrikusi. Metilprednizolono dozė palaipsniui mažinama nuo 10 mg iki 8 mg dienai, tęsiamas gydymas 50 mg azatioprino tabletėmis du kartus per dieną.

2022 m. vasario mėn. pacientė hospitalizuojama dėl dusulio, saikiai padidėjusių uždegiminių rodiklių (CRP 59 mg/l). Atliekama krūtinės ląstos RO ir diagnozuojama abipusė pneumonija. Empiriškai tęsiamas intraveninis amoksicilinas su klavulano rūgštimi, azatiopriną nutraukiamas. Krūtinės ląstos KT abipus plaučiuose matomi pakitimai, būdingi endobronchiam (ne navikiniam) procesui abipus spindžio susiaurėjimų bei du plaučių židiniai, būdingi GPA. Dinamika nuo 2022 m. sausio mėn. neigiama. FBS metu matomas abiejų pagrindinių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas, kairiojo pagrindinio broncho (<5 mm) ir dešiniojo tarpinio broncho (apie 60% spindžio) stenozė. Įvertinus bronchų stenozę, randinius pakitimus ir labai trapią gleivinę, bronchų bužavimo endoskopinė procedūra neatliekama. Nusprendžiama intensyviai imunosupresinį gydymą, dėl ligos progresavimo ir plaučių bei kvėpavimo takų pažeidimo. Skiriama metilprednizolono pulsterapija tris dienas, ambulatoriškai tęsiant 16 mg metilprednizolono tabletėmis kartą per dieną, azatiopriną nutraukiamas.

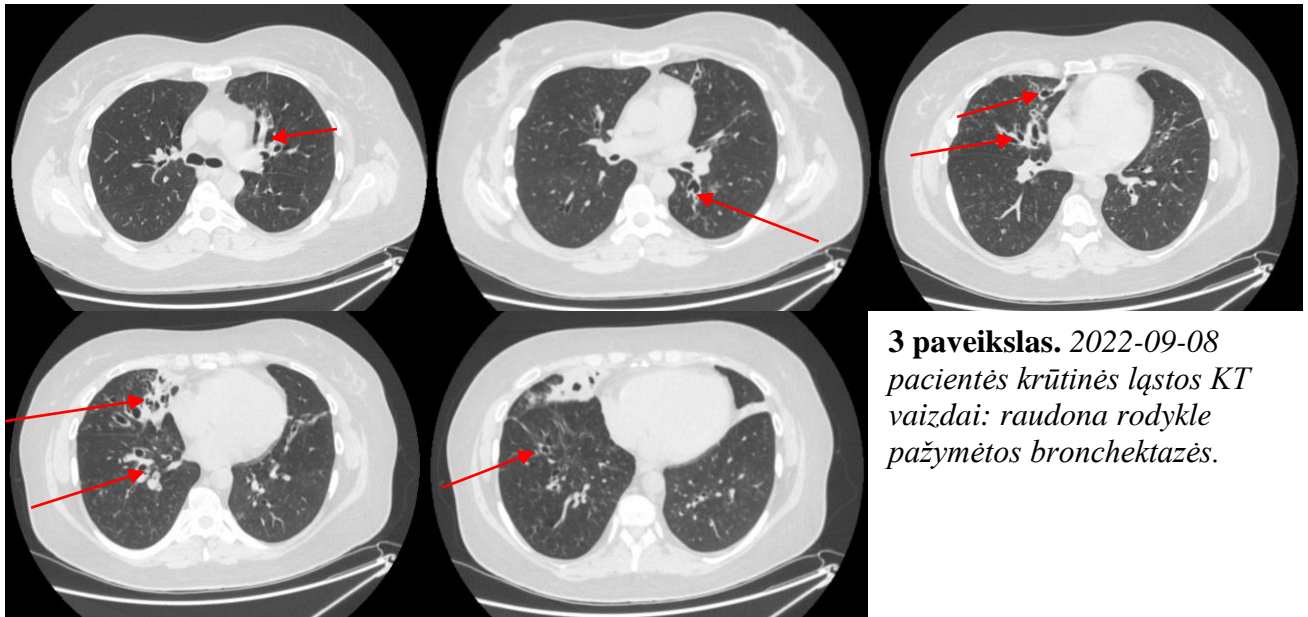
2022 m. kovo mėn. – 2023 liepos mėn.

Medikamentinis ir intervencinis gydymas

2022 m. kovo mėn. pacientė hospitalizuojama į VUL SK Pulmonologijos skyrių dėl GPA progresavimo, sustiprėjusio dusulio, stridoro ir infekcijos požymių. Skirtas antibakterinis gydymas, atlikta bronchų rekanalizacija ir sanuoti bronchai. Rigidinės bronchoskopijos metu stebima, kad poklostinėje gerklų ir proksimalinėje trachėjos srityse gleivinė yra grublėta, vietomis išopėjusi. Patologiškai pakitusi ir trachėjos bifurkacinė sritis. Kairysis pagrindinis ir dešinysis tarpiniai bronchai stenuoti iki 3-4 mm, dešinysis pagrindinis bronchas iki 6-7 mm. Bužuojant rekanalizavus kairiojo plaučio pagrindinį, viršutinį bei apatinį skiltinius bronchus bei dešiniojo plaučio tarpinį ir apatinį skiltinius bronchus, stridoras sumažėjo. Bronchų aspirato skystyje aptiktas *Pneumocystis jirovecii*, skirtas gydymas trimetoprimu su sulfametoksazolu. Bronchoalveolinio lavažo skystyje stebimas *Klebsiella aerogenes* augimas, skiriamas gydymas meropenemu intraveniškai 16 dienų. Taip pat, hospitalizacijos metu pacientei nustatyta *Covid-19* liga. Padidinama metilprednizolono dozė iki 32 mg tabletėmis parai. Baigus infekcijų gydymą, esant stabiliai pacientės būklei, sumažėjus dusuliui, stridorui ir stebint teigiamą rentgenologinę dinamiką konsiliumo metu nusprendžiama skirti pulsterapiją ciklofosfamidu. Po šio gydymo infekcijos požymių neišryškėjo, pacientei skiriamas gydymas ambulatoriškai trimetoprimo su sulfametoksazolu 960 mg tabletėmis du kartus per savaitę, metilprednizolono 16 mg tabletėmis vieną kartą per dieną.

2022 m. gegužės, birželio, liepos ir rugpjūčio mėn. hospitalizacijų metu pacientei buvo sulašintos keturios ciklofosfamido dozės. Krūtinės ląstos RO stebima teigiama dinamika: kairiojo plaučio apatinėje skiltyje išlieka paryškėjęs deformuotas intersticinis audinys, dešiniojo plaučio apatinėje skiltyje infiltraciniai pakitimai sumažėjusio intensyvumo, labiau išryškėjęs sustorėjęs intersticinis audinys. Dešiniojo plaučio vidurinėje skiltyje padidėjęs oringumas, išlieka sumažėjusios apimties subsegmentinė atelektazė bazaliai. Dešinėje pusėje lateraliai VIII-IX šonkaulių projekcijoje matomi du priesieniniai šešėliai apvaliais išsigaubusiais kontūrais apie 19 ir 15 mm, be dinamikos. Taip pat, gegužės mėn. pacientei bronchų aspirato skystyje nustatytas *Aspergillus fumigatus*, skirtas gydymas 200 mg vorikonazolo tabletėmis du kartus per dieną. Tęsiamas gydymas ambulatoriškai 16 mg metilprednizolono tabletėmis dienai ir 960 mg trimetoprimo su sulfametoksazolu tabletėmis du kartus per dieną, du kartus per savaitę.

2022 m. rugsėjo mėn. krūtinės ląstos KT lyginama su 2022 vasario mėn. atliktu KT tyrimu. Stebima mišri dinamika: sumažėję granuliaciniai pakitimai plaučiuose, ženkliai prasiplėtę subsegmentinių bronchų spindžiai, juose padaugėjo skysto turinio, atsirado matinio stiklo ir pumpuruoto medžio šakelės tipo židinių, stebimos bronhektazės (vietomis cistinės) (**3 paveikslas**).



3 paveikslas. 2022-09-08 pacientės krūtinės ląstos KT vaizdai: raudona rodykle pažymėtos bronhektazės.

Atlikta FBS: trachėjos ir abiejų pagrindinių bronchų spindžiai laisvi, dešiniojo viršutinio skiltinio broncho spindis laisvas, segmentinių bronchų spindžiai parandėję, siauri. Vidurinis skiltinio broncho spindis siauras ir endoskopu nepraeinamas (apie 3 mm). Kairiojo viršutinio ir apatinio skiltinių bronchų spindžiai stenozuoti, segmentinių bronchų spindžiai labai siauri. Šios hospitalizacijos metu pacientei diagnozuotos bronhektazės, todėl gydymas ciklofosfamidu neskiriamas.

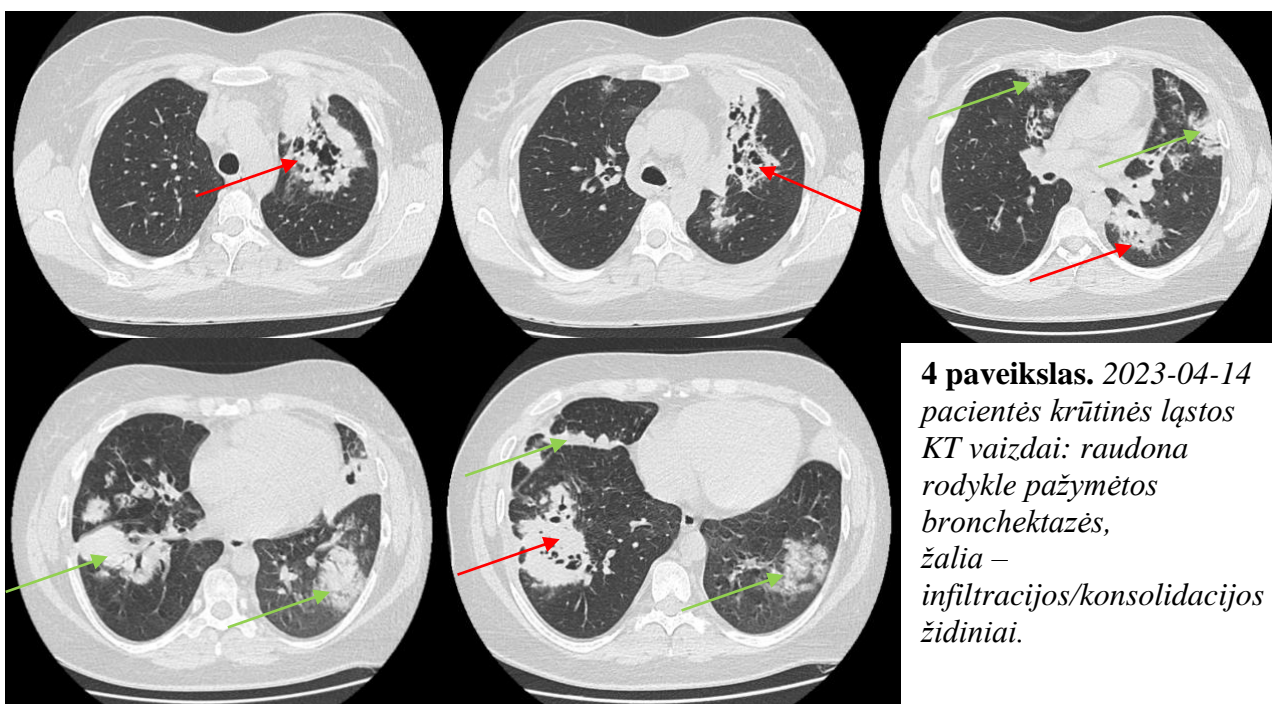
2022 m. spalio mėn. pacientei atlikta rigidinė bronchoskopija, dešiniojo vidurinio skiltinio, kairiojo viršutinio skiltinio ir kairiojo S6 bronchų dilatacija „*Boston Scientific*“ balionėliu (diametras 8-10 mm). Po dilatacijos bronchų spindžiai tapo platesni, atlikta sanacija. Tęsimas gydymas ambulatoriškai metilprednizolonu ir trimetoprimu su sulfametoksazolu.

2023 m. sausio mėn. atliktuose tyrimuose stebimi padidėję uždegiminiai rodikliai: neutrofilinė leukocitozė $11,65 \cdot 10^9/l$, CRP 94,4 mg/l. Patogeninių bakterijų ir grybų augimo nerasta. Hospitalizacijos metu atliekamos trys rigidinės bronchoskopijos ir bronchų balionoplastika. Poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse stebima randinė stenozė, striktūra neprogresuoja, granuliozinio proceso vizualiai nematoma. Deformacija su išopėjimu stebima trachėjos bifurkacinėje srityje. Kairysis ir dešinysis pagrindiniai bronchai yra deformuoti ir stenozuoti iki 7-8 mm, dešiniojo tarpinio broncho spindis susiaurėjęs iki 6-7 mm, kairiojo viršutinio skiltinio broncho spindis 3-4 mm. Atliekama kairiojo plaučio viršutinės skilties ir dešiniojo plaučio apatinės ir vidurinės skilčių selektyvi bronchografija. Nustatoma, kad kairysis liežuvėlinis bronchas, kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka bei dešinysis vidurinis skiltinis bronchas taip pat yra stenozuoti (iki 1-2 mm). Kairysis plaučio viršutinis skiltinis bronchas, jo viršutinė šaka ir liežuvėlinis, dešinysis tarpinis bei vidurinis skiltinis bronchai išplėsti „*Boston Scientific*“ balionėliu (diametras 8-10 mm). Rekanalizuoti bronchai užpildyti tasiu pūlingu-gleiviniu sekretu, kuris buvo išsiurbtas. Ties kairiojo viršutinio skiltinio broncho ketera stebima įplėša. Dėl prarasto kremzlinio karkaso dešiniojo

tarpinio ir kairiojo viršutinio skiltinio bronchų spindžiai pacientei kosėjant bliūkšta. Reikalingas šių bronchų stentavimas kraujagysliniais stentais karkaso ir spindžio palaikymui. Tęsiamas gydymas ambulatoriškai trimetoprimu su sulfametoksazolu, 12 mg metilprednizolono tabletėmis kartą per dieną, pridedamas 50 mg azatioprinas tabletėmis kartą per dieną, 200 mg hidroksichlorokvino sulfato tabletėmis kartą per dieną.

2023 m. vasario mėn. krūtinės ląstos RO matomi ryškūs infiltratai dešinojo plaučio vidurinėje ir apatinėje skiltyse bei padidėjusios apimties infiltracija kairiojo plaučio trečiame segmente. Plati dešinioji šaknis, įtariama limfadenopatija. Atlikta rigidinė bronchoskopija ir bronchų balionoplastika - kairiojo viršutinio skiltinio broncho spindis 2-3 mm. Atlikta selektyvi kairiojo plaučio viršutinės skilties ir dešiniojo plaučio apatinės bei vidurinės skilčių bronchografija: stenuoti kairysis liežuvėlinis bronchas, kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka bei dešinysis vidurinis skiltinis bronchas (1-2 mm). Kairiojo plaučio viršutinis skiltinis bronchas, jo viršutinė šaka, liežuvėlinis bei dešinysis vidurinis skiltinis bronchai išplėsti „*Boston Scientific*“ balionėliu (diametras 8-10 mm). Pakartotinių bronchoskopijų ir sanacijų metu praplauti bronchai steriliu fiziologiniu tirpalu. Gydymas ambulatoriškai nekoreguojamas.

2023 balandžio mėn. pacientė hospitalizuojama dėl kosulio su kraujo priemaiša, skrepliavimo, karščiavimo iki 37,6°C. Taip pat atsirado dusulys minimalaus fizinio krūvio metu ir ypač naktimis. Atliktuose tyrimuose matomi aukšti uždegiminiai rodikliai: neutrofilinė leukocitozė $20,72 \cdot 10^9/l$, CRP 199,6 mg/l. Skiriamas antibakterinis gydymas ir priešgrybelinis vaistas dėl *Candida* augimo bronchų aspirato skystyje. Krūtinės ląstos KT stebimos abiejų plaučių bronhektazės (vietomis cistinės), infiltracijos/konsolidacijos židiniai abiejuose plaučiuose (**4 paveikslas**).



Atliekama bronchų, išplėstų 2023 m. vasario mėn., pakartotinė balionoplastika. Kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinę šaką stenozuojantis randinis audinys perpjaunamas adatiniu elektrokauteriu. Po savaitės atliekama rigidinė bronchoskopija ir bronchų sanacija. Poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse išlieka kompensuota randinė stenozė, dinamikoje neprogresuoja. Patologiškai pakitusi trachėjos bifurkacinė sritis, deformuota, funkciškai reikšmingos stenozės nėra, dinamikoje neprogresuoja. Kairysis ir dešinysis pagrindiniai bronchai deformuoti ir stenozuoti iki 7-8 mm, dešiniojo tarpinio broncho spindis 7-8 mm. Kairiojo ir dešiniojo viršutinių skiltinių bronchų spindis 5-7 mm. Atlikta selektyvi kairiojo plaučio viršutinės skilties ir dešiniojo plaučio vidurinių skilčių bronchografija. Kairysis liežuvėlinis, dešinysis vidurinis skiltinis bronchai stenozuoti iki 4-5 mm, kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka 2-3 mm. Kairiojo plaučio viršutinė viršutinio skiltinio broncho šaka bei B6 ir B8 segmentiniai bronchai, dešinysis viršutinis ir vidurinis skiltiniai bronchai bei B4 ir B6 segmentiniai bronchai išplėsti „*Boston Scientific*“ balionėliu (diametras 8-10 mm). Į vidurinį skiltinį bronchą implantuotas „*ISTHMUS*“ kobalto-chromo nedengtas stentas 19 mm ilgio, 8 mm skersmens. Distalinis galas paliktas ties dešiniąja B4 ir B5 segmentinių bronchų ketera, proksimalinis – tarpinio broncho distalinėje dalyje. Imunosupresinis gydymas nekoreguojamas dėl aukštos pakartotinės infekcijos rizikos.

2023 m. birželio mėn. laboratoriniuose tyrimuose stebimi pakilę uždegiminiai rodikliai: neutrofilinė leukocitozė $11,57 \cdot 10^9/l$, CRB 33,1 mg/l. Krūtinės ląstos RO kairiojo plaučio viršutinės skilties ir bazaliai, dešiniojo plaučio apatinės skilties infiltratų intensyvumas nuo gegužės mėn. sumažėjo. Atliktos rigidinės bronchoskopijos metu bronchuose stebima daug tūšaus pūlingo-gleivinio sekreto, bronchų aspirato skystyje nustatyta *Moraxella catarrhalis* (gydymas amoksicilinu su klavulano rūgštimi). Kairiojo ir dešiniojo pagrindinių bronchų spindžiai dinamikoje nekinta, dešiniojo tarpinio broncho spindis susiaurėjęs iki 6-7 mm. Kairiojo viršutinio skiltinio broncho spindis 3-4 mm, dešiniojo vidurinio skiltinio 2-3 mm. Atlikta selektyvi kairiojo plaučio viršutinės skilties bronchografija: iki 1-2 mm stenozuoti kairysis liežuvėlinis bronchas, kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka bei B1-2, B3, B4 ir B5 segmentiniai bronchai. Kairiojo plaučio viršutinis skiltinis, liežuvėlinis bronchai bei viršutinė viršutinio skiltinio broncho šaka (kartu su B1-2, B2 segmentiniais bronchais) išplėsti „*Boston Scientific*“ balionėliu (diametras 8-10 mm). Į kairiojo viršutinio skiltinio broncho spindį implantuotas 10 mm skersmens ir 19 mm ilgio „*ISTHMUS*“ stentas. Stento proksimalinis galas išsiskleidė kairiojo viršutinio skiltinio broncho distalinėje dalyje, ties liežuvėlinio broncho anga. Imunosupresinis gydymas nekoreguojamas.

2023 m. liepos mėn. atliktos rigidinės bronchoskopijos metu matoma, kad balso plyšio plotas sumažėjęs maždaug 50%, poklostinėje gerklų ir trachėjos srityje stebimas atsinaujinęs granuliozinis procesas ir spindis susiaurėjęs iki 50%. Atliekamas gerklų ir trachėjos spindžio bužavimas. Abiejų plaučių bronchuose yra pūlingo sekreto. Kairiojo ir dešiniojo pagrindinių bronchų spindžiai

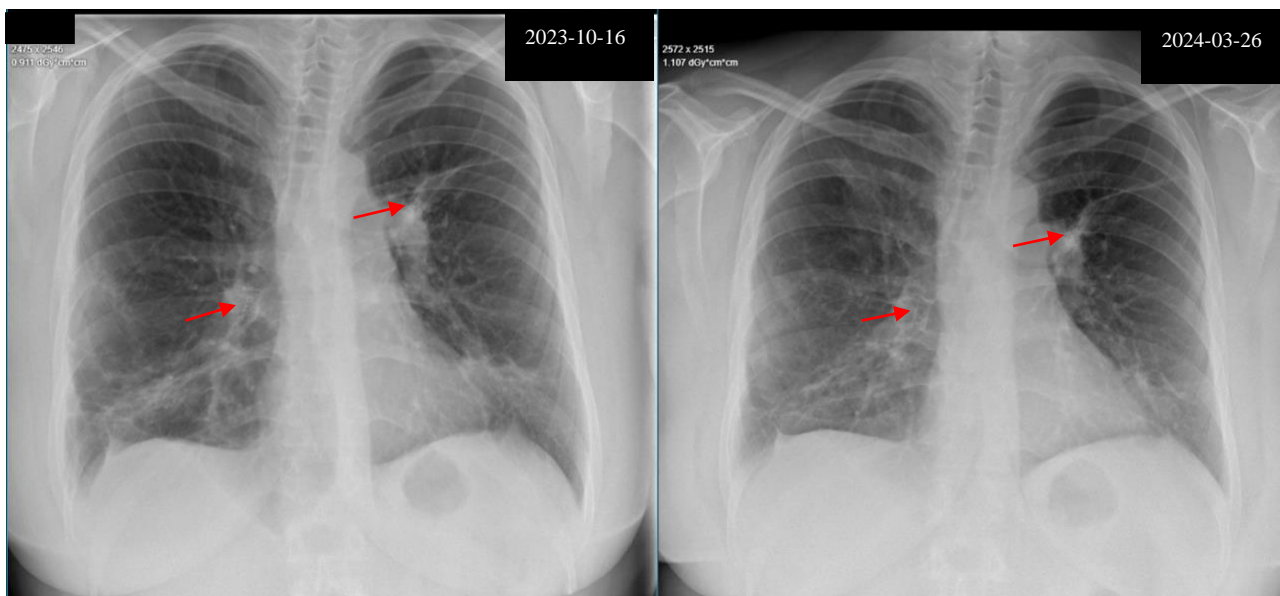
dinamikoje nekinta. Dešiniojo tarpinio broncho spindis susiaurėjęs iki 6-7 mm, jam subliukšti neleidžia šio broncho distalinėje srityje esantis vidurinio skiltinio broncho stento proksimalinė dalis. Dešiniajame viduriniame skiltiniame bronche yra implantuotas „*ISTHMUS*“ stentas - spindis atitinka normą, vietomis peraugta granuliaciniu audiniu. Kairiojo viršutinio ir apatinio skiltinių bronchų spindžiai apie 6 mm, abi viršutinio skiltinio broncho šakos yra maždaug 3-4 mm. Ligos eigoje pacientei kairysis viršutinis skiltinio broncho spindis per 1-2 mėn. susiaurėdavo iki 1-2 mm, todėl galima manyti, kad dabar šiam bronchui stenoziotis neleidžia viršutinėje šakoje esantis „*ISTHMUS*“ stentas. Po bronchų stentavimo būklė stabilizavosi, tačiau poklostinėje gerklų ir trachėjos srityje granuliominis procesas atsinaujino, atsirado nauji infiltratai plaučiuose. Laboratoriniuose tyrimuose matomi pakilę uždegiminiai rodikliai: neutrofilinė leukocitozė $13,47 \cdot 10^9/l$, CRB 85,7 mg/l. Krūtinės ląstos KT stebimos konsolidacijos abiejuose plaučiuose, dalis sumažėjusios apimties (kairiojo plaučio viršūnėje, bazaliniuose dešiniojo plaučio segmentuose), dalis naujos lyginant su 2023 balandžio mėn. KT tyrimu. Ertmė kairiojo plaučio S1/2 skiltyje, netolygios bronhektazės plaučiuose. Dalyje bronchų yra turinio, sustorėjusi pleura dešinėje palei apatinę skiltį. Atliktos pakartotinės trys sanacinės bronchoskopijos, skirtas gydymas antibiotikais. Eigoje dusulys ir skrepliavimas sumažėjo. Konsiliumo metu nuspręsta pradėti gydymą rituksimabu dėl stebimo GPA progresavimo. Taikytas gydymas metilprednizolonu ir azatioprinu nebuvo pakankamai efektyvus, o po penkių kursų ciklofosfamido stebėtas trumpalaikis pagerėjimas, tačiau atsirado bronhektazės. Paskirtos keturios rituksimabo 700 mg infuzijos kas savaitę. Tęstas ambulatorinis gydymas 12 mg metilprednizolono tabletėmis vieną kartą per dieną ir trimetoprimas su sulfametoksazolu.

2023 m. spalio mėn. – 2024 m. kovo mėn.

Palaikomasis gydymas

2023 spalio mėn. pacientės savijauta dinamikoje pagerėjo – mažiau kosėja, skrepliuoja, nėra dusulio ramybės būsenoje, tik didesnio fizinio krūvio metu. Infekcijos požymių nėra. Krūtinės ląstos RO dešiniojo vidurinės skilties broncho ir kairiojo viršutinės skilties broncho stentų padėtis nepakitusi. Išlieka fibroziniai pakitimai, pleurinės sąaugos, limfadenopatijos požymiai (**5 paveikslas**). Atliktas išplėstinis plaučių funkcijos tyrimas: FEV1/FVC 43; FVC 53% būtinojo dydžio; FEV1 28% būtinojo dydžio (Z reikšmė -6,0); TLC 100%; RV 188% (Z reikšmė -3,6); DLCO 72% (Z reikšmė -2,2). Išvada: sunki bronchų obstrukcija (FEV1 <30% būtinojo dydžio), lengvas dujų difuzijos sutrikimas, oro spąstai. Tęsimas imunosupresinis gydymas 12 mg metilprednizolono tabletėmis dienai ir trimetoprimu su sulfametoksazolu. Palaikomoji rituksimabo infuzija 2024 m. vasario mėn.

2024 m. kovo 26 d. paskutinio aprašomo ambulatorinio vizito metu pacientės savijauta tęsiant gydymą rituksimabu išlieka pagerėjusi. Atliktos krūtinės ląstos RO rezultatai lyginami su 2023 m. spalio mėn. tyrimu. Dinamikoje išryškėjo dešiniojo plaučio infiltraciniai pakitimai šalia perikardo. Dešinėsios vidurinės skilties broncho ir kairiojo viršutinės skilties broncho stentų padėtis nėra pakitusi. Fibroziniai pakitimai, pleurinės sąaugos, limfadenopatijos požymiai stebimi be dinamikos (**5 paveikslas**). Pacientei tęsiamas paskirtas gydymas: 12 mg metilprednizolono tabletėmis vieną kartą dienoje, 2,5/2,5 mcg dvi spiolto inhaliacijos vieną kartą per dieną, 960 mg trimetoprimas su sulfametoksazolu tabletė du kartus per dieną, dvi dienas per savaitę.



5 paveikslas. 2023-10-26 ir 2024-03-26 pacientės krūtinės ląstos RO vaizdai: raudona rodykle pažymėti stentai.

APTARIMAS

Aptarimas parengtas norint klinikinio atvejo bei esamos literatūros pagalba išanalizuoti galimus granulomatozės su poliangijitu gydymo metodus esant kvėpavimo takų pažeidimui.

METODOLOGIJA

Atlikta literatūros bei klinikinio atvejo analizė, naudojantis „PubMed“, „ClinicalKey“, „AccessMedicine“, „Springer“ duomenų bazėmis. Analizuoti straipsniai anglų kalba, naudojantis raktiniais žodžiais: „Granulomatosis with Polyangiitis“, „Wegener ‘s Granulomatosis“, „ANCA-Associated Vasculitis“, „Balloon Dilatation“, „Airway Stenting“. Literatūra lyginta su 2021-2024 metų aprašytu klinikiu atveju ir jo metu taikytu gydymu. Dėl riboto duomenų kiekio, laiko apribojimų citatoms naudota nebuvo. Atliktame darbe naudoti paciento tyrimų metu gauti vaizdai: krūtinės ląstos rentgenografijos ir krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos.

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Granulimatozės su poliangijitu gydymas dažniausiai grindžiamas klinikinių duomenų sunkumu, tačiau, siekiant įvertinti ligos ūmumą, reikėtų atsižvelgti ir į simptomų atsiradimo laiką. Gydomo tikslas - pasiekti remisiją ir sumažinti uždegimą, ligos simptomus ir išvengti negrįžtamo audinių pažeidimo. Įprastai remisija pasiekama per pirmuosius 3-6 mėnesius nuo pradinio gydymo (indukcinis gydymas), po to gydymas keičiamas, siekiant palaikyti remisijos būseną tolesnio stebėjimo metu (14).

Remiantis atnaujintomis Europos reumatologijos asociacijų aljanso (EULAR) rekomendacijomis ANCA asocijuoto vaskulito gydymui, pacientus, sergančius naujai diagnozuota arba recidyvuojančia GPA, kai liga kelia grėsmę organams arba gyvybei, rekomenduojama gydyti gliukokortikoidų (GKK) ir rituksimabo (RTX) arba ciklofosfamido (CYC) deriniu. Atsinaujinusios ligos atveju pirmo pasirinkimo vaistas yra RTX (15). Atnaujintose Lietuvos intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijose sunkiais GPA atvejais siūloma kartu su GKK skirti CYC infuziją. Jei gydymas kontraindikuojamas (pavyzdžiui, nėštumas, kraujavimas iš šlapimo pūslės) vietoje CYC skiriama RTX (16). Amerikos reumatologijos koledžo/Vaskulito fondo (ACR/VF) ANCA asocijuoto vaskulito gydymo gairės rekomenduoja pacientus, sergančius sunkia ir aktyvia ligos forma, gydyti RTX, o ne CYC (17). Nors šiuo metu naudojamos CYC kumuliacinės dozės yra mažesnės už ankstesnius gydymo režimus ir dėl to vienas gydymo kursas sukelia mažesnę toksiškumą, vis tiek pirmenybė teikiama RTX, nes šis vaistas laikomas mažiau toksišku nei CYC. Vienas CYC kursas gali kelti didelę riziką, pavyzdžiui, neutropeniją, šlapimo pūslės pažeidimą ir nevaisingumo tikimybę (18).

Norint pasiekti remisiją pacientus, sergančius organams ar gyvybei nepavojinga granulimatoze su poliangijitu, EULAR rekomendacijose siūloma gydyti GKK ir RTX deriniu. Metotreksatas (MTX) arba mikofenolato mofetilis (MMF) gali būti svarstomi kaip alternatyva RTX (15). ACR/VF rekomenduoja gydymą pradėti MTX ir GKK, alternatyva – azatioprinas (AZA) arba MMF ir GKK. Klinikiniai veiksniai gali turėti įtakos pasirinktam vaistui. RTX gali būti teikiama pirmenybė tam tikrais klinikiniais atvejais, pavyzdžiui, pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems MTX vartojimo metu pasikartoja ligos recidyvai (17). MTX nerekomenduojamas pacientams su vidutiniu ar sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu. AZA yra tinkamiausias vaistas nėščioms pacientėms arba pacientams, kurie netoleruoja MTX ar MMF (17). Lietuvos intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijose siūlomas gydymas GKK ir MTX (arba AZA, CYC) deriniu (16). Nėra įrodyta, kad MTX yra saugesnis už AZA ir šie preparatai yra panašios alternatyvos palaikomajam gydymui (19). Aprašyto atvejo pacientei skirtas pradinis gydymas metilprednizolono pulsterapija ir tęstas 32 mg tabletėmis. Išliekant aktyviai ligai skirtas AZA,

atsižvelgiant, jog pacientė yra jauna, jos būklė stabili ir nėra inkstų pažeidimo. Kadangi aprašytos EULAR gairės 2021 m. nebuvo atnaujintos ir RTX nebuvo rekomenduojamas pradiniam remisijos gydymui, pasirinktas GKK ir AZA derinys (20). Dėl ligos progresavimo po 8 mėn. buvo paskirta CYC pulsterapija, nesant teigiamo efekto ir pasireiškus plaučių ir kvėpavimo takų pažeidimui (bronhektazės, bronchų stenozė) 2023 m. liepos mėn. paskirtos RTX infuzijos. Metilprednizolonas koreguojant dozę buvo vartojamas tęstinai visą ligos eigą.

GPA indukcijos režimo dalis yra gydymas geriamaisiais GKK, kurių pradinė dozė yra 50-75 mg prednizolono ekvivalento per parą (40-60 mg metilprednizolono), priklausomai nuo kūno svorio. Rekomenduojama palaipsniui mažinti GKK (**3 priedas**) ir iki 4-5 mėnesių pasiekti 5 mg prednizolono ekvivalento (4 mg metilprednizolono) paros dozę (15). Įrodyta, kad sumažintos GKK dozės yra tokios pat veiksmingos kaip standartinės, lyginant galutinę inkstų ligą ar mirtį, pasireiškę mažiau sunkių infekcijų ir daugiau 50% mažesnis GKK suvartojimas per 3 mėnesius (21). GKK dozavimas individualus kiekvienam pacientui. Sumažintų dozių režimas pradedamas metilprednizolono pulsterapija (3 pulsterapijos per parą, didžiausia bendra dozė – 3 g) ir viena savaitė peroralinių GKK didelėmis dozėmis (17,21). Nauja rekomendacija siekiant sumažinti GKK poveikį GPA remisijos indukcijos metu – avakopano derinimas su RTX arba CYC (15,22). Iliustruoto atvejo gydymas pradėtas metilprednizolono pulsterapija, tęsiant 32 mg tabletėmis. Dozė buvo koreguojama dėl neigiamos ligos dinamikos. Paskutinio aprašomo pacientės vizito dozė – 12 mg per dieną.

Po pradinio gydymo GKK ir CYC arba RTX maždaug 70-90% pacientų pasiekia remisiją, tačiau norint išvengti ligos atsinaujinimo būtina tęsti gydymą imunosupresantais (23). EULAR rekomenduoja tęsti gydymą RTX. AZA arba MTX gali būti alternatyva (15). Lietuvos intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijose 6-12 mėn. siūloma skirti GKK ir AZA arba MTX derinį. Remisijos palaikymui gali būti vartojamas ir intraveninis RTX, tarp infuzijų skiriamas tik GKK (16). RTX yra veiksmingesnis remisijos palaikymui nei AZA, stebimas retesnis ligos recidyvų dažnis (24). AZA ir MTX yra panašaus veiksmingumo vaistai ir gali būti vartojami, jei RTX kontraindikuotinas (19). MMF ligos recidyvų dažnis didesnis nei AZA, tačiau vaistas gali būti skiriamas pacientams, kurie netoleruoja ar yra kontraindikuotini RTX, AZA, MTX (25). Remisijos metu GKK trukmę ir dozę reikia nustatyti individualiai, atsižvelgiant į individualią paciento ligos eigą, su GKK susijusių gretutinių ligų riziką ar buvimą. Tęsiant gydymą mažomis GKK dozėmis, rekomenduojama reguliariai tikrinti, ar nėra su GKK susijusių gretutinių ligų, vadovaujantis EULAR rekomendacijomis dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu mažomis GKK dozėmis, stebėsenos (15,26). Aprašyto atvejo pacientei yra skiriamos palaikomosios RTX infuzijos ir 12 mg metilprednizolono tabletėmis kartą per dieną.

Pacientams, gydomiems RTX, CYC ir (arba) GKK didelėmis dozėmis, rekomenduojama profilaktika trimetoprimu su sulfametoksazolu (T/S) dėl *Pneumocystis jirovecii* ir kitų infekcijų (15).

T/S galima nebeskirti, kai pacientui, gydomam GKK kartu su kitais imunosupresantais (išskyrus RTX ar CYC), GKK dozės sumažinamos iki 15 mg per parą, tačiau, jei yra kitų rizikos veiksnių, vartojimą reikėtų apsvarstyti, kol bus pasiektos mažesnės GKK dozės (27). Jei pacientai netoleruoja T/S, kaip alternatyva gali būti skiriamas atovakonas (28). Pateiktame atvejo aprašyme, T/S skirtas pradėjus gydymą metilprednizolonu ir nutrauktas sumažinus metilprednizolono dozę iki 10 mg. Ligos eigoje T/S skirtas tęstinei profilaktikai po *Pneumocystis jirovecii* infekcijos.

Vakcinacija yra svarbi siekiant išvengti infekcijų autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas. Granuliozėje su poliangijitu sergančius pacientus rekomenduojama skiepyti pagal 2019 m. EULAR rekomendacijas dėl suaugusių pacientų, sergančių autoimuninėmis uždegiminėmis reumatinėmis ligomis, vakcinacijos ir vietinėmis gairėmis (29).

Granuliozės su poliangijitu remisijos palaikymo gydymą rekomenduojama tęsti 24-48 mėn. nuo remisijos pradžios naujai diagnozuotos ligos atvejais (**4 priedas**). Ilgesnė gydymo trukmė gali būti svarstoma pacientams, kuriems liga atsinaujina arba yra didesnė ligos pasikartojimo rizika, tačiau reikia įvertinti nuolatinės imunosupresijos riziką (15).

INTERVENCINIS GYDYMAS

Bronchoskopinės intervencijos gydant kvėpavimo takų pažeidimą sergant granuliozėje su poliangijitu yra svarbi gydymo dalis pacientams, kuriems pasireiškia reikšmingi ar progresuojantys kvėpavimo takų simptomai (30). Bronchoskopinis gydymas yra alternatyva imunosupresiniam gydymui atspariai randinei stenozei, kuri pasireiškia sergant GPA (31).

12-23% pacientų, sergančių GPA, išsivysto trachėjos ir bronchų stenozė ir restenozės dažnis yra didesnis nei subglotinės stenozės (13,32). Dauguma aprašytų pacientų, kuriems išreikšta trachėjos ir bronchų stenozė, yra jaunos moterys (33,34). Dažniausi simptomai yra disfonija, faringodinija, kosulys, hemoptizė, dusulys, švokštimas ir stridoras. Stridoras pasireiškia, kai suaugusio žmogaus kvėpavimo takų skersmuo sumažėja maždaug iki 6 mm (35). Stenozės gydymo galimybės apima vietines GKK injekcijas, lazerinius ar elektrochirurginius pjūvius arba rezekciją, dilatacijas, balioninę dilataciją, vietinį mitomicino-C taikymą ir stentavimą. Pacientams dažnai prireikia pakartotinių mechaninių dilatacijų ir alternatyvaus gydymo, kad būtų atkurtas kvėpavimo takų praeinamumas. Todėl bronchoskopiškai gydant gerybinę kvėpavimo takų ligą svarbu žinoti gydymo planą, kuriame derinamos įvairios priemonės, ir galima būsimų gydymo būdų poreikį. Trachėjos ir bronchų stenozė gali būti valdomos pakartotinai atliekant bronchoskopinę dilataciją, tačiau sudėtingas stenozes geriausia gydyti implantuojant stentą arba atliekant chirurginį gydymą. Taip pat, šie gydymo būdai turėtų būti ribojami dėl mechaninio traumavimo, kuris sukelia autoimuninio uždegimo aktyvaciją

(31). Nustatyta, kad yra naudinga atidėti intervencines procedūras po diagnozės nustatymo, kad būtų sumažintas susijęs uždegimas. Taip pat rekomenduojama laikotarpiu tarp procedūrų didinti GKK dozę iki daugiau nei 30 mg per parą (13). Bronchoskopinės intervencijos, parinktos tinkamam pacientui, dažniausiai yra veiksmingos, tačiau būtinas ilgalaikis stebėjimas, kad būtų galima įvertinti atsaką į gydymą ir nustatyti, ar reikalingos pakartotinės procedūros (35).

Balioninė dilatacija

Kvėpavimo takus galima išplėsti taikant rigidinę bronchoskopiją ir fibrobronchoskopiją. Jei rigidiniu bronchoskopu neįmanoma praplėsti stenozės, galima atlikti bronchų balionoplastiką, taip išvengiant chirurginės operacijos ar kitų sudėtingų bronchoskopinės intervencijos metodų. Tvirtesni balionėliai, išplečiami rentgeno kontrolėje („*Boston Scientific*“), gali būti naudojami plėsti siauras stenozės sritis. Šie balionėliai plečiasi nuo 6 mm iki 20 mm ir yra pripučiami rankiniu būdu. Norint išvengti kvėpavimo takų pažeidimo, kraujavimo, randų hiperplazijos ir restenozės, svarbu pasirinkti tinkamo dydžio balionėlį ir tinkamai jį išplėsti (35,36).

Šiuo metu nėra klinikinių rekomendacijų, kuriose nurodytas reikalingas dilatacijos atlikimo kartų skaičius, todėl atliktų tyrimų rezultatai gali padėti laiku pritaikyti kitus gydymo būdus ir pagerinti gydymo rezultatą (36). Viename retrospektyvinio tyrimo aprašyme stebimas subjektyvus simptomų ir mažiausiai 1 mėn. išliekantis plaučių funkcijos tyrimų pagerėjimas. Dauguma pacientų, kuriems buvo atlikta daugiau nei viena balionodilatacija arba taikytas papildomas intervencinis gydymas, serga GPA arba jiems atlikta plaučių transplantacija. Tyrimo rezultatuose ir literatūros apžvalgoje nustatyta, kad balioninė dilatacija veiksmingiausia pacientams su nekintančia stenoze, o pacientams su aktyviu uždegimu ši procedūra mažiau veiksminga. Taip pat trachėjos ir bronchų stenozė nesumažėja taikant vien balionodilataciją, jei aplinkinių kvėpavimo takų kremzlė yra suirusi – apžvalgos duomenimis visiems pacientams, sergantiems GPA ir piktybinėmis ligomis vėliau buvo implantuotas stentas (37). Kito retrospektyvinio tyrimo metu surinkti ir įvertinti 44 GPA sergančių ir kvėpavimo takų stenozę turinčių pacientų duomenys apie atliktas intervencijas. 39 pacientams, kuriems prireikė intervencijos, atliktos pakartotinės procedūros, o dažniausia atlikta procedūra buvo balioninė dilatacija (60,8%). 43 intervencijos (20,2%) buvo atliktos dėl kritinių stenozių aktyvios GPA metu, vidutinė trukmė iki kitos intervencijos buvo 4,4 mėnesio, o intervencijų, atliktų GPA remisijos metu, vidutinė trukmė 5,2 mėnesio. 97% kvėpavimo takų praeinamumas išliko ilgesnį laiką (≥12 mėn.). Nors ryšys tarp imunosupresinio gydymo ir intervencinių procedūrų nėra aprašomas, tyrimo rekomendacijose siūloma infekcijų profilaktika, imunosupresinis gydymas ir ilgalaikis pacientų stebėjimas. (33). Pateikto atvejo aprašyme pacientei buvo atliktos 5 pakartotinės skiltinių bronchų (dešiniojo tarpinio, vidurinio skiltinio, kairiojo viršutinio skiltinio ir liežuvėlinio bronchų) balionodilatacijos, maždaug kas 1-3 mėnesius. Vėliau dėl kremzlės suirimo implantuoti

kraujagysliniai stentai kairiajame viršutiniame skiltiniame ir dešiniajame viduriniame skiltiniame bronchuose. Po stentų implantacijos aprašomame 9 mėnesių laikotarpyje balionodilatacijos nebuvo atliktos.

Balioninė dilatacija yra saugus, greitas ir veiksmingas metodas, padedantis palengvinti kvėpavimo takų obstrukciją. Tačiau procedūros poveikis, ypač, kai yra aktyvus uždegimas, nėra ilgalaikis. Todėl ši intervencija gali būti taikoma kaip papildoma priemonė kartu su kitomis intervencijomis arba kol bus suplanuotas tinkamas tolimesnis gydymas (38,39).

Lazerinė terapija

Prieš pradėdant taikyti dilataciją, stenozėms šalinti buvo naudojami lazeriai, daugiausia anglies dioksido ir neodimio-itrio-aliuminio granato. Neodimio-itrio-aliuminio granato lazeris atlieka audinių garinimą ir koaguliaciją. Jo šiluminė energija yra didesnė nei anglies dioksido lazerio ir gali prasiskverbti iki 10 mm. Anglies dioksido lazeris pasižymi tikslesniais pjovimo gebėjimais (35,40). Pagrindinė ne tokių palankių rezultatų priežastis – audinių išpjovimas lazeriu palieka atvirą žaizdą. Todėl cirkuliariniai pažeidimai, dauguma tokių subglotinės stenozės, gyjant bus linkę vėl susiaurėti, nebent žaizdoms uždengti būtų naudojamos mikroplovėklės. Atvirų žaizdų problemos iš dalies galima išvengti atliekant tik radialinius pjūvius, kurie gali būti veiksmingi mažoms stenozėms, tačiau esant didesnėms stenozėms, būtina atlikti dilataciją (40). Visiška arba beveik visiška kvėpavimo takų obstrukcija be tinkamo distalinio vizualizavimo yra santykinė kontraindikacija dėl galimos kvėpavimo takų perforacijos rizikos. Lazerio spindulio paleidimas, kai neaiški distalinių kvėpavimo takų kryptis, gali sužaloti pagrindines kraujagysles arba stemplę (41). Pateiktame atvejuje lazerinė terapija nebuvo atlikta, nes gydymo įstaigoje tokia praktika GPA gydymui netaikoma.

Vietinė adjuvantinė terapija

Bronchoskopinės procedūros gali būti derinamos su vietine adjuvantine terapija, pavyzdžiui, vietine GKK injekcija arba mitomicino C vietine aplikacija (42). Svarbu atsižvelgti į stenozės etiologiją – žinoma, kad vietinis gydymas GKK yra veiksmingiausias sergant autoimuninėmis ligomis su aktyviu uždegimu (43). Vietinės GKK injekcijos gali būti naudingos sergant GPA, o jų naudojimas gali sumažinti sisteminio gydymo poreikį. GKK slopina uždegimą ir fibroblastų proliferaciją, skatindami kolageno skaidymą, ir taip veikia pagrindinius prasto žaizdų gijimo komponentus (44). Metilprednizolono acetatas gali būti suleidžiamas tiesiogiai į daugelį stenožuotų segmentų arba uždegimo vietų po gleivine, naudojant skleroterapijos injekcinę adatą (31). Atlikti tyrimai parodė, kad GKK injekcijos metodas gali būti veiksmingas GPA sergantiems pacientams su izoliuota subglotine stenoze. Taikant bronchoskopinį gydymą kartu su GKK injekcijomis stebima mažiau recidyvų, lyginant tik su dilatacija, todėl šis metodas gali būti laikomas priimtiniu subglotinės

stenozės gydymo būdu (45,46). Tačiau, nors vietinė GKK injekcija slopina randų formavimąsi, esant subglotinei stenozei ne visada stebimas ilgalaikis poveikis. Aprašyta keletas subglotinės stenozės dilatacijos atvejų, po kurių į pažeidimą buvo suleista ilgo veikimo GKK (pavyzdžiui, metilprednizolono), tačiau daugeliui pacientų prireikė pakartotinių procedūrų (47).

Mitomicinas C gali būti naudojamas randų mažinimui gydant gerybinę kvėpavimo takų stenozę. Įrodytas mitomicino C slopinamasis poveikis moduluojant mediatorius ir baltymus, dalyvaujančius randų susidaryme, mažinant fibroblastų tankį, mažinant žaizdos kontraktūrą ir fibrozę bei gerinant kvėpavimo takų praeinamumą. Jis įprastai dedamas ant vatos tampono, dažniausiai 0,4 mg/ml koncentracijos, ir lokaliai tepamas ant rando vietos du – tris kartus. Dėl mitomicino C naudojimo ir dozės diskutuojama, tyrimuose stebimi tiek teigiami, tiek neigiami rezultatai (31). Taip pat nustatyta, kad po vietinės mitomicino C injekcijos gali atsirasti granuliacijų ir randų, dėl kurių reikalinga audinio rezekcija (33). Aprašyto atvejo analizėje vietinė adjuvantinė terapija netaikyta dėl mažo efektyvumo trachėjos ir bronchų stenozei sergant aktyvia GPA.

Stentavimas

Kvėpavimo takų stentai dažniausiai naudojami esant simptominiam išoriniam kvėpavimo takų suspaudimui su susijusia kvėpavimo takų gleivinės infiltracija arba be jos (48). Stentavimas, nesvarbu, ar tai būtų gerybinė, ar piktybinė liga, turėtų būti taikomas tik tada, kai visos kitos gydymo galimybės yra išbandytos arba yra kontraindikacijų dėl paciento būklės, pavyzdžiui, susijusių gretutinių ligų (49).

Reikšmingo simptomų pagerėjimo galima tikėtis, kai obstrukcija apima trachėją, pagrindinius bronchus ir tarpinį bronchą. Kai kuriais atvejais gali būti stentuojama distaliau esanti obstrukcija siekiant sumažinti dusulį ir pagerinti gyvenimo kokybę. Stentavimas skiltiniuose bronchuose įmanomas ir veiksmingas, tačiau techniškai sudėtingesnis, o rezultatai gali būti trumpalaikiai (50). Taip pat galimas stento implantavimas esant kvėpavimo takų sienelės silpnumui, pavyzdžiui, tracheobronchomaliacijai, kai suyra kvėpavimo takų sienelė. Sprendimas, ar įvesti kvėpavimo takų stentą konkrečiam pacientui priklauso nuo rizikos ir naudos santykio bei klinikos. Privaloma atsižvelgti į keletą veiksnių (51). Manoma, kad centrinių kvėpavimo takų spindis turi būti sumažėjęs iki maždaug 50% normos, kad pacientui galėtų pasireikšti simptomai. Jei trachėjos skersmuo yra 8 mm, jaučiamas dusulys fizinio krūvio metu. Susiaurėjus iki 5 mm ar mažiau, dusulys jaučiamas ir ramybės būsenoje (52). Aprašyto atvejo pacientei buvo reikalingas dešiniojo vidurinio ir kairiojo viršutinio skiltinio bronchų (>50% spindžio stenozė) stentavimas karkaso ir spindžio palaikymui.

Stentai gali būti implantuojami, jei po to, kai obstrukcija buvo gydoma vienu ar keliais bronchoskopiniais metodais, vis dar išlieka didelis (įprastai laikoma daugiau kaip 50%) susiaurėjimas. Esant gerybiniam susirgimams, geriausia būtų vengti bet kokio stento, tačiau

implantavimas turėtų būti svarstomas pacientams, sergantiems medikamentams atsparia GPA, kuriems reikalingos pakartotinės bronchų dilatacijos (48,50). Aptartame atvejuje, nepaisant pakartotinių bronchų balionodilatacijų, dešiniojo vidurinio ir kairiojo viršutinio skiltinio bronchų stenozė išliko. 2005 m. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija rekomendavo nenaudoti metalinių stentų gerybinėms kvėpavimo takų obstrukcijoms (53). Siūloma rinktis silikoninius stentus, nes jie yra lengvai pašalinami, saugūs, gerai toleruojami ir veiksmingi užtikrinant kvėpavimo takų praeinamumą (39). Šie stentai gali būti vamzdiniai, Y konfiguracijos, dengiantys dalį trachėjos ir pagrindinių bronchų. Metaliniai stentai yra vamzdiniai ir juos galima įstatyti rigidiniu bronchoskopu. Metaliniai stentai gali būti visiškai dengti, iš dalies dengti arba nedengti. Ir silikoniniai, ir metaliniai stentai neapsaugo nuo granuliacinio audinio susidarymo, gleivių susikaupimo, kitų komplikacijų ir gali migruoti (35).

Savaime išsiplečiantys metaliniai stentai naudojami tiek gerybinei, tiek piktybinei centrinių kvėpavimo takų obstrukcijai gydyti. Granuliacinio audinio susidarymas dėl nuolatinės trinties, organizmo reakcijos į svetimkūnį ir lokalizuoto spaudimo į gleivinę yra pagrindinė šių stentų komplikacija, ypač gerybinių ligų atveju. Taip pat gali sutrikti mukociliarinis klirensas, atsirasti bakterijų kolonizacija ir blogas burnos kvapas (50). Retrospektyvinio tyrimo apžvalgoje 25,6 % pacientų, sergančių gerybinėmis kvėpavimo takų ligomis, reikėjo pašalinti trachėjoje ir pagrindiniuose bronchuose implantuotus stentus (54). Savaime išsiplečiančių metalinių stentų pašalinimas GPA atveju analizuojamas 2014 m. klinikinio atvejo aprašyme. Prieš 10 metų į kairiojo pagrindinio broncho distalinę dalį vyrui buvo implantuoti trys savaime išsiplečiantys metaliniai stentai. Dėl stentų minėtoje srityje ir susidariusio granuliacinio audinio bei striktūros pacientui pasireiškė pasikartojančios infekcijos ir stenozė, dėl kurios prireikė bronchoskopinių intervencijų. Pacientui buvo lengvai pašalinti du stentai, tačiau likęs stentas buvo įsitvirtinęs bronchų gleivinėje ir jo pašalinimas apėmė papildomas procedūras naudojant silikoninius stentus (55). Nors manoma, kad savaime išsiplečiantys stentai pacientams, sergantiems gerybinėmis kvėpavimo takų ligomis, įvedami visam gyvenimui, literatūroje aprašoma, kad savaime išsiplečiantys stentai pasireiškus komplikacijoms gali būti saugiai ir veiksmingai pašalinti (54,55).

Stentavimo nauda gydant centrinių kvėpavimo takų obstrukciją (apimančią trachėją ir pagrindinius bronchus) yra žinoma ir pagrįsta. Tačiau, fiziologinė skiltinių bronchų stentavimo nauda, kai nesiekama atverti centrinių kvėpavimo takų, nėra iki galo įrodyta. Dauguma tyrimų aprašė savo patirtį gydant gerybines ir piktybines kvėpavimo takų ligas, tačiau daugumai aprašytų pacientų buvo įvesti stentai į centrinius kvėpavimo takus (49,56,57). Nors atveriant skiltinius bronchus pagerinama nedidelė dalis visos plaučių dujų apykaitos, manoma, kad pacientams užtikrinama pasikartojančio plaučių uždegimo, su juo susijusio sergamumo bei galimo mirtingumo prevencija. Viename retrospektyviniame tyrime stebėti 14 pacientų, kuriems buvo stentuoti skiltiniai bronchai

(dešinysis vidurinis, kairysis viršutinis, kairysis apatinis ir liežuvėlinis) metaliniais stentais (*SMART* nitinolio stentas arba *PALMAZ*) dėl kvėpavimo takų stenozės, sukeltos gerybinių ir piktybinių ligų (49). Nitinolis yra itin elastinga biomedžiaga, galinti deformuotis pagal dydį ir formą. Manoma, kad nitinoliniai stentai kelia mažesnę kvėpavimo takų perforacijos riziką, nes išsiplėtę jie nekeičia ilgio ir yra pakankamai lankstūs, kad keistų formą kosint, tačiau pasižymi tvirtumu spaudžiant navikui ar stenozėms (58). Prieš įvedant stentą, visiems pacientams buvo išbandyti kiti stenozės gydymo metodai: mechaninis audinių šalinimas, gydymas neodimio-itrio-aliuminio granato lazeriu ir balioninė dilatacija. Kai stenozė išliko >75%, kvėpavimo takai buvo stentuojami. Iš 10 pacientų, kuriems buvo nustatyta gerybinė stenozės etiologija, devyniems plaučių funkcijos tyrimai ir klinikinė būklė pagerėjo (49). Kitame tyrime aprašoma retrospektyvinė 18 pacientų apžvalga, kuriems buvo atliktas kvėpavimo takų stentavimas balionais plečiamais „*Atrium iCAST*“ stentais dėl gerybinių ir piktybinių kvėpavimo takų ligų. 95% stentų buvo įstatyti į skiltinius bronchus. 14 pacientų nurodė pagerėjusius kvėpavimo takų simptomus, vaizdiniuose tyrimuose stebima teigiama dinamika 15 pacientų (59). Bendras su stentais susijusių komplikacijų dažnis šioje grupėje 23,8% (literatūroje nustatytas dažnis yra apie 15%), tačiau visos buvo grįžtamos, o prireikus stentai buvo lengvai pašalinami ir pacientai nepatyrė jokių ilgalaikių komplikacijų (59,60). Didesnės apimties retrospektyviniame tyrime aprašyti 38 pacientai, kuriems nustatyta gerybinių ir piktybinių kvėpavimo takų ligų sukelta skiltinių bronchų stenozė. Iš viso buvo įvesti 122 „*iCAST*“ stentai. Visiems pacientams pasireiškė simptominis arba radiologiškai stebimas pagerėjimas. Dažniausiai pasitaikančios komplikacijos buvo migracija (10%), granuliacinio audinio susidarymas (5%), netinkamas stento įvedimas (2%), stento iškritimas iš karto po įvedimo (2%), kvėpavimo takų užsikimšimas gleivėmis (1%) (61). Aprašyto atvejo pacientei praėjus mėnesiui po stentų implantacijos buvo atlikta bronchų sanacija ir vietomis stebėtas stento peraugimas granuliaciniu audiniu dešiniajame viduriniame skiltiniame bronche. Kitų komplikacijų 9 mėnesių aprašomame stebėjimo laikotarpyje nebuvo.

Smulkiųjų kvėpavimo takų stentavimas sergant gerybine ir piktybine liga yra saugus ir veiksmingas metodas, gerinantis rezultatus, susijusius su simptomais, radiologiškai stebimu pagerėjimu ir plaučių funkcijos tyrimais. Pagrindinis šių tyrimų apribojimas yra tas, kad išvados pagrįstos retrospektyviais nedidelės pacientų imties duomenimis, todėl būtina atlikti daugiau klinikinių tyrimų, kad būtų galima išsamiau nustatyti pacientus, kuriems stentavimas būtų naudingiausias gydymo metodas (49,59,61).

KLINIKINIS ATVEJIS LITERATŪROJE

1997 m. birželio mėn. į otorinolaringologą kreipėsi 19 metų moteris, kuriai pasireiškė nosies paburkimas, anosmija, galvos skausmas ir kosulys. Atlikti vaizdiniai tyrimai parodė abiejų viršutinių sinusų paburkimą. Nepaisant chirurginės intervencijos ir gydymo antibiotikais, išliko karščiavimas, krito svoris ir didėjo uždegiminių žymenų kiekis (CRP didėjimas nuo 130 iki 393 mg/l). Nors atliktose biopsijose granuloma nebuvo stebima ir ANCA buvo neigiami (ligos eigoje teigiami c-ANCA ir anti-PR3), nustatyta preliminari GPA diagnozė. Pacientė gerai reagavo į gydymą GKK ir T/S, eigoje pridėtas CYC. Po metų jos būklė pablogėjo, kai dėl bronchų obstrukcijos suiro kairioji apatinė plaučių skiltis. Siekiant suvaldyti pasikartojančią kairiojo pagrindinio broncho stenozę, buvo atliktas intervencinis gydymas: rigidinė bronchoskopija, lazerinė abliacija, dilatacija. Nepaisant laikino palengvėjimo, minėti simptomai išliko ir 1998 m. spalio mėn. atliktas kairiojo pagrindinio broncho stentavimas. Skirtas gydymas GKK ir AZA (AZA nutrauktas po 2 m.). 5 metų laikotarpyje pasireiškė pasikartojančios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kurios buvo gydomos trumpais geriamųjų antibiotikų kursais. 2004 m. balandžio mėn. pacientei diagnozuotas kairiosios apatinės skilties plaučių uždegimas. Nustatyta, kad kairiojo pagrindinio broncho stenozė yra didesnė nei 50%. Histologinis tyrimas patvirtino, kad atsinaujino ūminis granuliacinis audinio uždegimas, ir buvo atlikta lazerinė abliacija. 2005 m. lazerinė endobronchinio pažeidimo abliacija buvo atlikta du kartus. Atlikus pakartotinę biopsiją buvo nustatyta stento hiperplazija su granuliaciniu audiniu. Šios pacientės bronchų stenozė buvo sėkmingai gydyta endobronchiniu stentavimu, kuris išlaikė kvėpavimo takų praeinamumą 5 metus (62). Nėra minima, ar stentas buvo pašalintas. Lyginant šį atvejį su aptartu klinikiniu atveju stebima panaši ligos eiga (abi pacientės jaunos moterys, dėl simptomų kreipėsi į otorinolaringologą, didėjo uždegiminiai žymenys, gydymo eigoje pasireiškė pasikartojančios infekcijos) ir pasirinkti gydymo metodai (GKK, CYC, AZA, T/S, atliktos intervencinės procedūros) (**5 priedas**). Galima manyti, kad ir aprašyti pacientei kvėpavimo takų praeinamumas ateityje bus išlaikytas, jei bus užtikrinta infekcijų profilaktika.

STEBĖJIMAS, PROGNOZĖ IR IŠEITYS

Nors pasiekta didelė pažanga gydant GPA, klinikinių simptomų iki gretutinių ligų priežiūra reikalinga visą gyvenimą (63). Gydant GKK ir imunosupresiniais preparatais (CYC, MTX, AZA, RTX) stebimas didesnis nei 80% išgyvenamumas 8-9 metus (7). Pagrindinės mirštamumo priežastys pirmaisiais metais po GPA diagnozės nustatymo yra infekcija ir inkstų nepakankamumas. Ketvirtadaliui pacientų liga atsinaujina per dvejus metus nuo diagnozės nustatymo, o daugiau nei

pusei - per penkerius metus. Teigiamas anti-PR3 ir viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų pažeidimai didina ligos recidyvų tikimybę (63).

Rekomenduojamas dažnas stebėjimas remisijos pradžioje (pavyzdžiui, diagnozės nustatymo metu ir 2, 4, 8, 12, 18 ir 24 savaitę, taip pat atsižvelgiant į GPA klinikinį sunkumą ir gydymo režimą), o per pirmuosius dvejus metus po remisijos - ne rečiau kaip kas 6 mėnesius, o vėliau kasmet 5-10 metų. Konkrečių tyrimų dažnis priklauso nuo organų pažeidimo ir ligos aktyvumo (64). Trumpalaikės komplikacijos (praėjus 6 mėn. po remisijos pradžios) dažniausiai susijusios su GPA: proteinurija, klausos praradimas, periferinė neuropatija. Pagrindinės ilgalaikės komplikacijos yra susijusios su gydymu (dažniausiai GKK): arterinė hipertenzija, osteoporozė, piktybiniai navikai ir cukrinis diabetas (65).

Esant kvėpavimo takų stenozei ir atliekant intervencines procedūras, pavyzdžiui, balioninę dilataciją, reikalingas ilgalaikis stebėjimas ir pakartotinės procedūros (maždaug kas 5 mėn.) (33). Nesant teigiamo gydymo efekto turi būti svarstomos kitos gydymo alternatyvos, pavyzdžiui, stento implantavimas. Po stento įvedimo atliekama kontrolinė krūtinės ląstos RO, kad būtų nustatyta jo vieta (48). Geriausias stebėjimo režimas po stento implantacijos nenustatytas, tačiau dėl galimų komplikacijų reikėtų atlikti kontrolines bronchoskopines procedūras kas 6-12 mėnesių, kad būtų palaikomas ir užtikrinamas stento praeinamumas, o esant indikacijoms – atliktas stento pašalinimas (49). Dauguma komplikacijų pasireiškia per 6 savaites po stento įvedimo, todėl pacientams, kuriems yra didelė komplikacijų rizika, galima atlikti kontrolinę bronchoskopiją 30 dienų po procedūros (48). Nors nėra daug duomenų, literatūroje aprašoma, kad stento implantavimas gali išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą 5-10 metų (55,62).

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Nors GPA gydymas nėra standartizuotas ir priklauso nuo klinikinių situacijų, literatūroje pateikiama keletas praktinių rekomendacijų, kuriomis vadovaujantis galima pasiekti geriausių rezultatų:

- Rekomenduojama, kad gydymą skirtų gydytojų specialistų konsiliumas, kurio sudėtis priklauso nuo GPA pažeistų organų ir ligonio būklės sunkumo (reumatologas, pulmonologas, nefrologas, radiologas, anesteziologas reanimatologas) (16).
- Siūloma taikyti GPA pradinį ir palaikomąjį medikamentinį gydymą pagal atnaujintas EULAR rekomendacijas ANCA asocijuoto vaskulito gydymui (15).

- Pacientams, gydomiems didelėmis imunosupresantų dozėmis, rekomenduojama profilaktika trimetoprimu su sulfametoksazolu (alternatyva – atovakonas) dėl *Pneumocystis jirovecii* ir kitų infekcijų (15,28).
- Taikant bronchoskopines intervencijas svarbu sudaryti gydymo planą ir numatyti būsimų procedūrų poreikį. (31)
- Stento implantavimas turėtų būti taikomas atrinktiems pacientams, kuriems kiti gydymo metodai buvo neveiksmingi (išlieka >50% spindžio stenozė) (48,50). Taip pat atsižvelgiama į paciento būklę, kliniką, kvėpavimo takų obstrukcijos lokalizaciją ir gretutines ligas (51).
- Svarbus ilgalaikis stebėjimas, atliekant kontrolinę bronchoskopiją ar krūtinės ląstos KT, dėl galimų su stentavimu susijusių komplikacijų: stento migracija, granuliacinio audinio susiformavimas, bakterijų kolonizacija ir sutrikęs mukociliarinis klirensas (48,50,61).

IŠVADOS

Granuliozė su poliangijitu yra retas, autoimuninės kilmės, nekrotizuojantis, granuliozinis smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas. Ligos eigoje pasireiškęs trachėjos ir bronchų pažeidimas gali sukelti viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją, sunkias funkcines ir gyvybei pavojingas komplikacijas. Šiuo metu nėra standartizuotų kvėpavimo takų stenozės gydymo metodų. Šiame baigiamajame darbe pateiktas pacientės klinikinis atvejis ir analizuota literatūra parodo, jog teisingai pasirinkti gydymo metodai, tinkamas stebėjimas ir kontrolinės procedūros bei praktinių rekomendacijų laikymasis padeda sumažinti uždegimą, ligos simptomus ir išvengti negrįžtamų granuliozės su poliangijitu komplikacijų.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pagnoux C. Granulomatosis with Polyangiitis. In: Sinico RA, Guillevin L, editors. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2024 Mar 22]. p. 97–129. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02239-6_7
2. Dhalkari CD, Patil SC, Indurkar MS. Strawberry gingivitis – First sign of Wegener’s granulomatosis. J Oral Maxillofac Pathol [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Mar 22];24(1):172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508469/>
3. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoy J, Valdés L. Pulmonary vasculitis. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Sep [cited 2024 Apr 25];10(9). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/24266>
4. Martinez Del Pero M, Rasmussen N, Chaudhry A, Jani P, Jayne D. Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s). Eur Arch

- Otorhinolaryngol [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Apr 1];270(1):345–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2110-8>
5. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Mar 28];44(10):1458–67. Available from: <https://www.jrheum.org/content/44/10/1458>
 6. Guzman-Soto MI, Kimura Y, Romero-Sanchez G, Cienfuegos-Alvear JA, Candanedo-Gonzalez F, Kimura-Sandoval Y, et al. From Head to Toe: Granulomatosis with Polyangiitis. *RadioGraphics* [Internet]. 2021 Nov [cited 2024 Feb 9];41(7):1973–91. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2021210132>
 7. Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 9];41(12):2069–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05011-1>
 8. Witko-Sarsat V, Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A proteinase-3 driven disease? *Joint Bone Spine* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Mar 22];85(2):185–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495524/>
 9. Walton EW. Giant-cell Granuloma of the Respiratory Tract (Wegener’s Granulomatosis). *Br Med J* [Internet]. 1958 Aug 2 [cited 2024 Mar 30];2(5091):265–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2026251/>
 10. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al. Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Mar 30];51(2):339–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601189/>
 11. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Mar 23];45(4):483–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323883/>
 12. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial Stenoses in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener’s): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Aug [cited 2024 Mar 12];94(32):e1088. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26266344/>
 13. Terrier B, Dechartres A, Girard C, Jouneau S, Kahn JE, Dhote R, et al. Granulomatosis with polyangiitis: endoscopic management of tracheobronchial stenosis: results from a multicentre experience. *Rheumatology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Feb 13];54(10):1852–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev129>
 14. Odler B, Windpessl M, Eller K, Säemann MD, Lhotta K, Neumann I, et al. Diagnose und Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis – 2023: Konsens-Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaften für Nephrologie (ÖGN) & Rheumatologie (ÖGR). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Feb 9];135(5):656–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02262-9>
 15. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Jan [cited 2024 Feb 9];83(1):30–47. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard-2022-223764>

16. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Aleksonienė R, Baranauskaitė A, et al. 19. Plaučių vaskulitas. In: Danila E, editor. Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos [Internet]. 2nd ed. Vaistų žinios; 2020. p. 239–61. Available from: https://www.chest.lt/uploads/leidiniai/docs/3079_2f415051ec42da373da19c0a4df3d43f.pdf
17. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 8];73(8):1366–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235894/>
18. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jul 15 [cited 2024 Mar 11];363(3):221–32. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
19. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Dec 25 [cited 2024 Mar 18];359(26):2790–803. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>
20. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Apr 22];75(9):1583–94. Available from: <https://ard.bmj.com/content/75/9/1583>
21. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2024 Mar 8];382(7):622–31. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>
22. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2024 Mar 10];384(7):599–609. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>
23. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 Mar 18];12(10):1680. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842398/>
24. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Mar 18];82(7):937–44. Available from: <https://ard.bmj.com/content/82/7/937>
25. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2024 Mar 18];304(21):2381–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1658>
26. Van Der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MAM, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Mar 18];69(11):1913–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.124958>
27. Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 May [cited 2024 Mar 18];77(5):631–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459427/>

28. Jinno S, Akashi K, Onishi A, Nose Y, Yamashita M, Saegusa J. Comparative effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole versus atovaquone for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases receiving prolonged high-dose glucocorticoids. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Mar 18];42(8):1403–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04945-w>
29. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Assen S van, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Mar 18];79(1):39–52. Available from: <https://ard.bmj.com/content/79/1/39>
30. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Mar 12];33(4):755–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037115/>
31. Sethi S, Thiruchelvam N, Highland KB. Airway Involvement in Granulomatosis with Polyangiitis. In: Mehta AC, Jain P, Gildea TR, editors. *Diseases of the Central Airways: A Clinical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2024 Mar 12]. p. 107–31. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29830-6_4
32. Holden VK, Channick CL. Management of benign central airway obstruction. *AME Med J* [Internet]. 2018 Jul 19 [cited 2024 Apr 1];3(0). Available from: <https://amj.amegroups.org/article/view/4552>
33. Martinez Del Pero M, Jayne D, Chaudhry A, Sivasothy P, Jani P. Long-term Outcome of Airway Stenosis in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener Granulomatosis): An Observational Study. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Apr 3];140(11):1038–44. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.2430>
34. Costantino CL, Niles JL, Wright CD, Mathisen DJ, Muniappan A. Subglottic Stenosis in Granulomatosis With Polyangiitis: The Role of Laryngotracheal Resection. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2018 Jan [cited 2024 Mar 30];105(1):249–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100647/>
35. Puchalski J, Musani AI. Tracheobronchial Stenosis: Causes and Advances in Management. *Clin Chest Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Mar 30];34(3):557–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993823/>
36. Liang W, Hu P, Guo W, Su Z, Li J, Li S. Appropriate treatment sessions of flexible bronchoscopic balloon dilation for patients with nonmalignant central airway stenosis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Apr 3];13:1753466619831966. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753466619831966>
37. Shitrit D, Kuchuk M, Zismanov V, Rahman NA, Amital A, Kramer MR. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Mar 30];38(2):198–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153661/>
38. Kovitz KL. Balloon Dilation Techniques. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cited 2024 Apr 3]. p. 387–90. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4292-9_38
39. Díaz-Jiménez JP, López Lisboa R. Benign Airways Stenosis. In: Díaz-Jiménez JP, Rodríguez AN, editors. *Interventions in Pulmonary Medicine* [Internet]. Cham: Springer International

- Publishing; 2023 [cited 2024 Apr 3]. p. 227–56. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-22610-6_15
40. Rasmussen N. L24. Local treatments of subglottic and tracheal stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Presse Médicale* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2024 Mar 11];42(4, Part 2):571–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453503/>
 41. Khemasuwan D, Mehta AC, Wang KP. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Dec [cited 2024 Apr 13];7(Suppl 4). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/6163>
 42. Tajarerntmuang P, Limsukon A, Liwsrisakun C, Wannasopha Y. Severe bilateral bronchial stenosis with acute respiratory failure from granulomatosis with polyangiitis. *Respirol Case Rep* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 3];4(6):e00189. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rcr2.189>
 43. Ravikumar N, Ho E, Wagh A, Murgu S. The role of bronchoscopy in the multidisciplinary approach to benign tracheal stenosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2024 Apr 14];15(7). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/76391>
 44. Woliansky J, Phylant D, Paddle P. Systemic safety of serial intralesional steroid injection for subglottic stenosis. *The Laryngoscope* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 12];129(7):1634–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.27673>
 45. Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Clinical Manifestations and Treatment of Idiopathic and Wegener Granulomatosis–Associated Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Apr 14];139(1):76–81. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1135>
 46. Gelbard A, Anderson C, Berry LD, Amin MR, Benninger MS, Blumin JH, et al. Comparative Treatment Outcomes for Patients With Idiopathic Subglottic Stenosis. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 14];146(1):20–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.3022>
 47. Bugalho A. Management of Subglottic Stenosis and Subglottic Stenosis in Systemic Disease. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cited 2024 Apr 14]. p. 409–20. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4292-9_40
 48. Freitas C, Stoy S, Murgu SD. Endobronchial Prostheses. In: Díaz-Jiménez JP, Rodríguez AN, editors. *Interventions in Pulmonary Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2024 Mar 12]. p. 257–89. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-22610-6_16
 49. Fruchter O, Abed El Raouf B, Rosengarten D, Kramer MR. Long-term Outcome of Short Metallic Stents for Lobar Airway Stenosis. *J Bronchol Interv Pulmonol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2024 Apr 1];24(3):211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696967/>
 50. Guibert N, Saka H, Dutau H. Airway stenting: Technological advancements and its role in interventional pulmonology. *Respirology* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 12];25(9):953–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.13801>

51. Sabath BF, Casal RF. Airway stenting for central airway obstruction: a review. *Mediastinum* [Internet]. 2023 Jun 25 [cited 2024 Mar 30];7(0). Available from: <https://med.amegroups.org/article/view/7646>
52. Michaud G. Malignant Central Airway Obstruction. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [cited 2024 Mar 30]. p. 259–68. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4292-9_25
53. Al-Ayoubi AM, Bhora FY. Current Readings: The Role of Stenting in Tracheobronchial Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2024 Apr 15];26(1):71–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043067914000100>
54. Noppen M, Stratakos G, D’Haese J, Meysman M, Vinken W. Removal of Covered Self-Expandable Metallic Airway Stents in Benign Disorders: Indications, Technique, and Outcomes. *Chest* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2024 Apr 15];127(2):482–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215325848>
55. Khemasuwan D, Gildea TR, Machuzak MS. Complex Metallic Stent Removal: Decade After Deployment. *J Bronchol Interv Pulmonol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2024 Apr 15];21(4):358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25321459/>
56. Dooms C, De Keukeleire T, Janssens A, Carron K. Performance of Fully Covered Self-Expanding Metallic Stents in Benign Airway Strictures. *Respiration* [Internet]. 2009 Feb 18 [cited 2024 Apr 15];77(4):420–6. Available from: <https://doi.org/10.1159/000203364>
57. Thornton RH, Gordon RL, Kerlan RK, LaBerge JM, Wilson MW, Wolanske KA, et al. Outcomes of Tracheobronchial Stent Placement for Benign Disease. *Radiology* [Internet]. 2006 Jul [cited 2024 Apr 15];240(1):273–82. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2401042169>
58. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2024 Apr 15];169(12):1278–97. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200210-1181SO>
59. Majid A, Kheir F, Chung J, Alape D, Husta B, Oh S, et al. Covered Balloon-Expanding Stents in Airway Stenosis. *J Bronchol Interv Pulmonol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2024 Apr 15];24(2):174–7. Available from: <https://journals.lww.com/01436970-201704000-00018>
60. Casal RF. Update in airway stents. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Apr 15];16(4):321. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531080/>
61. Sethi S, Gildea TR, Almeida FA, Cicensia JC, Machuzak MS. Clinical Success Stenting Distal Bronchi for “Lobar Salvage” in Bronchial Stenosis. *J Bronchol Interv Pulmonol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2024 Mar 11];25(1):9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915141/>
62. Tiernan J, Shah C, McGuigan J, Elborn J. Successful Stenting in Endobronchial Wegener’s Granulomatosis. *Ulster Med J* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Feb 13];75(2):155–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891752/>
63. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2024 Apr 28];6(1):71. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0204-y>
64. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice.

Rheumatology [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Mar 23];62(5):1787–803. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>

65. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann Rheum Dis [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Apr 27];74(1):177–84. Available from: <https://ard.bmj.com/content/74/1/177>

PRIEDAI

1 priedas. *Leidimas paciento duomenų naudojimui.*

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2024-03-08 Nr. SR- 1578
| 2024-02-21 Nr. GR-1718

guoda.jemeljanovaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Guoda Jemeljanovaitė** rengdama mokslinį darbą „Granuliozė su poliangijitu. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė E. Bagurskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaite

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

2 priedas. Klinikinio atvejo santrauka.

Laikas	Simptomai ir infekcijos	Vaizdiniai tyrimai	Granuliozozės su poliangijitu gydymas
2021 m. Gegužė	Karščiavimas, kosulys, krūtinės ir nugaros skausmas, klausos susilpnėjimas, bendras silpnumas.	Krūtinės ląstos RO: kairiojo plaučio viršutinės srities infiltraciniai pakitimai. FBS: balso klosčių, trachėjos ir abiejų pagrindinių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas. Krūtinės ląstos KT: kairiajame plautyje židininė infiltracija, susiliejęs židiniai, pavieniai židiniai dešiniajame plautyje, tarpuplaučio, plaučių šaknų vidutinė limfadenopatija.	Metilprednizolono pulsterapija 3 d., tęsiant metilprednizolono 32 mg/d. T/S 960 mg 2k./sav.
2021 m. Birželis	Kosulys, klausos susilpnėjimas, abiejų akių paraudimas, epizodiniai sąnarių skausmai.	Teigiama dinamika krūtinės ląstos RO: židinių plaučiuose nestebima, paryškėjęs piešinys dešiniojo plaučio apatinėje skiltyje	AZA 50 mg 2 k./d. Metilprednizolono 28 mg/d., po 2 sav. 16 mg/d. T/S 960 mg 2k./sav.
2022 m. Sausis	Kosulys, dusulys, klausos susilpnėjimas, krūtinės ir nugaros skausmas.	Teigiama dinamika krūtinės ląstos KT: kairiojo plaučio viršutinėje ir apatinėje skiltyse buvusių susiliejančių židinių nematyti.	AZA 50 mg 2 k./d. Metilprednizolono 10 mg/d.
2022 m. Vasaris	Dusulys, kosulys.	Neigiama dinamika krūtinės ląstos KT: abipus plaučiuose pakitimai bei du plaučių židiniai. FBS: abiejų pagrindinių bronchų gleivinės difuzinis išopėjimas, kairiojo pagrindinio (<5mm) ir dešiniojo tarpinio bronchų (~60%) stenozė.	Metilprednizolono pulsterapija 3 d., tęsiant metilprednizolono 16 mg/d.
2022 m. Kovas	Dusulys, stridoras, infekcijos požymiai.	Rigidinė bronchoskopija: poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse gleivinė yra grublėta, vietomis išopėjusi. Patologiškai pakitusi trachėjos bifurkacinė sritis. Kairysis pagrindinis ir dešinysis tarpinis (3-4mm), dešinysis pagrindinis (6-7mm) bronchai stenozuoti.	Metilprednizolono 32 mg/d. Išgydžius infekcijas - CYC. Metilprednizolono 16 mg/d. T/S 960 mg 2k./sav.
	Nustatyta: <i>Covid-19</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> .		Bužuojant rekanalizuoti bronchai: kairiojo plaučio pagrindinis, viršutinis apatinis skiltiniai, dešiniojo plaučio tarpinis, apatinis skiltiniai.
2022 m. Gegužė, Birželis, Liepa, Rugsėjis	Dusulys fizinio krūvio metu, kosulys.	Teigiama dinamika krūtinės ląstos RO: kairiojo plaučio apatinėje skiltyje paryškėjęs deformuotas intersticinis audinys, dešiniojo plaučio apatinėje skiltyje infiltraciniai pakitimai sumažėjusio intensyvumo, labiau išryškėjęs sustorėjęs intersticinis audinys. Dešinėje pusėje du priesieniniai šešėliai.	CYC 4 dozės, Metilprednizolono 16 mg/d., T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.
	Nustatyta: <i>Aspergillus fumigatus</i> .		
2022 m. Rugsėjis	Dusulys fizinio krūvio metu, kosulys.	Mišri dinamika krūtinės ląstos KT: sumažėję granuliaciniai pakitimai plaučiuose, ženkliai prasiplėtę subsegmentinių bronchų spindžiai, juose padaugėjo skysto turinio, atsirado matinio stiklo ir pumpuruoto medžio šakelės tipo židinių. Diagnozuotos bronhektazės. FBS: Dešiniojo viršutinio skiltinio segmentinių bronchų spindžiai parandėję, siauri. Vidurinis skiltinis (~3mm), kairysis viršutinis ir apatinis skiltiniai bronchai stenozuoti, segmentinių bronchų spindžiai labai siauri.	CYC nutrauktas, Metilprednizolono 16 mg/d., T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.
2022 m. Spalis	Dusulys fizinio krūvio metu.	Rigidinė bronchoskopija: vidurinio skiltinio broncho spindžio (~2mm) stenozė, neigiama	Metilprednizolono 16 mg/d., T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.

		dinamika. Kiti bronchai be ženklios dinamikos.	Dešiniojo vidurinio skiltinio, kairiojo viršutinio skiltinio ir kairiojo B6 segmentinio bronchų balionodilatacija. Bronchų sanacija.
2023 m. Sausis	Kosulys, gausus skrepliavimas žaliais skrepliais, švokštimas krūtinėje, dusulys fizinio krūvio metu, epizodinis karščiavimas, artralgijos.	Rigidinė bronchoskopija ir selektyvi bronchografija: poklostinėje gerklų ir trachėjos proksimalinėje srityse randinė stenoze. Deformacija su išopėjimu trachėjos bifurkacinėje srityje. Kairiojo ir dešiniojo pagrindinių (7-8mm), dešiniojo tarpinio (6-7mm), vidurinio skiltinio (2-3mm), kairiojo liežuvėlinio (1-2mm) bronchų, kairiojo viršutinio skiltinio (3-4mm) broncho ir jo viršutinės šaka (1-2mm) stenuoti.	AZA 50 mg/d. Metilprednizolono 12 mg/d. Hidroksichlorokvino sulfato 200 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav. Kairysis plaučio viršutinis skiltinis bronchas, jo viršutinė šaka ir liežuvėlinis, dešinysis tarpinis bei vidurinis skiltinis bronchai išplėsti balionėliu. Bronchų sanacija.
2023 m. Vasaris	Dusulys minimalaus fizinio krūvio metu ir naktimis, kosulys, epizodinis karščiavimas, artralgijos.	Krūtinės ląstos RO: ryškūs infiltratai dešiniojo plaučio vidurinėje ir apatinėje skiltyse, padidėjusios apimties infiltracija kairiojo plaučio trečiame segmente. Plati dešinioji šaknis, įtariama limfadenopatija. Rigidinė bronchoskopija ir selektyvi bronchografija: Stenuoti dešinysis vidurinis skiltinis (1-2mm), kairysis liežuvėlinis bronchai (1-2mm), kairysis viršutinis skiltinis bronchas (2-3mm) ir jo viršutinė šaka (1-2mm), skiltinio broncho viršutinė šaka.	AZA 50 mg/d. Metilprednizolono 12 mg/d. Hidroksichlorokvino sulfato 200 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav. Kairiojo plaučio viršutinis skiltinis bronchas, jo viršutinė šaka, liežuvėlinis bei dešinysis vidurinis skiltinis bronchai išplėsti balionėliu. Bronchų sanacija.
2023 m. Balandis	Kosulys su kraujo priemaiša, skrepliavimas, dusulys minimalaus fizinio krūvio metu ir naktimis, karščiavimas, artralgijos, nugaros skausmas.	Krūtinės ląstos KT: abiejų plaučių bronhektazės, infiltracijos/konsolidacijos židiniai abiejuose plaučiuose. Rigidinė bronchoskopija ir selektyvi bronchografija: kairysis ir dešinysis pagrindiniai (7-8mm), dešinysis tarpinis (7-8mm), vidurinis skiltinis (1-2mm), kairysis ir dešinysis viršutiniai skiltiniai (5-6mm), kairysis liežuvėlinis bronchai (1-2mm) yra stenuoti. Kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka visiškai užrandėjusi.	AZA 50 mg/d. Metilprednizolono 12 mg/d. Hidroksichlorokvino sulfato 200 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.
	Nustatyta: <i>Candida</i> .		Kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinės šakos randinis audinys perpaunamas elektrokauteriu. Kairiojo plaučio viršutinio skiltinio skiltinio broncho šaka, B6 ir B8 segmentiniai bronchai, dešinysis viršutinis ir vidurinis skiltiniai bronchai, B4 ir B6 segmentiniai bronchai išplėsti balionėliu. Bronchų sanacija. Į vidurinį skiltinį bronchą implantuotas stentas.
2023 m. Birželis	Kosulys, pūlingas skrepliavimas, artralgijos.	Krūtinės ląstos RO: sumažėjęs kairiojo plaučio viršutinės skilties ir bazaliai, dešiniojo plaučio apatinės skilties infiltratų intensyvumas. Rigidinė bronchoskopija ir selektyvi bronchografija: kairysis ir dešinysis pagrindiniai (7-8mm), dešinysis tarpinis (6-7mm), vidurinis skiltinis (2-3mm), kairysis viršutinis skiltinis (3-4mm), kairysis liežuvėlinis bronchai ir kairiojo viršutinio skiltinio broncho viršutinė šaka bei B1-2, B3, B4 ir B5 segmentiniai bronchai (1-2mm) yra stenuoti.	AZA 50 mg/d. Metilprednizolono 12 mg/d. Hidroksichlorokvino sulfato 200 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.
	Nustatyta: <i>Moraxella catarrhalis</i> .		Kairiojo plaučio viršutinis skiltinis, liežuvėlinis bronchai bei viršutinė viršutinio skiltinio broncho šaka (kartu su B1-2, B2 segmentiniais bronchais) išplėsti balionėliu. Bronchų sanacija. Į kairiojo viršutinio skiltinio broncho spindį implantuotas stentas.

2023 m. Liepa	Švokštimas, kosulys, dusulys minimalaus fizinio krūvio metu, artralgijos	Krūtinės ląstos KT: konsolidacijos abiejuose plaučiuose, dalis sumažėjusios apimties, dalis naujos. Ertmė kairiojo plaučio S1/2 skiltyje, netolygios bronchektazės plaučiuose. Dalyje bronchų yra turinio, sustorėjusi pleura dešinėje palei apatinę skiltį. Rigidinė bronchoskopija: balso plyšio plotas sumažėjęs maždaug 50%, poklostinėje gerklų ir trachėjos srityje stebimas atsinaujinęs granuliozinis procesas, spindis susiaurėjęs iki 50%. Kairysis ir dešinysis pagrindiniai (7-8mm), dešinysis tarpinis (6-7mm) bronchai stenozuoti. Kairiojo viršutinio ir apatinio skiltinių bronchų spindžiai apie 5 mm, abi viršutinio skiltinio broncho šakos yra maždaug 3-4 mm. Dešiniajame viduriniame skiltiniame broncho stentas vietomis peraugęs granuliaciniu audiniu.	Keturių RTX 700 mg infuzijos kas savaitę. Metilprednizolono 12 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav. Atliekamas gerklų ir trachėjos spindžio bužavimas. Atliktos trys pakartotinės sanacinės bronchoskopijos.
2023 m. Spalis	Sumažėjęs kosulys, skrepliavimas. Dusulys didesnio fizinio krūvio metu.	Krūtinės ląstos RO: dešiniojo vidurinės skilties broncho ir kairiojo viršutinės skilties broncho stentų padėtis nepakitusi. Fibroziniai pakitimai, pleurinės sąaugos, limfadenopatija. Išplėstinis plaučių funkcijos tyrimas: sunki bronchų obstrukcija, lengvas dujų difuzijos sutrikimas, oro spąstai.	Metilprednizolono 12 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav.
2024 m. Kovas	Sumažėjęs kosulys, skrepliavimas. Dusulys didesnio fizinio krūvio metu.	Atliktos krūtinės ląstos RO rezultatai lyginami su 2023 m. spalio mėn. tyrimu. Dinamikoje išryškėjo dešiniojo plaučio infiltraciniai pakitimai šalia perikardo. Dešinėsios vidurinės skilties broncho ir kairiojo viršutinės skilties broncho stentų padėtis nėra pakitusi. Fibroziniai pakitimai, pleurinės sąaugos, limfadenopatijos požymiai stebimi be dinamikos.	Palaikomoji RTX dozė vasarį. Metilprednizolono 12 mg/d. T/S 960 mg 2k./d. 2k./sav. Spiolto inhaliacijos 2,5/2,5 mcg/d.

Santrumpos: AZA – azatioprinas, CYC – ciklofosfamidai, FBS – fibrobronchoskopija, KT – kompiuterinė tomografija, RO – rentgenografija, RTX – rituksimabas, T/S – trimetoprimas su sulfametoksazolu.

3 priedas. Gliukokortikoidų dozės mažinimas granuliozės su poliangijitu gydymo eigoje (15).

Savaitė	Paciento svoris		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
Prednizono ekvivalentas mg per parą (sumažinta dozė)			
0	pulsterapija	pulsterapija	pulsterapija
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-19	5	5	7,5
19-52	5	5	5
>52	Vietinė praktika		

4 priedas. Granuliozės su poliangijitu medikamentinio gydymo rekomendacijų palyginimas.

	EULAR ANCA asocijuoto vaskulito gydymo rekomendacijos (2024 m.) (15)	ACR/VF ANCA asocijuoto vaskulito gydymo rekomendacijos (2021 m.) (17)	Intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos (2020 m.) (16)
GKK naudojimas	Tikslinė prednizono dozė 7,5-10 mg/d. po 3 mėn. gydymo.	Sumažintos GKK dozės.	Tikslinė prednizono dozė 7,5-10 mg/d. po 3 mėn. gydymo.
Remisijos indukcija	GKK + RTX arba CYC sunkios ligos atveju. GKK+RTX, MTX arba MMF nesunkios ligos atveju.	Didelė dozė arba pulsterapija GKK + RTX arba CYC sunkios ligos atveju. GKK+MTX, RTX, AZA arba MMF nesunkios ligos atveju.	GKK + CYC arba RTX sunkios ligos atveju. GKK + MTX, AZA arba CYC nesunkios ligos atveju.
Remisijos palaikymas	Maža dozė GKK+RTX, AZA arba MTX. Tęsiama 24-48 mėn. po to, kai pasiekama remisija.	RTX, MTX, AZA arba MMF. Gydymo GKK ir ne GKK trukmė atsižvelgiama į pacientų klinikinę būklę, pageidavimus	Maža dozė GKK+AZA, MTX arba RTX Tęsiama mažiausiai 18 - 24 mėn. po to, kai pasiekama remisija. Gydymą galima nutraukti, jei ligos recidyvas neįvyksta 5 m.

Santrumpos: ACR/VF – Amerikos reumatologijos koledžo/Vaskulito fondas, ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, AZA – azatioprinas, CYC – ciklofosfamidai, EULAR – Europos reumatologų asociacijų aljansas, GKK – gliukokortikoidai, MMF – mikofenolato mofetilis, MTX – metotreksatas, RTX – rituksimabas.

5 priedas. Aprašyto klinikinio atvejo ir literatūroje aprašyto klinikinio atvejo palyginimas.

Simptomai, ligos eiga ir gydymas.	Analizuotas klinikinis atvejis (moteris, 26 m.)	Aprašytas klinikinis atvejis literatūroje (moteris, 19 m.) (62)
Ligos pradžia	Kosulys, skausmas krūtinėje plintantis į nugarą, klausos susilpnėjimas ir karščiavimas.	Nosies paburkimas, anosmija, galvos skausmas, kosulys, svorio kritimas ir karščiavimas.
Tyrimų rezultatai ligos pradžioje	CRB didėjimas nuo 90 iki 207 mg/l	CRB didėjimas nuo 130 iki 393 mg/l
	Teigiami c-ANCA, anti-PR3	Ligos pradžioje neigiami ANCA, eigoje teigiami c-ANCA, anti-PR3.
	Stebimi granuliozinio vaskulito požymiai nosies ir bronchų gleivinės biopsijoje.	Atliktose biopsijose granuliozės nestebima.
Nustatytos kvėpavimo takų infekcijos ligos eigoje	Abipusė pneumonija, kandidozė, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> .	Viršutinės kvėpavimo takų infekcijos, kairiosios apatinės skilties plaučių uždegimas.
Medikamentinis gydymas iki stentavimo	GKK+AZA GKK+CYC+T/S GKK+AZA+Hidroksichlorokvino sulfatas+T/S	GKK+T/S GKK+CYC+T/S
Medikamentinis gydymas po stentavimo	RTX+GKK+T/S	GKK+AZA
Intervencinės procedūros	Bronchų, trachėjos, gerklų spindžio bužavimas, rigidinė bronchoskopija, bronchų dilatacija, bronchų sanacija,	Intervencinis gydymas: rigidinė bronchoskopija, lazerinė abliacija, bronchų dilatacija.
Stento implantavimo vieta	Kairysis viršutinis skiltinis ir dešinysis vidurinis skiltinis bronchai.	Kairysis pagrindinis bronchas.
Kvėpavimo takų praeinamumas po stentavimo	Aprašomame laikotarpyje išlieka 9 mėnesius be komplikacijų.	Išliko 5 metus.

Santrumpos: ACR/VF – Amerikos reumatologijos koledžo/Vaskulito fondas, ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, anti-PR3 – antikūnai prieš serino proteinazę 3, AZA – azatioprinas, c-ANCA - citoplazminiai antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus, CYC – ciklofosfamidai, CRB – C-reaktyvusis baltymas, GKK – gliukokortikoidai, RTX – rituksimabas, T/S – trimetoprimas su sulfametoksazolu.